



Ключевые слова:

местно-распространенный рак мочевого пузыря, полихимиотерапия, комбинированное лечение, цисплатин, гемцитабин, радикальная цистэктомия

Keywords:

locally advanced bladder cancer, chemotherapy, combined therapy, cisplatin, gemcitabine, radical cystectomy.

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-28-34



Для корреспонденции:

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: samsonovu@list.ru
Статья поступила 25.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Samsonov Yuriy Vladimirovich – PhD, leading researcher of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: samsonovu@list.ru
The article was received 25.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Чернышев И.В.¹, Самсонов Ю.В.², Перепечин Д.В.³, Ульбашев А.М.⁴

¹ ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

119285, Россия, Москва, Москва, Мичуринский пр-т, 6

² РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия) 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

³ ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)

105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

⁴ ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР (Нальчик, Россия)

360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Лермонтова, 23

Резюме

Рак мочевого пузыря (РМП) является важной клинической и научной проблемой. В 2013 г. в России абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря составило 12 992 человек. Отмечается увеличение частоты выявления рака мочевого пузыря I–II стадии в структуре заболеваемости: в 2003 г. — 50,8%, в 2013 г. — 69,6%, в то время как количество вновь выявленных больных в III и IV клинических стадиях остается на уровне 30%. Доля лиц, закончивших лечение из числа вновь выявленных больных РМП 2013 г., составила: только хирургическим методом — 65,4%, комбинированным — 33,5%.

Цель. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным РМП.

Материалы и методы. Основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия. В ходе комбинированного лечения РМП химиотерапия является компонентом, осуществляющим системное воздействие на опухоль, пути регионарного и отдаленного метастазирования. В исследование включено 132 больных местно-распространенным РМП, находившиеся на лечении 2005–2013 гг., разделенные на четыре группы: НАХТ + ЦЭ — 27 человек (20,5%), ЦЭ + АХТ — 21 (15,9%), НАХТ + ЦЭ + АХТ — 21 (15,9%), только ЦЭ — 63 (47,7%). Важным компонентом лечения явилось использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) в схемах M–VAC и GP. Объективный ответ возможен у 44,7%, а стабилизация процесса у 40,4% больных.

Результаты. Клинический эффект оценен у всех пациентов. В группе НАХТ 21% больных прожили более 4 лет, но не пережили 5-летний рубеж. В группе ЦЭ+АХТ удалось достичь только показателя 3-летней выживаемости, который составил 43%. В группе ЦЭ — никто из больных не дожил до 3 лет, при этом 2-летняя выживаемость составила 30%. В группе АХТ+НАХТ+ЦЭ 3 пациента (15%) живы на данный момент, прошли 5-летний порог выживаемости, нет признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Заключение. Комбинированное лечение в режиме НАХТ + ЦЭ + АХТ позволяет увеличить время до прогрессирования опухоли и улучшить общую выживаемость; обратной стороной является увеличение частоты послеоперационных осложнений.

COMBINED TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED BLADDER CANCER

Chernyshev I.V.¹, Samsonov Y.V.², Perepechin D.V.³, Ulbashev A.M.⁴

¹ FSBO «Unitid polyclinics and hospital» of Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) Michurinskiy prospect 6, Moscow, 119285, Russia

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia) 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

³ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia) 3rd Parkovaya ulitsa 51/4, Moscow, 105425, Russia

⁴ SBE0 «OD» Of Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic (Nalchik, Russia) ul. Lermontova 23, Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, 360000, Russia

Abstract

Bladder cancer (BC) is an important clinical and scientific challenge. In 2013, in Russia, the absolute number of patients with first-ever diagnosis of bladder cancer was 12 992 people. There is an increasing proportion of detection of bladder cancer stage I–II disease patterns: 2003–50.8% in 2013–69.6%, while the number of newly diagnosed patients in III and IV clinical stages remains at 30%. The proportion of individuals who completed the treatment of the number of newly diagnosed patients with bladder cancer in 2013, was as follows: only surgical method — 65.4%, 33.5% combined.

Purpose. Improvement of the results of treatment of patients with locally advanced bladder cancer.

