

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

Тенденции и результаты лечения рака мочевого пузыря за последнее десятилетие

М. В. Беркут¹, А. М. Беляев¹, А. К. Носов^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68; 8;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение: Цистэктомия, как в радикальном, так и спасительном режимах, эффективно применяется при уротелиальном раке мочевого пузыря, однако риск послеоперационного рецидива заболевания остается достаточно высоким, что требует поиска новых решений. Цель данного ретроспективного исследования — проанализировать влияние самостоятельного применения БЦЖ-терапии, лучевой терапии (ЛТ), неоадъювантной (НТ) и адъювантной терапии (АТ) при цистэктомии на отдаленные 10-летние онкологические результаты.

Материалы и методы: В ретроспективное одноцентровое когортное исследование были включены результаты хирургического лечения 484 пациентов с подтвержденным диагнозом РМП cTis-4N0–3, которым выполнена цистэктомия в период с 2012 по 2021 годы. Финальный анализ включил 455 случаев, медиана возраста пациентов составила 65 лет, большинство были мужчины (82,6%). Предшествующая самостоятельная ЛТ проводилась у 6,4% больных, БЦЖ-терапия — у 5,9%, НТ — у 23,5%, АТ — у 49 (10,8%). Протокол исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике (№32/355 от 23.12.2020).

Результаты: Частота назначения НТ выросла за 10-летний период наблюдения с 7,1% до 58,3% случаев ($p < 0,001$), частота АТ за указанный период времени без значимой динамики: с 10,7% случаев в 2012 году до 18,3% в 2021 году ($p = 0,415$). Только 6 (1,3%) пациентов в возрасте > 75 лет смогли получить НТ. При анализе факторов рецидива РМП наиболее значимым оказался факт проведения самостоятельной ЛТ: ОР 2,84 (95% ДИ: 1,70–4,70; $p < 0,001$). Наибольшая частота рецидивов заболевания после цистэктомии отмечена среди пациентов с мышечно-инвазивным РМП после БЦЖ/ЛТ-терапии, которая составила 58,1% (18/31), для них отмечена наименьшая медиана безрецидивной выживаемости — 6,3 месяца (95% ДИ: 3,9–16,8). При этом риск рецидива РМП в данной подгруппе пациентов был в 2,5 раза выше (ОР 2,5; 95% ДИ: 1,5–4,2; $p < 0,001$).

Выводы: При многофакторном анализе предшествующая самостоятельная ЛТ оказалась негативным фактором риска, значимо увеличивающим риск повторного рецидива РМП после цистэктомии, что подчеркивает необходимость осторожного подхода к выбору терапии для таких пациентов.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, неоадъювантная терапия, лучевая терапия, спасительная цистэктомия, выживаемость.

Для цитирования: Беркут М.В., Беляев А.М., Носов А.К. Тенденции и результаты лечения рака мочевого пузыря за последнее десятилетие. Злокачественные опухоли 2025;15(1):55–67. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

Trends and outcomes of bladder cancer treatment over the past decade

M. V. Berkut¹, A. M. Belyaev¹, A. K. Nosov^{1,2}

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

² Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Maria Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background: Radical cystectomy (RC) is effectively used for urothelial bladder cancer, however, the risk of recurrence remains high necessitating the search for the new treatment approaches. The aim of this study is to analyze the impact of pre- and postoperative treatments on 10-year overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), and recurrence-free survival (RFS) in patients diagnosed with bladder cancer (BC).

Materials and methods: This retrospective single-center cohort study included the surgical treatment outcomes of 484 patients with confirmed BC diagnosis (cTis-4N0–3) who underwent cystectomy between 2012 and 2021. The final analysis included 455 cases, with a median age of 65 years, and the majority being male (82.6%). Prior radiation therapy (RT) was administered to 6.4% of patients, BCG therapy to 5.9%, and neoadjuvant therapy

(NT) to 23.5 %. Among postoperative treatments, only adjuvant systemic therapy (AT) in 49 patients (10.8 %) was considered. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee (No. 32 / 355, dated December 23, 2020).

Results: Three key trends were identified over the past 10 years. First, the number of NT prescriptions increased by more than 50 %, mainly due to platinum-based regimens and immuno-oncological agents; however, such regimens were rarely used in patients over 75 years old. Second, prior definitive RT was found to be a significant risk factor for recurrence (OR 2.84, $p < 0.001$), while NT and AT did not impact survival due to the limited number of cases. Third, surgical treatment after RT was not limited to laparoscopic access and did not lead to an increase in positive surgical margins (detected in only one case, 3.4 %).

Conclusions: Our study revealed that definitive radiation therapy negatively affects oncological outcomes and increases the risk of recurrence after radical cystectomy, emphasizing the need for a cautious approach when selecting treatment for such patients.

Keywords: radical cystectomy, neoadjuvant therapy, definitive therapy, salvage cystectomy, survival

For citation: Berkut M.V., Belyaev A.M., Nosov A.K. Trends and outcomes of bladder cancer treatment over the past decade. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(1):55–67 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией является основным и наиболее эффективным методом лечения локализованного мышечно-инвазивного (МИРМП) или рецидивирующего мышечно-неинвазивного уротелиального рака мочевого пузыря (МНИРМП) [1]. По результатам нескольких исследований была продемонстрирована 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) на уровне 60–70 % и 10-летняя БРВ на уровне 60 % у пациентов, перенесших РЦЭ [2–5]. Однако, несмотря на значительный объем хирургического вмешательства, примерно у 50 % пациентов в ближайшем периоде наблюдения развивается рецидив заболевания в отдаленных органах из-за наличия микрометастазов, что способствует поиску оптимального комбинированного лечения до сих пор [2,6].

Системная терапия играет ключевую роль в сочетании с радикальным хирургическим лечением для снижения частоты рецидивирования. Для улучшения показателей выживаемости и достижения объективного патоморфологического ответа на терапию с конца 1980-х годов постепенно внедряется неoadъювантная химиотерапия (НТ) с цисплатин-содержащими схемами лечения [2,7,8]. В недавнем мета-анализе 17 исследований, сравнивавших эффективность добавления НТ с эффективностью только РЦЭ, предоперационная терапия значительно улучшила показатели общей выживаемости (ОВ) (отношение рисков, OR = 0,82) [9]. В частности, добавление НТ дало абсолютную выгоду для ОВ около 5–10 %, с относительным снижением риска смерти на 16–33 % по сравнению с только хирургическим лечением.

Тем не менее, по-прежнему остаётся высокий процент больных, которые первично не подходят для назначения платиносодержащей химиотерапии, а также не ясна картина применения химиотерапии при редких гистологических подтипах РМП [10], что создаёт ограничения для

широкого применения данного варианта лечения. В то же время результаты исследований, связанных с применением иммунотерапии, как отдельно, так и в сочетании с химиотерапией, являются многообещающими, демонстрируя достижение полного патоморфологического ответа в 42–46 % случаев. Однако этот метод пока также не получил широкого распространения в повседневной практике и не включён в ведущие клинические рекомендации ввиду отсутствия убедительных данных исследований III фазы [11–13].

