



© M.B. Беркут<sup>1</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1,2</sup>,  
 Г.М. Телетаева<sup>1</sup>, Е.А. Шишаева<sup>1</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>

## Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неоадьювантной химиотерапии рака мочевого пузыря

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mariya V. Berkut<sup>1</sup>, Anna I. Semenova<sup>1</sup>, Aleksei V. Novik<sup>1,2</sup>, Dilorom Kh. Latiphova<sup>1,2</sup>,  
 Gulfia M. Teletaeva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Shishaeva<sup>1</sup>, Alexander K. Nosov<sup>1</sup>

## Comparative Analysis of Standard and Split-Dose Cisplatin in Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Цисплатин-содержащая неоадьювантная химиотерапия (НТ) перед радикальной цистэктомией (РЦЭ) снижает риск смерти от прогрессирования опухоли на 33 % и способствует развитию полного патоморфологического ответа (ППО) у трети пациентов. Однако сравнительная эффективность различных режимов дозирования цисплатина остается недостаточно изученной.

**Цель.** Оценка частоты ППО после НТ у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) в зависимости от режима дозирования цисплатина (40 и 70 мг/м<sup>2</sup>).

**Материалы и методы.** За период с января 2015 по сентябрь 2024 г. идентифицировано 60 случаев проведения НТ перед РЦЭ на базе отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все исследуемые случаи были разделены на две группы: расщепленное введение цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> в два дня (группа А, n = 39 пациентов) и группа стандартного введения цисплатина 70 мг/м<sup>2</sup> в один день (n = 21). Всем пациентам по завершению НТ планировалось выполнение РЦЭ. В работу было включено 22 случая (36,7 %) со II стадией заболевания, 28 случаев (46,7 %) IIIA стадии, шесть случаев (10,0 %) при местнораспространенном процессе IIIB и четыре случая (6,7 %) стадии IVB (на фоне проведения НТ были выявлены костные поражения M1b, и лекарственная терапия была этапом многокомпонентного лечения). Анализ проводился в популяции по намерению лечить (*intent-to-treat*).

**Результаты.** Группы сопоставлялись по базовым характеристикам. Средняя продолжительность лечения в обеих группах составила 10,76 ± 4,38 нед. (95 % ДИ: 9,63–11,89; p = 0,085). Медиана числа проведенных циклов лечения составила 3 (от 1 до 6), при этом в группе В медиана числа циклов была продолжительнее — 4 (p = 0,032). Плотность дозы цисплатина в группе А составила 42 мг/нед. (95 % ДИ: 35–51), а в группе В — 35 мг/нед.

**Introduction.** Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) prior to radical cystectomy (RC) reduces mortality from tumor progression by 33% and achieves complete pathological response (pCR) in one-third of patients. However, the comparative efficacy of different cisplatin dosing regimens remains understudied.

**Aim.** To evaluate pCR rates following NACT in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) patients comparing two cisplatin dosing regimens (40 mg/m<sup>2</sup> vs 70 mg/m<sup>2</sup>).

**Materials and Methods.** We analyzed 60 NACT cases preceding RC at the Department of Oncurology of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology (January 2015–September 2024). Patients were stratified into two groups: Group A (n = 39): split-dose cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> over 2 days) and group B (n = 21): standard cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup> single dose). All patients were scheduled for RC upon completion of NACT. The cohort included patients with stage II (36.7 %, n = 22), stage IIIA (46.7 %, n = 28), locally advanced stage IIIB (10.0 %, n = 6), and stage IVB disease (6.7%, n = 4) with M1b bone metastases identified during NACT and managed within a multimodal treatment approach. Analysis followed *intent-to-treat* principles.

**Results.** The groups were compared by baseline characteristics. Mean treatment duration for both groups: 10.76 ± 4.38 weeks (95 % CI 9.63–11.89; p = 0.085). Median cycles: 3 (range 1–6); Group B required more cycles (median 4, p = 0.032). Comparable cisplatin dose density (Group A: 42 mg/week vs Group B: 35 mg/week, p = 0.061). RC performed in 40 patients: pCR rate: 10.0 % (n = 6); downstaging to <ypT2N0: 25.0 % (n = 15). No

(95 % ДИ: 33–43), группы были сопоставимы ( $p = 0,061$ ). РЦЭ выполнена 40 пациентам, по результатам гистологического исследования выявлено всего шесть случаев (10,0 %) ППО и 15 случаев (25,0 %) снижения стадии заболевания  $< \text{урT2N0}$ . При сопоставлении стадий РМП (pTNM) отличий между группами не найдено.

**Выводы.** Частота достижения ППО была сопоставима между разными режимами дозирования цисплатина (40 или 70  $\text{мг}/\text{м}^2$ ), однако ни в одном случае не превысила показатель более 10,0 %.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря; неoadьювантная химиотерапия; цисплатин; расщепленный режим; радикальная цистэктомия; лечебный патоморфоз.

**Для цитирования:** Беркут М.В., Семенова А.И., Новик А.В., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Шишаева Е.А., Носов А.К. Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неoadьювантной химиотерапии рака мочевого пузыря. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1301-1312.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2308

✉ Контакты: Беркут Мария Владимировна, berkutv91@gmail.com

## Введение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) составляет около 25 % от впервые диагностированных случаев уротелиального рака [1], при этом только половина пациентов в дальнейшем получают радикальное лечение в виде радикальной цистэктомии (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией. Основной причиной неблагоприятного прогноза, даже при локализованном мышечно-инвазивном процессе, являются скрытые микрометастазы, присутствующие на момент постановки диагноза. Несмотря на своевременное выполнение РЦЭ, прогноз заболевания остается неблагоприятным: рецидив развивается в течение двух лет после операции, а пятилетняя общая выживаемость не превышает 50 % [2, 3].

