
ОПТИМИЗАЦИЯ НЕОАДЬЮВАНТНЫХ ХИМИОЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.С. Нургалиев

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

В статье приведены результаты неоадьювантной химиолучевой терапии и только радикальной цистэктомии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Проведена оценка таких факторов прогноза, как возраст, пол, степень гистологической дифференцировки, размер опухоли, стадия заболевания и статус лимфатических узлов, влияющих на выживаемость больных после предоперационной терапии и радикальной цистэктомии. Показано, что проведение предоперационной химиолучевой терапии у определенной группы пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря может повлиять на общую выживаемость и продолжительность жизни по сравнению только с хирургическим лечением.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, неоадьювантная терапия, операция, факторы прогноза

Рак мочевого пузыря (РМП) в мире занимает 9-е место среди всех злокачественных опухолей. В 2012 г. было зарегистрировано 430 тысяч новых случаев РМП [8]. Почти 60% РМП выявляется в развитых странах [6]. Заболеваемость у мужчин превышает в три раза заболеваемость у женщин.

Основными этиологическими факторами при РМП являются курение, паразитарные инфекции, в частности *Schistosoma haematobium*. Последний фактор имеет значение в неразвитых и малоразвитых странах [11; 14]. Показана также роль некоторых химических веществ, например ароматических аминов [13]. Самые высокие уровни заболеваемости РМП (оба пола) зарегистрированы в Бельгии, Ливане и Мальте (17,5, 16,6 и 15,8 на 100 тысяч соответственно). В тройку ведущих стран по показателю заболеваемости РМП у мужчин также входят Бельгия (31,0), Ливан (29,1) и Турция (28,7). У женщин на первом месте находится Венгрия с показателем заболеваемости 7,4, затем Дания (7,0) и Норвегия (6,4) [8; 10].

Описаны различные терапевтические модификации консервативного лечения мышечно-инвазивного инвазивного РМП (МИРМП), и есть мнение, что сохранение пузыря возможно лишь в отдельных случаях. Протоколы о роли химиотерапии и лучевой терапии считают еще не завершенными, поэтому радикальная цистэктомия является золотым стандартом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря [1].

Однако в последние годы стали использоваться режимы химиотерапии и облучения в предоперационном периоде. При этом наиболее эффективными оказались платиносодержащие схемы химиотерапии MVAC (метотрексат, винкристин, адриабластин, цисплатин), MVEC (то же + этопозид), GC (гемцитабин, цисплатин) [3; 5; 12]. При этом медиана выживаемости достигала 85 мес., а трехлетняя общая выживаемость была равна 51,9%. Безрецидивная выживаемость составила 31,8%. Сохранение органа удалось достичь у 22,5% больных. При этом схема MVAC была

несколько токсичнее, чем GC [7]. Более того, по данным Н. Von der Maase и др. (2005 г.), качество жизни после лечения гемцитабином и цисплатиной было значительно лучше [15].

Н.В. Grossman и др. (2003 г.) сравнили результаты неоадьювантной химиотерапии + цистэктомия ($n = 154$) с группой, где была только цистэктомия ($n = 153$). Медина выживаемости только при хирургическом методе составила 46 мес., тогда как при комбинированном — 77 мес. ($p = 0,06$). Статистически достоверно было уменьшение частоты резидуальной болезни при комбинированном способе (38%), чем только после цистэктомии (15%) — $p < 0,001$ [9].

В настоящее время предоперационная лучевая терапия не является методом выбора при МИРМП в нашем центре, однако оценки ретроспективных исследований разноречивы. Большой частью это связано с неоднородностью пациентов по степени распространенности опухолевого процесса и отсутствием стандартизованного подхода к предоперационному облучению. Совершенствование хирургических подходов и лекарственной терапии МИРМП позволило улучшить показатели общей выживаемости. Ретроспективные и проспективные исследования по предоперационной лучевой терапии, проведенные ранее, отмечали значительное улучшение локального контроля, которое, однако, не привело к улучшению показателей общей выживаемости. В Казахском НИИ онкологии и радиологии также имеется историческая группа пациентов МИРМП, получавших мультимодальную терапию, результаты которой должны быть оценены в контексте имеющихся представлений о применении комплексной терапии при МИРМП.

Цель исследования — оценка результатов неоадьювантной химиолучевой терапии и радикальной цистэктомии при МИРМП.

