

Рак мочевого пузыря: что нового в 2021–2022 гг.

О.Б. Карякин

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

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

В настоящем обзоре представлены основные направления исследований рака мочевого пузыря (РМП) за период 2021–2022 гг. Большое внимание уделено молекулярно-биологическим исследованиям как в области первичной диагностики, так и в плане прогнозирования течения заболевания. На основании молекулярно-генетических данных предлагается использовать 3 основных типа РМП, отличающихся по чувствительности к химиопрепаратам. Основным методом лечения больных инвазивным РМП является цистэктомия. Приведены данные об осложнениях радикальной цистэктомии в различные сроки наблюдения в зависимости от приобретенного опыта, а также сравнительные результаты временных затрат и осложнений при открытой и робот-ассистированной операциях. Разрабатываются методы органосохраняющего лечения как альтернативы цистэктомии. Изучаются новые схемы лекарственного лечения в сочетании с дистанционной лучевой терапией. В ряде приведенных исследований результаты лекарственного лечения не уступают таковым радикальной цистэктомии. Продолжается активное изучение новых химиотерапевтических препаратов для улучшения результатов лечения распространенного РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетический маркер, цистэктомия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2021–2022 гг. Онкоурология 2022;18(4):141–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-141-146

Bladder cancer: what's new in 2021–2022

O.B. Karyakin

A.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

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

This review presents the main lines of research on bladder cancer in 2021 and 2022. The review largely focuses on molecular studies in the context of primary diagnosis and disease progression. Based on molecular and genetic data, 3 main types of bladder cancer with varying sensitivity to chemotherapy drugs can be identified. The main treatment approach to invasive bladder cancer is cystectomy. Data on complications after radical cystectomy in different follow-up periods depending on experience, as well as comparative results of open and robot-assisted surgeries in the context of time expenditure and complications are discussed. Methods of organ-saving treatment as alternatives to cystectomy are being developed. New regimens of drug treatment in combination with external beam radiotherapy are being investigated. In some studies, results of drug treatment are equal to results of radical cystectomy. Active investigation of new chemotherapy drugs for improvement of treatment results of advanced bladder cancer continues.

Keywords: bladder cancer, genetic marker, cystectomy, organ-saving treatment

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2021–2022. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(4):141–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-141-146

Основным методом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является трансуретральная резекция с последующей профилактической терапией, направленной на снижение вероятности

развития рецидива опухоли. Главный метод профилактики — иммунотерапия вакциной БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена). По данным литературы, только 50 % больных получают пользу от введения БЦЖ. Разработаны

различные методы улучшения результатов лечения. В основном это изучение молекулярно-биологических особенностей опухоли в целях наиболее дифференцированного подхода к лечению.

F.C. De Jong и соавт. представили результаты исследования, направленного на стратификацию пациентов с немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска и выявление молекулярных подтипов с помощью анализа всего транскриптома. Авторы проводили РНК-секвенирование из парафиновых блоков опухолевых тканей, содержащих более 80 % злокачественных клеток. Конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). РНК-секвенирование выявило 3 подтипа ответа на БЦЖ-терапию (BRS1–3). Многофакторный анализ показал, что у пациентов с опухолями BRS3 ВБП ниже по сравнению с пациентами с опухолями BRS1/2. Опухоли, которые рецидивировали после введения БЦЖ, были сильно обогащены подтипом BRS3. Полученные результаты представляют клинический инструмент для улучшения идентификации больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска, который может быть использован для отбора пациентов для ранней радикальной цистэктомии (РЦЭ) [1].

Исследование оценки молекулярно-биологических факторов прогноза продолжили M. Farha и соавт., которые изучали прогностическое и терапевтическое значение интегративного молекулярного подтипа и иммунных особенностей при локализованном мышечно-инвазивном РМП (МИРМП). Выявлено 2 кластера, обогащенных макрофагами, которые продемонстрировали снижение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с остальной когортой. Проведенный анализ показал прогностическую значимость базального/плоскоклеточного подтипа с обогащением макрофагами у пациентов с локализованным МИРМП. После дополнительного исследования эта подгруппа может быть менее поддающейся лечению ингибиторами контрольных точек [2].