Предоперационная лучевая терапия (ЛТ) с суммарной очаговой дозой 20–45 Гр может быть рекомендована пациентам с МИРМП для снижения степени инвазии опухоли и предотвращения развития местного рецидива после хирургического вмешательства [1]. Однако практическое применение данного метода не получило широкого распространения, в том числе из-за отсутствия значимого влияния на выживаемость и высокую частоту локальных рецидивов. Опубликованные по этой теме 6 рандомизированных исследований были проведены более 30 лет назад [14]. Часть из них включала пациентов с плоскоклеточной дифференцировкой опухоли или не учитывала факт проведения лекарственной терапии, что в совокупности также создаёт значительные ограничения для применения данного метода лечения. В то же время, согласно действующим рекомендациям, ЛТ необходимо рассматривать только как компонент химиолучевой терапии для пациентов с МИРМП с тяжелым соматическим статусом и противопоказаниями для цистэктомии [1].

Кроме того, на практике мы сталкиваемся с больными, которым ранее уже был проведен самостоятельный курс дистанционной ЛТ, и цистэктомия рассматривается уже как вариант «условно-радикального» или даже спасительного лечения [15]. Однако число работ, изучающих вопрос целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных МИРМП, крайне ограничено. Наибольший опыт в проведении спасительной цистэктомии отражен в работе

Волковой М.И. и соавт. ($n = 66$), где отмечено снижение риска повторного рецидива РМП после спасительных операций в сравнении с радикальной цистэктомией, выполненной без предшествующего лечения (30,6% против 48,4% соответственно, $p = 0,031$). Важным выводом работы является факт продления жизни с сопоставимым уровнем ее качества у пациентов после неудачной попытки органосохраняющего лечения за счет ликвидации клинических проявлений опухоли мочевого пузыря и его лучевого повреждения [16].

Тем не менее, сравнительные анализы более продолжительного наблюдения за пациентами, в том числе с учетом возрастающего интереса к применению платиносодержащей НТ, остаются ограниченными. Целью данной ретроспективной работы было оценить влияние самостоятельного применения БЦЖ-терапии, лучевой терапии, неoadъювантной и адъювантной терапии и цистэктомии на отдаленные показатели 10-летней общей, опухолевоспецифической и безрецидивной выживаемости после цистэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в ретроспективный анализ были включены результаты хирургического лечения больных раком мочевого пузыря, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с января 2012 по декабрь 2021 года (10 лет). Всего было произведено 484 хирургических вмешательства в объеме радикальной цистэктомии (открытые и лапароскопические операции) за указанный период времени. Из них 29 случаев были исключены из дальнейшего анализа ввиду отсутствия полноты представленных данных. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020 г.

Клиническая и патоморфологическая стадии определялись в соответствии с международным стадированием по системе AJCC, 8 версия. У всех 455 пациентов выполнена оценка 10-летней общей выживаемости (временной промежуток от момента РЦЭ до смерти пациента от любой причины), опухоль-специфической (временной промежуток от момента РЦЭ до смерти пациента от прогрессии рака мочевого пузыря) и безрецидивной выживаемости (временной промежуток от момента РЦЭ до развития локального рецидива РМП или отдаленного метастазирования). Варианты хирургического доступа, а также показатели выживаемости были рассмотрены в предшествующей работе [17].

В этом анализе оценивалась частота вариантов предшествующего лечения — БЦЖ-терапии и ЛТ, которые рассмотрены именно с позиции самостоятельно проводимого лечения, а не как компонент комбинированного. В частности, дистанционная ЛТ применялась с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР или был отказ

пациента от цистэктомии, при высоком риске прогрессии, а также в случае рецидивов после БЦЖ-терапии. Неoadъювантная и адъювантная терапия рассматривались, как компоненты комбинированного лечения в сочетании с цистэктомией.

Показаниями для проведения хирургического лечения после курса ЛТ были следующие клинические ситуации: микроцистит, интермиттирующая макрогематурия, рецидив рака мочевого пузыря, при этом дополнительно рассчитывалась медиана времени от проведения ЛТ до момента спасительной цистэктомии.

Финальному анализу данных были подвергнуты 455 случаев РЦЭ (табл. 1). Медиана возраста составила 65 лет (58–70), при этом подавляющее большинство пациентов были мужского пола — 376 (82,6%). Среди всех пациентов курильщиков было менее половины — 206 человек (45,3%). Среди вариантов предшествующей терапии было выявлено 29 (6,4%) случаев ЛТ и 27 (5,9%) случаев внутрипузырной БЦЖ-терапии. Дистанционная ЛТ проводилась при следующих клинических стадиях РМП: 5 случаев (1,2%) при I стадии, 12 (41,4%) при II стадии РМП, при IIIA — 9 пациентов (31,0%) и при IVA–IVB — 3 случая (10,3%), различия были статистически не значимыми ($p = 0,501$).

Дополнительно был проведен подгрупповой анализ в зависимости от степени инвазии опухолевого процесса (МНИРМП и МИРМП), а также от факта проведенного предшествующего лечения: первичный (п-) РМП (без предшествующей БЦЖ-терапии и/или ЛТ), вторичный (в-) РМП (после предшествующей БЦЖ-терапии и/или ЛТ). Таким образом дополнительно были сформированы для анализа четыре подгруппы: п-МНИРМП, в-МНИРМП, п-МИРМП и в-МИРМП.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ — $Q3$). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том,

что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неoadъювантная лекарственная терапия перед цистэктомией проводилась менее чем у четверти пациентов — 107 (23,5%) случаев. Основной схемой лекарственного лечения

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 455)

Table 1. General characteristics of patients included in the study (n = 455)

Параметр		Результат	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃
Возраст, медиана (лет)		65,00	58,00–70,00
ИМТ, медиана		26,15	23,80–29,34
Пол	Мужской, абс. (%)	376 (82,6)	78,8–86,0
	Женский, абс. (%)	79 (17,4)	14,0–21,2
Статус курения, абс. (%)		206 (45,3)	40,6–50,0
Время от постановки диагноза до радикального лечения, Ме, месяцев		3,15	1,56–6,47
Неoadъювантная терапия проведена, абс. (%)		107 (23,5)	19,7–27,7
Адъювантная терапия, абс. (%)		49 (10,8)	8,1–14,0
Клиническая стадия AJCC8, абс. (%)	0A	4 (0,9)	0,2–2,2
	0IS	15 (3,3)	1,9–5,4
	I	60 (13,2)	10,2–16,6
	II	167 (36,7)	32,3–41,3
	IIIA	159 (34,9)	30,6–39,5
	IIIB	28 (6,2)	4,1–8,8
	IVA	13 (2,9)	1,5–4,8
	IVB	9 (2,0)	0,9–3,7
Патоморфологическая стадия AJCC8, абс. (%)	0–I	111 (24,4)	20,5–28,6
	II	100 (22,0)	18,3–26,1
	IIIA	141 (31,0)	26,8–35,5
	IIIB	53 (11,6)	8,8–15,0
	IVA	38 (8,4)	6,0–11,3
	IVB	12 (2,6)	1,4–4,6
Изменение стадии, абс. (%)	Стадия не изменилась	209 (45,9)	41,3–50,6
	Повышение стадии	159 (34,9)	30,6–39,5
	Понижение стадии	87 (19,1)	15,6–23,0
Хирургический доступ, абс. (%)			
Лапароскопический		408 (89,7)	86,5–92,3
Лапаротомный		47 (10,3)	7,7–13,5
Варианты уродеривации, абс. (%)			
Гетеротопическая		388 (85,3)	81,7–88,4
Ортотопическая		39 (8,6)	6,2–11,5
Нефро-/кутанеостомы		28 (6,2)	4,1–8,8
Общее число удаленных лимфоузлов, среднее, шт		20,00	12,00–28,00
Поражение регионарных лимфоузлов, абс. (%)		118 (25,9)	22,0–30,2
Объем лимфаденэктомии, абс. (%)	Ограниченная	87 (19,1)	15,6–23,0
	Стандартная	158 (34,7)	30,4–39,3
	Расширенная	210 (46,2)	41,5–50,9
Положительный хирургический край ¹ , абс. (%)		29 (6,4)	4,3–9,0
Инцидентальный рак простаты, абс. (%)		121 (26,6)	22,6–30,9

¹ Положительный хирургический край в зоне проксимальной части уретры.