Высокая склонность к отдаленному метастазированию и биологически обусловленная высокая чувствительность уротелиального рака к цитотоксическим химиопрепаратам подчеркивают важность неoadьювантной химиотерапии (НТ) перед радикальным лечением [4]. Применение НТ обладает рядом теоретических преимуществ: во-первых, системная химиотерапия проводится в период минимальной опухолевой нагрузки и воздействует на микрометастазы [5]; во-вторых, ответ на неoadьювантное лечение *in vivo* позволяет оценить чувствительность опухоли к химиопрепаратам, что способствует раннему выявлению случаев, резистентных к терапии, а также отбору кандидатов для повторного назначения схем с цисплатином в случае рецидива [3]. В-третьих, некоторые авторы отмечают лучшую переносимость НТ и соблюдение режима лечения именно на этапе до цистэктомии, что связано с сохранением достаточной почечной функции [4, 6]. Важно подчеркнуть, что неoadьювантное лечение не увеличивает риск хи-

рургических осложнений: сравнение РЦЭ без предшествующей НТ и после нее не выявило значительных различий в хирургической безопасности, частоте осложнений и продолжительности госпитализации, независимо от используемого хирургического подхода [7, 8].

**Conclusion.** Split-dose (40  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) and standard (70  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) cisplatin regimens showed comparable pCR rates, neither exceeding 10 %.

**Keywords:** bladder cancer; neoadjuvant chemotherapy; cisplatin; split-dose regimen; radical cystectomy; pathological response

**For Citation:** Mariya V. Berkut, Anna I. Semenova, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova, Gulfia M. Teletaeva, Ekaterina A. Shishaeva, Alexander K. Nosov. Comparative analysis of standard and split-dose cisplatin in neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1301-1312.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2308

применение цисплатина невозможным из-за риска развития нефротоксичности, даже при удовлетворительном общем состоянии (ECOG < 2) [4]. Поэтому, например, при метастатическом раке мочевого пузыря и пограничном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (50–60 мл/мин) в качестве альтернативы стандартного режима предложено снижение разовой нагрузки и раздельное введение (*split-dose*) цисплатина в дозе 35–40 мг/м<sup>2</sup> в два дня (1-й и 8-й дни или 1-й и 2-й дни). Экстраполирование такого подхода на НТ-режим позволяет снизить риск нефротоксичности, сохраняя при этом эффективность проводимого лечения [13]. Тем не менее, сравнительная эффективность раздельного, традиционного и высокодозного режимов введения цисплатина остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований.

В российской практике данные о применении неоадьювантной химиотерапии при раке мочевого пузыря остаются ограниченными и фрагментарными. Большинство публикаций датируются периодом до 2010-х гг., вследствие чего реальная клиническая ситуация с назначением и результатами неоадьювантной терапии практически не отражена в современных исследованиях и не имеет достаточной оценки. Поэтому целью данного ретроспективного анализа является оценка частоты полного патоморфологического ответа при проведении стандартного однодневного (70 мг/м<sup>2</sup>) и расщепленного двухдневного (40 мг/м<sup>2</sup>) введения цисплатина в рамках неоадьювантной химиотерапии при МИРМП по схеме GemCis.

## Материалы и методы

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие неоадьювантную химиотерапию перед радикальной цистэктомией по поводу МИРМП в период с января 2015 по сентябрь 2024 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020.

*Основным критерием включения были:*

Наличие верифицированного операбельного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (cT<sub>2-4</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>).

Проведение как минимум одного цикла неоадьювантной химиотерапии по схеме sh636 (в следующей модификации: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 8-й дни; цикл — 21 день) или sh637 (в следующей модификации: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> на 1-й день; цикл — 21 день) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Наличие как минимум одной оценки эффективности лечения на момент завершения терапии в виде магнитно-резонансной томографии малого таза.

Полнота медицинской документации.

*Критериями невключения были:*

Назначение схем химиотерапии, отличных от GemCis (комбинация гемцитабина и цисплатина).

Наличие редких гистологических вариантов уротелиального рака (саркоматоидный, плазмочитоидный, нейроэндокринный).

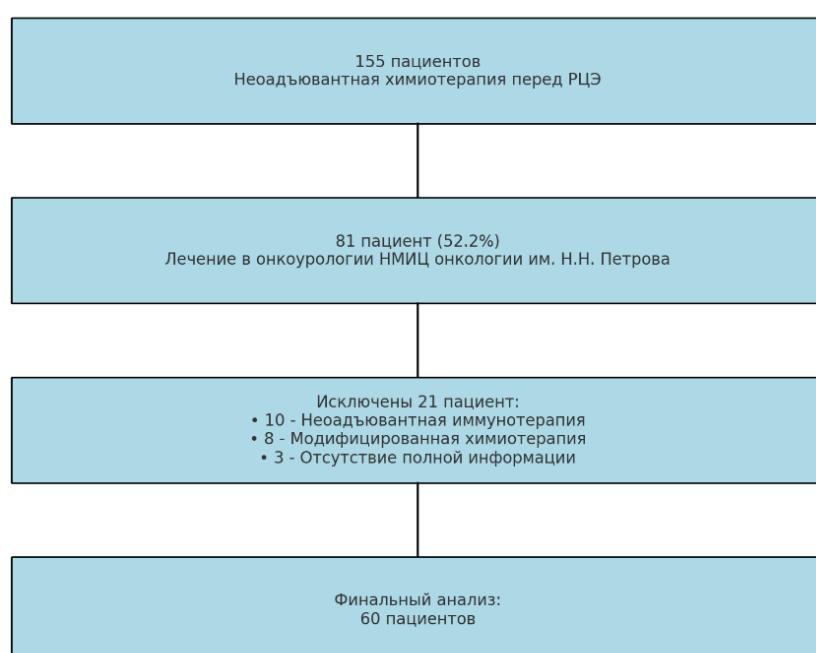


Рис. 1. Схема ретроспективного исследования  
Fig. 1. Study flow diagram of the retrospective analysis

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты полного патоморфологического ответа (ППО), основанного на результатах гистологического исследования мочевого пузыря и тазовых лимфатических узлов, для которого характерно полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток (стадия заболевания — урT0N0). В качестве вторичной конечной точки оценивали частоту полного клинического ответа опухоли (ПКО), обозначающего отсутствие видимых признаков опухоли при клиническом обследовании после предоперационного курса химиотерапии по результатам МРТ малого таза. Также исследована полнота проведения неоадьювантной терапии ( $\geq 3$  цикла лечения) при сравнении разных режимов лечения. Во всех 60 случаях дополнительно выполнен пересчет СКФ перед началом лекарственного лечения по двум формулам:

$$1) \text{ Cockroft-Gault (CG)} = \frac{(140 - \text{ВОЗРАСТ, лет}) \times \text{ВЕС, кг} \times \frac{1}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}}{1,05},$$

где  $\frac{1}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}$  — стандартизованный коэффициент 1,05 (у женщин) или 1,23 (у мужчин);

$$2) \text{ CKD-EPI (2021г)} = 142 \times \min \left( \frac{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}{\frac{1}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}} \right)^{\alpha} \times \max \left( \frac{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}{\frac{1}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}} \right)^{-1,2} \times 0,9938^{\text{ВОЗРАСТ, лет}} \times 1,012 \text{ [у женщин]},$$

где  $\frac{1}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}}$  — 0.7 (у женщин) или 0.9 (у мужчин);  $\alpha$  — 0.241 (у женщин) или 0.302 (у мужчин).