Продолжаются сравнительные исследования эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) МИРМП. B. De Ruiter и соавт. в 3 центрах проводили дистанционную лучевую терапию больным МИРМП стадии cT2–T4N0M0. Авторы оценивали 2-летнюю локорегионарную безрецидивную выживаемость. В исследование были включены 240 больных, 13 % из них выполнена неoadъювантная химиотерапия, 8 % — лимфодиссекция перед ХЛТ. Безрецидивная выживаемость через 1, 2 и 5 лет после постановки диагноза составила 94, 83 и 70 % соответственно. Полная клиническая регрессия после ХЛТ отмечена у 210 из 240 больных. Выживаемость больных МИРМП стадии T2 была значительно выше по сравнению с таковой при стадии T3–T4. По данным авторов, в многоцентровом исследовании через 2 года наблюдения локорегионарная безре-

цидивная выживаемость после ХЛТ составила 76 % для больных неметастатическим МИРМП [3].

Изучаются различные методы введения препаратов. Так, D. Hayne и соавт. оценивали начальные результаты подслизистого введения дурвалумаба. Пациентам вводили 25/75/150 мг дурвалумама, растворимого в 25 мг физиологического раствора. «Холодную» щипковую биопсию выполняли непосредственно перед инъекцией дурвалумаба и после инъекции до проведения цистэктомии. Данные биопсии заносили в отчет для последующей оценки. В исследование были включены 8 (89 %) мужчин и 1 женщина, средний возраст пациентов составил 72 года. У 9 больных отмечено 14 побочных эффектов. Всем пациентам выполнена плановая цистэктомия. Видимая опухоль выявлена только у 4 больных. Результаты иммунологического исследования показали различное воздействие на иммунные клетки, точкой приложения были лимфатические узлы. Планируется дальнейшее изучение роли субуротелиального введения дурвалумаба в дозе 150 мг у больных немышечно-инвазивным РМП [4].

Этиология и патогенез злокачественных опухолей являются одними из важных предметов оценки для изучения причин развития онкологических заболеваний. В литературе имеются сообщения о развитии вторичных злокачественных опухолей после облучения таза. A. Salib и соавт. изучили данные 2 102 192 больных с первичными злокачественными опухолями (предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки, тела матки, прямой кишки). В каждом случае авторы сравнили частоту всех вторичных злокачественных новообразований у облученных и необлученных пациентов для определения канцерогенного эффекта лучевой терапии (ЛТ). В общей сложности у 113 322 пациентов после ЛТ развились вторичные опухоли (18 411 — предстательной железы, 1026 — мочевого пузыря, 1410 — шейки матки, 2179 — тела матки, 3273 — прямой кишки). Относительный риск развития вторичного злокачественного новообразования после ЛТ составил 2,57 у пациентов с раком предстательной железы, 1,24 у пациенток с раком тела матки и 1,09 у пациенток с раком шейки матки. Общий кумулятивный риск развития вторичных злокачественных новообразований органов малого таза составил 2,09, особенно у пациентов с РМП (6,90), раком предстательной железы (2,74) и раком тела матки (1,21). Авторы сделали вывод о том, что ЛТ является фактором неблагоприятного прогноза последующего развития РМП [5].

Важными прогностическими факторами успеха лечения являются анализ и прогнозирование осложнений после радикального хирургического лечения. K.J. Chua и соавт. представили современный анализ осложнений после цистэктомии. С помощью базы данных Национальной программы повышения качества хирургии авторы оценили результаты РЦЭ, проведенных в пе-

риод с 2006 по 2018 г. по поводу недиссеминированного РМП. Результаты изучали в 3 разных периода: 2006–2011, 2012–2014, 2015–2018 гг. По тяжести осложнения классифицировали как незначительные (инфекция мочевыводящих путей, пневмония, переливание крови и др.) и значительные (повторная госпитализация, повторная операция, сепсис/септический шок, тромбоз глубоких вен, почечная недостаточность и др.). Оценили результаты 11 351 РЦЭ. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в соответствующие периоды исследования составила 10,5; 9,8 и 8,6 дня, смертность – 2,7; 1,7 и 2,0 %. Сделано заключение, что за исследуемый период время пребывания в стационаре снизилось, как и частота развития большинства осложнений [6].