было сочетание гемцитабина с цисплатином или карбоплатином у 90 пациентов (19,8%); у 9 (2,0%) пациентов была назначена терапия с применением винбластина, метотрексата, цисплатина и/или доксорубицина, а в 8 (1,8%) случаях применялась терапия с ингибиторами контрольных иммунных точек в рамках клинических исследований. Частота назначения НТ

выросла за 10-летний период наблюдения с 2 (7,1%) случаев в 2012 году до 35 (58,3%) случаев в 2021 году ($p < 0,001$). При этом появление новых лекарственных схем с ингибиторами контрольных точек отмечено только в 2021 году (рис. 1А).

Послеоперационная лекарственная терапия была проведена у 49 (10,8%) пациентов. При анализе адъю-

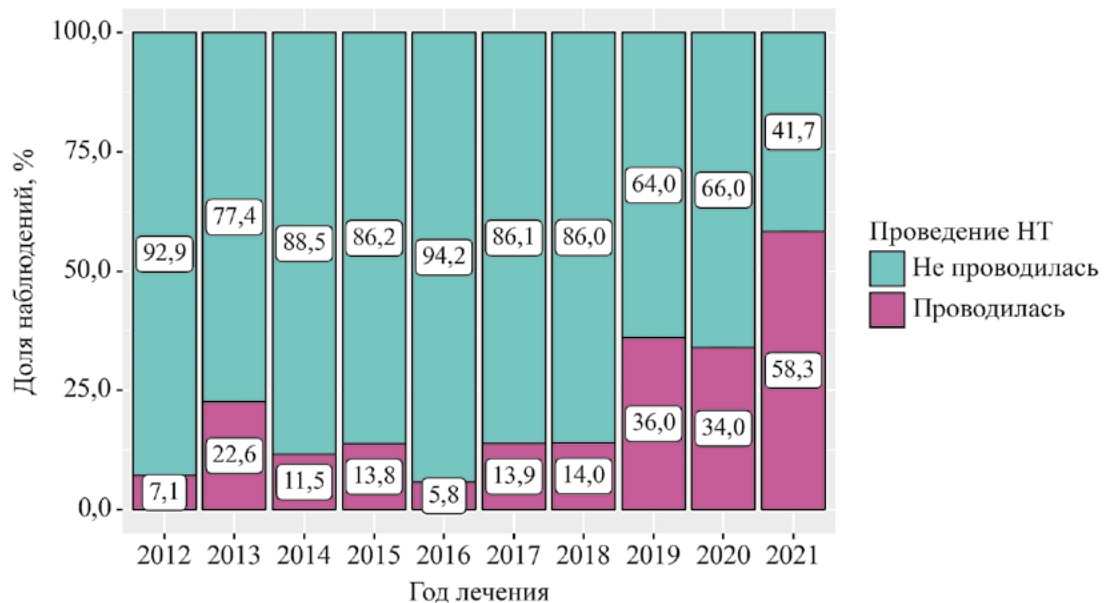


Рисунок 1А. Тенденции в проведении неадьювантной лекарственной терапии с течением времени ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1A. Trends in neoadjuvant drug therapy over time ($p < 0.001$) (method used: Pearson chi-square)

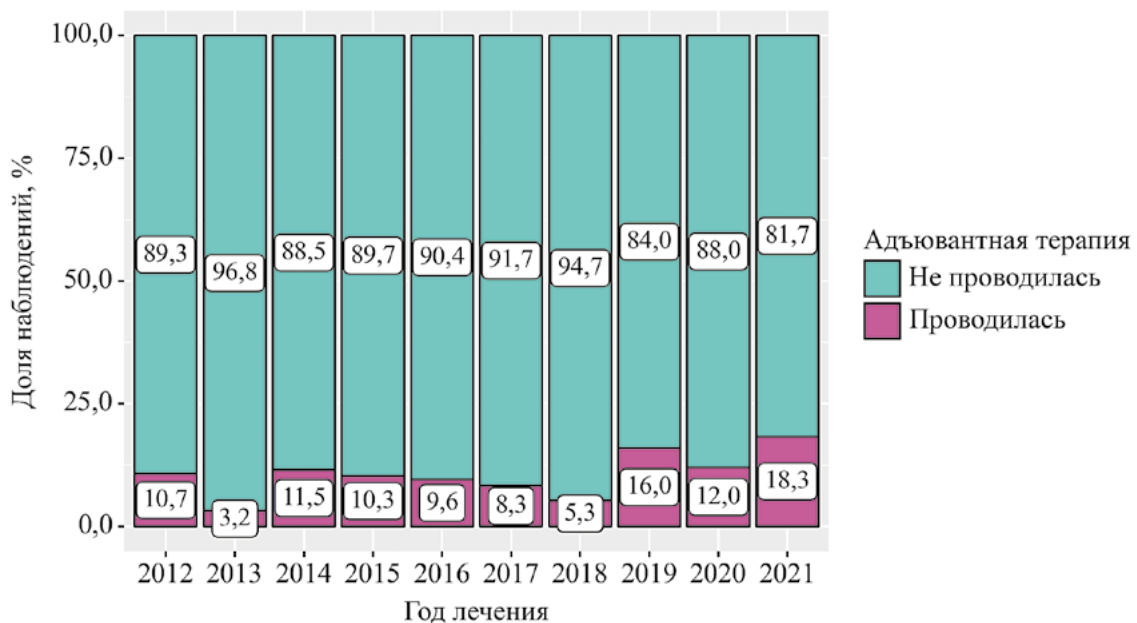


Рисунок 1В. Тенденции в проведении адьювантной лекарственной терапии с течением времени ($p = 0,415$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1B. Trends in adjuvant drug therapy over time ($p = 0.415$) (method used: Pearson chi-square)

вантной терапии в зависимости от года её проведения статистически значимых различий не выявлено (рис. 1B). Так, частота назначения АТ в 2012 году составила 3 (10,7%) случая, а в 2021 году в связи с относительным ростом назначения послеоперационного лечения — 11 (18,3%) случаев ($p = 0,415$). В большинстве ситуаций пациентам была назначена платиносодержащая химиотерапия — 37 (8,1%) случаев, а с 2017 по 2021 год 12 (2,6%) пациентов получили иммунотерапию в рамках клинических исследований.

При анализе периоперационной терапии в зависимости от возраста пациентов (до 59 лет, 60–74 года и старше 75 лет) установлена следующая зависимость: в основном НТ проводилась пациентам младше 75 лет ($p = 0,010$), при этом только 6 (1,3%) пациентов > 75 лет смогли получить предоперационную лекарственную терапию; в отношении назначения адъювантной терапии в зависимости от возрастной группы значимых различий ($p = 0,112$) установлено не было (рис. 1C, 1D).