Материал и методы исследования. Обсервационное, когортное, ретроспективное исследование пациентов МИРМП с 2006 по 2013 г. Выборка для исследования была сплошной для пациентов, получивших химиолучевую терапию в предоперационном периоде перед цистэктомией (основная группа 54 пациентов). Предоперационная химиотерапия проводилась по схеме: Гемзар 1000 мг/м^2 1-й день, 8-й день + Цисплатин 75 мг/м^2 1-й день с двукратным повтором через каждые 21 день. После проведения 2 курсов химиотерапии проводилась конформная лучевая терапия с применением мультилифтного коллиматора РОД 2,0 Гр, СОД 40 Гр, 5 фракций в неделю на область мочевого пузыря с 4-х полей на линейных ускорителях электронов «Клинок 600 и Клинок 2100». Через 3 недели оценивался результат лечения по данным рентгенологического (КТ или МРТ органов малого таза), ультрасонографического методов исследования. Кроме того, изучались побочные эффекты химиолучевой терапии. Затем проводилось оперативное лечение — радикальная цистэктомия с деривацией мочи по Брикеру или Хаутману. Контрольная группа ($n = 167$) оперирована на первом этапе в объеме радикальной цистэктомии с энтероцистопластикой или илеумкондуитом.

Период наблюдения за больными составил в среднем $29,2 \pm 1,65$ мес. (от 0,2 до 106,2 месяцев). Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка материала производилась на персональном ком-

пьютере при помощи программы математической обработки данных SPSS Statistics версия 19.0. Получение кривых выживаемости проведена с помощью метода Каплан-Мейера. Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

Проводилась оценка средней продолжительности жизни, т.к. не во всех случаях была достигнута медиана и полученные данные подчиняются закону нормального распределения, это определено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Оценка влияния различных факторов (пол, возраст, стадия, степень гистологической дифференцировки, первичный размер опухоли, статус лимфатических узлов) на выживаемость при МИРМП проведена с помощью Хи-квадрата, а достоверность различий оценивалась с помощью Log-ranktest (Mantel-Cox). Оценка методам была проведена больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ) исследуемым методом, чтобы предотвратить 1 смерть в течение периода наблюдения (в англоязычной литературе данный термин звучит как «NNT» — numberneedtotreat).

Результаты и обсуждение. Из 54 больных, которым было выполнено неoadьювантное лечение до цистэктомии, умер 21 пациент, общая выживаемость составила 61,1%, средняя продолжительность жизни — 67,8 месяцев (табл. 1).

Таблица 1

Выживаемость больных раком мочевого пузыря, получивших неoadьювантное лечение и цистэктомию

Параметры	Сравнение	Абс.	%	Умерло	OS (%)	Ср. время дожития (месяцы)	Стандартная ошибка	95% ДИ	chi-square	p (Log-ranktest)
Неoadьювантное лечение + цистэктомию		54	100	21	61,1	67,8	6,5	55,0—80,5		
Возраст	>65	6	11,1	4	33,3	23,4	11,4	1,2—45,7	6,305	0,012
	65	48	88,9	17	64,6	71,8	6,7	58,8—84,8		
Пол	Муж	47	87,0	16	66,0	72,8	6,7	59,7—86,0	5,9	0,015
	Жен	7	13,0	5	28,6	15,8	5,1	5,7—25,9		
Градация	G2	35	64,8	11	68,6	76,5	7,4	61,9—91,1	4,240	0,039
	G3	19	35,2	10	47,4	39,1	8,7	22,0—56,1		
Стадия	II	35	64,8	10	71,4	61,4	5,5	50,7—72,1	0,350	0,554
	III	13	24,1	5	61,5	68,3	13,1	42,5—94,0		
	III	13	24,1	5	61,5	68,3	13,1	42,5—94,0		
	IV	6	11,1	6	0	7,0	1,3	4,6—9,5		
Размер опухоли Т	T2	36	66,7	11	69,4	59,8	5,5	48,9—70,7	2,947	0,086
	T3—T4	18	33,3	10	44,4	51,5	11,4	29,0—73,9		
Лимфоузлы*	N0	47	87,0	14	70,2	76,5	6,6	63,6—89,5	16,41	0,001
	N+	7	13,0	7	0	15,0	6,7	1,9—28,2		

Примечания: * N0 — отсутствие поражения лимфоузлов; N+ - метастатическое поражение лимфоузлов.