Для отражения фармакокинетики и клиренса цисплатина в плазме рассчитывалась площадь под кривой его концентрации (AUC):

$$\frac{\text{доза цисплатина (мг)}}{\text{клиренс цисплатина мл/мин}} = \frac{\text{доза цисплатина (мг)}}{\text{CrCl креатинина} \times \alpha} = \frac{\text{мг} \times \text{мин}}{\text{мл}},$$

где коэффициент был равен 0,06,

Все исследуемые случаи были разделены на две основные группы в зависимости от расчета дозы цисплатина: *группа А* (40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни) — 39 пациентов (65,0 %) и *группа В* (70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) — 21 пациент (35,0 %). Назначение гемцитабина происходило в стандартной дозировке 1000 мг/м<sup>2</sup> и не отличалось между группами. Радикальное хирургическое лечение планировалось для всех пациентов после завершения четырех циклов НТ или при развитии непереносимости лекарственной терапии. В случае прогрессирования заболевания пациенты переводились на II линию лекарственного лечения в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями.

Средний возраст проведения неоадьювантного лечения составил  $64 \pm 10$  лет (95 % ДИ: 62–67), при этом минимальный порог был 36, а максимальный — 87 лет. Необходимо отметить, что лечение пациентов 75 лет произведено в 10 случаях (16,7 %). В основном, предоперационный курс лекарственного лечения назначен был мужчинам — в 45 случаях (75,0 %). При этом у

42/60 пациентов (70,0 %) было выявлено более одного сопутствующего заболевания на момент начала терапии, среди которых значимую долю занимала сердечно-сосудистая патология 58,3 % (35/60) и в равных долях, по 6,7 % (4/60), — заболевания дыхательной, эндокринной и мочевыделительной систем (см. табл. 1).

Стадирование проводилось по UICC TNM, 8-я версия [14]. В основном, НТ выполнялась при локализованном МИРМП — 22 случая (36,7 %) при II стадии заболевания и 28 случаев (46,7 %) при IIIА стадии заболевания, 9 случаев при местнораспространенном процессе. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1 каждые 8 нед. от начала лечения [9]. В случае если лечение прекращалось до момента проведения контрольного исследования в связи с непереносимостью и следующий контроль заболевания был выполнен в срок  $> 10$  нед., максимально достигнутый эффект лечения оценивался как стабилизация заболевания.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным параметрам — возрасту, полу, клинической стадии заболевания cTNM, частоте вовлечения регионарных лимфоузлов (N-статус), уровню креатинина до и после неоадьювантного лечения, а также по параметрам СКФ, рассчитанным формуле CG.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные демонстрировались с указанием абсолютных значений и процентных долей, использованы статистические методы: t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни и точный критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многочленных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. По-

строение прогностической модели вероятности определенного исхода проводилось при помощи метода логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средняя продолжительность лечения в обеих группах составила  $10,76 \pm 4,38$  нед. (95 % ДИ: 9,63–11,89), при этом группы по продолжительности лечения не отличались между собой ( $p = 0,085$ ). Медиана числа проведенных циклов лечения составила три (от одного до шести), при этом в группе В медиана числа циклов была более продолжительная — четыре цикла НТ ( $p = 0,032$ ). До начала лечения редукция дозы

препарата выполнена у восьми пациентов (пять пациентов в группе А и три пациента в группе В) в связи с особенностями геронтологического статуса, а также ввиду наличия исходно сниженного показателя СКФ  $< 60$  мл/мин.

Фактическая доза цисплатина, вводимая за один 21-дневный цикл лечения, в группе А составила 150 мг, а в группе В была значимо меньше — 130 мг ( $p < 0,001$ ). Однако при расчете плотности дозы цисплатина на весь период лечения пациентов значимых различий получено не было: плотность цисплатина в группе А составила 42 мг/нед. (95 % ДИ: 35–51), а в группе В была 35 мг/нед. (95 % ДИ: 33–43).

Оценка рентгенологического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент проведения последнего

Таблица 1. Периоперационная характеристика пациентов

Показатель	Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup>	Цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup>	p-value
N пациентов, n (%)	39 (65,0)	21 (35,0)	—
Возраст, M ± SD (95 % CI), лет	64 ± 10 (61–68)	65 ± 9 (61–69)	0,837
Мужской пол, n (%)	29 (74,4)	16 (76,2)	1,0
Клиническая стадия по AJCC 8, n (%)			0,917
– II	15 (38,5)	7 (33,3)	
– IIIA	17 (43,6)	11 (52,4)	
– IIIB	4 (10,3)	2 (9,5)	
– IVB	3 (7,7)	1 (4,8)	
N статус, n (%)			0,282
– N0	22 (56,4)	15 (71,4)	
– N1–3	17 (43,6)	6 (28,6)	
Креатинин до НТ <sup>1</sup> , мкмоль/л (M ± SD, 95% CI)	90,0 ± 15,7 (84,9–95,1)	90,7 ± 20,6 (81,4–100,1)	0,875
Креатинин после НТ (Me, Q1–Q3)	87,0 (80,0–100,0)	90,0 (74,5–115,0)	0,675
СКФ CG до НТ, n (%)			0,390
– < 60 мл/мин	15 (38,5)	5 (23,8)	
– ≥ 60 мл/мин	24 (61,5)	16 (76,2)	
Продолжительность лечения (M ± SD)	10,2 ± 5,2 (8,5–11,9)	11,8 ± 2,0 (10,9–12,7)	0,085
Количество циклов НТ, Me (Q1–Q3)	3 (2–4)	3 (3–4)	0,032
Редукция дозы Ц, n (%)	5 (12,8)	3 (14,3)	1,0
Фактическая доза Ц за 1 цикл, мг (Me, Q1–Q3)	150 [140–160]	130 [120–140]	< 0,001
Плотность дозы Ц, мг/неделя (Me, Q1–Q3)	42 (35–51)	35 (33–43)	0,061
AUC <sup>1</sup> цисплатина, (мг·ч)/л (M ± SD)	36 ± 8	31 ± 7	0,014
AUC <sup>2</sup> цисплатина, (мг·ч)/л (Me, Q1–Q3)	36 [30–44]	33 [27–41]	0,156
Не выполнена ЦЭ <sup>3</sup> после НТ, n (%)	13 (33,3)	7 (33,3)	1,0
Патоморфологическая стадия по AJCC 8, n (%)			0,729
– ypT0N0	5 (15,4)	1 (4,8)	
– ypTaN0	2 (5,1)	1 (4,8)	
– I	3 (7,7)	3 (14,3)	
– II	3 (7,7)	0 (0,0)	
– IIIA	11 (28,2)	7 (33,3)	
– IIIB	2 (5,1)	2 (9,5)	