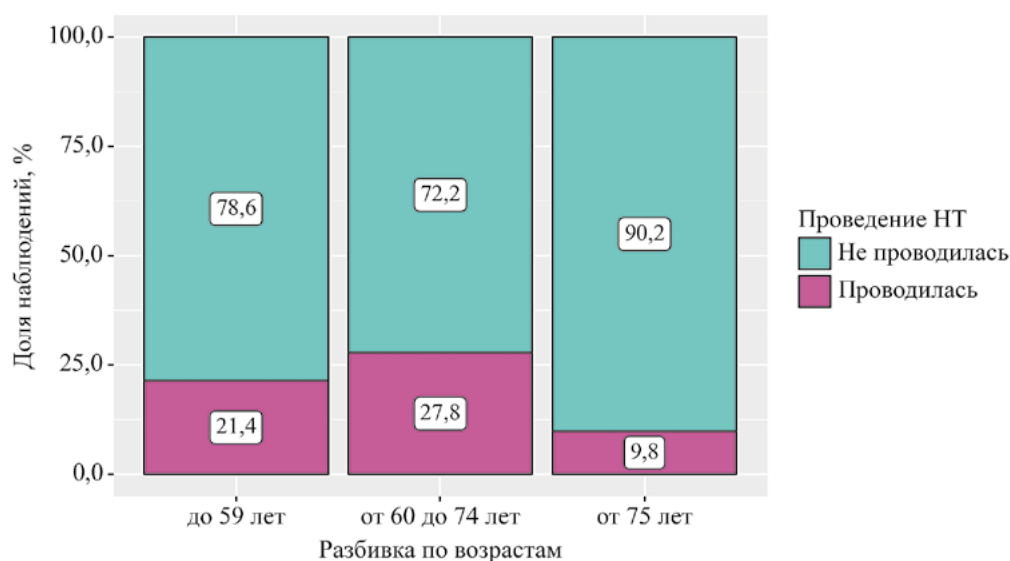


Рисунок 1C. Тенденции в проведении неoadъювантной лекарственной терапии за период 2012–2021 гг. ($p = 0,010$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1C. Trends in neoadjuvant drug therapy for the period 2012–2021 ($p = 0.010$) (method used: Pearson chi-square)

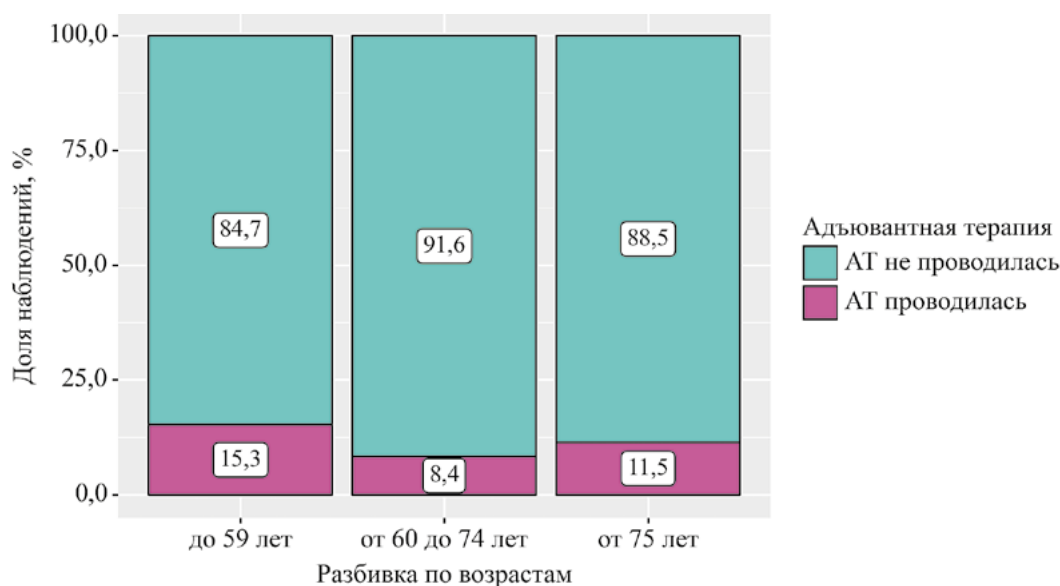


Рисунок 1D. Тенденции в проведении адъювантной лекарственной терапии за период 2012–2021 гг. ($p = 0,112$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1D. Trends in adjuvant drug therapy from 2012 to 2021 ($p = 0.112$) (method used: Pearson chi-square)

При подгрупповом анализе в зависимости от степени инвазии и предшествующего лечения установлено следующее распределение больных: в группу п-МНИРМП — 57 пациентов (12,5%), в-МНИРМП — 22 пациента (4,8%), при этом 18 из них были после предшествующей БЦЖ-терапии и 5 пациентов — после дистанционной ЛТ, проведенной по поводу субтотального поражения УР стенок мочевого пузыря; подавляющее большинство больных были отнесены в группу п-МИРМП — 345 случаев (75,8%). Еще 31 пациент (6,8%) отнесен к группе в-МИРМП, из их 9 получали БЦЖ-терапию по поводу неинвазивного процесса с последующей прогрессией заболевания и еще 24 пациента получали ЛТ (табл. 2).

В отношении НТ установлены следующие особенности: во всех группах проводилась предоперационная лекарственная терапия, частота назначения которой колебалась от 13,6% до 25,5% ($p = 0,336$). Стоит отметить, что 17,5% (10/57) из больных первичным НМИРМП также получили курс неoadъювантного лечения, однако в основном это были пациенты с п-МИРМП (88/345). Частота назначения АТ варьировала от 3,5% до 12,5% между подгруппами ($p = 0,166$).

В анализе установлено, что наибольшая частота рецидивов РМП отмечена среди пациентов с в-МИРМП — 58,1% (18/31), для которых отмечена наименьшая медиана БРВ — 6,3 месяца (95% ДИ: 3,9–16,8). При этом риск рецидива РМП в подгруппе пациентов с в-МИРМП был

в 2,5 раза выше (ОР 2,5; 95% ДИ: 1,5–4,2; $p < 0,001$). По продолжительности ОВ группы также различались (log rank $p = 0,029$): наименьшая медиана ОВ установлена для группы в-МИРМП — 23,11 месяцев (95% ДИ: 16,5–68,8), в то время как для остальных подгрупп она превышала 95 месяцев. В отношении ОСВ также установлены достоверные различия между группами (log rank $p = 0,042$): наименьшая медиана ОСВ выживаемости отмечена в группе в-МИРМП — 24,6 месяцев (95% ДИ: 18,7-NA). При этом риск смерти от прогрессии РМП был также выше именно для этой подгруппы больных — ОР 2,1 (95% ДИ: 1,1–4,1; $p = 0,030$).

Выполнен факторный анализ влияния вариантов предшествующей терапии (БЦЖ-терапия, ЛТ), неoadъювантного и адъювантного лечения на показатели выживаемости (рис. 2А–С). Для продолжительности ОВ не выявлено факторов, статистически значимо влияющих на общую летальность ($p = 0,14$). В отношении ОСВ наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на риск летального исхода, связанного с прогрессией РМП, оказался факт проведения ЛТ в анамнезе заболевания: ОР 0,62 (95% ДИ: 0,38–1,00; $p = 0,049$), однако с пограничным уровнем достоверности. При анализе факторов рецидива РМП наиболее значимым фактором риска также оказалась предшествующая самостоятельная ЛТ: ОР 2,84 (95% ДИ: 1,70–4,70; $p < 0,001$). Проведение неoadъювантной или адъювантной лекарственной терапии не повлияло на изменение риска летального исхода или рецидива заболевания.