Materials and methods. The main treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy. In the combined treatment of bladder cancer chemotherapy is the component that systemic exposure to the tumor, the way of regional and distant metastases. The study included 132 patients with locally advanced bladder cancer who were treated for 2005–2013, divided into four groups: NACT + CE — 27 peo-

ple (20.5%), CE + ACT — 21 (15.9%), NACT + CE + ACT — 21 (15.9%) only CE — 63 (47.7%). An important component of treatment has been the use of platinum (cisplatin or carboplatin) in Schemes M–VAC and GP. An objective response is possible in 44.7%, and the stabilization process in 40.4% of patients.

Results. The clinical effect is evaluated in all patients. In the group of NACT 21% of patients survived for more than 4 years, but did not survive the 5-year mark. In the group of CE + ACT the indicator achieved only 3-year survival rate, which amounted to 43%. In the group of CE — none of the patients did not live up to 3 years, with 2-year survival rate was 30%. In the group of ACT + NCT + CE 3 patients (15%) were alive at the time, passed the threshold of the 5-year survival rate, there is no progression of cancer.

Conclusion. Combined treatment mode NACT + CE + ACT can achieve significantly longer time to tumor progression and better overall survival; the reverse side is to increase the frequency of postoperative complications.

Рак мочевого пузыря (РМП) является важной клинической и научной проблемой. В 2013 г. в России абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря составило 12 992 человек. Начальные стадии РМП не всегда клинически выражены, эффективных скрининговых программ не предложено, что обуславливает позднюю обращаемость и выявляемость заболевания на поздних стадиях. Важным положительным моментом является увеличение доли I–II стадии в структуре заболеваемости: в 2003 г. — 50,8%, в 2013 г. — 69,6%, что позволяет проводить данным больным органосохраняющее лечение, в том числе с применением комбинированных методов с использованием внутривезикулярных инстилляций химиопрепаратов [1, 2]. Тем не менее, в последние десятилетия доля вновь выявленных больных с установленной III и IV клиническими стадиями онкологического процесса остается высокой и достигает 30% [3].

Согласно международной классификации онкологических заболеваний по TNM, (2012 г.), к местно-распространенному раку мочевого пузыря относят инвазивный рак в стадиях T3–4a N0–3 M0 [4]. Доля лиц, закончивших лечение из числа вновь выявленных больных РМП 2013 г., составляет: только хирургическим методом — 65,4%, комбинированным — 33,5% [5]. Приведенные данные свидетельствуют о высоком проценте применения только одного метода лечения и, как правило, хирургического. Основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия, при местно-распространенном РМП это является важным компонентом [5–12]. В ходе комбинированного лечения РМП химиотерапия является компонентом, осуществляющим системное воздействие на опухоль, пути регионарного и отдаленного метастазирования. [10, 11, 13–15].

Локальное лечение местно-распространенного рака (цистэктомия, лучевая терапия) условно может

контролировать течение заболевания примерно у 50% больных. Развитие местного рецидива, метастазов являются дальнейшим неблагоприятным сценарием опухолевого процесса. Первыми попытками системного воздействия было использование различных химиопрепаратов в режиме монотерапии. Данные исследований, опубликованные в литературе, свидетельствуют о том, что регрессия опухоли составляла порядка 20%. Использование полихимиотерапии позволило улучшить данный показатель до 70%. Важным компонентом является использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин). Наибольшую эффективность показали схемы M–VAC и GP у больных инвазивным раком мочевого пузыря [5, 6, 8, 16–18]. Важной вехой в лечении РМП опубликованный в 2005 г. явился мета-анализ, базирующийся на изучении 11 международных исследований, включавших результаты лечения 3005 пациентов с применением препаратов платины в неoadъювантном режиме. Результаты продемонстрировали увеличение общей 5-летней выживаемости в 5% случаев и безрецидивной выживаемости в 9% [6, 7, 16, 19, 20, 21]. Перспективным представляется использование технологии комбинации неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) местно-распространенного РМП с использованием нового режима введения гемцитабина и производных платины. Больные, показавшие чувствительность к проведению неoadъювантной химиотерапии, получили еще 3 курса химиотерапии по прежней схеме в адъювантном режиме (АХТ). Объективный ответ был у 21 (44,7%) больных, у 19 (40,4%) получена стабилизация процесса [12]. Лечение местно-распространенного РМП остается нерешенной задачей вследствие недостаточной эффективности [8, 19, 20]. В свете этого достаточно большой опыт комбинированного лечения местно-распространенного РМП может представлять научный интерес.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным РМП.

