

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ С РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.С. Нурғалиев, Ж.А. Арзыкулов, Е.И. Ишкинин

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Республика Казахстан, г. Алматы
050022, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абая, 91, e-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com

Аннотация

Представлены результаты комбинированного лечения 36 больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получавших неoadъювантную полихимиотерапию (НАПХТ) по схеме гемзар + цисплатин. В контрольную группу включено 167 больных, которым проводилось хирургическое лечение. При многофакторном статистическом анализе установлено, что применение НАПХТ значительно улучшает отдаленные результаты лечения при умеренной степени дифференцировки опухоли (G_2), при РМП II стадии, при отсутствии поражения лимфоузлов (N_0) и у пациентов моложе 65 лет.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, неoadъювантная химиотерапия, выживаемость.

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре злокачественных новообразований в мире занимает 9-е место, в 2012 г. было зарегистрировано 430 000 новых случаев. По уровню заболеваемости в мире на 1-м месте находится Бельгия с показателем 17,5 на 100 тысяч (оба пола) [1].

Лечение РМП – довольно трудная задача для онкоурологов. Существуют различные подходы с использованием хирургических, лучевых и химиотерапевтических методов лечения. При этом в последние годы значительная роль отводится использованию неoadъювантных методов, в том числе полихимиотерапии. Большинство исследователей показала эффективность неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) на основе цисплатина, схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин), а также режим гемцитабин + цисплатин [2–6]. Т. Sakatani et al. показали эффективность НАПХТ, которая продлевала медиану выживаемости до 85,5 мес (ранг 38,0–102,8 мес), тогда как без химиотерапии этот показатель был равен 12,6 мес (ранг 9,9–33,8 мес), $p=0,024$ [7].

Многие авторы придерживаются мнения, что критериями включения в НАПХТ являются размеры опухоли T_{2-4} [4, 8, 9]. Н.В. Grossman et al. сравнили результаты лечения по схеме НАПХТ + цистэктомия и цистэктомия в монорежиме. Были включены больные со стадией T_{2-4} , в возрасте до 65 лет. Изучены результаты в зависимости от глубины поражения (поверхностная инвазия или более глубокая распространенность), а также в зависимости от схем (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин). Хирурги-

ческое лечение получили 154, комбинированную терапию – 153 пациента. Медина выживаемости при хирургическом лечении составила 46 мес, при комбинированном – 77 мес ($p=0,06$). Отмечалось значимое уменьшение частоты резидуальной болезни при комбинированном лечении – 38 %, по сравнению с цистэктомией – 15 % ($p<0,001$) [8].

Цель исследования – оценить результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря после неoadъювантной полихимиотерапии и радикальной цистэктомии.

Материал и методы

Исследование – наблюдательное, когортное, ретроспективное. Материалом исследования явились пациенты с мышечно-инвазивным РМП, которым проводилась НАПХТ с последующей цистэктомией в период с 2006 по 2013 г. Режим НАПХТ был следующим: Гемзар в дозе 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни; Цисплатин – 75 мг/м² в 1-й день с двухкратным повтором через каждые 21 день. После проведения 2 курсов оценивался результат лечения по данным МРТ органов малого таза и ультразвукографии, кроме того, изучались побочные эффекты химиотерапии. Через 3 нед после 2-го курса химиотерапии проводилось оперативное лечение – радикальная цистэктомия с деривацией мочи по Брикеру или Хаутману. Контрольная группа больных оперирована на первом этапе в объеме радикальной цистэктомии с энтероцистопластикой или илеумкондуитом. Выборка для исследования была сплошной для пациентов с цистэктомией (контроль, $n=167$) и с НАПХТ + цистэктомия (основная группа, $n=36$) с отслеженной и известной

продолжительностью жизни. Период наблюдения в среднем составил $29,2 \pm 1,65$ мес (0,2–106,2 мес).

Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных SPSS Statistics 19.0. Получение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера. Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента, проводилась оценка средней продолжительности жизни. Так как не во всех случаях была достигнута медиана и полученные данные подчиняются закону нормального распределения, статистический анализ проводился с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП проведена с помощью χ^2 , достоверность различий оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox). Был подсчитан индекс NNT (number need to treat) или число больных, которых необходимо лечить, – это эпидемиологический показатель, используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства. Он показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой. NNT находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска. Идеальный показатель NNT равен 1, когда все больные выздоравливают в результате лечения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Чем выше NNT, тем менее эффективно лечение.

Результаты и обсуждение

Распределение по полу в основной группе было следующим: мужчин – 33 (91,7 %), женщин – 3 (8,3 %). Большинство пациентов было в возрасте до 65 лет – 34 (94,4 %), старше 65 лет – 2 (5,6 %). Средний возраст составил 58,3 года (22–82 года). Распределение по стадиям: РМП II стадии – 26 (72,2 %), III стадии – 8 (22,2 %), IV стадии – 2 (5,6 %) больных. Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании. При этом G₂ была выявлена у 25 больных (69,4 %), G₃ – у 11 (30,6 %) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N₊) выявлен в 5 (13,9 %), N₀ – в 31 (86,1 %) случае.

В основной группе при проведении химиотерапии выраженных побочных явлений не отмечено. В дальнейшем были изучены показатели выживаемости и среднее время дожития у больных РМП, получивших НАПХТ + цистэктомию (n=36) в зависимости от некоторых прогностических факторов (табл. 1). Из 36 больных, которым была выполнена НАПХТ + цистэктомия, умерло 14 пациентов, общая выживаемость составила 61,1 %,

средняя продолжительность жизни – 70,6 мес. В контрольной группе из 167 больных, которые получили только хирургическое лечение, умерло 86 пациентов, общая выживаемость составила 48,5 %, средняя продолжительность жизни – 51,1 мес (табл. 2).

При изучении такого фактора, как возраст, из 36 больных, получивших неoadъювантную полихимиотерапию, в возрасте до 65 лет умерло 12 больных, общая выживаемость составила 64,7 %, средняя продолжительность жизни – $74,6 \pm 7,4$ мес. В группе пациентов старше 65 лет умерло 2 пациента, общая выживаемость – 0 %, средняя продолжительность жизни составила $4,1 \pm 0,7$ мес. Выявленные различия статистически значимы ($\chi^2=10,370$, p=0,001). В контрольной группе общая выживаемость у пациентов до 65 лет была равна 48,4 %, средняя продолжительность жизни составила 51,1 мес. Различия между основной и контрольной группами статистически значимые (p<0,05).

При изучении влияния пола на результаты комбинированного лечения РМП было показано, что общая выживаемость у мужчин была выше (63,6 %) по сравнению с женщинами (33,3 %). Также значительно различается средняя продолжительность жизни, у мужчин она составила 73,5 мес, у женщин – 18,0 мес. Однако разница не была значимой ($\chi^2=1,963$, p=0,161), возможно, из-за малого числа наблюдений у женщин. В контрольной группе больных, получивших хирургическое лечение, общая выживаемость и продолжительность жизни у мужчин была значимо ниже, чем в основной группе, – 47,7 % и 50,4 мес соответственно (p<0,001). Из-за малого числа наблюдений среди женщин сравнить обе группы не представилось возможным.

При оценке влияния степени дифференцировки опухоли оказалось, что при комбинированном лечении РМП G₂ общая выживаемость составила 72,0 %, при G₃ – 36,4 %; средняя продолжительность жизни – 81,5 и 37,2 мес соответственно. Различия статистически значимы ($\chi^2=5,581$, p=0,018). При хирургическом лечении РМП G₂ общая выживаемость составила 57,5 %, средняя продолжительность жизни – 49,3 мес, при G₃ – 42,5 % и 49,0 мес соответственно (разность не достоверна из-за малого числа наблюдений в группе с НАПХТ).

