

Неoadъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря

О.Б. Карякин¹, Н.В. Воробьев², И.Н. Заборский¹, А.Г. Мурадян², К.Н. Сафиуллин¹, И.А. Тараки²,
Г.А. Демяшкин¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Московский 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: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Введение. Рак мочевого пузыря занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований в мире. Скрытые метастазы к моменту постановки диагноза являются основной причиной того, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет плохой прогноз. Даже после радикальной цистэктомии мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря в основном прогрессирует в течение 2 лет с частотой рецидива более 50 %. При II–IV стадиях заболевания показано лекарственное лечение до радикальной цистэктомии. Основная цель неoadъювантной химиотерапии – воздействие на микрометастазы, которые могут быть к началу развития заболевания. Реакция на проводимую химиотерапию может служить прогностическим фактором отдаленной выживаемости.

Цель исследования – повышение эффективности лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование был включен 231 больной РМП. Основной контингент составили мужчины старше 60 лет с местно-распространенными опухолями стадии T2–T4, без регионарных и отдаленных метастазов (NOM0). Лекарственную терапию проводили в неoadъювантном режиме до оперативного лечения. Использовали стандартные схемы: цисплатин + гемцитабин и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). После 4 курсов неoadъювантной химиотерапии оценивали результаты. При полной нормализации состояния больного решался вопрос о проведении хирургического лечения – радикальной цистэктомии с одним из видов деривации мочи.

Результаты и заключение. Срок наблюдения за больными после лечения составил 62 мес. У больных, которым была проведена неoadъювантная химиотерапия, медиана общей выживаемости составила 44,9 мес, у пациентов без неoadъювантного лечения – 36,8 мес. В группе неoadъювантной химиотерапии по сравнению с группой без нее показатели безрецидивной выживаемости улучшились с 32,5 до 39,8 мес ($p = 0,08$). Общая выживаемость после неoadъювантной химиотерапии увеличилась на 8,1 мес ($p = 0,09$).

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, неoadъювантная химиотерапия, радикальная цистэктомия, выживаемость

Для цитирования: Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н. и др. Неoadъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(3):92–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98

Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer

O.B. Karyakin¹, N.V. Vorobyov², I.N. Zaborskiy¹, A.G. Muradyan², K.N. Safiullin¹, I.A. Taraki², G.A. Demyashkin¹,
S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Oleg Borisovich Karyakin karyakin@mrrc.obninsk.ru

Background. Bladder cancer is the ninth most common malignant neoplasm worldwide. Hidden metastases at the time of diagnosis are the main reason muscle-invasive bladder cancer has poor prognosis. Even after radical cystectomy, muscle-invasive bladder cancer mostly progresses within 2 years with a recurrence rate of over 50 %. At stages II–IV of the disease, drug treatment is indicated before radical cystectomy. The main goal of neoadjuvant chemotherapy is to affect micrometastases, which may be present at the beginning of disease development. The response to ongoing chemotherapy can serve as a predictor of long-term survival.

Aim. To increase effectiveness of bladder cancer treatment.

Materials and methods. A total of 231 patients with bladder cancer were included in the study. The main contingent consisted of men over 60 years old with locally advanced tumors at stage T2–T4. Drug therapy was carried out in neoadjuvant mode before surgical treatment. Standard regimens were used: cisplatin + gemcitabine and MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin). After four courses of neoadjuvant chemotherapy, the results were evaluated. With complete normalization of a patient's condition, the issue of surgical treatment – radical cystectomy with one of the types of urinary diversion – was decided.

Results and conclusion. The follow-up period for patients after treatment was 62 months. In patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, the median overall survival was 44.9 months, in patients without neoadjuvant treatment – 36.8 months with improvement in recurrence-free survival from 32.5 to 39.8 months ($p = 0.08$). Overall survival after neoadjuvant chemotherapy improved by 8.1 months ($p = 0.09$).

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy, survival

For citation: Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborskiy I.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):92–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98

Введение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) – агрессивное злокачественное новообразование со склонностью к раннему метастазированию.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 9-е – у пациентов обоих полов. В 2020 г. в мире было зарегистрировано более 550 тыс. новых случаев РМП, в России – 14 622 случая. Показатель заболеваемости РМП у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин. Доля больных МИРМП стадии T2–T4 составляет 44,6 %. Пятилетняя выживаемость больных РМП варьирует от 97 % (I стадия) до 22 % (IV стадия) [1, 2].