В связи с развитием эндоскопической хирургии постоянным вопросом обсуждения остаются результаты открытого метода по сравнению с интракорпоральным. Р. Khetrapal и соавт. в исследовании IROC с участием 9 центров в Великобритании включили пациентов после внутрибрюшной роботической цистэктомии с рандомизацией 1:1 в группы: удаления мочевого пузыря предбрюшинным доступом и с помощью лапароскопической техники. Всего в исследование включены 338 больных. Первичными конечными точками были продолжительность жизни и результаты лечения через 90 дней после операции. Вторичными – выживаемость, осложнения, рецидив рака, физическая активность и качество жизни. В обеих группах чаще выполнялась пластика из сегмента подвздошной кишки. После интракорпоральных операций медиана времени пребывания вне больницы была выше и составила 80 дней, в группе открытых операций – 82 дня. В течение первых 90 дней наблюдения средний срок пребывания в стационаре составил 7 дней в группе интракорпоральных операций по сравнению с 8 днями при открытых операциях. Также отмечено меньшее количество повторных операций при интракорпоральных операциях. В течение 90 дней после операции умерли 6 (1,8 %) пациентов. Качество жизни оценивали с помощью опросников EORTC QLQ-C30. Отмечено улучшение качества жизни при интракорпоральном подходе по сравнению с открытым доступом в период до 12 нед, но эти показатели были одинаковыми при сроке 26 нед. В группах не наблюдалось различий в частоте развития рецидивов рака и показателях ОВ. Таким образом, после интракорпоральных операций больные проводили меньше времени в клинике за период 90 дней наблюдения и имели более быстрое восстановление [7].

Большой интерес представляют данные о сравнении системной терапии с РЦЭ при нематастатическом РМП. Роль РЦЭ при нематастатическом клинически распространенном РМП с поражением лимфатических узлов (сN2–3) является спорной. В исследовании Н. Garg и соавт. пациенты с нематастатическим МИРМП

(сT2–T4N2–3M0) с прогрессирующей лимфаденопатией были разделены на 3 группы: пациентам группы А выполнено радикальное хирургическое вмешательство с неоадьювантной/адьювантной терапией или без нее; пациентам группы В – системная терапия; пациентам группы С лечение не проводилось. К прогностическим факторам относились мужской пол, возраст до 70 лет, микропапиллярная уротелиальная карцинома. Медиана ОВ в группе А составила 20 мес, в группе В – 11,1 мес, в группе С – 6,1 мес. Анализ результатов показал, что 5-летняя ОВ была выше в группе А – 25,9 мес против 13,4 мес в группе В. Авторы сделали выводы, что при нематастатическом РМП (M0) с клиническим поражением лимфатических узлов (сT2–T4N2–3) РЦЭ обеспечивает более высокую выживаемость по сравнению с только системной терапией [8].

Крайне важной является оценка периоперационных осложнений после РЦЭ по поводу РМП. В анализе С. Lonati и соавт. подчеркивается, что РЦЭ остается тяжелым бременем с высоким риском периоперационных осложнений. В 25 специализированных центрах в период с 2001 по 2020 г. был пролечен 4371 больной. Отмечались следующие осложнения: повреждение желудочно-кишечного тракта, сосудов, периферических сосудов, нервов, кожи и смерть. Авторы оценивали ранние (<30 дней) и поздние (30–90 дней) осложнения. Открытые, лапароскопические и роботизированные РЦЭ выполнены у 69,1; 10,7 и 20,2 % пациентов соответственно. Переход от роботизированной к открытой операции имел место у 3 пациентов. В целом у 3,8 % больных развились интраоперационные осложнения: повреждение сосудов – у 40,6 %, повреждение желудочно-кишечного тракта – у 32,8 %, интраоперационная смерть зарегистрирована в 1,1 % случаев. У 64,1 % пациентов возникли послеоперационные осложнения: ранние – у 57,6 %, поздние – у 17,9 %. Инфекционные осложнения наблюдались у 26 %, анемия – у 20,3 %, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – у 18,3 %, мочеполовой системы – у 13,2 % больных. Смерть от ранних и поздних осложнений наступила у 1,5 и 0,6 % больных соответственно. При многовариантном анализе предшествующая абдоминальная операция и опыт хирурга были независимыми предикторами интраоперационных осложнений. Женский пол, предоперационная антикоагулянтная терапия и гемотранфузии явились независимыми предикторами послеоперационных осложнений. Хирургическая техника РЦЭ не была независимым предиктором каких-либо осложнений [9].