Материалы и методы

В исследование вошло 132 больных местно-распространенным РМП, находившиеся на лечении 2005–2013 гг., которые были ретроспективно разделены на четыре группы в зависимости от режима или наличия химиотерапевтического компонента лечения:

1. Больные, получавшие неoadъювантную химиотерапию (НАХТ + ЦЭ) — 27 человек (20,5%).
2. Больные, получавшие адъювантную химиотерапию (ЦЭ + АХТ) — 21 (15,9%).
3. Больные, получавшие как неoadъювантную, так и адъювантную химиотерапию (НАХТ + ЦЭ + АХТ) — 21 (15,9%).
4. Больные, которым проводилась только радикальная цистэктомия (ЦЭ) — 63 (47,7%) пациента. В данную группу вошли пациенты, которые не получили химиотерапию до внедрения ПХТ в начале 2000-х годов.

Распределение по полу следующее: мужчин — 124 (93,9%), женщин — 8 (6,1%). Средний возраст составил $59,9 \pm 8,59$ года. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован, опухоль представлена переходно-клеточным раком: высокодифференцированный рак (G1) в 14 (10%) случаях; умереннодифференцированный

рак (G2) в 67 (51%) случаях, низкодифференцированный рак (G3) в 51 (39%) случаях. Больным выполняли радикальную цистэктомию с расширенной лимфодиссекцией по общепринятой методике, при гистологическом подтверждении наличия опухолевого процесса в уретре у мужчин производилась уретрэктомия. Деривации мочи была следующая: 91 пациенту выполнено наложение илеокондута (операция Брикера), 32 пациентам — ортотопическая пластика мочевого пузыря по Штудеру и 9 пациентам произведено формирование гетеротопического мочевого резервуара.

НАХТ в предоперационном периоде получали 48 больных, вследствие выявленной инфильтрации паравезикальной клетчатки, увеличения региональных лимфатических узлов при компьютерной томографии. Всего проведено 116 курсов НАХТ; 20 больных получили 3 курса, 28 больных — 2 курса. В послеоперационном периоде по результатам планового гистологического исследования 42 пациентам назначено 80 курсов АХТ; 1 курс получили 11 больных, 2 курса — 22 больных, 3 курса — 7 больных, 4 курса получил 1 человек.

Преимущественно используемой схемой системной ПХТ является сочетание гемцитабина с цисплатином (GP) — 58 (84%) больных, схема M–VAC использовалась у 10 (15%), CMV — у 1 (1,5%) больной. Оценка результатов лечения проводилась согласно «Новым предложениям Всемирной Организации Здравоохранения

Таблица 1. Эффективность неoadъювантной химиотерапии больных местно-распространенным раком мочевого пузыря
Table № 1. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer

Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Без эффекта
3 (6,3%)	30 (62,5%)	10 (20,8%)	5 (10,4%)

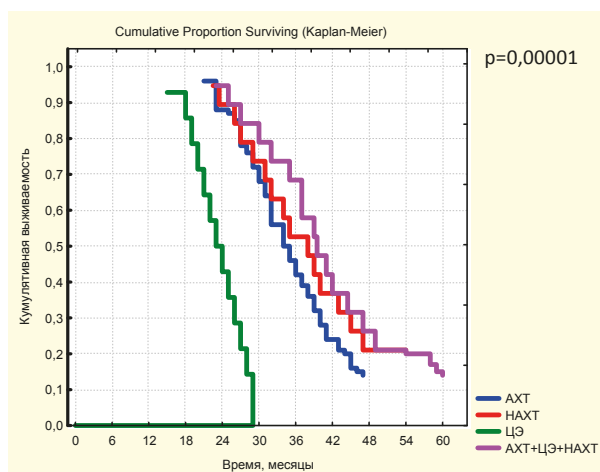


Рисунок 1. Общая 3-летняя выживаемость пациентов различных групп после полученного лечения

Figure 1. Overall 3 - year survival rate for patients of different groups after receiving treatment