Скрытые метастазы на момент постановки диагноза являются основной причиной неблагоприятного прогноза МИРМП. Даже после радикальной цистэктомии (РЦЭ) у большинства пациентов наблюдается прогрессирование заболевания в течение 2 лет с частотой рецидива более 50 % [3].

Основным методом лечения МИРМП является РЦЭ. Рецидив заболевания после хирургического вмешательства выявляют у 5–15 % больных, прогрессирование заболевания – у 20–50 % [4]. Применение платиносодержащих схем химиотерапии с последующим проведением РЦЭ считается предпочтительным методом лечения МИРМП. Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) все больше используется в специализированных учреждениях [5]. Важным условием ее проведения являются статус коморбидности и сохранная функция почек, при этом у 40–50 % пациентов невозможно проведение химиотерапии [6].

В настоящее время не определен наиболее оптимальный режим НАПХТ. Необходима оценка отдаленных результатов исследований по сравнению различных схем химиотерапии.

Цель исследования – повышение эффективности лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

В исследование всего был включен 231 больной, которому проводили лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиалах НМИЦ радиологии. Приведенные данные носят ретроспективный характер.

В отборе больных для оценки полученных данных использовали одинаковые критерии включения и исключения. Соотношение мужчин и женщин составило 4,9:1 (192 (83,1 %) мужчины, 39 (16,9 %) женщин). Средний возраст больных составил 62,5 года (мужчин – 62,1 года, женщин – 63,7 года), следовательно, преобладали мужчины старше 60 лет.

По данным обследования сопутствующие заболевания выявлены у 66 % пациентов. Чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, хронические заболевания почек и др. У 35 % больных было нарушение функции почек различной степени выраженности (чрескожная пункционная нефростомия проводилась при обструкции верхних мочевыводящих путей).

Объем обследования для оценки распространенности опухолевого процесса включал проведение магнитно-резонансной томографии или компьютерной

Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия неoadъювантной полихимиотерапии
 Patient distribution depending on the administration of neoadjuvant polychemotherapy

Характеристика Characteristic	Неoadъювантное лечение (n = 86) Neoadjuvant treatment (n = 86)	Без неoadъювантного лечения (n = 145) Without neoadjuvant treatment (n = 145)	Всего (n = 231) Total (n = 231)
Средний возраст, лет Mean age, years	62,0	63,8	62,5
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	68 (79,0)	124 (85,5)	192 (83,1)
женский female	18 (21,0)	21 (14,5)	39 (16,9)
Распространенность первичного очага (категория Т по классификации TNM), n (%): Primary lesion staging (T category per the TNM classification), n (%):			
T1	11 (12,8)	32 (22,1)	43 (18,6)
T2	19 (22,1)	85 (58,6)	104 (45,0)
T3	47 (54,6)	24 (16,5)	71 (30,8)
T4	9 (10,5)	4 (2,8)	13 (5,6)

томографии органов малого таза (при невозможности проведения магнитно-резонансной томографии), компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию. Больных с регионарными и отдаленными метастазами в исследование не включали.

Всего в группу РЦЭ с НАПХТ вошли 86 больных, в группу РЦЭ без НАПХТ – 145. Поскольку исследование было ретроспективное нерандомизированное, мы не приводим отдельной характеристики по группам в зависимости от типа проведенного лечения (см. таблицу).

Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Больше половины пациентов группы НАПХТ имели распространенность первичного очага T3–T4, группу без дооперационного лечения преимущественно составили больные с распространенностью опухоли T1–T2 ($p < 0,01$). Следовательно, основную когорту составили мужчины старше 60 лет с местно-распространенными опухолями стадии cT2–cT4.