Часто в клинической практике встречается несколько онкологических заболеваний, например РМП и рак предстательной железы. Затрудненное мочеиспускание в случае поражения опухолью выходных отделов мочевого пузыря является основной клинической проблемой.

В таких случаях выполняется трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (ТУРМП) и трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП). Е. Laukhtina и соавт. ретроспективно проанализировали результаты рандомизированных исследований, в которые вошли данные больных из 12 клиник Европы, получавших либо только ТУРМП, либо ТУРМП и ТУРП. Частота и продолжительность осложнений были сопоставимы между группами. Процедура ТУРМП + ТУРП чаще сопровождалась промыванием физиологическим раствором. В группе только ТУРМП пациенты получали немедленную инстилляцию противоопухолевыми препаратами. Медиана времени наблюдения составила 42 мес. Рецидивов было больше после ТУРМП (46 %) по сравнению с группой ТУРМП + ТУРП (28 %; $p < 0,001$). Интересно, что рецидивы чаще возникали на шейке мочевого пузыря в группе только ТУРМП. Процедура ТУРМП + ТУРП была связана с увеличением безрецидивного периода, но не ВБП. Таким образом, ТУРМП + ТУРП, вероятно, является безопасной процедурой, которая повышает безрецидивный период и потенциально предотвращает развитие рецидива в области шейки мочевого пузыря [10].

В целях улучшения результатов хирургического лечения используются различные комбинации лекарственной терапии в неоадьювантном режиме, когда невозможно применение цисплатина. В. Szabados и соавт. представили окончательные результаты исследования AVACUS по неоадьювантному применению атезолизумаба у пациентов с МИРМП (T2–T4aN0M0), которым не подходит терапия цисплатином. Исследовались частота полного ответа и динамические изменения Т-клеточных биомаркеров. Были изучены показатели 2-летней безрецидивной выживаемости и ОВ, проанализированы новые тканевые биомаркеры и циркулирующие опухолевые ДНК. Среднее время наблюдения составило 25 мес. По крайней мере 1 цикл атезолизумаба получили 95 больных. В связи с прогрессированием заболевания 8 больных не подверглись РЦЭ. Полный ответ достигнут у 31 % пациентов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость и ОВ составила 68 и 75 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что неоадьювантное применение атезолизумаба при МИРМП ассоциируется с клиническим ответом и высокой безрецидивной выживаемостью. Отмечена корреляция экспрессии CD8⁺ и циркулирующей опухолевой ДНК с исходом заболевания. Такие данные могут быть использованы в будущем для персонализированного выбора терапии [11].

Сочетание химиотерапии с ЛТ при МИРМП привлекает все большее внимание специалистов в качестве альтернативы цисплатину. Е. Hall и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы BC2001 почти при 10-летнем наблюдении оценили результаты ХЛТ при МИРМП. В исследование в пе-

риод с 2001 по 2008 г. были отобраны 458 пациентов с МИРМП стадии T2–T4aN0M0, 360 из них рандомизированы в группу ЛТ ($n = 178$) или ХЛТ ($n = 182$). Среднее время наблюдения составило 9,9 года. Режим ЛТ: 55 Гр за 20 фракций в течение 4 нед или 64 Гр за 32 фракции в течение 6,5 нед. Пациентам группы ХЛТ одновременно с ЛТ вводили 5-фторурацил и митомицин С. ХЛТ улучшила локорегионарный контроль и инвазивный локорегионарный контроль над опухолью: увеличила безрецидивную выживаемость, выживаемость без метастазов, ОВ. Частота цистэктомии за период наблюдения 5 лет составила 14 % при ХЛТ против 22 % только при ЛТ. Долгосрочные результаты подтверждают преимущества одновременного использования 5-фторурацила и митомицина С с ЛТ при МИРМП [12].