При изучении возраста из 54 больных, получивших неoadьювантную терапию до цистэктомии, 48 (88,9%) больных были в возрасте моложе 65 лет, 6 (11,1%) больных — старше 65 лет. При этом в возрасте до 65 лет умерло 17 больных, общая выживаемость составила 64,6%, средняя продолжительность жизни была равна 71,8 мес. В группе пациентов старше 65 лет умерло 4 пациента, общая выжи-

ваемость равна 33,3%, средняя продолжительность жизни — 23,4 мес. Отмечается существенная разница в средней продолжительности жизни, и разница была статистически достоверной, $\chi^2 = 6,305$, $p = 0,012$ (см. табл. 1).

По полу в основной группе было 47 мужчин и 7 женщин. Общая выживаемость у мужчин была выше (66,0%) по сравнению с женщинами (28,6%). Также значительно различалась средняя продолжительность жизни. Так, у мужчин она была равна 72,8 мес., а у женщин 15,8 мес.

У 35 пациентов (64,8%) была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), а у 19 пациентов (35,2%) — низкодифференцированная (G3). Общая выживаемость в группе G2 составила 68,6%, в то время как в группе G3 — 47,4%; средняя продолжительность жизни при G2 составила 76,5 месяцев, а при G3 — 39,1 месяцев, результаты оказались статистически достоверными — $\chi^2 = 4,240$, $p = 0,039$.

Пациентов со II стадией было 35 (64,8%), с III стадией — 13 (24,1%) и с IV стадией — 6 (11,1%). Общая выживаемость при II стадии была равна 71,4%, при III — 61,5% и при IV — 0%. Средняя продолжительность жизни при II стадии составила 61,4 мес., при III — 68,3 мес., при IV стадии — 7,0 мес. Не было обнаружено достоверной разницы между II и III стадиями ($\chi^2 = 0,350$, $p = 0,554$, при сравнении III и IV стадий разница оказалась статистически достоверной — $\chi^2 = 14,662$, $p = 0,001$).

Количество больных с категорией T2 было 36 (66,8%), T3—T4 — 18 (33,2%). Общая выживаемость составила 69,4% при T2 и 44,4% при T3—T4. Средняя продолжительность жизни при T2 была равна 59,8 мес., T3—T4 — 51,5 мес. Было установлено выявление статистически незначимых различий ($\chi^2 = 2,947$, $p = 0,086$).

У 7 пациентов с МИРМП (13%) отмечалось поражение лимфоузлов. При этом общая выживаемость в группе N0 составила 70,2%, а в группе N+ — 0%. Средняя продолжительность жизни при N0 статусе — 76,5 мес., а при наличии поражения лимфоузлов — 15 мес. Были выявлены статистически значимые различия — $\chi^2 = 16,414$, $p = 0,001$.

Из 167 больных, которым была выполнена только цистэктомия, умерло 86 пациентов, общая выживаемость составила 48,5%, средняя продолжительность жизни 51,1 мес., тогда как при неoadьювантном лечении значения были равны 61,1% и 67,8 мес. соответственно.

Мы решили выяснить, для всех ли пациентов имеется преимущество при проведении неoadьювантной терапии, поэтому сравнили всех пациентов по следующим параметрам: возрасту, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания, категории T и в зависимости от поражения лимфоузлов (табл. 2).

Общая выживаемость у пациентов до 65 лет после цистэктомии была равна 48,4%, а после неoadьювантного лечения — 64,6%. Средняя продолжительность жизни в контроле составила 51,1 мес., а в основной группе — 71,8 мес. Отмечается снижение абсолютного риска на 16,2%. Необходимо пролечить данным методом (ЧБНЛ) 6,17 больных, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у 1-го больного. По сравнению с этим у пациентов старше 65 лет при проведении НАХЛТ наблюдалось повышение абсолютного риска смерти на 15,5%.