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от варианта предшествующего лечения (n = 455)

Table 2. Characteristics of patients depending on the type of previous treatment (n = 455)

Показатель	п-МНИРМП	в-МНИРМП	п-МИРМП	в-МИРМП	p
Распределение, n (%)	57 (12,5)	22 (4,8)	345 (75,8)	31 (6,8)	-
Предшествующая БЦЖ терапия, абс. (%)	0 (0,0)	18 (81,8)	0 (0,0)	9 (29,0)	< 0,001
Предшествующая лучевая терапия, абс. (%)	0 (0,0)	5 (22,7)	0 (0,0)	24 (77,4)	< 0,001
Неoadъювантная терапия, абс. (%)	10 (17,5)	3 (13,6)	88 (25,5)	6 (19,4)	0,336
Адъювантная терапия, абс. (%)	2 (3,5)	1 (4,5)	43 (12,5)	3 (9,7)	0,166
pN+, абс. (%)	7 (12,3)	2 (9,1)	101 (29,3)	9 (29,0)	0,012 ²
Стадия заболевания pT0–1, абс. (%)	34 (59,6)	14 (63,6)	60 (17,4)	3 (9,7)	< 0,001
Общая частота рецидива заболевания, абс. (%)	14 (24,6)	5 (22,7)	100 (29,0)	18 (58,1)	0,004 ¹
Медиана БРВ, (95% ДИ), месяцев	88,2 (66,2-NA) ОР 0,26 (0,13–0,53; $p < 0,001$)	100,0 (11,5-NA) ОР 0,27 (0,10–0,72; $p = 0,009$)	88,8 (57,7-NA) ОР 0,40 (0,10–0,72; $p < 0,001$)	6,3 (3,9–16,8) ОР 2,5 (1,5–4,2, $p < 0,001$)	Log rank < 0,001
Медиана ОВ (95% ДИ), месяцев	95,0 (95,0-NA) ОР 0,32 (0,14–0,75; $p = 0,008$)	NA (47,3-NA) ОР 0,28 (0,08–1,00; $p = 0,05$)	120,3 (88,9-NA)	23,11 (16,5–68,8)	Log rank $p = 0,029$
Медиана ОСВ, (95% ДИ), месяцев	95,1 (95,1-NA)	NA (NA-NA) ОР 0,37 (0,1–1,3; $p = 0,129$)	NA (NA-NA) ОР 0,47 (0,24–0,93; $p = 0,030$)	24,6 (18,7-NA) ОР 2,1 (1,1–4,1; $p = 0,030$)	Log rank $p = 0,042$

¹ п-МИРМП — в-МИРМП $p = 0,005$; в-МИРМП — в-МНИРМП $p = 0,042$;

² п-МИРМП — п-МНИРМП $p = 0,044$;

³ NA — не достигнуто

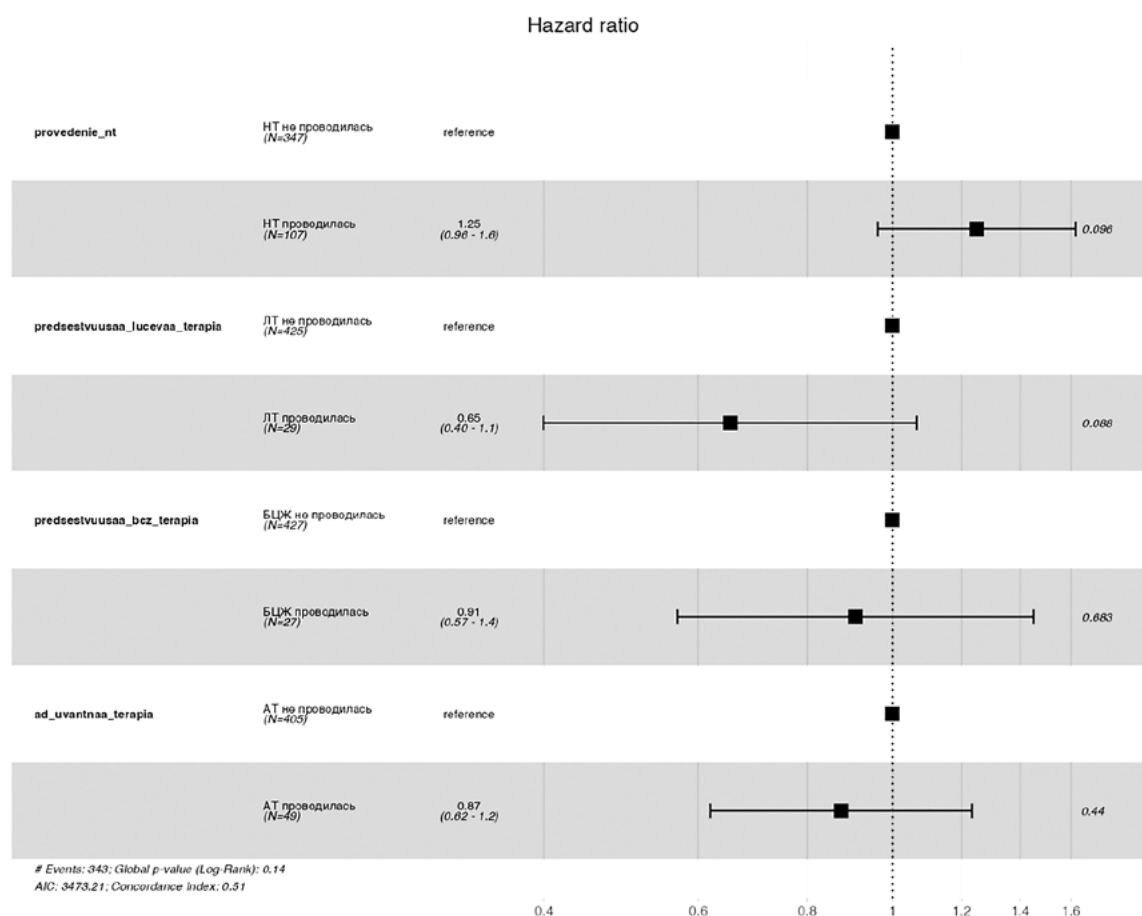


Рисунок 2А. Многофакторный анализ влияния вариантов неoadъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей ОВ (статистически значимый фактор общей летальности не выявлен)

Figure 2A. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of OS parameters (no statistically significant factor of overall mortality was identified)

При этом медиана времени от проведения курса дистанционной ЛТ по поводу РМП до момента цистэктомии составила 19,41 месяцев (95% ДИ: 11,31–25,84), что значительно меньше, чем любые онкологические показатели для подгруппы пациентов без ЛТ (табл. 2). Что касается особенностей хирургического лечения в случае предшествующей ЛТ, то в нашем центре в подавляющем большинстве случаев лечение проводилось с применением минимально-инвазивного доступа 89,7% (26/29 случаев, $p=0,998$), при этом значимых отличий по продолжительности операции ($p=0,063$) или объему кровопотери ($p=0,202$) установлено не было. В отношении вариантов уродеривации, в 24 случаях (82,8%) предпочтение было отдано гетеротопической уродеривации, и 5 (17,2%) операций были завершены наложением нефростомических дренажей. Ортотопическая уродеривации не выполнялась ни в одном случае ($p=0,012$).