Примечание. НТ — неoadъювантная терапия; Ц — цисплатин; ЦЭ — цистэктомия; AUC<sup>1</sup> — площадь под кривой концентрации цисплатина до начала НТ; AUC<sup>2</sup> — площадь под кривой концентрации цисплатина на момент последнего цикла НТ.

Table 1. Patient baseline characteristics

Parameter	CDDP 40 mg/m <sup>2</sup>	CDDP 70 mg/m <sup>2</sup>	p-value
Patients, n (%)	39 (65.0)	21 (35.0)	—
Age, years (mean $\pm$ SD; 95 % CI)	64 $\pm$ 10 (61–68)	65 $\pm$ 9 (61–69)	0.837
Male sex, n (%)	29 (74.4)	16 (76.2)	1.0
Clinical Stage (AJCC 8), n (%)			0.917
– II	15 (38.5)	7 (33.3)	
– IIIA	17 (43.6)	11 (52.4)	
– IIIB	4 (10.3)	2 (9.5)	
– IVB	3 (7.7)	1 (4.8)	
N Status, n (%)			0.282
– N0	22 (56.4)	15 (71.4)	
– N1–3	17 (43.6)	6 (28.6)	
Creatinine before NCT, $\mu$ mol/L (mean $\pm$ SD, 95% CI)	90.0 $\pm$ 15.7 (84.9–95.1)	90.7 $\pm$ 20.6 (81.4–100.1)	0.875
Post-NACT Creatinine, $\mu$ mol/L (median, IQR)	87.0 (80.0–100.0)	90.0 (74.5–115.0)	0.675
GFR (Cockcroft-Gault) before NCT, n (%)			0.390
– < 60 mL/min	15 (38.5)	5 (23.8)	
– $\geq$ 60 mL/min	24 (61.5)	16 (76.2)	
Treatment Duration, weeks (mean $\pm$ SD)	10.2 $\pm$ 5.2 (8.5–11.9)	11.8 $\pm$ 2.0 (10.9–12.7)	0.085
NACT Cycles, n (median, IQR)	3 (2–4)	3 (3–4)	0.032
Dose Reduction, n (%)	5 (12.8)	3 (14.3)	1.0
Actual CDDP Dose/Cycle, mg (median, IQR)	150 [140–160]	130 [120–140]	< 0.001
Dose Intensity, mg/week (median, IQR)	42 (35–51)	35 (33–43)	0.061
CDDP AUC <sub>1</sub> , (mg·h)/L (mean $\pm$ SD)	36 $\pm$ 8	31 $\pm$ 7	0.014
CDDP AUC <sub>2</sub> , (mg·h)/L (median, IQR)	36 [30–44]	33 [27–41]	0.156
No RC Post-NACT, n (%)	13 (33.3)	7 (33.3)	1.0
Pathological Staging (AJCC 8) (%)			0.729
– ypT0N0 (pCR)	5 (15.4)	1 (4.8)	
– ypTaN0	2 (5.1)	1 (4.8)	
– I	3 (7.7)	3 (14.3)	
– II	3 (7.7)	0 (0.0)	
– IIIA	11 (28.2)	7 (33.3)	
– IIIB	2 (5.1)	2 (9.5)	

Note. NACT — neoadjuvant chemotherapy; CDDP — cisplatin; RC — radical cystectomy; AUC<sub>1</sub> — cisplatin area under the concentration-time curve before NACT initiation; AUC<sub>2</sub> — cisplatin area under the concentration-time curve at the final NACT cycle.

цикла лечения не выявила значимых различий при общем сравнении двух групп ( $p = 0,595$ ) (рис. 2). У восьми пациентов (шести в группе А и двух в группе В) не было возможности оценить эффективность лечения по шкале RECIST 1.1, поэтому они представлены «как отсутствие полного регресса и прогрессирования заболевания».

При детальном анализе установлены следующие особенности. Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3 % (11/60) случаев, при этом медиана количества проведенных циклов — два (два-три цикла) в сравнении с остальными случаями. Прогрессирование рака мочевого пузыря (РМП) чаще наблюдалось при назначении цисплатина в дозе 40 mg/m<sup>2</sup> с введением в 1-й и 8-й дни: 23,1 % (девять случаев) против 9,5 % (два случая) в группе «цисплатин

70 mg/m<sup>2</sup>»; при этом риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза именно в группе В, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,351; 95 % ДИ: 0,068–1,802,  $p = 0,299$ ). В то же время частота достижения ПКО была также сопоставима между группами (критерий Фишера,  $p = 1,0$ ): 20,5 % (восемь случаев) в группе А и 19,0 % (четыре случая) при назначении цисплатина в группе В.

Радикальное хирургическое лечение после завершения курса НХТ выполнено только 40 пациентам (66,7 %), при этом группы А и В не отличались по данному показателю (критерий Фишера —  $p = 1,0$ ). Основными причинами невыполнения РЦЭ было: 11 (18,3 %) случаев прогрессирования заболевания и девять случаев (15 %) отказа от хирургического лечения

в пользу других методов: проведение лучевой терапии 6,1 % (3/9), лекарственная терапия 10,2 (5/9) и 2,0 % (1) наблюдение до прогрессирования заболевания.