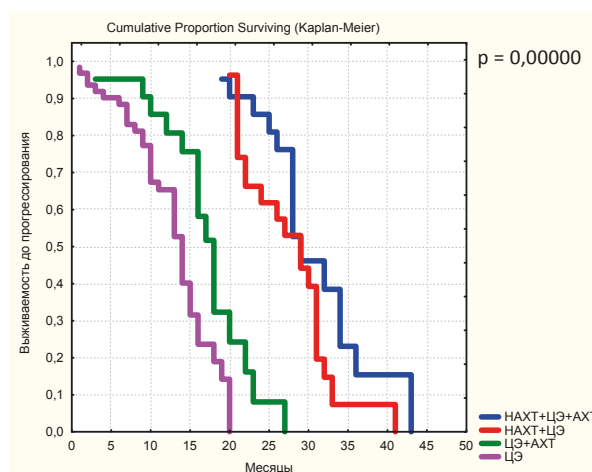


Рисунок 2. Выживаемость до прогрессирования пациентов различных групп после полученного лечения

Figure 2. The survival rate of progression to different groups of patients after receiving treatment

(ВОЗ) по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных». Общее состояние больного оценивали по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group). Критериями токсичности выбраны гематологические показатели, которые оценивались по шкале NCIC–CTC. Однородность групп проверена непараметрическим методом сравнения независимых групп — метод Краскела-Уоллиса. При изучении выживаемости больных использовался интервальный метод построения таблиц дожития по Kaplan & Meier. Все расчеты производились с применением программ Statistica 6,0 и 7,0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

Клинический эффект оценен у всех включенных в исследование пациентов и эффективность неоадьювантной химиотерапии представлена в таблице 1.

При оценке выживаемости в группе НАХТ 21% больных прожили более 4 лет, но не пережили 5-летний рубеж. В группе, ЦЭ + АХТ удалось достичь только показателя 3-летней выживаемости, который составил 43%. В группе ЦЭ — никто из больных не дожил до 3 лет, при этом 2-летняя выживаемость составила 30%. В группе АХТ + НАХТ + ЦЭ 3 пациента (15%) живы на данный момент, прошли 5-летний порог выживаемости, нет признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Общая выживаемость по группам, представленная

на рисунке 1, доказывает более высокую выживаемость в группе пациентов НАХТ + ЦЭ + АХТ.

Для наглядного отображения зависимости времени до прогрессирования от полученного больными режима химиотерапии построен график до наступления изучаемого исхода (прогрессия) и представлен на рисунке 2. По данным последнего наблюдается длительный безрецидивный период в группах НАХТ и НАХТ + ЦЭ + АХТ.

Медиана выживаемости и среднее время до прогрессирования, представленные в таблице 2, убедительно доказывают превалирование режима НАХТ + ЦЭ + АХТ над остальными.

Таким образом, эффективность НАХТ + ЦЭ + АХТ больше на 5% чем при НАХТ + ЦЭ, на 12,5% чем при ЦЭ + АХТ и на 42,5% чем при ЦЭ. Ранние послеоперационные осложнения (несостоятельность межкишечного анастомоза, острый пиелонефрит, острая почечная недостаточность, парез кишечника, длительная лимфорея) в группах ЦЭ и ЦЭ+АХТ составили 12 (19%), НАХТ + ЦЭ — 7 (26%), НАХТ + ЦЭ + АХТ — 7 (33%). Поздние послеоперационные осложнения (несостоятельность анастомоза, вентральная послеоперационная грыжа) выявлены у 4 (6,3%) пациентов — все в группе ЦЭ. В ближайшем послеоперационном периоде (30 суток) летальный исход наблюдался в 2 случаях (острая сердечно-легочная недостаточность), в группах НАХТ+ЦЭ и ЦЭ. Таким образом, послеоперационная летальность в этих группах соста-

Таблица 2. Выживаемость после системной химиотерапии в различных режимах
Table 2. Survival number after systemic chemotherapy in various modes

Группы	НАХТ + ЦЭ	ЦЭ + АХТ	НАХТ + ЦЭ + АХТ	ЦЭ
Медиана выживаемости, месяцы	38 (±5,7)	35 (±6,4)	40 (±5,3)	23 (±8,5)
Среднее время до прогрессия, месяцы	26,2 (5,2–30,1)	15,8 (5,5–18,1)	28,7 (5,1–31,8)	11 (1–20)