Поиск новых схем лекарственной терапии является приоритетной задачей в лечении больных распространенным РМП. Р. Kumar и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании изучили применение комбинации гемцитабина и карбоплатина против схемы гемцитабина и паклитаксела у больных с распространенным уротелиальным раком, не подходящих для лечения цисплатином. Длительность исследования составила 18 мес. Пациенты ($n = 32$) были рандомизированы в группы А (гемцитабин и карбоплатин) и В (гемцитабин и паклитаксел). В группах А и В соответственно частота общего ответа составила 40 и 88,4 %, медиана ВБП — 3,7 и 3,8 мес, медиана ОВ — 7,3 и 14,0 мес. В связи с развитием нежелательных явлений госпитализация потребовалась 37,5 % пациентов группы А и 12,5 % пациентов группы В [13].

Одним из основных критериев эффективности лечения является выживаемость больных. S. Perimbeti и соавт. изучили этот показатель после РЦЭ при локализованном РМП с клинически положительным поражением лимфатических узлов. Целью исследования была оценка ОВ больных, получавших системную химиотерапию с РЦЭ или без нее. Были идентифицированы 8464 больных, из них 3565 (42 %) пациентам проведена РЦЭ и системная химиотерапия, 4899 (57,9 %) — только химиотерапия. Пятилетняя ОВ в группе РЦЭ + химиотерапия составила 34,1 %, в группе только химиотерапии — 36,1 % ($p = 0,06$). Достоверных различий между группами не выявлено [14].

Различные подходы к лечению РМП показывают результаты, которые требуют объективной оценки для определения клинической эффективности. А. R. Zlotta и соавт. провели сравнение РЦЭ с тримодальной терапией (ТМТ) МИРМП. В исследование были включены 703 пациентов с МИРМП (T2–T3/4aN0M0), 421 из них проведена РЦЭ, 282 — ТМТ. У всех больных размер опухоли был <7 см, отсутствовал гидронефроз. В исследовании оценивали выживаемость без метастазов, ОВ, выживаемость без поражения тазовых лим-

фатических узлов. Через 5 лет выживаемость без метастазов в группах РЦЭ и ТМТ составила 73 и 78 %. Конечная стадия pT в группе РЦЭ определена как pT0 у 14 % пациентов, pT1 – у 7 %, pT2 – у 29 %, pT3/4 – у 42 %. Летальность в группе РЦЭ составила 2,1 %. Авторы сделали заключение, что ТМТ и РЦЭ обеспечивают эквивалентный результат. ТМТ не следует резервировать только для нехирургических подходов. Предложение ТМТ может предоставить больному выбор лечения [15].

Исследовательские центры и лаборатории проводят постоянный поиск новых подходов к лечению уротелиального рака. Приоритет в этом принадлежит молекулярно-биологическим исследованиям, которые могут привести к разработке новых препаратов и видов лечения. I.E. Ertl и соавт. провели молекулярный и фармакологический скрининг терапии РМП: открытие клофарабина как высокоактивного соединения. Гетерогенность РМП является серьезной проблемой для разработки новых методов лечения. Однако с учетом высокой частоты рецидива и/или неэффективности лечения оценка терапевтических стратегий является клинической необходимостью. Была всесторонне охарактеризована коллекция коммерчески доступных клеточных линий РМП ($n = 32$). Для проведения высокопроизводительного скрининга лекарств выбрана панель из 23 клеточных линий, представляющих широкий спектр РМП. Клофарабин, который относится к классу антиметаболитов и используется в качестве 3-й линии лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, был среди ограниченного числа препаратов, оказывающих ингибирующее действие на клеточные линии всех подтипов. Для проверки

эффектов *in vivo* была использована модель ксенотрансплантата клеток для уротелиальной карциномы. Хорошо переносимые дозы клофарабина вызвали полную ремиссию у всех получавших лечение животных ($n = 12$) с заболеванием как ранней, так и поздней стадии [16].