**Сравнительная характеристика результатов лечения больных
с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря,
получившим НАХЛТ с цистэктомией и только цистэктомией**

Фактор риска	ЧБНЛ	Частота выживаемости при НАХЛТ + цистэктомии, %	Частота выживаемости при только цистэктомии, %	Относительный риск (ОР)	95% ДИ	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	Снижение ОР	Снижение абсолютного риска, %
Все пациенты	7,93	61,11	48,5	1,26	0,97—1,64	1,67	0,89—3,12	26,0	12,61
> 65	-6,45	33,33	48,8	0,68	0,21—2,20	0,52	0,09—3,17	-31,7	-15,50
65	6,17	64,58	48,4	1,33	1,01—1,76	1,95	0,98—3,87	33,5	16,20
G2	5,10	68,57	49,0	1,40	1,03—1,90	2,27	1,00—5,16	40,1	19,61
G3	-192,71	47,37	47,9	0,99	0,58—1,69	0,98	0,36—2,70	-1,1	-0,52
II	5,92	71,43	54,5	1,31	0,98—1,75	2,08	0,88—4,92	31,0	16,88
III	8,67	61,54	50,0	1,23	0,73—2,07	1,60	0,45—5,66	23,1	11,54
IV	-2,71	0,00	37,0	0,00	0,69—2,67	0,00	0,47—6,14	-100,0	-36,96
T2	7,90	69,44	56,8	1,22	0,92—1,63	1,73	0,75—3,98	22,3	12,65
T3-T4	26,69	44,44	40,7	1,09	0,61—1,94	1,17	0,42—3,24	9,2	3,75
N0	6,09	70,21	53,8	1,31	1,02—1,67	2,03	0,99—4,13	30,5	16,42
N+	-3,50	0,00	28,6	0,00	—	0,00	—	-100,0	-28,57

Примечания: *ЧБНЛ — число больных нуждающихся в лечении исследуемым методом; **НАХЛТ — неoadьювантное лечение (химиолучевая терапия).

Значительная разница была выявлена в подгруппе G-степень дифференцировки опухоли. Так, после предоперационной химиолучевой терапии с цистэктомией у пациентов с G2 наблюдалось снижение абсолютного риска смерти на 19,61%, необходимо пролечить данным методом 5,1 пациентов, чтобы предотвратить одну смерть. В отличие от этого в группе с G3 (низкодифференцированные опухоли) на фоне проведения НАХЛТ было выявлено возрастание абсолютного риска неблагоприятного исхода на 0,52%. Показатель ЧБНЛ (NNT) оказался критическим (-192,7), что показывает высокую агрессивность опухоли, которая не поддается химиолучевой терапии, и может быть упущено время для проведения радикальной операции.

Важным параметром, влияющим на выживаемость и отдаленные результаты лечения, является статус лимфатических узлов. Общая выживаемость после цистэктомии без неoadьювантного лечения составила при положительном статусе лимфоузлов 28,6%, а продолжительность жизни — 25,1 мес. Поражение опухолью лимфоузлов негативно влияло на результаты лечения и в основной группе паци-

ентов, общая выживаемость при N+ статусе была равна 13,0%, тогда как при N0 — 87,0%, а продолжительность жизни — 70,2 мес. (статистически достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,001$).

В группах с поражением лимфоузлов (N+), а также стадии IV проведение НАХЛТ приводило к возрастанию абсолютного риска неблагоприятного исхода и отрицательного значения ЧБНЛ.

Заключение. Таким образом, эффективность неoadъювантного лечения с последующей цистэктомией по сравнению с только хирургическим лечением при МИРМП у отобранной группы пациентов может иметь преимущество. В эту группу могут войти пациенты с умеренно-дифференцированными опухолями, при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов, II стадии, в возрасте до 65 лет. Мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Необходимо отметить, что многофакторный анализ подтвердил прогностически неблагоприятное влияние возраста (старше 65 лет), клинической стадии (IV), состояния регионарных лимфатических узлов (N+) и степени дифференцировки опухоли (G3) независимо от метода терапии. Проведение неoadъювантной терапии у этих пациентов может привести к потере времени для проведения радикальной операции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Каприн А.Д., Костин А.А. Современные возможности диагностики и лечения больных раком мочевого пузыря // *Лечащий врач*. 2003. № 7. С. 40—44.
- [2] Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Костин А.А. и др. Оценка повреждений слизистой оболочки мочевого пузыря при раке стадий T1-T2N0M0, леченном лучевой или внутривезикулярной химиотерапией // *Вопросы онкологии*. 2007. № 4. С. 473—476.
- [3] Benadiba S., Gauthier H., Ploussard G., et al. Neoadjuvant chemotherapy in muscular invasive bladder cancer: Complications and consequences on cystectomy // *Prog Urol*. 2015. V. 25 (9). P. 549—54.
- [4] Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States // *Urol Oncol*. 2014. V. 32(5). P. 637—44.
- [5] Atreya Dash, Joseph A. Pettus, Harry W. Herr, et al. A Role for Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Experience // *Cancer*. 2008. V. 113 (9). P. 2471—2477.
- [6] Bray F. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // *International Journal of Cancer*. 2013. V. 132(5). P. 1133—1145.
- [7] El-Gehani, North S., Ghosh S. et al. 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. V. 8(3—4). P. 287—93.
- [8] Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/12/2013.
- [9] 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. V. 28. P. 859—66.
- [10] Jemal A., Bray F., Center M.M., et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin*. 2011. V. 61. 69.