Лекарственную терапию проводили в неoadъювантном режиме до оперативного лечения. Планировали расчет препаратов с учетом функции почек, печени, данных лабораторных исследований. Использовали стандартные схемы: CG (цисплатин + гемцитабин) и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). У подавляющего большинства применяли комбинацию CG. В случае нарушения функции почек в лечении корректировали дозы препаратов. При клиренсе креатинина < 60 мл/мин НАПХТ не проводили. Отбор в группы с НАПХТ и без нее выполняли случайным образом параллельно в каждом из участвующих Центров. Обмен

информацией осуществляли постоянно в период проводимого исследования.

Количество курсов НАПХТ колебалось от 1 до 9 и в среднем составило 4,2. Количество курсов 1–2 объяснялось либо неприемлемой токсичностью полихимиотерапии, либо отказом пациента от продолжения лечения. Проведение более 4 курсов было в случае выраженной регрессии опухоли, которая позволяла надеяться на полную резорбцию опухоли, или временного отказа пациента от планируемого хирургического лечения.

В период проведения НАПХТ выполняли мониторинг общего состояния, клинического и биохимического анализов крови. В случаях нейтропении проводили терапию колониестимулирующими факторами, увеличивали интервал между курсами до нормализации показаний. Интервал между курсами в среднем составил около 3 нед. После проведения 2 и 4 курсов НАПХТ выполняли контрольное обследование с последующим хирургическим лечением в объеме РЦЭ с одним из видов деривации мочи.

В данной работе мы не проводили дальнейший разбор хирургического лечения (РЦЭ), а лишь анализировали его как этап комбинированного лечения. В связи с этим выполнялся лишь обмен данными по этому виду лечения.

Патологоанатомическая регрессия опухоли в настоящее время используется в качестве суррогатного показателя оценки эффективности проводимого лечения. Для оценки степени лечебного патоморфоза мы применяли классификацию Г.А. Лавниковой [7], включающую 4 степени: I степень – более 50 % опухоли сохранено;

II степень – сохранено 20–50 % опухоли; III степень – до 20 % опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухоли.

В последующем проводили динамическое наблюдение за больными, оценку противоопухолевого эффекта и продолжительности жизни в течение 5 лет. Кроме этого, определяли безрецидивный период от начала лечения до появления рецидива.

Показатель безрецидивной выживаемости (БВ) в группе НАПХТ определяли от первого дня первого цикла неоадьювантной терапии, в группе больных без системной неоадьювантной терапии – от выполнения хирургического этапа лечения. Для оценки показателей общей выживаемости (ОВ) и БВ использовали метод Каплана–Майера.

При анализе данных применяли *log-rank*-тест, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всем больным ($n = 231$) была выполнена РЦЭ. Ортотопическая пластика мочевого резервуара проведена у 85 (36,8 %) больных, гетеротопическая, включая операцию Брикера, – у 120 (52 %), уретерокутанеостомия – у 26 (11,2 %) (рис. 1).

Оценку эффективности НАПХТ проводили через 15–20 дней после ее окончания согласно критериям ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Полный ответ зарегистрирован у 9 (10,5 %) пациентов, частичный – у 35 (40,7 %), стабилизация и прогрессирование заболевания – у 36 (41,9 %) и 6 (7,0 %) пациентов соответственно.

После проведенной РЦЭ патоморфоз I степени зарегистрирован у 25 (29,0 %) больных, II степени (слабый) – у 28 (32,6 %), III степени (умеренный) – у 24 (27,9 %), IV степени (полный) – у 9 (10,5 %).

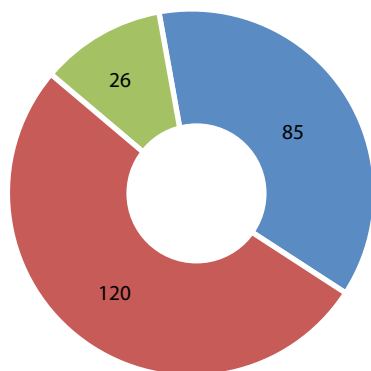


Рис. 1. Распределение пациентов по видам деривации мочи
 Fig. 1. Distribution of patients by type of urinary diversion