Таблица 3. Клиническая эффективность системной химиотерапии в различных режимах
Table 3. Clinical efficacy of systemic chemotherapy in various modes

Режим химиотерапии	Количество больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Без эффекта
НАХТ	27	2/7%	17/63%	5/19%	3/11%
АХТ	21	4/19%	6/29%	8/38%	3/14%
НАХТ + АХТ	21	2/10%	15/70%	2/10%	2/10%

Таблица 4. Токсичность используемых режимов химиотерапии (по шкале NCIC-CTC)
Table 4. The toxicity of chemotherapy in different regimens (on a scale of NCIC-CTC)

Показатели токсичности	ЦЭ + АХТ, n (%)	НАХТ + ЦЭ, n (%)	АХТ + ЦЭ + НАХТ, n (%), усреднено
Анемия	3 (14%)	4 (15%)	3 (14%)
Лейкопения	2 (10%)	3 (11%)	2 (10%)
Гипертермия	2 (10%)	1 (4%)	5 (24%)
тромбопения	1 (5%)	—	1 (5%)
тошнота	6 (29%)	6 (22%)	6 (29%)

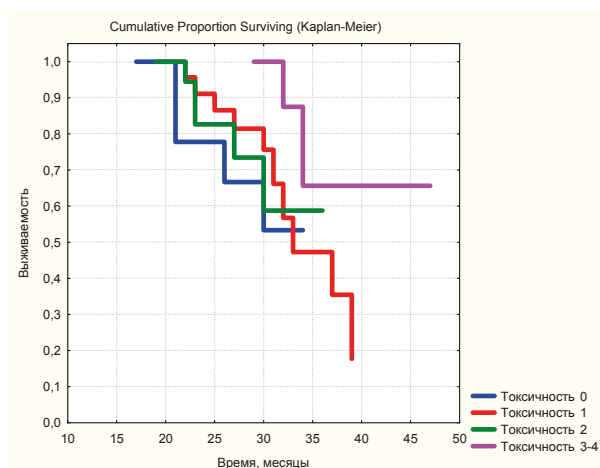


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов различных групп в зависимости от токсичности химиотерапии.

Figure 3. The overall survival of patients in different groups depending on the toxicity of chemotherapy

вила 3,7% и 1,6% соответственно. В остальных исследуемых группах случаев послеоперационной летальности не отмечено. При сравнении групп по клиническому эффекту системной химиотерапии получены результаты представленные в таблице 3.

При сравнении токсичности используемых режимов химиотерапии нами получены сопоставимые результаты представленные в таблице 4.

Гематологические показатели токсичности (по шкале NCIC–CTC) в среднем в группе НАХТ + ЦЭ + АХТ = $2,3 \pm 0,9$, НАХТ + ЦЭ = $2,1 \pm 0,8$, ЦЭ + АХТ = $0,9 \pm 0,9$ ($\chi^2 = 36,439$, $p = 0,000$). При сравнении различий между группами по токсичности проводимой системной химиотерапии выявлен статистически значимый результат — $\chi^2 = 43,45$; $P = 0,000$. Для выяснения клинической значимости данного признака проведен анализ влияния токсичности на выживаемость пациентов. Таким образом, построен график представленный на рисунке 3.

Качество жизни пациентов после полученного лечения в среднем в группе НАХТ + ЦЭ составило 1,5 (1–15,2–10,3–2), в группе НАХТ + ЦЭ + АХТ составило 1,6 (1–11,2–8,3–2), в группе ЦЭ + АХТ составило 1,4 (1–13,2–7,3–1).

Список литературы

- Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Воробьев Н. В., Головащенко М. П., Нюшко К. М., Калпинский А. С. Фотодинамическая терапия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Вопросы урологии и андрологии. 2013; 2 (4): 28–35.
- Алексеев Б. Я., Головащенко М. П., Теплов А. А., Филоненко Е. В., Нюшко К. М., Калпинский А. С., Андреева Ю. Ю., Панкратов А. А., Пирогов А. В. Новый вариант комбинированного адьювантного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал. 2012; 3: 29–35.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского,

В то время как в контрольной группе ЦЭ данный показатель составил 2,1 (1–38,2–10,3–12, 4–3) ($\chi^2 = 23,359$, $p = 0,000$) (в скобках указано количество пациентов получивших соответствующий бал по ECOG).