При сопоставлении патоморфологических показателей, выявлен был только 1 случай (3,4%) положительного хирургического края в данной подгруппе пациентов ($p=0,505$). При этом частота изменения патоморфологической стадии в сторону повышения в группе пациентов с предшествую-

щей ЛТ была несколько выше: 13 случаев (44,8%) против 146 (34,3%) без ЛТ ($p=0,409$). Частота выявления стадии заболевания pT0–1 значимо варьировала между группами ($p<0,001$), что подробно представлено в таблице 2. Важно отметить, что в подгруппе в-МИРМП после предшествующей ЛТ выявлено всего 2 (6,4%) случая стадии уpT0 и 1 (3,2%) случай стадии уpT1. В подгруппе пациентов с в-МНИРМП ни одного случая уpT0 не установлено и выявлено только 2 (9,0%) случая со стадией уpT0 после предшествующей ЛТ. Для сравнения: частота выявления стадии pT0–1 в группе п-МНИРМП составила 14 (63,6%), а в группе п-МИРМП — 60 (17,4%) случаев (из которых уpT0 после НТ составила всего 24 случая — 7,0%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря входит в десятку наиболее распространенных злокачественных опухолей, где на его долю приходится около 3% всех впервые выявленных случаев и 2% всех смертей от рака в мире [18]. По данным иссле-

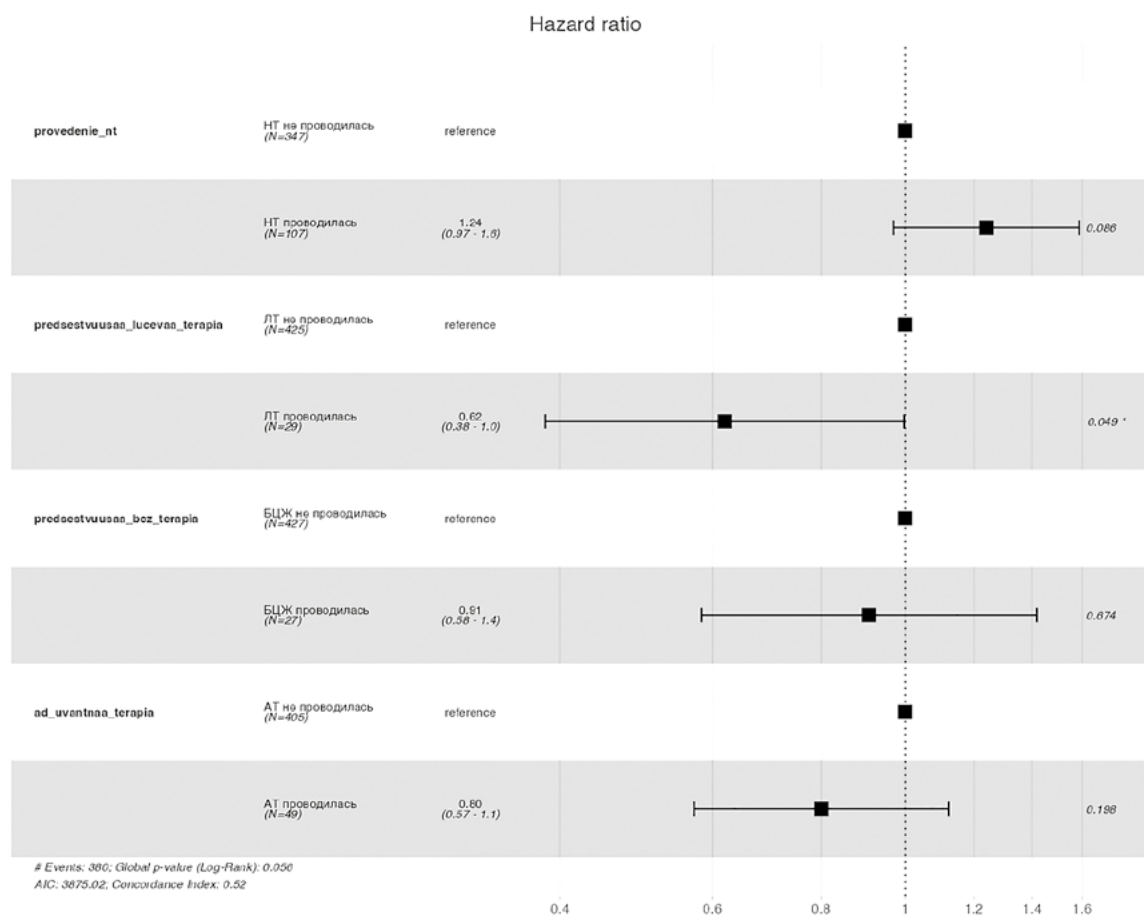


Рисунок 2В. Многофакторный анализ влияния вариантов неадъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей ОСВ (статистически значимый фактор опухоль-специфической выживаемости не выявлен)

Figure 2B. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of OS parameters (no statistically significant factor of disease-specific survival was identified)

дований Национальных институтов здравоохранения, в 2000-х годах РМП долгое время оставался малоизученной и недофинансированной областью здравоохранения. Это способствовало ограниченному пониманию биологии опухоли мочевого пузыря и в конечном итоге привело к недостаточному прогрессу в его лечении [19]. Несмотря на значительные терапевтические достижения в лечении других видов рака, системная терапия уротелиального рака оставалась в значительной степени неизменной на протяжении более 30 лет. Лишь в последнее десятилетие отмечен возросший интерес к разработке клинических препаратов для лечения РМП.

В настоящее время основное внимание уделяется разработке прогностических биомаркеров, созданию систем молекулярно-генетической классификации и подбору оптимальных комбинированных схем лечения. В двух последних работах мы уже представили собственные данные по молекулярному профилированию уротелиального рака, а также проанализировали эффективность периоперационной лекарственной терапии в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов [20,21].

В данной статье представлен обзор десятилетних изменений в комбинированном лечении рака мочевого пузыря.

В результате ретроспективной оценки влияния факторов предшествующего лечения, а также периоперационной лекарственной терапии мы выделили три основных тренда последнего десятилетия. Во-первых, наблюдается увеличение более чем на 50% случаев назначения и проведения НТ за счёт применения химио- или иммуноонкологических препаратов. Однако НТ крайне редко назначалась пациентам старше 75 лет (всего в 1,3% случаев) несмотря на то, что каждый седьмой пациент, перенесший радикальное хирургическое лечение, был старше 75 лет. Во-вторых, проведение самостоятельной лучевой терапии в анамнезе заболевания пациентов значимо увеличивало риск повторного рецидива РМП в 2,84 раза, даже после спасительной цистэктомии. В-третьих, достижение морфологического ответа на лечение (урТ0–1) значительно улучшало выживаемость, а проведение неoadъювантного лечения увеличивало вероятность достижения этой стадии в 3,2 раза ($p = 0,001$). Теперь необходимо последовательно разобраться в этих тенденциях.