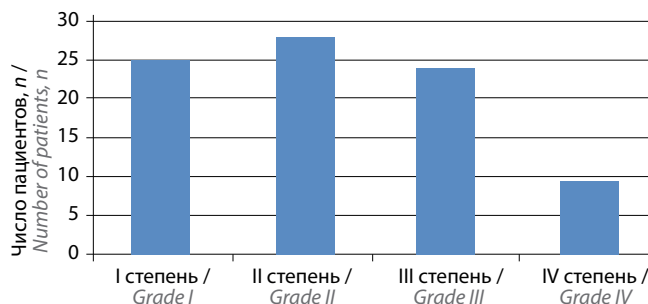


Рис. 2. Диаграмма оценки степени лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой

Fig. 2. Diagram of evaluation of the grade of treatment pathomorphosis per G.A. Lavnikova

Следовательно, выраженный патоморфоз в различной степени выявили у 51 (59,3 %) из 86 больных (рис. 2).

За первые 90 сут после хирургического лечения зарегистрировано 6 (2,6 %) летальных исходов в связи с развитием различных послеоперационных осложнений. От прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении умерли 67 из 231 больного, что составило 29,0 % от общего числа пациентов, включенных в исследование.

Медиана времени наблюдения за больными составила 62 мес. У больных, которым была проведена НАПХТ, медиана ОВ составила 44,9 мес, у пациентов без НАПХТ – 36,8 мес (рис. 3).

Показатель БВ в группе НАПХТ, составил 39,8 мес, у пациентов без НАПХТ – 32,5 мес ($p = 0,08$) (рис. 4).

Группу НАПХТ преимущественно составили пациенты с неблагоприятным прогнозом: распространенность первичной опухоли T3–T4 в 56 случаях

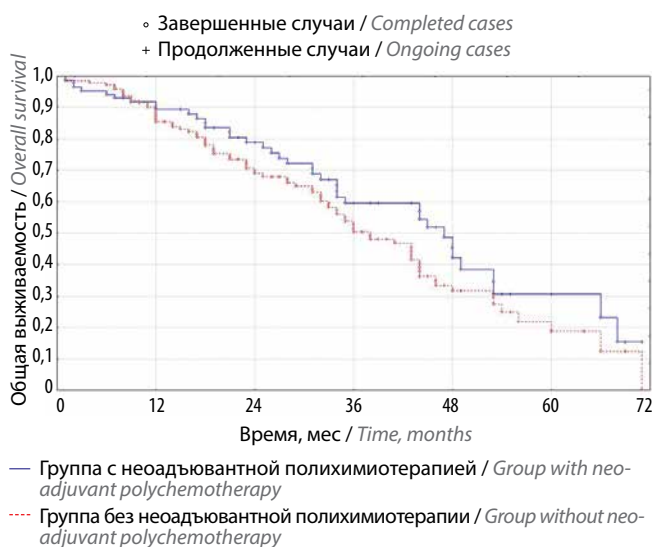


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование (график Каплана–Майера)

Fig. 3. Overall survival of patients included in the study (Kaplan–Meier method)

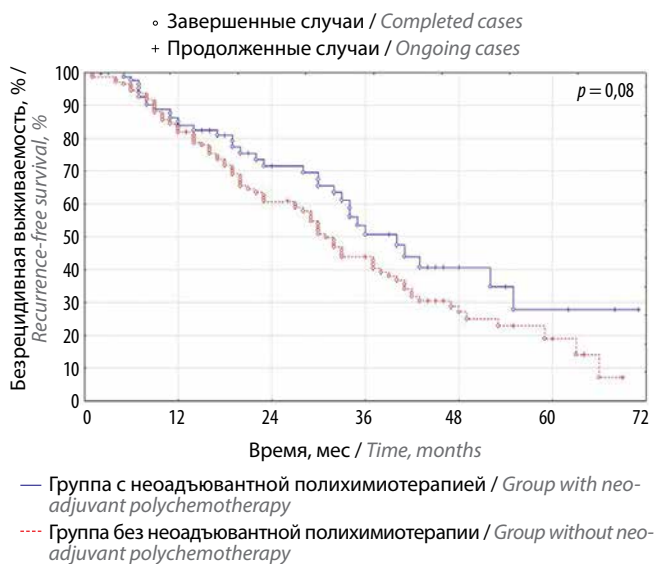


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование (график Каплана–Майера)

Fig. 4. Recurrence-free survival of patients included in the study (Kaplan–Meier curve)

и T1–T2 в 30 случаях; в группе без НАПХТ – 28 и 117 случаев соответственно ($p < 0,01$). При оценке выживаемости отмечается тенденция к улучшению результатов лечения пациентов, получавших НАПХТ, заключающемуся в увеличении БВ до 39,8 мес по сравнению с 32,5 мес в группе пациентов, не получивших НАПХТ ($p = 0,08$), и в увеличении ОВ на 8,1 мес ($p = 0,09$).