Заключение

Комбинированное лечение позволяет достоверно повысить выживаемость при местно-распространенном раке мочевого пузыря. По нашим данным, комбинированное лечение в режиме НАХТ + ЦЭ + АХТ позволяет достичь достоверно большее время до прогрессирования опухоли и лучшую общую выживаемость; обратной стороной является увеличение частоты послеоперационных осложнений. Время до прогрессирования в группе пациентов, которым проводилась НАХТ+ЦЭ составила 26,2 месяца, в группе — НАХТ + ЦЭ + АХТ — 28,7 месяца. Отмечается увеличение в 2,4 раза продолжительность времени жизни пациентов с местно-распространенным РМП без признаков прогрессирования отмечено при использовании системной ПХТ в неoadьювантном режиме. Использовании системной полихимиотерапии в неoadьювантном и адьювантном режиме позволило улучшить данный показатель в 2,6 раза, когда как в группе ЦЭ+АХТ всего в 1,4 раза, что составило 15,8 месяца. Такое положение вещей объясняется тем, что назначение системной ПХТ после операции проводилось при прогрессировании, либо при послеоперационном определении более высокой стадии распространенности опухолевого процесса, что оказало влияние на среднее время до прогрессирования. Не отмечалось разницы между качеством жизни пациентов после системной химиотерапии в различных режимах, так как и не было разницы в переносимости химиотерапии. Важно отметить, что токсичность различных режимов системной ПХТ значительно влияет на летальность и клиническую эффективность химиотерапии. Чем выше токсичность, тем больше продолжительность жизни больного и клиническая эффективность ПХТ — крайне сомнительное утверждение. Таким образом, комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря достоверно улучшить результаты лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря: показатели общей и безрецидивной выживаемости, удлинение и повышение качества жизни пациентов.

Г. В. Петровой. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.

- Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. World Journal of Urology. 2002; 20 (3): 175–182.
- Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009. pp. 262–265 URL: <http://www.uicc.org/tnm/> (дата обращения: 16.11.2010).
- Stein J. P., Skinner D. G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World Journal of Urology. 2006; 24 (3): 296–304.
- Vale C. L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collab-

- oration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European Urology*. 2005; 48 (2): 202–206.
8. Vale C.L. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361 (9373): 1927–1934.
 9. Карякин О. Б. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2007; 3: 32–35.
 10. Карякин О. Б., Попов А. М. Неoadъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. *Онкоурология*. 2006; 2: 31–34.
 11. Лопаткин Н. А. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря. Материалы пленума Всероссийского общества урологов 14–16 июня. Кемерово, 1995.
 12. Чернышев И. В. Оптимизация подходов диагностики и лечения рака мочевого пузыря: Дисс. ... док. мед. наук: 14.00.14./ФГУ «НИИ Урологии» МЗ РФ. Москва, 2004.
 13. Гарин А. М., Базин И. С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. Москва: ЧеРо, 2007.
 14. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. Москва: АБВ-пресс, 2011.
 15. Русаков И. Г., Болотина Л. В., Теплов А. А. Вариант комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неoadъювантной химиотерапии. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава». 2006.
 16. Millikan R., Dinney C., Swanson D., Ro J. Y., Smith T. L., Williams D., Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M–VAC vs cystectomy with both preoperative and postoperative M–VAC. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (20): 4005–4013.
 17. Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004; 45 (3): 297–303.
 18. Von der Maase, Hansen S., Roberts J. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 17 (17): 3068–3077.
 19. Bartelink H. International collaboration of realists' on behalf of the medical research council advanced bladder cancer working party: neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 6 (354): 533–540.
 20. Borden L. S., Clark P. E., Hall M. C. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15 (3): 227–233.
 21. Kuczyk M. A., Anastasiadis A. G., Zimmermann R. et al. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *European Urology*. 2004; 3: 79–88.
 1. Alekseev B. Ya., Kaprin A. D., Vorob'ev N. V., Golovashchenko M. P., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S. Photodynamic therapy in patients with non-muscle-invasive cancer of the urinary bladder. *Urology and Andrology*. 2013; 2 (4): 28–35. (Russian).
 2. Alekseev B. Ya., Golovashchenko M. P., Teplov A. A., Filonenko E. V., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S., Andreeva Y. Y., Ponkratov A. A., Pirogov A. V. New combined method of adjuvant treatment in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2012; 3: 29–35. (Russian).
 3. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova (Ed). Moscow: FGBU «MNIОI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014. (Russian).
 4. Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. *World Journal of Urology*. 2002; 20 (3): 175–182.
 5. Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009. pp. 262–265 Available at: <http://www.uicc.org/tnm/> (accessed: 16.11.2010).
 6. Stein J. P., Skinner D. G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World Journal of Urology*. 2006; 24 (3): 296–304.
 7. Vale C. L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European Urology*. 2005; 48 (2): 202–206.
 8. Vale C. L. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361 (9373): 1927–1934.
 9. Karyakin O. B. Recommendations on muscular non-invasive bladder carcinoma. *Onkourologiya*. 2007; 3: 32–35.
 10. Karyakin O. B., Popov A. M. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: the pros and cons. *Onkourologiya*. 2006; 2: 31–34. (Russian).
 11. Lopatkin N. A. Operativnoe lechenie opukholei mochevogo puzrya. Materialy plenuma Vserossiiskogo obshchestva urologov 14–16 Jun. Кемерово, 1995. (Russian).
 12. Chernyshev I. V. Optimizatsiya podkhodov diagnostiki i lecheniya raka mochevogo puzrya: Diss. ... dok. med. nauk: 14.00.14./FGU «NII Urologii» MZ RF. Moscow, 2004. (Russian).
 13. Garin A. M., Bazin I. S. Spravochnoe rukovodstvo po lekarstvennoi terapii solidnykh opukholei. Moscow: "CheRo" Publ., 2007. (Russian).
 14. Matveev B. P. Klinicheskaya onkourologiya. Moscow: "ABVpress" Publ., 2011. (Russian).
 15. Rusakov I. G., Bolotina L. V., Teplov A. A. Variant kombinirovannogo lecheniya invazivnogo raka mochevogo puzrya s ispol'zovaniem neoad'yuvantnoi khimioterapii. Moscow: FGU «MNIОI im. P. A. Gertsena Roszdrava». 2006. (Russian).
 16. Millikan R., Dinney C., Swanson D., Ro J. Y., Smith T. L., Williams D., Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M–VAC vs cystectomy with both preoperative and postoperative M–VAC. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (20): 4005–4013.
 17. Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004; 45 (3): 297–303.
 18. Von der Maase, Hansen S., Roberts J. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 17 (17): 3068–3077.
 19. Bartelink H. International collaboration of realists' on behalf of the medical research council advanced bladder cancer working party: neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 6 (354): 533–540.
 20. Borden L. S., Clark P. E., Hall M. C. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15 (3): 227–233.
 21. Kuczyk M. A., Anastasiadis A. G., Zimmermann R. et al. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *European Urology*. 2004; 3: 79–88.

Информация об авторах:

1. Чернышев Игорь Владиславович — д. м.н., профессор, заведующий отделением урологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
2. Самсонов Юрий Владимирович — к. м.н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П. А. Герцена» — филиала «НМИРЦ» Минздрава России
3. Перепечин Дмитрий Владимирович — к. м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» — филиала «НМИРЦ» Минздрава России
4. Ульбашев Азамат Мухитдинович — к. м.н., врач онкоуролог ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР

Information about authors:

1. Chernyshev Igor Vladislavovich — MD, PhD, head of urological department of FSBO «Unitid policlinics and hospital» of Administration of the President of the Russian Federation
2. Samsonov Yuriy Vladimirovich — PhD, leading researcher of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Perepechin Dmitriy Vladimirovich — PhD, senior researcher of division of oncurology, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Ulbashev Azamat Mukhitdinovich — PhD, oncurologist of SBEO «OD» Of Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Чернышев И. В., Самсонов Ю. В., Перепечин Д. В., Ульбашев А. М. Комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 28-34. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-28-34

Chernyshev I. V., Samsonov Y. V., Perepechin D. V., Ulbashev A. M. Combined treatment of locally-advanced bladder cancer. Issled. prakt. Med. 2015; 2 (4): 28-34. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-28-34

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.