- [11] Kantor A.F. Urinary tract infection and risk of bladder cancer // *American Journal of Epidemiology*. 1984. V. 119(4). P. 510—515.
- [12] Khaled H.M., Shafik H.E., Zabhloul M.S., et al. 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. May 6. pii: S1558-7673(14)00080-9.
- [13] Michaud D.S., Clinton S.K., Rimm E.B., et al. Risk of bladder cancer by geographic region in a U.S. cohort of male health professionals // *Epidemiology*. 2001. V. 12. P. 719.
- [14] Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin*. 2014. V. 64. P. 9.
- [15] Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // *J Clin Oncol*. 2005. V. 20. P. 4602—8.

THE OPTIMISING OF NEOADJUVANT CHEMORADITION METHODS OF THERAPY IN MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

N.S. Nurgaliyev

Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan

In this original paper presented main results of neoadjuvant chemotherapy and radiation of the muscle invasive bladder cancer. Authors analyzed results of preoperative therapy and radical cystectomy in depending of prognostic factors, such as age, sex, grade of histological differentiation, tumor size, stage of disease, and lymph nodes status. There were showed that neoadjuvant chemoradiation therapy in selected group of patients with muscle-invasive bladder cancer can affect overall survival and life expectancy, compared with only surgery.

Key words: bladder cancer, neoadjuvant therapy, surgery, prognostic factors

REFERENCES

- [1] Kaprin A.D., Kostin A.A. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with bladder cancer // *The attending physician*. 2003. № 7. P. 40—44.
- [2] Khmelevsky E.V., Kaprin A.D., Kostin A.A., etc. Damage Assessment wind-stop shell bladder cancer stages T1-T2N0M0, treated radiotherapy or intravesical chemotherapy // *Cancer*. 2007. № 4. P. 473—476.
- [3] Benadiba S., Gauthier H., Ploussard G., et al. Neoadjuvant chemotherapy in muscular invasive bladder cancer: Complications and consequences on cystectomy // *Prog Urol*. 2015. V. 25 (9). P. 549—54.
- [4] Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States // *Urol Oncol*. 2014. V. 32(5). P. 637—44.
- [5] Atreya Dash, Joseph A. Pettus, Harry W. Herr, et al. A Role for Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Experience // *Cancer*. 2008. V. 113 (9). P. 2471—2477.

- [6] Bray F. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // *International Journal of Cancer*. 2013. V. 132(5). P. 1133—1145.
- [7] El-Gehani, North S., Ghosh S. et al. 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. V. 8(3—4). P. 287—93.
- [8] Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13.12.2013.
- [9] 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. V. 28. P. 859—66.
- [10] Jemal A., Bray F., Center M.M., et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin*. 2011. V. 61. 69.
- [11] Kantor A.F. Urinary tract infection and risk of bladder cancer // *American Journal of Epidemiology*. 1984. V. 119(4). P. 510—515.
- [12] Khaled H.M., Shafik H.E., Zabhloul M.S., et al. 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. May 6. pii: S1558-7673(14)00080-9.
- [13] Michaud D.S., Clinton S.K., Rimm E.B., et al. Risk of bladder cancer by geographic region in a U.S. cohort of male health professionals // *Epidemiology*. 2001. V. 12. P. 719.
- [14] Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin*. 2014. V. 64. P. 9.
- [15] Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // *J Clin Oncol*. 2005. V. 20. P. 4602—8.