По результатам гистологического исследования после РЦЭ, выявлено шесть случаев (10,0 %, 95 % ДИ: 3,76–18,78) ППО и 15 случаев (25,0 %, 95 % ДИ: 14,04–35,96) снижения стадии заболевания < урT2N0. При сопоставлении стадий РМП между группами по AJCC восемь значимых отличий между группами выявлено не было (Хи-квадрат Пирсона  $p = 0,729$ ); в то же время шансы выявления стадии урT0N0 при назначении «цисплатина 70 мг/м<sup>2</sup>» были в 3,64 раза ниже по сравнению со второй группой, однако

различия не были статистически значимыми (ОШ = 0,275; 95 % ДИ: 0,031–2,454;  $p = 0,412$ ). Все выявленные шесть случаев ППО соответствовали ПКО при оценке по шкале RECIST 1.1.

Группы не отличались по структуре выраженных нежелательных явлений (*grade 3–4*) ( $p = 0,196$ ). Преимущественно была выявлена гематологическая токсичность у 45,0 % пациентов (27/60), гастроинтестинальная — в 5,0 % случаев (3/60), в 13,3 % (8/60) случаев отмечено прогрессирование почечной недостаточности. Дополнительно было установлено три факта госпитализации пациентов в связи с присоединением инфекции COVID-19 и один случай развития массивной ТЭЛА (см. рис. 3).

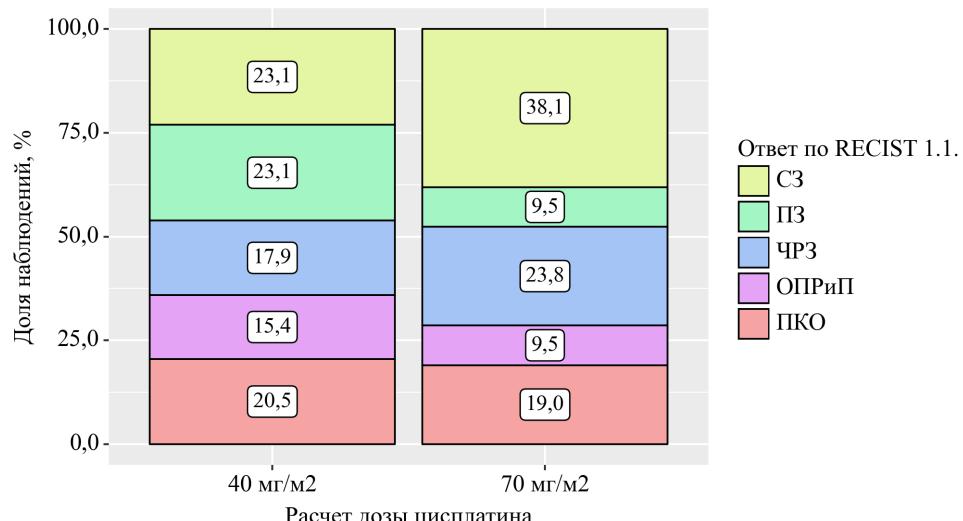


Рис. 2. Оценка рентгенологического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент проведения последнего цикла лечения (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона,  $p = 0,549$ ): С3 — стабилизация заболевания; П3 — прогрессирование заболевания; ЧРЗ — частичный регресс заболевания; ОПРиП — отсутствие полного регресса и прогрессирования; ПКО — полный клинический ответ

Fig. 2. Radiographic treatment response by RECIST 1.1 criteria at final treatment cycle (Pearson's Chi-square test,  $p=0.549$ ). С3 (SD): stable disease; П3 (DP): disease progression; ЧРЗ (PR): partial regression; ОПРиП (NRIp): no complete regression and progression; ПКО (CCR): complete clinical response

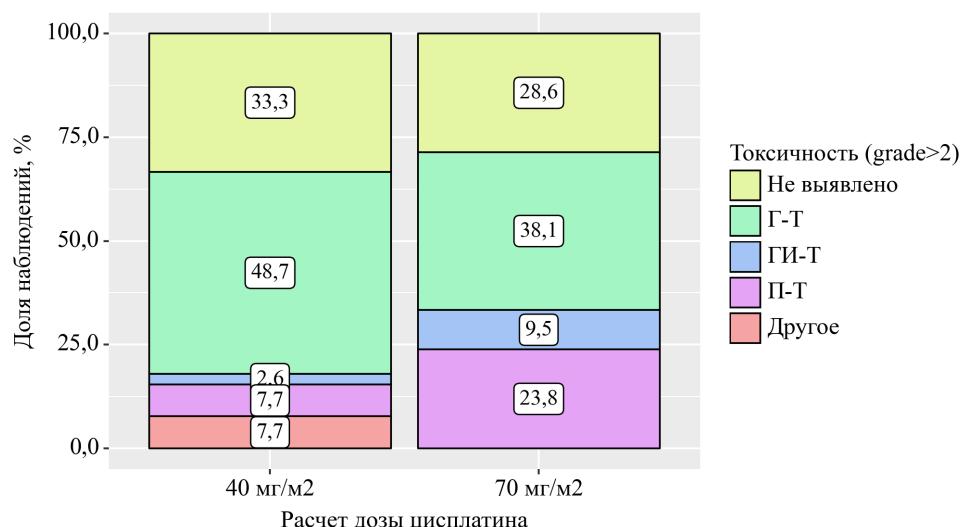


Рис. 3. Оценка переносимости различных вариантов лечения (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона  $p = 0,196$ ): Г-Т — гематологическая токсичность; ГИ-Т — гастроинтестинальная токсичность; П-Т — почечная токсичность

Fig. 3. Treatment toxicity profile by regimen (Pearson's Chi-square test,  $p=0.196$ ). Г-Т (H): hematological toxicity; ГИ-Т (GI): Gastrointestinal toxicity; П-Т ®: Renal toxicity

**Таблица 2. Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления почечной токсичности на фоне неоадьювантной терапии**

Предикторы	Нескорректированная		Скорректированная	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
AUC <sub>1</sub>	1,100; 0,996–1,215	0,060	0,898; 0,754–1,070	0,228
AUC <sub>2</sub>	1,094; 1,013–1,182	0,022	1,119; 1,005–1,246	0,040
Креатинин до НТ	1,069; 1,014–1,127	0,014	1,082; 1,009–1,161	0,027

Примечание. НТ — неоадьювантная терапия; AUC<sup>1</sup> — площадь под кривой концентрации цисплатина до начала НТ; AUC<sup>2</sup> — площадь под кривой концентрации цисплатина на момент последнего цикла НТ; влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

**Table 2. Association between model predictors and renal toxicity during neoadjuvant chemotherapy**

Predictor	Unadjusted		Adjusted	
	COR (95 % CI)	p-value	AOR (95 % CI)	p-value
AUC <sub>1</sub> (pre-NACT)	1.100; 0.996–1.215	0.060	0.898; 0.754–1.070	0.228
AUC <sub>2</sub> (final cycle)	1.094; 1.013–1.182	0.022	1.119; 1.005–1.246	0.040
Creatinine before NCT	1.069; 1.014–1.127	0.014	1.082; 1.009–1.161	0.027

Note. NACT — neoadjuvant chemotherapy; AUC<sub>1</sub> — cisplatin area under the concentration-time curve before NACT initiation; AUC<sub>2</sub> — cisplatin area under the concentration-time curve at the final NACT cycle; Statistically significant associations ( $p < 0.05$ ) are indicated in bold.

Средний уровень креатинина на момент начала химиотерапии составил 90,2 (95 % ДИ: 85,8–94,7) мкмоль/л, на момент последнего введения цисплатина — 87,5 (95 % ДИ: 77,2–107,7) мкмоль/л. На фоне проведения НХТ (как минимум, одного цикла лечения) не установлено значимых различий по уровню креатинина или СКФ до и после лечения ( $p > 0,05$ ), однако отмечена общая тенденция снижения уровня СКФ. AUC<sup>1</sup> — площадь под кривой концентрации цисплатина, до начала НТ была значимо выше в группе А и составила  $36 \pm 8$  (мг\*ч)/л ( $p = 0,014$ ). А вот на момент завершения НТ значимой разницы между группами получено не было ( $p = 0,156$ ).

Был проанализирован риск прогрессирования почечной токсичности в зависимости от уровня AUC<sup>1</sup>, AUC<sup>2</sup> и исходного уровня креатинина. Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p = 0,006$ ). Псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерка составил 34,3 %. При увеличении AUC<sup>2</sup> на 1 (мг\*ч)/л шансы развития почечной недостаточности увеличивались в 1,119 раза. При увеличении исходного уровня креатинина как минимум на 1 мкмоль/л шансы развития ПТ возрастали в 1,082 раза (см. табл. 2).

## Обсуждение

Основная цель лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря заключается в увеличении шансов пациента на полное излечение от заболевания путем использования мультимодального подхода, включающего неоадьювантную химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством или органосохраняющее лечение мочевого пузыря [4, 15]. Последний

вариант лечения может рассматриваться только у тщательно отобранных пациентов, которые, как правило, не подходят для хирургического вмешательства или отказались от цистэктомии; при этом комбинация лечения также включает в себя радиосенсибилизацию за счет введения химиопрепараторов — цисплатина, 5-фторурацила или гемцитабин [15]. НТ рекомендована пациентам с МИРМП, которые являются кандидатами на терапию на основе цисплатина (СКФ > 60 мл/мин) и цистэктомией [15]. Однако, несмотря на стандартизацию подходов к лечению МИРМП в течение последних десятилетий, предоперационная химиотерапия остается недостаточно распространенной и редко применяется в реальной клинической практике. Так, согласно ежегодному отчету Национальной базы исследований рака в США — НТ перед РЦЭ проводится лишь у 19 % пациентов [16].

Эффективность неоадьювантной терапии изучается более 35 лет, начиная с первого клинического исследования Н.И. Scher, посвященного применению схемы лечения на основе метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина. В ходе работы был получен полный патоморфологический ответ в 33 % случаев, а у 17 % пациентов зафиксировано снижение стадии заболевания до < урT2N0 [17]. Последующие рандомизированные исследования и метаанализы подтвердили клинические преимущества НТ, усилив позиции схем на основе цисплатина и продемонстрировав увеличение показателей общей выживаемости на 5 % [18]. Ряд исследований с уровнем доказательности I поддерживает использование НТ и демонстрирует снижение риска смерти на 33 % среди пациентов, полу-

чавших комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто был подвергнут только РЦЭ [7]. Согласно крупнейшему метаанализу J. Meeks и соавт. выявлено относительное снижение риска смерти от рака мочевого пузыря на 14 % среди пациентов, получивших неоадьювантное лечение на основе цисплатина (ОР 0,86; 95 % ДИ: 0,77–0,95) [19]. Но наибольшая польза от НХТ наблюдается среди пациентов с выявленным полным патоморфологическим ответом (урT0N0), который используется как маркер эффективности проводимого лечения и ожидаемой продолжительности жизни [7, 12].

Тем не менее, вопрос оценки макропрепарата после радикальной цистэктомии на предмет развития лечебного патоморфоза, в том числе достижение ППО, остается дискуссионным. Согласно протоколу гистологического исследования Американского колледжа патологов (версия 4.2.0.0), для анализа образцов мочевого пузыря рекомендуется брать несколько репрезентативных участков опухоли, включая макроскопически самую глубокую область инвазии, а также несколько участков слизистой оболочки, таких как боковая стенка, купол и треугольник [20]. Только эти отдельные фрагменты будут подвергнуты дальнейшему анализу. В отечественных методических рекомендациях указано, что при исследовании мочевого пузыря выполняются перпендикулярные срезы ткани, охватывающие слизистую оболочку, мышечную стенку и периуретическую клетчатку как минимум из шести зон органа. Однако оптимальное число срезов для точной оценки остается неуточненным [21].