При изучении влияния стадии заболевания на отдаленные результаты в основной группе при комбинированном лечении РМП II стадии общая выживаемость была равна 69,2 %, при РМП III стадии – 50,0 %, при РМП IV стадии выживших больных РМП не было. Средняя продолжительность жизни при II стадии составила 61,4 мес, при III стадии – 64,2 мес, при IV стадии – 6,5 мес. Не обнаружено значимых различий между показателями при II и III стадиях ($\chi^2=0,667$, p=0,414), однако при сравнении показателей выживаемости при III

Таблица 1

Основные параметры и показатели выживаемости больных раком мочевого пузыря

Параметры сравнения	Число больных	Умерло	Общая выживаемость	Среднее время дожития (мес)	95% ДИ	chi-square	p (Log-rank test)	
НАПХТ + цистэктомия	36 (100,0 %)	14	61,1 %	70,6 ± 7,5	55,9–85,4	–	–	
Возраст, лет	>65	2 (5,6 %)	0 %	4,1 ± 0,7	2,7–5,6	10,370	0,001	
	≤65	34 (94,4 %)	12	64,7 %	74,6 ± 7,4			60,0–89,1
Пол	Жен	3 (8,3 %)	2	33,3 %	18,0 ± 7,8	1,963	0,161	
	Муж	33 (91,7 %)	12	63,6 %	73,5 ± 7,7			58,5–88,5
Градация G	G ₂	25 (69,4 %)	7	72,0 %	81,5 ± 8,0	5,581	0,018	
	G ₃	11 (30,6 %)	7	36,4 %	37,2 ± 10,3			16,9–57,5
	II	26 (72,2 %)	8	69,2 %	61,4 ± 6,2			49,3–73,5
Стадия	III	8 (22,2 %)	4	50,0 %	64,2 ± 15,5	4,773	0,029	
	III	8 (22,2 %)	4	50,0 %	64,2 ± 15,5			33,8–94,5
	IV	2 (5,6 %)	2	0 %	6,5 ± 1,7			3,3–9,8
T	T ₂	26 (72,2 %)	8	69,2 %	61,4 ± 6,2	2,203	0,138	
	T ₃₋₄	10 (27,8 %)	6	40,0 %	52,7 ± 14,4			24,5–80,8
N	N ₀	31 (86,1 %)	9	71,0 %	79,9 ± 7,5	12,818	0,001	
	N ₊	5 (13,9 %)	5	0 %	16,8 ± 9,5			0–35,5

Таблица 2

Результаты лечения больных раком мочевого пузыря в сравниваемых группах

Параметры	NNT	Выживаемость, %	Выживаемость, %	RR (относительный риск)	95 % CI	OR (отношение шансов)	95 % CI	Снижение относительного риска	Снижение абсолютного риска
		(НАПХТ + операция)	(операция)						
Все пациенты	7,93	61,11	48,5	1,26	0,93–1,70	1,67	0,80–3,48	26,0	12,61
>65 лет	–2,05	0,00	48,8	0,00	–	0,00	–	–100,0	–48,84
≤65 лет	6,13	64,71	48,4	1,34	0,98–1,82	1,96	0,89–4,29	33,7	16,32
Male	–25,55	63,64	67,5	0,94	0,71–1,24	0,84	0,38–1,85	–5,8	–3,91
Female	–1,78	0,00	56,3	0,00	–	0,00	–	–100,0	–56,25
G ₂	4,34	72,00	49,0	1,47	1,07–2,02	2,68	1,03–7,00	47,1	23,04
G ₃	–8,68	36,36	47,9	0,76	0,33–1,72	0,62	0,17–2,31	–24,1	–11,52
II ст.	6,81	69,23	54,5	1,27	0,91–1,76	1,88	0,73–4,83	26,9	14,69
III ст.	–	50,00	50,0	1,00	0,47–2,12	1,00	0,22–4,51	0,0	0,00
IV ст.	–2,71	0,00	37,0	0,00	–	0,00	–	–100,0	–36,96
T ₂	8,04	69,23	56,8	1,22	0,89–1,68	1,71	0,67–4,39	21,9	12,44
T ₃₋₄	–143,33	40,00	40,7	0,98	0,44–2,19	0,97	0,26–3,70	–1,7	–0,70
N ₀	5,82	70,97	53,8	1,32	1,00–1,74	2,10	0,90–4,90	31,9	17,18
N ₊	–3,50	0,00	28,6	0,00	–	0,00	–	–100,0	–28,57

и IV стадиях различия оказались статистически значимы ($\chi^2=4,773$, $p=0,029$). В контрольной группе общая выживаемость после операции по поводу РМП II стадии была равна 54,5 %, при РМП III стадии – 50,0 %, при РМП IV стадии – 37,0 %. Средняя продолжительность жизни составила 53,7, 54,0 и 32,4 мес соответственно. Разница между показателями в сравниваемых группах была статистически не значимой.