Таким образом, дальнейшее изучение влияния неoadъювантной системной противоопухолевой терапии у пациентов с МИРМП на большем количестве материала может доказать достоверное увеличение показателей как БВ, так и ОВ.

Обсуждение

Около 45 % случаев РМП на момент постановки диагноза являются мышечно-инвазивными. Особенно следует обратить внимание на сохраняющуюся высокую смертность в течение 1 года с момента установки диагноза, которая составляет 14 % [1].

После РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией 5-летняя ОВ составляет около 50 % в случае отсутствия выхода опухоли в окружающую клетчатку. При большей распространенности опухоли или поражении лимфатических узлов данный показатель снижается до 30 %. Микрометастазы в лимфатических узлах могут быть подвергнуты эффективному воздействию к моменту РЦЭ на фоне НАПХТ. В большом метаанализе, включившем 13 391 пациента, по оценке эффективности НАПХТ на основе платиносодержащих режимов показано увеличение ОВ через 5 лет наблюдения на 5 % [4].

Несмотря на рекомендации по проведению НАПХТ с последующей РЦЭ при лечении МИРМП, такая ком-

бинация используется явно недостаточно. При оценке результатов, приведенных А.Р.А.Н. Hamid и соавт., было продемонстрировано, что только у 21,5 % из 13 391 больного МИРМП выполняли НАПХТ [4]. Несмотря на дискуссию, которая проводится в рамках «за» и «против» по данному виду лечения, можно выдвинуть ряд аргументов в пользу НАПХТ у больных МИРМП:

- Системная полихимиотерапия в большинстве случаев лучше переносится до операции, чем после нее (можно использовать более высокие дозы и большее количество циклов, чем после операции).
- Пациенты с местно-распространенным заболеванием, вероятно, будут получать выигрыш значительно чаще, чем в случае выявления более массивного поражения лимфатических узлов.
- НАПХТ снижает частоту перехода местно-распространенных опухолей в метастатические формы, позволяя повысить вероятность отрицательного хирургического края (R0), который является известным предиктором местного рецидива после РЦЭ.
- НАПХТ позволяет клиницисту оценить ответ опухоли на лечение и таким образом помогает в определении стратегии адъювантной терапии путем выявления малоэффективных препаратов, которых следует избегать в послеоперационном периоде.
- Последующие молекулярно-генетические исследования в пред- и послеоперационном периодах позволяют оценить чувствительность к различным препаратам и представить наиболее эффективные комбинации лекарственных препаратов.

Следует сказать, что использование НАПХТ не коррелирует с повышенным риском осложнений в послеоперационном периоде, повторных операций, инфекционных осложнений. Таким образом, в настоящее время существует несколько режимов, которые чаще всего используют для НАПХТ: CG и классический MVAC. У пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) замена цисплатина на карбоплатин не является равнозначной альтернативой. Нет клинических исследований, поддерживающих эффективность применения карбоплатина как режима НАПХТ.

В нашем исследовании у 9 (10,5 %) из 86 пациентов отмечен полный ответ (согласно критериям RECIST 1.1), лечебный патоморфоз IV степени – у 9 (10,5 %). Ранее ОВ применялась в качестве первичной конечной точки для оценки НАПХТ. Несмотря на то что этот показатель до сих пор остается основным для оценки конечной точки, используются и другие параметры, которые можно проанализировать за более короткий период.

В различных исследованиях распределение категории pT после НАПХТ варьирует вследствие ряда причин. Это зависит от дизайна исследования, критериев включения, использования различных режимов

и доз препаратов. Приведенные нами данные о категории pT у 86 пациентов позволяют за короткий период проанализировать предварительные результаты и прогнозировать их в более отдаленные сроки после НАПХТ. Помимо эффективности проводимого лечения существенную роль играют токсичность и качество жизни в период лечения и после его окончания. Наиболее распространенными побочными эффектами являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, рвота и диарея. Анемия I–II степеней – допустимое изменение, которое может быть связано как с проявлением самого заболевания, так и с токсичностью лечения.

В последние годы наблюдается интерес к использованию dose-dense химиотерапии (химиотерапия с сокращенными интервалами/уплотненная химиотерапия), позволяющей вводить более высокие дозы цитостатиков с сокращенными интервалами между введениями.

В настоящий момент не определен наиболее оптимальный режим НАПХТ при МИРМП. Необходима оценка отдаленных результатов рандомизированных исследований по сравнению режима dose-dense MVAC и CG [8, 9].

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования GETUG/AFU V05 VESPER RCT по оценке режимов dose-dense MVAC и CG у 493 пациентов (НАПХТ – 437 пациентов, адвантная химиотерапия – 56). Полученные результаты были сопоставимы по патоморфологическому ответу опухоли (ypT0M0) у пациентов группы ddMVAC (42 %) и группы CG (36 %) ($p = 0,2$).

Частота достижения статуса <ypT2N0 составила 63 и 50 % в группах ddMVAC и CG соответственно [9].

В реальной клинической практике отдается предпочтение режиму CG, dose-dense MVAC может рассматриваться как альтернативный вариант у молодых пациентов с функциональным статусом ECOG 0–1 и отсутствием выраженных сопутствующих заболеваний [10].

Заключение

Полученные результаты показали преимущество НАПХТ и РЦЭ по сравнению только с РЦЭ. Данные литературы в большинстве случаев также подтверждают целесообразность этой комбинации. В настоящий момент нет практических инструментов стратификации и отбора пациентов для проведения платиносодержащих режимов полихимиотерапии. Такой подход позволит выделить больных, которые получают преимущество от проводимого комбинированного лечения.

Важным прогностическим фактором является достижение полного лечебного патоморфоза (ypT0) после НАПХТ.

Проводимые клинические исследования с использованием новых лекарственных препаратов (иммунотерапия, таргетная терапия и др.) и разработка номограмм на основе полученных результатов позволяют надеяться на последующее улучшение результатов лечения с применением органосохраняющих методик как в отношении продолжительности жизни, так улучшения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
4. Hamid A.R.A.H., Ridwan F.R., Parikesit D. et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol* 2020;20(1):158. DOI: 10.1186/s12894-020-00733-z
5. Mir M.C., Marchioni M., Zargar H. et al. Nomogram predicting bladder cancer-specific mortality after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: results of an international consortium. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1347–54. DOI: 10.1016/j.euf.2022.01.009
6. Narain T.A., Mohan Tosh J., Gautam G. et al. Neoadjuvant therapy for cisplatin ineligible muscle invasive bladder cancer patients: a review of available evidence. *Urology* 2021;154:8–15. DOI: 10.1016/j.urology.2021.03.010
7. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. 13 с. Lavnikova G.A. Histological method of quantitative evaluation of therapeutic tumor damage. Moscow: Metodicheskie Rekomendatsii, 1979. 13 p. (In Russ.).
8. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(18):2013–22. DOI: 10.1200/JCO.21.02051
9. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol* 2021;79(2):214–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.024

10. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):523–9.
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32

Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical guidelines on drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2021;11(3s2):523–9. (In Russ.).
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32

Вклад авторов

О.Б. Карякин, Н.В. Воробьев: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Н. Заборский: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;

А.Г. Мурадян, К.Н. Сафиуллин, И.А. Тараки, Г.А. Демяшкин: сбор и обработка материала;

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

Authors' contributions

O.B. Karyakin, N.V. Vorobyov: developing the research concept and design, article writing, article editing;

I.N. Zaborskiy: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;

A.G. Muradyan, K.N. Safiullin, I.A. Taraki, G.A. Demyashkin: collection and processing of material;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>

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

А.Г. Мурадян / A.G. Muradyan: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

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

И.А. Тараки / I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>

Г.А. Демяшкин / G.A. Demyashkin: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиалов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center and P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branches of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.