С другой стороны, согласно данным Е.Ф. Лушникова и соавт., универсальные критерии оценки патоморфоза различных новообразований в зависимости от схемы лечения не установлены. Врачи-морфологи на практике используют шесть–семь классификаций патоморфоза, которые включают ограниченное число критериев клеточно-тканевого уровня — отсутствие изменений в опухоли, полное исчезновение клеток паренхимы или развитие склероза [22]. Однако результаты оценки часто ограничены субъективизмом исследователя, а также возможным спонтанным регрессом опухоли, что дополнительно усложняет стандартизацию диагностики [22, 23]. Это подчеркивает необходимость разработки унифицированных протоколов оценки патоморфоза, которые бы минимизировали субъективные интерпретации и позволяли достоверно оценить эффективность лечения.

Все пациенты были разделены на две когорты: стандартного дозирования цисплатина «70 мг/м<sup>2</sup>» (n = 21) и низкодозного «40 мг/м<sup>2</sup>» (n = 39) в соотношении 1 : 2. Режим введения гемцитабина между группами не отличался (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й

и 8-й дни 21-дневного цикла). Группы были сопоставимы по базовым характеристикам, однако проведенный анализ выявил ряд существенных особенностей. Во-первых, он показал, что фактически вводимая доза цисплатина за один цикл лечения была значительно выше в группе А с двухдневным введением цисплатина по сравнению с группой стандартного дозирования (150 против 130 мг; p < 0,001), несмотря на сбалансированные исходные показатели (см. табл. 1). Это особенно важно, так как позволяет обеспечить сопоставимую со стандартным режимом дозу препарата даже у пациентов с изначально ухудшенными показателями клиренса или статуса по шкале ECOG.

Во-вторых, при средней продолжительности лечения в обеих группах 10,76 ± 4,38 нед. плотность дозы в обеих группах была сопоставима (p = 0,061). Стоит отметить, что полноценные четыре цикла чаще проводились в группе стандартного режима («цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>»), в то время как в группе с разделенным введением препарата чаще ограничивались двумя–тремя циклами лечения. При этом основной причиной более раннего прекращения лечения было прогрессирование почечной недостаточности, которая в группе «цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>» наблюдалась в 7,7 %, а во второй группе — на 16,1 % чаще.

В-третьих, оба режима дозирования продемонстрировали сопоставимую клиническую значимость. Оценка клинического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент завершения последнего цикла лечения не выявила значимых различий между группами (p = 0,595). Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3 % (11/60), при этом медиана количества проведенных циклов у этих пациентов составила 2, что ниже по сравнению с остальными случаями. Чаще прогрессирование МИРМП наблюдалось в группе «цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>»: 23,1 (девять случаев) против 9,5 % (два случая) в группе «цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>». Риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза у пациентов, получавших цисплатин в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> (группа В), однако различия не достигли статистической значимости (ОШ = 0,351; 95 % ДИ: 0,068–1,802; p = 0,299). Частота полного патоморфологического ответа также не выявила статистически значимых различий между группами (p = 0,412). Аналогичные результаты были получены при анализе полного клинического ответа, который оказался идентичным в обеих группах (p = 1,0). Таким образом, режимы дозирования цисплатина, как стандартный, так и разделенный на два введения, обладают сопоставимой эффективностью, что позволяет применять низкодозный режим с расщепленным введением в случаях ограничений,

связанных с исходной почечной функцией или общим состоянием пациента.

Важно отметить, что частота полного патоморфологического ответа в нашем исследовании составила всего 10 % (шесть из 60 случаев, 95 % ДИ: 4–19 %), что ниже, чем по данным международных исследований, где этот показатель варьируется от 26 (95 % ДИ: 14–42) до 32 % (95 % ДИ: 26–39 %) [24]. Разница между данными реальной клинической практики (*real-world data*) и результатами международных клинических исследований может отличаться — как в лучшую, так и в худшую сторону. Это связано с более тщательным отбором пациента в международные исследования, соблюдением правил изменения дозировок препаратов и сроков проведения циклов лечения. Согласно регистрационным и наблюдательным данным из разных стран неоадьювантное лечение получают 30–40 % пациентов из-за непригодности к цисплатину (хроническая почечная недостаточность, возраст > 75 лет, ECOG ≥ 2, коморбидность), из-за задержки циторедуктивной операции в объеме цистэктомии (цистэктомия нередко откладывается или отменяется ввиду ухудшения состояния пациента, прогрессии заболевания, отказа пациента от операции при достижении клинического ответа лечения, из-за логистических или финансовых причин).

В то же время полученные результаты сопоставимы с данными другой отечественной работы О.Б. Корякина и соавт., в которой сравнивалась эффективность режимов GemCis и MVAC по сравнению с только радикальным хирургическим лечением. Среди 86 пациентов, получавших НХТ, частота полного клинического ответа составила 10,5 % (девять случаев), что полностью совпадало с количеством случаев лечебного патоморфоза опухоли IV степени. Однако в указанной работе НХТ проводилась только при СКФ > 60 мл/мин [25].

Проведенная работа выявила важный практический аспект: около трети пациентов с МИРМП, нуждающихся в НХТ, имеют изначально сниженный уровень СКФ, что не позволяет достичь адекватной суммарной дозы цисплатина. Это требует поиска альтернативных подходов к лечению таких больных. В нашем исследовании от 25,0 до 33,3 % пациентов имели исходный уровень СКФ менее 60 мл/мин, что потребовало редукции дозы цисплатина перед началом лечения и могло существенно повлиять на частоту ответов, ограничив терапевтическую нагрузку. При оценке переносимости лечения отмечено появление почечной токсичности у 13,3 % (8/60) пациентов на фоне НХТ. Проведенный регрессионный анализ выявил зависимость развития почечной токсичности от исходного уровня кре-

атинина, а также от клиренса цисплатина в плазме на момент завершения НТ. С учетом того, что в целом отмечена тенденция нарастания AUC цисплатина на фоне терапии, это может косвенно свидетельствовать о снижении способности выводить препарат и является косвенным маркером снижения экскреции цисплатина через почки.

Важно отметить, что ни один из используемых режимов цисплатина 40 или 70 мг/м<sup>2</sup> не обеспечивает клиническую потребность в достижении лечебного патоморфоза, что, вероятно, свидетельствует о необходимости на практике отдавать приоритет более уплотненному режиму цисплатина и требует проведение дальнейших исследований по выделению определенной категории пациентов, которые могут получить максимальный эффект от лечения.

## Заключение

Сравнительный анализ стандартного (70 мг/м<sup>2</sup>) режима, так и низкодозного разделенного на два введения (40 мг/м<sup>2</sup>) цисплатина при проведении неоадьювантной химиотерапии МИРМП демонстрирует сопоставимую эффективность по частоте достижения полных клинических и патоморфологических ответов и отсутствие значимых различий по частоте тяжелых нежелательных явлений. Это позволяет рассматривать низкодозный режим цисплатина (40 мг/м<sup>2</sup>) с разделенным введением как полноценную альтернативу в ситуациях, когда исходное состояние пациента или функция почек ограничивают применение стандартного режима. Однако ни один из представленных режимов не обеспечивает клиническую потребность в частоте достижения лечебного патоморфоза (общая частота ППО — всего 10,0 %), что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований по оптимизации неоадьювантного лечения и повышения его эффективности.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research

Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 32/355, December 23, 2020).

#### Участие авторов

Беркут М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование рукописи;

Семенова А.И. — проведение исследования, сбор и обработка данных, написание основного текста;

Новик А.В. — общий контроль за подготовкой статьи, финальное редактирование;

Латипова Д.Х. — поиск и анализ литературных источников, подготовка обзора литературы;

Телетаева Г.М. — участие в сборе данных, обсуждение результатов;

Шишаева Е.А. — подготовка заключительной части статьи, оформление списка литературы;

Носов А.К. — общий контроль за подготовкой статьи, финальное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Berkut M.V.: Study concept, data analysis, manuscript editing. Semenova A.I.: Investigation, data curation, original draft preparation.

Novik A.V.: Overall supervision of the manuscript preparation, final editing;

Latipova D.Kh.: Literature search and analysis, review preparation.

Teletaeva G.M.: Data collection, results interpretation.

Shishaeva E.A.: Conclusion preparation, reference formatting.

Nosov A.K.: Overall supervision of the manuscript preparation, final editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(5): 404-423.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21631>.
- 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.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- Lee H.W., Kwon W.A., Nguyen L.N.T., et al. Approaches to clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Possibilities and limitations. *Cancers.* 2023; 15(4): 1323.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15041323>.
- Witjes J.A., Bruins H.M., Carrión A., et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2023 guidelines. *Eur Urol.* 2024; 85(1): 17-31.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>.
- Карякин О.Б., Попов А.М. Неoadьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. *Онкоурология.* 2006; 2(2): 31-34.-URL: <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1181/1066>. [Karjakin O.B., Popov A.M. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: pros and cons. *Oncurology.* 2006; 2(2): 31-34.-URL: <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1181/1066> (In Rus)].
- Gakis G. Management of muscle-invasive bladder cancer in the 2020s: Challenges and perspectives. *Eur Urol Focus.* 2020; 6(4): 632-638.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.01.007>.
- Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 859-866.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>.
- 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. *Eur Urol.* 2004; 45(3): 297-303.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.09.019>.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., et al. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2021; 10(3S2-1): 26-39.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01>. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., et al. Practical recommendations on the general principles of antitumor drug therapy. *Malignant Tumors.* 2021; 10(3S2-1): 26-39.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01> (In Rus)].
- von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3068-3077.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- Dash A., Pettus J.A., Herr H.W., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer.* 2008; 113(9): 2471-2477.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23848>.
- Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2638-2646.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638>.
- Osterman C.K., Babu D.S., Geynisman D.M., et al. Efficacy of split schedule versus conventional schedule neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Oncologist.* 2019; 24(5): 688-690.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0561>.
- Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.H. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2017; 272. Union for International Cancer Control.-URL: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>.
- РОО «Ассоциация онкоурологов России». Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря. Российское общество урологов. 2024.-URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya_23.pdf) [NGO Association of oncurologists of Russia. Clinical guidelines for the treatment of bladder cancer. Russian Society of Urologists. 2024.-URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya_23.pdf) (In Rus)].
- Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder

- cancer in the current real world setting in the USA. *Eur Urol Oncol.* 2018; 1(1): 83-90.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.03.001>.
17. 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.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42495-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42495-5).
  18. 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. *Eur Urol.* 2005; 48(2): 202-205.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006>.
  19. Meeks J.J., Bellmunt J., Bochner B.H., et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012; 62(3): 523-533.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.048>.
  20. Harik L., Paner G., Al-Ahmadie H., et al. Protocol for the examination of cystectomy specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. College of American Pathologists; 2023.-URL: [https://documents.cap.org/protocols/Bladder\\_4.2.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Bladder_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf).
  21. Kovylina M.B., Prilepskaya E.A., Pushkar D.Yu. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки: методические рекомендации № 55. Москва: АБВ-пресс. 2017; 52 .-URL: <https://uroweb.ru/sites/default/files/patom.pdf>. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Pushkar D.Yu. Pathomorphological diagnosis of prostate cancer, bladder cancer, and kidney cancer: Methodological recommendations No. 55. Moscow: ABV-Press. 2017; 52 .-URL: <https://uroweb.ru/sites/default/files/patom.pdf> (In Rus)].
  22. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Двинских Н.Ю. Патоморфоз опухолей человека. Москва: СИМК. 2021; 224. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu., Dvinskikh N.Yu. Tumor pathomorphosis in humans. Moscow: SIMK. 2021; 224 (In Rus)].
  23. Wang H.J., Solanki S., Traboulsi S., et al. Neoadjuvant chemotherapy-related histologic changes in radical cystectomy: assessment accuracy and prediction of response. *Hum Pathol.* 2016; 53: 35-40.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.02.011>.
  24. Pfister C., Gravis G., Fléchon A., et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol.* 2021; 79(2): 214-221.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
  25. Калякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н., et al. Неoadьювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2022; 18(3): 92-98.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98>. [Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborsky I.N., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Oncourology.* 2022; 18(3): 92-98.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 06.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.04.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>; eLibrary SPIN: 1196-1769; Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024; Author ID (Scopus): 57192810078.

Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>; eLibrary SPIN: 3460-1779.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>; eLibrary SPIN: 4549-7885; Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>; eLibrary SPIN: 5124-5881.

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>; eLibrary SPIN: 1014-8824.

Екатерина Александровна Шишаева / Ekaterina A. Shishaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2844-3692>.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>; eLibrary SPIN: 1711-1476.