Анализ влияния глубины инвазии опухоли (критерий T) и поражения лимфоузлов (критерий N) показал, что общая выживаемость при комбинированном лечении РМП T₂-стадии составила 69,2 %, T₃₋₄ – 40,0 %. Средняя продолжительность жизни при T₂ была равна 61,4 мес, при T₃₋₄ – 52,7 мес ($\chi^2=2,203$, $p=0,138$). Общая выживаемость при N₀ составила 71,0 %, при N₊ – 0 %. Средняя продолжительность жизни – 79,9 мес и 16,8 мес соответ-

ственно ($\chi^2=12,818$, $p=0,001$). При хирургическом лечении общая выживаемость при T₂-стадии составила 56,8 %, при T₃₋₄ – 40,7 %, средняя продолжительность жизни – 55,5 и 44,4 мес соответственно. Общая выживаемость при N₀ составила 53,8 %, при N₊ – 28,6 %, средняя продолжительность жизни – 56,2 и 25,1 мес соответственно. Различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($p<0,05$).

Таким образом, при анализе (табл. 2) результатов лечения РМП в сравниваемых группах установлено, что при комбинированном лечении выживаемость у больных РМП была выше (61,1 %), чем в контрольной группе без НАПХТ (48,5 %). Чтобы предотвратить смертельный исход у одного больного, необходимо пролечить методом НАПХТ 7,93 пациента (NNT). При рас-

смотрении эффективности НАПХТ в подгруппах можно проследить, что снижение относительного риска неблагоприятного исхода наблюдалось у пациентов с G₂ (47,1 %), моложе 65 лет (33,7 %), без поражения лимфоузлов (31,9 %), при РМП II стадии (26,9 %), T₂-стадия (21,9 %). Напротив, при метастатическом поражении лимфоузлов, РМП IV стадии, у лиц старше 65 лет, при низкодифференцированных опухолях (G₃) применение НАПХТ приводит к увеличению риска смерти. При этом показатель увеличения относительного риска коррелирует с увеличением абсолютного риска и с показателем NNT. Мы считаем, что при наличии вышеуказанных факторов НАПХТ ухудшит результаты лечения, вероятно, в связи с отсрочкой более радикального метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 08/09/2015.
2. Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., Steinberg S.M., Bajorin D.F., Kelly W.K., Agarwal P.K., Koppie T.M., Kaag M.G., Quinn D.I., Vogelzang N.J., Sridhar S.S. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol*. 2014 Jul; 32 (5): 637–44. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.12.012.
3. Cowan N.G., Chen Y., Downs T.M., Bochner B.H., Apolo A.B., Porter M.P., La Rochelle J.C., Amling C.L., Koppie T.M. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions. *Adv Urol*. 2014; 2014: 746298. doi: 10.1155/2014/746298.
4. El-Gehani F., North S., Ghosh S., Venner P. Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience. *Can Urol Assoc J*. 2014 Mar; 8 (3–4): e287–93. doi: 10.5489/auaj.1643.
5. Khaled H.M., Shafik H.E., Zabhloul M.S., Ghoneim M., Saber R.A., Manie M., Enein H.A., Megeed H.A., Mansur O., Sherbini M.E., Mahran T.Z., Kalawee M.E., Badran A., Ramadan S.M. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and

Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on Survival and Bladder Preservation. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Oct; 12 (5): e233–40. doi: 10.1016/j.clgc.2014.04.002.