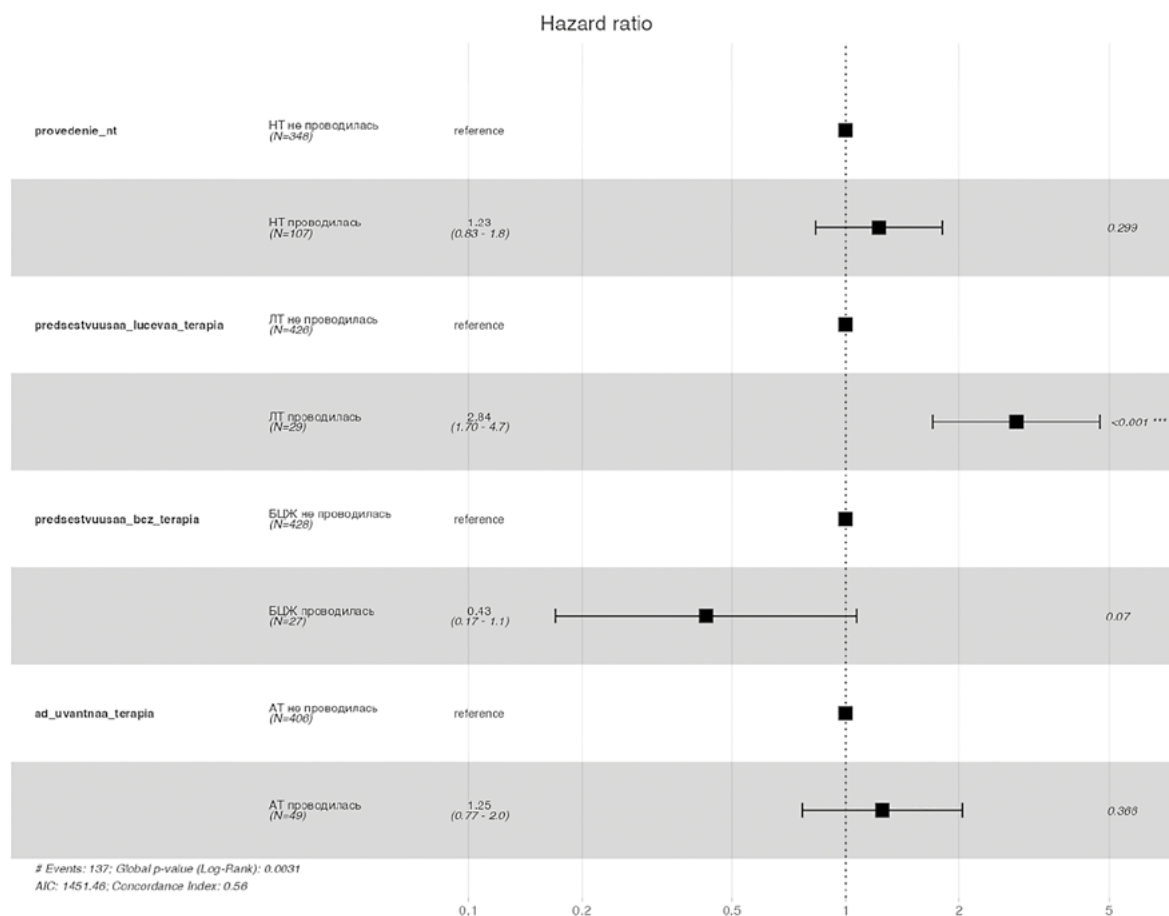


Рисунок 2С. Многофакторный анализ влияния вариантов неадъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей БРВ (статистически значимый фактор рецидива заболевания- предшествующая лучевая терапия ОР 2,84; 1,70–4,70; $p < 0,001$)

Figure 2C. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of RFS parameters (a statistically significant factor of disease recurrence is previous radiation therapy OR 2.84; 1.70–4.70; $p < 0.001$)

Неоадъювантная химиотерапия на основе цисплатина была впервые испытана в 1980-х годах, как потенциальная стратегия лечения МИРМП. В первой клинической работе Scher et al. (1988) было пролечено 50 пациентов с МИРМП, с использованием от 1 до 5 циклов метотрексата, винбластина, доксорубина и цисплатина (схема MVAC), и только 30 (60,0%) пациентов в дальнейшем получили цистэктомии. Среди пациентов, перенесших хирургическое лечение, 33% достигли патологического полного ответа, а еще у 17% наблюдалось понижение стадии заболевания $< pT2$ с отрицательным статусом лимфатических узлов и коррелировало с улучшением показателей выживаемости [22].

С другой стороны, мы знаем, что частота непереносимости платины при первичном МИРМП достигает 40–50% пациентов в виду наличия выраженных сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность III класс по системе NYHA, тугоухость 2 степени, периферическая нейропатия 2 степени, индекс Карновского $< 70\%$) и развития почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации, СКФ < 60 мл/мин) [23]. У пациентов с пограничным снижением почечной функции (СКФ

40–59 мл/мин) ряд клиницистов зачастую используют разделение введения цисплатина на два дня, в 1 и 8 день, несмотря на отсутствие данного показания в клинических рекомендациях [1,24]. Кроме того, замена в схеме лечения цисплатина на карбоплатин также не рекомендована в виду отсутствия доказательств I уровня и рандомизированных исследований III фазы с значимым клиническим эффектом [1,23]. Поэтому актуальным остается вопрос применения сплит-дозирования цисплатина на два дня (1 и 8 день), назначение препарата при СКФ 50–59 мл/мин, а также применение альтернативных режимов лечения, в частности иммунотерапии или конъюгатов антител.

В нашей работе НТ или АТ не продемонстрировали своего влияния на показатели БРВ, ОВ и ОСВ, что, вероятно, обусловлено невысоким процентом проведения комбинированного лечения за 10-летний период наблюдения: неоадъювантное лечение получили менее четверти пациентов (23,5%), при этом тенденция к назначению НТ перед цистэктомией стала наблюдаться только с 2019 года (абсолютное повышение процента больных, подвергнутых НТ, в 2021 году составило 58,3% в сравнении с 2012 го-

дом — 7,1%, $p < 0,001$), что не позволяет в полной мере оценить эффективность этой терапии на всех включенных больных. Адъюватное лечение же получил только каждый десятый пациент из включенных (10,8%), при этом тенденции к изменениям показателей за 10 лет не отмечено. При проведении НТ наиболее предпочтительными вариантами лечения оказались платиносодержащие схемы 84,1% (90/107), комбинации платиносодержащих препаратов с винбластином, метотрексатом 8,4% (9/107), и 8 (8,5%) пациентов получили терапию ингибиторами контрольных точек в рамках международных клинических исследований.

Предшествующая лучевая терапия за период наблюдения с 2012 по 2021 годы была проведена 29 (6,4%) пациентам, причём в 82,7% случаев — при мышечно-инвазивном локализованном или местно-распространённом процессе, как самостоятельный метод лечения. При анализе факторов, влияющих на показатели выживаемости, установлено, что проведение ЛТ в анамнезе лечения РМП увеличивает риск рецидива заболевания после цистэктомии в 2,84 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов с в-МИРМП, для которых цистэктомия, вероятно, имела цель условно радикального или паллиативного лечения, риск повторного рецидива РМП был выше в 2,5 раза ($p < 0,001$), а риск смерти — в 2,1 раза ($p = 0,030$) в сравнении с остальными подгруппами пациентов и особенно с п-МИРМП.

Важно отметить, цистэктомия после предшествующей самостоятельной дистанционной ЛТ имеет повышенные технические трудности. Хирургу труднее различать анатомические структуры из-за окружающей десмопластической реакции. Ишемия тканей после облучения может привести к большей плотности и отёчности стенок тонкого кишечника, что увеличивает риск несостоятельности уретероилеоанастомозов, развития длительной динамической непроходимости кишечника и замедленного заживления ран. В одной из первых работ по данной теме Nieuwenhuijzen J.A. (2004) продемонстрировал крайне низкие показатели 5-летней ОВ после проведения дистанционной лучевой терапии — всего 14%. Пять из семи пациентов с неполной резекцией мочевого пузыря умерли из-за местного рецидива, при этом медиана выживаемости составила 5 месяцев. У 41% пациентов также наблюдалось повышение патоморфологической стадии заболевания после операции [25].

В работе Pieretti A. (2021) при медиане наблюдения 65 месяцев при сопоставлении результатов осложнений после радикальной и спасительной цистэктомии после тримодальной терапии РМП отмечен повышенный риск (в 2,3 раза) развития поздних осложнений для группы паллиативного хирургического лечения ($p = 0,03$) [26].

В мета-анализе Schuettfort V.M. (2021), включавшем в себя результаты лечения 9110 пациентов, так же отмечен более высокий процент 30-дневных осложнений при выполнении спасительной цистэктомии: 8,8% против 3,1% при первичном хирургическом лечении [27].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о негативном влиянии предшествующей самостоятельной лучевой терапии в анамнезе заболевания на конечные онкологические результаты у пациентов. Медиана времени от проведения дистанционной ЛТ до условно радикальной/спасительной цистэктомии оказалась значительно меньше, чем любые онкологические показатели для пациентов без ЛТ, что, возможно, свидетельствует о менее благоприятном прогнозе. Первичные случаи МНИРМП и МИРМП без ЛТ продемонстрировали значительно более продолжительную медиану БРВ, ОВ и ОСВ выживаемости по сравнению с пациентами, получившими ранее ЛТ. Несмотря на отсутствие значимых отличий в технических аспектах хирургического вмешательства, таких как продолжительность операции или объем кровопотери, в группе пациентов с предшествующей ЛТ наблюдалось увеличение частоты повышения стадии заболевания после цистэктомии. Это подчеркивает важность осторожного подхода к выбору терапии у таких пациентов, учитывая возможные последствия ЛТ.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа лечения рака мочевого пузыря за последние 10 лет выявлены важные тенденции, оказывающие влияние на выбор терапии и результаты. Во-первых, **неoadъювантная терапия** на основе платиносодержащих препаратов демонстрирует положительное влияние на выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, значительно увеличивая шансы на достижение патоморфологического ответа, что подтверждает целесообразность её применения. Однако она крайне редко назначается пациентам старше 75 лет, несмотря на их значительную долю среди оперируемых больных. Во-вторых, **предшествующая самостоятельная лучевая терапия** ассоциируется с увеличением риска последующего рецидива рака мочевого пузыря в случае выполнения спасительной цистэктомии, несмотря на её ограниченное влияние на общую выживаемость. Это подчеркивает необходимость осторожного подхода к выбору ЛТ в качестве самостоятельного изолированного лечения, особенно в случаях, не предусмотренных клиническими стандартами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3. Clinical Guidelines. Bladder cancer, Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3 (In Russ.)
2. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–675. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>

3. Комьяков Б.К., Гулиев Б.Г., Сергеев А.В. и соавт. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. Онкоурология 2016;12(1):29–35. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.
Komyakov B.K., Guliev B.G., Sergeev A.V. et al. Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy. Cancer Urology 2016;12(1):29–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>
4. Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2016;1:28–34; Perepetchay V.A., Vasilyev O.N., Spitsin I.M., Kogan M.I. The accuracy analysis of the factors influencing survival prediction after radical cystectomy. Experimental and clinical urology 2016;1:28–34 (In Russ.)
5. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Palapattu G.S., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. Journal Urol 2006;176(6 Pt 1):2414–2422. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>
6. Yafi F.A., Aprikian A.G., Chin J.L., et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int 2011;108(4):539–545. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09912.x>
7. David K.A., Milowsky M.I., Ritchey J., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol 2007;178(2):451–454. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.101>
8. Porter M.P., Kerrigan M.C., Donato B.M., Ramsey S.D. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol 2011;29(3):252–258. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.03.021>
9. 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. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00733-z>
10. Vetterlein M.W., Wankowicz S.A.M., Seisen T., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 2017;123(22):4346–4355. <https://doi.org/10.1002/cncr.30907>
11. Basile G., Bandini M., Montorsi F., et al. Reply to Chao Quan, Jinbo Chen, and Jiao Hu's letter to the editor re: Giuseppe Basile, Marco Bandini, Ewan A. Gibb, et al. Neoadjuvant pembrolizumab and radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer: 3-year median follow-up update of PURE-01 trial. Clin Cancer Res 2022;28:5107–14. Eur Urol 2023;83(4):e111–e112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.01.014>
12. 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):212–222. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.04.013>
13. Rose T.L., Harrison M.R., Deal A.M., et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2021;39(28):3140–3148. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01003>
14. Huncharek M., Muscat J., Geschwind J.F. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res 1998;18(3B):1931–1934.
15. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2009;5(1):27–31. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31>.
Matveyev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Peters M.V. Sparing cystectomy in patients with transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer Urology 2009;5(1):27–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31>
16. Волкова М.И., Тхакохов М.М., Черняев В.А. и соавт. Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2016;12(4):131–141.
Volkova M.I., Tkhakokhov M.M., Chernyaev V.A., et al. Salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer Urology 2016;12(4):131–141 (In Russ.)
17. Беркут М.В., Носов А.К. Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты. Онкоурология 2024;20(4):[принято в печать DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-00-00>]
18. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
19. Lotan Y., Kamat A.M., Porter M.P., et al. Key concerns about the current state of bladder cancer: a position paper from the Bladder Cancer Think Tank, the Bladder Cancer Advocacy Network, and the Society of Urologic Oncology. Cancer 2009;115(18):4096–4103. <https://doi.org/10.1002/cncr.24463>
20. Беркут М.В., Артемьева А.С., Хохлова А.В. и соавт. Роль иммуногистохимического исследования при определении молекулярного подтипа рака мочевого пузыря. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):102–113. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113>

- Berkut M.V., Artemyeva A.S., Khokhlova A.V., et al. The role of immunohistochemical analysis in determining the molecular subtypes of bladder cancer. *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(4):102–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113>
21. Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И. и соавт. Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ. *Вопросы онкологии* 2024;70(4):685–695. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695>.
Berkut M.V., Imyanitov E.N., Tiurin V.I., et al. Clinical evaluation of the significance of FGFR2/3 genomic alterations in urothelial cancer: a retrospective analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2024;70(4):685–695. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695>
22. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470–474. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42495-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42495-5)
23. Narain T.A., Tosh J.M., Gautam G., et al. Neoadjuvant therapy for cisplatin ineligible muscle invasive bladder cancer patients: a review of available evidence. *Urology* 2021;154:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.03.010>
24. Hussain S.A., Palmer D.H., Lloyd B., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett* 2012;3(4):855–859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.563>
25. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W., et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Int* 2004;94(6):793–797. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05034.x>
26. Pieretti A., Krasnow R., Drumm M., et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 2021;206(1):29–36. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001696>
27. Schuettfort V.M., Pradere B., Quhal F., et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2021;39(6):1757–1768. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03436-0>

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.В. Беркут:** разработка концепции исследования, анализ данных, написание текста статьи;
- А.К. Носов:** редактирование статьи, консультации по научным аспектам работы;
- А.М. Беляев:** экспертный анализ, консультации по научным аспектам работы.

ORCID АВТОРОВ

- Беркут Мария Владимировна:**
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
- Носов Александр Константинович:**
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
- Беляев Алексей Михайлович:**
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках клинической апробации.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 11.10.2024
прошла рецензирование 04.02.2025,
принята в печать 11.02.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. V. Berkut:** development of a research concept, data analysis, article writing;
- A. K. Nosov:** article editing, consultation on the scientific aspects of the work;
- A. M. Belyaev:** expert analysis, consultation on the scientific aspects of the work.

ORCID OF AUTHORS

- Berkut Mariya Vladimirovna:**
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
- Nosov Aleksandr Konstantinovich:**
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
- Belyaev Aleksei Mikhailovich:**
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.