Результаты недавних исследований показали, что РМП можно классифицировать на подтипы с различной чувствительностью к доступным в настоящее время методам лечения. Эти открытия также выявили гетерогенную и сложную природу РМП, приводящую к частой и ранней резистентности и высокой частоте неэффективного лечения. Клофарабин первоначально был разработан для лечения гематологических онкологических заболеваний. Кроме этого, ранее было показано, что препарат эффективно усваивается тканями мочевого пузыря. Высокая эффективность клофарабина *in vivo* предполагает, что препарат может иметь высокую клиническую значимость. Планируется дополнительно оценить влияние клофарабина на дополнительные модели ксенотрансплантатов. Также будет проведена оценка биомаркеров для отбора пациентов с РМП, которым лечение клофарabiном может принести пользу. Наконец, необходимы клинические испытания для оценки эффективности клофарабина в улучшении устойчивого результата лечения у пациентов с РМП.

Представленные в настоящем обзоре данные не могут осветить все новые разработки лечения РМП за 2021–2022 гг. Приведен ряд исследований основных направлений, которые будут в дальнейшем развиваться и могут привести к появлению новых более эффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Jong F.C., Laajala T.D., Hoedemaeker R.F. et al. MP06-01 Non-muscle invasive bladder cancer subtypes with differential response to intravesical bacillus Galmette–Guerin. J Urol 2021;207(5S). DOI: 10.1101/2021.11.30.21266988
- Farha M., Cotta B., Vince R. et al. Prognostic value and therapeutic implications of an integrative molecular subtype and immune content classifier in localized muscle-invasive bladder cancer. 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0895.
- De Ruiter B., Van De Kamp M.W., Van Steenberghe J.P.Z. et al. A multicenter cohort of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for muscle invasive bladder carcinoma: results of the past 10 years. 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0905.
- Hayne D., Swarbrick N., McCombie S. et al. SUB-urothelial durvalumab injection: 1 (SUBDUE-1) – results from the first nine urothelial cancer patients using a dose-escalation schedule. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6): abstract 483. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.483
- Salib A., McPartland C., Ryan Mark J. et al. Risk of secondary malignancies after pelvic radiation: a population-based analysis. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 478. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.478
- Chua K.J., Patel H.V., Srivastava A. et al. Contemporary analysis of cystectomy complications. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 473. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.473
- Khetrapal P., Catto J., Ambler G. et al. PD42-02 Results of the intracorporeal robotic vs open (IROC) multi-centre randomised trial. J Urol 2022;207(5S). DOI: 10.1097/JU.0000000000002603.02
- Garg H., Dursun F., Elshabrawy A. et al. Radical cystectomy versus systemic therapy for non-metastatic bladder cancer (M0) with progressive lymph node involvement (N2/N3). 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0777.
- Lonati C., Affèri L., Di Trapani E. et al. Perioperative complications after radical cystectomy for bladder cancer: an international multicenter collaboration. J Urol 2022;207(5S):abstract A0765. DOI: 10.1097/JU.0000000000002562.11
- Lauktina E., Moschini M., Krajewski W. et al. Oncological and safety profiles in patients undergoing simultaneous

- transurethral resection (TUR) of bladder tumour and TUR of the prostate. BJU Int 2022. DOI: 10.1111/bju.15898
11. Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J. et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol 2022;82(2):212–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013
 12. Hall E., Hussain S.A., Porta N. et al. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled bc2001 trial. Eur Urol 2022;82(3):273–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.017
 13. Kumar P., Sehrawat A., Sundriyal D. et al. Gemcitabine and carboplatin *versus* gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in cisplatin ineligible advanced-stage urothelial cancers: a prospective randomized control study. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 500. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.500
 14. Perimbeti S., Jiang C., Deng L. et al. Survival outcomes with radical cystectomy (RC) in localized clinically node-positive bladder cancer (CNBC). 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022; 40(suppl 6):abstract 520. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.520
 15. Zlotta A.R., Ballas L.K., Niemierko A. et al. Multi-institutional matched comparison of radical cystectomy to trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022; 40(suppl 6):abstract 433. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.433
 16. Ertl I.E., Lemberger U., Ilijazi D. et al. Molecular and pharmacological bladder cancer therapy screening: discovery of clofarabine as a highly active compound. Eur Urol 2022;82(3):261–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.009

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.