6. von der Maase H., Hansen S., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C.M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S.P., Roychowdhury D.F., Tomlin I., Visseren-Grul C.M., Conte P.F. 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 Sep; 18 (17): 3068–77.

7. Sakatani T., Shimizu Y., Sugino Y., Yamasaki T., Imamura M., Matsui Y., Inoue T., Okubo K., Kamba T., Yoshimura K., Ogawa O. Small cell carcinoma of the bladder. *Hinyokika Kyo*. 2014 May; 60 (5): 221–5.

8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., deVere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.

9. Shelley M., Cleves A., Wilt T.J., Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.

Поступила 4.02.16
Принята в печать 15.05.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нургалиев Нуржан Серикович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкоурологии, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Республика Казахстан). E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com. SPIN-код: 6171-7346.

Арзыкулов Жеткерген Анесович, доктор медицинских наук, директор Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова (г. Алматы, Республика Казахстан).

Ишкинин Е.И., врач-радиолог, центр онкоурологии Казахского НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Республика Казахстан).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH RADICAL CYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

N.S. Nurgaliev, Zh.A. Arzykulov, E.I. Ishkinin

Kazakh Oncology and Radiology Research Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan
91, Abaya Street, 050022-Almaty, Republic of Kazakhstan, E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com

Abstract

The results of the combined treatment of 36 patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant combination chemotherapy with Gemzar + Cisplatin. The control group included 167 patients who underwent surgical treatment. In multivariate statistical analysis found that the use neoadjuvant combination chemotherapy significantly improves long-term results of treatment at a moderate degree of tumor differentiation (G_2), bladder cancer II stage, in the absence of lymph node involvement (N_0) and in patients younger than 65 years.

Key words: bladder cancer, neoadjuvant combination chemotherapy, survival.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on 08/09/2015.
2. Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., Steinberg S.M., Bajorin D.F., Kelly W.K., Agarwal P.K., Koppie T.M., Kaag M.G., Quinn D.I., Vogelzang N.J., Sridhar S.S. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol*. 2014 Jul; 32 (5): 637–44. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.12.012.
3. Cowan N.G., Chen Y., Downs T.M., Bochner B.H., Apolo A.B., Porter M.P., La Rochelle J.C., Amling C.L., Koppie T.M. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions. *Adv Urol*. 2014; 2014: 746298. doi: 10.1155/2014/746298.
4. El-Gehani F., North S., Ghosh S., Venner P. Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience. *Can Urol Assoc J*. 2014 Mar; 8 (3–4): e287–93. doi: 10.5489/auaj.1643.
5. Khaled H.M., Shafik H.E., Zabloul M.S., Ghoneim M., Saber R.A., Manie M., Enein H.A., Megeed H.A., Mansur O., Sherbini M.E., Mahran T.Z., Kalawee M.E., Badran A., Ramadan S.M. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on Survival and Bladder Preservation. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Oct; 12 (5): e233–40. doi: 10.1016/j.clgc.2014.04.002.
6. von der Maase H., Hansen S., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C.M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S.P., Roychowdhury D.F., Tomlin I., Visseren-Grul C.M., Conte P.F. 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 Sep; 18 (17): 3068–77.
7. Sakatani T., Shimizu Y., Sugino Y., Yamasaki T., Imamura M., Matsui Y., Inoue T., Okubo K., Kamba T., Yoshimura K., Ogawa O. Small cell carcinoma of the bladder. *Hinyokika Kyo*. 2014 May; 60 (5): 221–5.
8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., de Vere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.
9. Shelley M., Cleves A., Wilt T.J., Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.

Received 4.02.16
Accepted 15.05.16

ABOUT THE AUTHORS

Nurgaliev Nurzhan S., MD, PhD, Head of Oncourological Center, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute (Almaty, Republic of Kazakhstan). E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com. SPIN-code: 6171-7346.

Arzykulov Zh. A., MD, DSc, Chief of National Surgery Science Center named after A.N. Syzganov (Almaty, Republic of Kazakhstan).

Ishkinin E.I., Radiologist, Oncourological Center, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute (Almaty, Republic of Kazakhstan).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests