

18. Hirai M., Nakayama R. Haemodynamic effects of intra-arterial and intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease. *Br. J. Surg.* 1986;1(73):20-23. (in Engl)
19. Alprostadil (Systemic, Local) Monograph for Professionals – Drugs.com [Electronic resource]. URL: <https://www.drugs.com/monograph/alprostadil-systemic-local.html> (date access: 25.02.2025). (in Engl)
20. Sibbald W.J. [et al.]. The effects of prostaglandin E1 on lung injury complicating hyperdynamic sepsis in sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;3 (139):674–681. (in Engl)
21. Chen H. [et al.]. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of limaprost in healthy Chinese subjects. *Clin. Drug Investig.* 2015;3(35):151-157. (in Engl)
22. Prostaglandins | DrugBank Online [Electronic resource]. URL: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000353> (date access: 25.02.2025). (in Engl)
23. Huyghe E. [et al.]. Therapeutic management of erectile dysfunction: the AFU/SFMS guidelines. *Fr. J. Urol.* 2024;3(35):102842. (in Engl)
24. Zhang Y. [et al.]. A novel strategy to induce penile erection during penile doppler ultrasound: oral sildenafil administration plus alprostadil injection. *Aging Male.* 2024; 1 (27):2339352. (in Engl)
25. Jia Y. [et al.]. Effect of alprostadil in the treatment of intensive care unit patients with acute renal injury. *World J. Clin. Cases.* 2021; 6 (9):1284-1292. (in Engl)
26. Ananyev V.A., Pavlov V.N., Pushkarev A.M., Lubyansky V.G.. Results of organ-preserving treatment of acute purulent pyelonephritis. *Urologiia.* 2024;6: 37-44. (in Russ)
27. Bharathan V.K. [et al.]. Perioperative prostaglandin E1 infusion in living donor liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Liver Transplant.* 2016; 8 (22):1067-1074. (in Engl)
28. Lange E. Current surgery/drug combination treatment of diabetic gangrene of the foot. *Infection.* 1991;19 Suppl. 6:S351-354. (in Engl)
29. Manasia A.R. [et al.]. Postoperative intravenous infusion of alprostadil (PGE1) does not improve renal function in hepatic transplant recipients. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 4 (182):347-352. (in Engl)
30. Bulkin V.A. Intraarterial administration of drugs in the complex treatment of severe inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Kazan Medical Journal.* 1980; 61 (4):48-49. (in Russ)
31. Antsyrovich EA, Molchanov VF, Kadyshev IuG, Brusnitsyna MA. Selektivnoe vnutriarterial'noe primeneniye malykh doz tienama i vazaprostana v lechenii gnoinykh zabolovaniy stopy u bol'nykh sakharnom diabete (Selective intra-arterial use of small doses of thienam and vasaprostanin in the treatment of suppurative diseases of the foot in patients with diabetes mellitus). *Vestn Khir Im I I Grek.* 1998;157(1):76-7. (in Russ). PMID: 9611324.
32. Rjabov A.L. Regionarnaya vnutriarterial'naja perfuziya kak jelement kompleksnogo lecheniya ognestrel'noj travmy nizhnih konechnostej, oslozhnjonnoj ranevoj infekciej (Regional intraarterial perfusion as an element of complex treatment of gunshot injury of the lower extremities complicated by wound infection): avtoref. dis.... kand. med. nauk. M., 2010: 3-25. (in Russ)
33. Makarenko T.A. Results of organ—preserving treatment of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages in women of reproductive age. *Endoscope. khir.* 2012; 2:38-41. (in Russ)
34. Arutjunjan G.A. Lokal'naja reologicheskaja terapiya v kompleksnom lechenii bol'nyh s ostrym pankreatitom (Local rheological therapy in the complex treatment of patients with acute pancreatitis): avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2018:23. (in Russ)
35. Sposob lecheniya rasprostranjonyh gnojnyh peritonitov putjom selektivnoj vnutrisudustoj infuzii v verhnjuju bryzhechnuju arteriju i vakuum-assistirovannoj laparostomii (A method for the treatment of common purulent peritonitis by selective intravascular infusion into the superior mesenteric artery and vacuum-assisted laparostomy): pat. 2785496 C1 Ros. Federacija; zajavl. 15.03.2022; opubl. 8.12.2022. *Bjul. № 34:11.* (in Russ)
36. Fu H, Hou W, Zhang Y, Hu X. Alprostadil for hypertensive nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2022. – № 17(5):e0269111. DOI:10.1371/journal.pone.0269111
37. Alhewy MA, Abdo EM, Ghazala EA, [et al.]. Outcomes of alprostadil as an adjuvant therapy with indirect angiosomal revascularization in patients with critical limb ischemia after failure of direct revascularization // *Ann Vasc Surg.* – 2024. – 103:58–67. DOI:10.1016/j.avsg.2023.12.078.
38. Nayak AP, Javed E, Villalba DR, [et al.]. Prorelaxant E type prostanoid receptors functionally partition to different procontractile receptors in airway smooth muscle // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2023. – № 69(5):584–591. DOI:10.1165/rmb.2022-0445OC.
39. Somkerekci C, Palfi R, Scridon A. Prevention of contrast associated acute kidney injury in an era of increasingly complex interventional procedures // *Front Med (Lausanne).* – 2024. – 10:1180861. DOI:10.3389/fmed.2023.1180861.
40. Gordon CM, Tan JT, Carr RR. Effectiveness of alprostadil for ductal patency // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2024. – № 29(1):37–44. DOI:10.5863/1551-6776-29.1.37.
41. Li X, Wang Y, Liu S, [et al.]. Roles of EP receptors in the regulation of fluid balance and blood pressure // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – 13:875425. DOI:10.3389/fendo.2022.875425.

УДК 616.62-006

© Коллектив авторов, 2025

**В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, Р.И. Тавабилов, В.В. Арсланов**  
**РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ**  
**И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*  
*Минздрава России, г. Уфа*

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из наиболее распространённых опухолей мочевыводящих путей и занимает шестое место среди злокачественных новообразований в развитых странах. По данным GLOBOCAN 2020 зарегистрировано 573 000 новых случаев заболевания и 213 000 смертей, связанных с РМП. В Российской Федерации ежегодно выявляется от 11 000 до 15 000 новых случаев заболевания, что составляет 3–4% от общей онкологической заболеваемости, причём мужчины болеют в 4,5 раза чаще, чем женщины.

Наибольшая доля случаев заболевания приходится на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП), с пятилетней выживаемостью около 90%, частотой рецидивов 50–70%. Мышечно-инвазивный рак (МИРМП) характеризуется пятилетней выживаемостью – 50–60% после радикальной цистэктомии, которая снижается до 5–10% при метастатической форме. Основными факторами риска являются курение (в 50–65% случаев), профессиональные канцерогены и хронические воспалительные заболевания (20–25%).

Современные методы лечения включают трансуретральную резекцию (ТУР), БЦЖ-терапию, химиотерапию и иммунотерапию. Таргетные препараты, такие как энфортумаб ведотин и эрдафитиниб, демонстрируют улучшение общей выживаемости, например, до 26,1 месяца при комбинации с пембролизумабом. Перспективы будущих исследований связаны с развитием молекулярного профилирования, усовершенствованием органосохраняющего подхода и внедрением комбинированной иммунотерапии.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря; лечение; эпидемиология; молекулярная диагностика; иммунотерапия; радикальная цистэктомия.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, R.I. Tavabilov, V.V. Arslanov

## BLADDER CANCER: CURRENT CHALLENGES AND PROSPECTS FOR PERSONALIZED THERAPY

Bladder cancer (BC) is one of the most common tumors of the urinary tract, ranking sixth among malignancies in developed countries. According to GLOBOCAN 2020, 573,000 new cases and 213,000 deaths connected with BC were reported globally. In the Russian Federation, 11,000-15,000 new cases are diagnosed annually, accounting for 3-4% of all cancer cases, with men being 4.5 times more likely to develop BC than women.

The majority of cases are non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), with a five-year survival rate of approximately 90%, but a recurrence rate of 50-70%. Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) has a five-year survival rate of 50-60% following radical cystectomy, which decreases to 5-10% in metastatic stages. Major risk factors include smoking (50-65% of cases), occupational exposure to carcinogens, and chronic inflammatory conditions.

Current treatments include transurethral resection (TUR), BCG therapy, chemotherapy, and immunotherapy. Targeted agents such as enfortumab vedotin and erdafitinib improve overall survival, reaching 26.1 months in combination with pembrolizumab. Future research focuses on advancing molecular profiling, improving organ-preserving strategies, and developing combined immunotherapy approaches.

**Key words:** bladder cancer; treatment; epidemiology; molecular diagnostics; immunotherapy; radical cystectomy.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний мочеполовой системы. По данным GLOBOCAN он составляет около 3% всех случаев рака в мире с наибольшей распространенностью в развитых странах. В Соединенных Штатах он занимает шестое место по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований. Более 90% случаев РМП диагностируются у людей старше 55 лет. Мужчины заболевают в 4 раза чаще, чем женщины [1]. В Российской Федерации ежегодно диагностируется от 11 000 до 15 000 новых случаев РМП, что составляет 3-4% от общей онкологической заболеваемости. В России мужчины болеют в 4,5 раза чаще, чем женщины [2]. Основными факторами риска являются курение при котором РМП выявляется в 50-65% случаев, профессиональные или экологические токсины (20-25%) [3].

РМП характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, особенно при поздней диагностике. Примерно 75% случаев составляет немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП), а 25% – мышечно-инвазивные формы, с худшим прогнозом [4].

Основным подходом к лечению НМРМП является трансуретральная резекция (ТУР) с последующими инстилляциями вакцины БЦЖ или химиотерапевтическими агентами. Однако значительный процент пациентов сталкивается с рецидивами или прогрессированием заболевания. Для пациентов с мышечно-инвазивным раком (МИРМП) радикальная цистэктомия, является стандартом лечения, однако пятилетняя выживаемость при данном подходе к терапии составляет менее 50% [5].

Среди ключевых трудностей в диагностике и лечении можно выделить: низкую распространенность агрессивных форм с отсутствием оптимальных методов диагностики раннего выявления рака, что затрудняет разработку эффективных скрининговых программ; современные биомаркеры, не всегда обеспечивают надежный прогноз рецидива и прогрессии, что затрудняет персонализацию лечения [6]; отказ пациента от терапии или невосприимчивость к БЦЖ-инстилляции, а также ограниченные возможности сохраняющей терапии [4].

Перспективы улучшения результатов лечения связаны с внедрением методов молекулярной диагностики, совершенствованием хирургических методов и разработкой новых системных терапий, включая иммуно- и таргетные препараты.

Для подготовки статьи был проведен обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary. Для анализа литературных данных использовали ключевые слова: «рак мочевого пузыря», «эпидемиология», «лечение», «молекулярные маркеры» за последние семь лет. Отбор включал рецензируемые статьи, мета-анализы и обзоры, посвященные эпидемиологии, диагностике и лечению РМП. Исключались нерцензируемые работы и исследования с устаревшими методиками. Анализ данных проводился путем группировки по ключевым темам: эпидемиология, лечение и перспективы исследований.

Данный подход обеспечил систематизацию актуальной информации для всестороннего освещения проблемы.

## Эпидемиология

РМП занимает шестое место среди всех злокачественных новообразований в мире и является наиболее распространенной опухолью мочевыводящих путей. По данным GLOBOCAN 2020, было зарегистрировано около 573 000 новых случаев и 213 000 смертей, связанных с этим заболеванием, что подчеркивает его значительную летальность. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в развитых странах, таких как США, Канада, Германия и страны Скандинавии, что связано с особенностями экологии, уровнем индустриализации и демографическими факторами [1].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется 11 000-15 000 новых случаев РМП, что составляет 3-4% от общей онкологической заболеваемости. Среди мужчин РМП встречается в 4,5 раза чаще, чем среди женщин. Заболеваемость имеет выраженную возрастную зависимость: более 90% случаев диагностируются у пациентов старше 55 лет. Средний возраст постановки диагноза составляет 65 лет. По данным отечественных исследований рак мочевого пузыря входит в десятку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России, а в структуре урологических опухолей занимает первое место [2].

РМП развивается под воздействием множества факторов риска, среди которых доминируют следующие: употребление табака, в 50-65% всех случаев РМП. Канцерогены, содержащиеся в сигаретном дыме, ароматические амины и полициклические углеводороды, накапливающиеся в мочевом пузыре, повреждая эпителий и индуцируя мутагенез. Курение увеличивает риск заболевания в 4-6 раз, особенно у мужчин [3]. Хроническое воздействие химических веществ, используемых в красильной, резинотехнической и текстильной промышленности (анилин, хлорированные углеводороды), увеличивает вероятность развития РМП. Исследования показали, что у работников этих отраслей риск заболевания выше на 20-25% [7].

В странах Африки и Ближнего Востока РМП ассоциируется с хроническими инфекциями, вызванными *Schistosoma haematobium*, которые приводят к воспалительным изменениям эпителия и сквамозноклеточной карциноме [1].

Мутации в таких генах, как *FGFR3*, *TP53* и *RBI*, часто выявляются при РМП, особенно в его инвазивных формах. Отягощенный наследственный анамнез у близких родственников увеличивает риск РМП, особенно в сочетании с факторами окружающей среды [8].

Применение некоторых химиотерапевтических препаратов (циклофосфан), лучевая терапия органов малого таза и хронические воспалительные заболевания (цистит, мочекаменная болезнь) повышают риск РМП [9].

Прогноз и длительность жизни при РМП зависит от стадии, на которой диагностировано заболевание. Немышечно-инвазивный РМП, составляющий 70-75% всех случаев, имеет пятилетнюю выживаемость около 90%, но рецидивы встречаются у 50% пациентов в течение пяти лет. Прогрессия НМРМП в мышечно-инвазивную форму (МИРМП) наблюдается в 10-20% случаев, что значительно ухудшает прогноз [6].

Мышечно-инвазивный РМП характеризуется высокой летальностью: пятилетняя выживаемость составляет менее 50%, а при метастатической форме она достигает 5-10%. Применение иммунотерапии и таргетных препаратов, таких как ингибиторы PD-1/PD-L1, открывает перспективы, улучшающие прогноз для пациентов продвинутой стадией заболевания [4].

Эти данные подчеркивают необходимость раннего выявления и активной профилактики РМП, а также разработки персонализированного терапевтического подхода с учетом молекулярных характеристик опухоли.

## Неинвазивный рак мочевого пузыря

Неинвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП) характеризуется ограничением опухоли слизистой оболочкой без проникновения в мышечный слой. Современные международные и российские клинические рекомендации урологов и онкологов подчеркивают важность своевременной диагностики и стратификации риска у пациентов с НМРМП. Основными инструментами диагностики являются цистоскопия, трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (ТУР МП), а также цитологический анализ мочи. ТУР МП остается «золотым стандартом» для диагностики и лечения папиллярных опухолей, что подтверждается рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) [10].

У пациентов с карциномой *in situ* (CIS) необходимо проведение биопсии нескольких участков стенки мочевого пузыря для выявления мультифокального поражения. Визуализационные методы, такие как УЗИ, КТ и МРТ, используются для исключения мышечно-инвазивного роста рака и его метастазирования [11].

Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря является первой линией лечения НМРМП. В случае высокого риска ре-

цидива или прогрессирования рекомендуется выполнение повторной ТУР МП через 2-6 недель после первичной операции для улучшения прогноза [10].

Бацилла Кальметта–Герена (БЦЖ) считается стандартом адъювантной терапии пациентов с высоким риском рецидива и прогрессирования. Согласно рекомендациям NCCN и EAU индукционный курс БЦЖ включает шесть еженедельных инстилляций, за курсом следует поддерживающая терапия в течение 1-3 лет [12].

Пациентам с низким и промежуточным риском рецидива рекомендуется однократная внутривезикулярная инстиляция митомицина С сразу после ТУР МП, что снижает риск рецидива на 35-40% [11].

Современные исследования показывают перспективность использования биомаркеров для прогнозирования рецидива и прогрессирования НМРМП. Среди наиболее изученных биомаркеров – уровни метилирования ДНК и экспрессия иммунологических генов, таких как PD-L1/PD-1 [13]. Введение этих технологий может улучшить стратификацию риска и выбор индивидуальной стратегии лечения.

Недавние клинические исследования ALBAN (NCT03799835) изучают комбинацию БЦЖ с ингибиторами контрольных точек, таких как атезолизумаб, для улучшения исхода у пациентов с высоким риском [14]. Такой подход может изменить стандарты лечения в ближайшем будущем.

Эти методы и технологии, подтвержденные международными и российскими рекомендациями, обеспечивают более эффективное управление НМРМП, снижая риск рецидивов и улучшая прогнозы у пациентов.

### **Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря**

Радикальная цистэктомия (РЦ) с двусторонней газовой лимфодиссекцией остается золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Операция включает удаление мочевого пузыря, простаты у мужчин и передней стенки влагалища с маткой у женщин. Согласно исследованиям пятилетняя выживаемость после РЦ составляет около 50-60%, это связано с высоким риском рецидива в отдаленных органах [15].

Радикальная цистэктомия сопряжена с высоким уровнем инфекционных и тромбоэмболических осложнений. До 30% пациентов сталкиваются с хирургическими осложнениями в течение первых 30 дней после операции, поэтому необходим тщательный отбор пациентов, особенно среди пожилых и каморбид-

ных пациентов.

Для оценки онкологического риска и прогноза важную роль играет степень лимфодиссекции. Более обширная лимфодиссекция ассоциируется с улучшением выживаемости и снижением риска рецидива [16].

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) на основе цисплатина рекомендована большинством международных клинических рекомендаций специалистов (NCCN, EAU) как часть стандартного лечения для МИРМП.

Редукция опухоли облегчает выполнение РЦ и увеличивает вероятность полного удаления опухоли (R0-резекции). Однако около 50% пациентов не подходят для лечения НАХТ на основе цисплатина из-за почечной недостаточности, низкого статуса ECOG или других факторов [17].

Адъювантная химиотерапия (АХТ) применяется у пациентов с высоким риском рецидива (pT3/pT4 или N+ после РЦ), особенно если не проводилась НАХТ. Преимуществом АХТ является снижение риска метастазов. Тем не менее, данные об эффективности АХТ менее однозначны, чем с НАХТ [16].

Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек (ИКТ) (атезолизумаб, пембролизумаб) меняет подход к лечению МИРМП и активно изучается в нео- и адъювантных режимах.

В исследованиях PURE-01 и NABUCCO неоадъювантный пембролизумаб показал уровень полного патоморфологического ответа до 37% [18].

Данные исследования CheckMate 274 показали, что ниволумаб увеличивает безрецидивную выживаемость (DFS) пациентов с высоким риском после РЦ. У пациентов с PD-L1  $\geq 1\%$  медиана DFS составила 52,6 месяца в группе ниволумаба против 8,4 месяца в группе плацебо (HR: 0,55; 95% ДИ: 0,39–0,77;  $p < 0,001$ ) [19].

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) обладают более благоприятным профилем токсичности по сравнению с химиотерапией и могут стать альтернативой для пациентов, которые не подходят для лечения цисплатином.

Энфортумаб ведотин (Padcev) конъюгат антитела с лекарственным препаратом, направленный против Nectin-4, белка, который высоко экспрессируется в клетках уротелиального рака используется у пациентов, рефрактерных к ИКТ и химиотерапии. По данным исследований EV-301 энфортумаб ведотин продемонстрировал улучшение общей выживаемости (OS) в сравнении с химиотерапией. Медиана OS составила 12,88 месяца в

группе энфортумаб ведотина против 8,97 месяца в группе химиотерапии (HR: 0,70; 95% CI: 0,56-0,89;  $p < 0,001$ ) [20]. Однако совместное применение энфортумаб ведотина и пембролизумаба оказалось намного эффективнее. Это было продемонстрировано в исследовании EV-103, медиана OS составила 26,1 месяца [21]. По результатам исследования данная комбинация была одобрена в качестве первой линии терапии метастатического РМП при условии доступности препаратов.

Тримодальная терапия (ТМТ), комбинация ТУР МП, химиотерапии и лучевой терапии представляет собой органосохраняющую стратегию для пациентов, которым противопоказана РЦ. Эта терапия позволяет сохранить мочевой пузырь у 70-80% пациентов с аналогичной выживаемостью в сравнении с РЦ [22]. В мета-анализе, проведенном швейцарскими исследователями, было показано, что пятилетняя выживаемость при использовании ТМТ составила 42-82%, а при радикальной цистэктомии – 32-74%. Результаты ТМТ сопоставимы с радикальной цистэктомией, особенно у правильно отобранных пациентов [23].

Современное лечение инвазивного рака мочевого пузыря требует сочетания хирургических, системных и инновационных подходов. Иммуноterapia и персонализированные методы лечения открывают новые перспективы, для повышения выживаемости пациентов и минимизации токсичности терапии.

#### **Ограничения в диагностике и лечении**

Диагностика и лечение РМП сталкиваются с рядом ограничений, которые влияют на результаты лечения пациентов и общую выживаемость:

В отличие от других видов рака (например рака шейки матки или молочной железы), для РМП не существует общепринятых скрининговых стратегий. Это связано с низкой заболеваемостью агрессивными формами РМП и отсутствием оптимальных диагностических инструментов для массового скрининга. Проблема усугубляется в регионах с низким уровнем медицинского обслуживания, при котором диагностирование на поздних стадиях является распространённым явлением [24].

Стандартные методы, такие как цистоскопия и цитологическое исследование, обладают ограниченной чувствительностью для выявления агрессивных форм опухолей, например карциномы *in situ*. Неточность диагностики связана с высокой гетерогенностью опухолей и отсутствием широкого использо-

вания молекулярных методов [25]

Несмотря на разработку молекулярных тестов (Bladder EpiCheck, Xpert Bladder Cancer Monitor), эти методы не могут полностью заменить цистоскопию из-за их ограниченной чувствительности и специфичности [26].

Методы молекулярного профилирования, такие как секвенирование ДНК, требуют значительных финансовых затрат и ресурсов, недоступных для большинства пациентов, что препятствует выбору таргетной терапии ингибиторами FGFR3 (эрдафитиниб), которая требует предварительного молекулярного тестирования [27].

Несмотря на наличие данных о молекулярных субтипах рака мочевого пузыря (люминальные и базальные подтипы), эти знания редко применяются для выбора терапии в реальной клинической практике. Молекулярное профилирование позволяет определить генетические и эпигенетические характеристики опухоли, что открывает перспективы для персонализированного лечения. Высокая стоимость молекулярных тестов делает их недоступными для большинства пациентов, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. В ряде регионов отсутствуют лаборатории для проведения молекулярного анализа. Это затрудняет диагностику и подбор таргетной терапии, особенно в сельских районах и странах с ограниченным доступом к современным медицинским технологиям [28,29].

Инновационные методы лечения, такие как иммуноterapia и таргетные препараты, значительно улучшили прогноз для пациентов с РМП. Однако их доступность остаётся проблемой. Новые препараты, такие как ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб) и антитела-конъюгаты (энфортумаб ведотин) остаются чрезвычайно дорогими, что ограничивает их использование [30]. Процесс регистрации новых препаратов в странах с развивающейся экономикой часто занимает несколько лет, что задерживает доступ пациентов к инновационным методам лечения. Даже в развитых странах многим пациентам не доступен данный вид терапии из-за ведения ограничений со стороны страховых компаний [23]. К тому же в развивающихся странах пациенты редко участвуют в клинических испытаниях, что исключает их доступ к экспериментальным методам лечения. Это создает дополнительное неравенство в доступе к прогрессивной терапии [6].

Решение этих проблем требует интеграции молекулярного профилирования в клиническую практику, снижения стоимости инно-

вационных препаратов и улучшения доступа к клиническим исследованиям. Устранение барьеров в диагностике и лечении может значительно улучшить результаты терапии РМП.

### Заключение

Рак мочевого пузыря остается сложным онкологическим заболеванием, требующим многоуровневого подхода к диагностике и лечению. Современные методы, включая трансуретральную резекцию (ТУ РМП), БЦЖ-терапию, химиотерапию и иммунотерапию, продемонстрировали эффективность в снижении рецидивов и прогрессии опухоли. Однако проблема остается актуальной, так как около 50–70% пациентов с немышечно-инвазивным раком (НМРМП) сталкиваются с рецидивом в течение 5 лет после лечения, в 10–20% случаев рак прогрессирует до мышечно-инвазивной формы (МИРМП).

Мышечно-инвазивный рак характеризуется еще более неблагоприятным прогнозом: пятилетняя выживаемость после радикальной цистэктомии достигает лишь 50–60%. У пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (мРМП) эти показатели снижаются до 5–10% несмотря на применение современных методов, таких как ингибиторы контрольных точек (например, пембролизумаб, ниволумаб). Доступ к этим препаратам ограничен из-за их высокой стоимости и недостаточной доступности в странах с низким уровнем дохода.

В перспективе будущие исследования будут направлены на дальнейшую индивидуализацию лечения.

Внедрение методов секвенирования NGS позволит выявлять мутации FGFR3, TP53 и RB1 и адаптировать терапию. Это особенно важно, так как такие таргетные препараты, как эрдафитиниб, уже доказали свою эффективность у пациентов с мутациями FGFR3.

Комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 с химиотерапией или БЦЖ может увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессии. Исследование EV-103 показало общую выживаемость 26 месяцев при применении комбинации энфортумаб ведотина и пембролизумаба.

Особое внимание должно быть уделено устранению барьеров в доступе к современным методам диагностики и лечения. Расширение программ скрининга, внедрение экономически доступных тестов на биомаркеры, а также интеграция технологий искусственного интеллекта позволят улучшить качество онкологической помощи, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

Таким образом, текущие достижения и перспективные направления исследований дают основания для оптимизма в отношении повышения эффективности лечения РМП и улучшения прогноза для пациентов. Объединение усилий медицинского сообщества, научных разработок и государственных инициатив позволит сделать персонализированную терапию доступной и эффективной для всех пациентов, независимо от географии и экономического статуса.

### Сведения об авторах статьи:

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

**Урманцев Марат Фаязович** – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

**Хамидуллин Тимур Ринатович** – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Htimur21@mail.ru.

**Тавабиллов Радмир Ильдарович** – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tavabilov987@yandex.ru.

**Арсланов Вадим Вильсонович** – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: 112corsairiv@bk.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology of Bladder Cancer / K. Saginala [et al.] // Medical Sciences. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 15. <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>.
2. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU / И.В. Тимофеев [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С.102–109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>.
3. Cumberbatch, M. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer / M. Cumberbatch, A. Noon // Translational Andrology and Urology. – 2019. – Vol. 8. – P. 5–11. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.09.11>.
4. Bladder cancer / O. Sanli [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – Vol. 3. – P. 17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>.
5. Dobruch, J., & Oszczudłowski, M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions / J. Dobruch, M. Oszczudłowski // Medicina. – 2021. – Vol. 57, № 8. – P. 749. <https://doi.org/10.3390/medicina57080749>.
6. New Roadmaps for Non-muscle-invasive Bladder Cancer With Unfavorable Prognosis / K. Pane [et al.] // Front. Chem. – 2020. – Vol. 8. – P. 600. doi: 10.3389/fchem.2020.00600.
7. Mutational Landscape and Environmental Effects in Bladder Cancer / T. Hayashi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6072. <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>.
8. Familial Risk and Interaction With Smoking and Alcohol Consumption in Bladder Cancer: A Population-Based Cohort Study / H. Kim [et al.] // World Journal of Oncology. – 2023. – Vol. 14. – P. 382–391. <https://doi.org/10.14740/wjon1639>.

9. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. / W. Chou [et al.] // *Urologic oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.017>.
10. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update / M. Babjuk [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 76, № 5. – P. 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>.
11. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / M. Babjuk [et al.] // *European urology*. – 2021. – Vol. 81, № 1. – P. 75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>.
12. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines / T. W. Flaig [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2024. – Vol. 22, № 4. – P. 216-225. Retrieved Nov 24, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0024>.
13. Prognostic DNA Methylation Biomarkers in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review to Identify Loci for Prospective Validation / P. Gurung [et al.] // *European urology focus*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 683-697. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.02.012>.
14. ALBAN: An open label, randomized, phase III trial, evaluating efficacy of atezolizumab in addition to one year BCG (bacillus Calmette-Guerin) bladder instillation in BCG-naïve patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (AFU-GETUG 37) / R. Morgan [et al.] // *JCO 37*, TPS4589-TPS4589. – 2019. – Vol. 37. – P. 15. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS4589.
15. Perioperative therapy in muscle invasive bladder cancer / A. Chatterjee [et al.] // *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*. – 2021. – Vol. 37. – P. 226-233. [https://doi.org/10.4103/iju.IJU\\_540\\_20](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_540_20).
16. Joshua, M. Current Perioperative Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer / M. Joshua, P. Black // *Hematology/oncology clinics of North America*. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.02.002>.
17. Kim, I. Perioperative Systemic Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Evidence and Future Perspectives / Kim I., Lee H. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 7201. <https://doi.org/10.3390/ijms22137201>.
18. Neoadjuvant Chemotherapy or Immunotherapy for Clinical T2N0 Muscle-invasive Bladder Cancer: Time to Change the Paradigm? / F. Pederzoli [et al.] // *European urology oncology*. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. 1006-1010. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.006>.
19. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. / Matthew D. Galsky [et al.] // *JCO*. – 2024. – Vol. 24.00340. DOI:10.1200/JCO.24.00340.
20. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma / J. E. Rosenberg [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 34, № 11. – P. 1047-1054. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.016>.
21. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer / P. H. O'Donnell [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, No 25. – P. 4107-4117. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02887>.
22. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future / T. Kimura [et al.] // *Japanese journal of clinical oncology*. – 2020. – Vol. 50, № 10. – P. 1097-1107. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa155>.
23. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions? / MS Wettstein [et al.] // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0216255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216255>.
24. Pingping Zhu. Neo Two-cancer Screening Benefits Both Nation and the People—A Response to Fight for Men's Health: Call of Bladder Cancer and Prostate Cancer Screening / Pingping Zhu // *Cancer Plus*. – 2021. – Vol. 3, No 1. – P. 40–41. <https://doi.org/10.18063/cp.v3i1.247>.
25. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer / C. Alifrangis [et al.] // *Nat Rev Urol*. – 2019. – Vol. 16. – P. 465–483. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0208-0>.
26. Advances in bladder cancer biology and therapy / L. Tran [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2020. – Vol. 21. – P. 104 - 121. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00313-1>.
27. Thomas, J. Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer / Thomas, J., Sonpavde, G. // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14071795>.
28. Molecular profiling for precision cancer therapies / E.R. Malone [et al.] // *Genome Med*. – 2020. – Vol. 12. – P. 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>.
29. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study / J. Sicklick [et al.] // *Nature medicine*. – 2019. – Vol. 25. – P. 744 - 750. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0407-5>.
30. Immune checkpoints and their inhibitors: Reappraisal of a novel diagnostic and therapeutic dimension in the urologic malignancies / R. Sardana [et al.] // *Seminars in oncology*. – 2020. – Vol. 47, No 6. – P. 367-379. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.002>.

## REFERENCES

1. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J., Rawla, P., Padala, S., & Barsouk, A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences*. 2020; 8(1): 15. <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>. (In Engl).
2. Timofeev I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V., Zukov R.A., Mazhich M.S., Semenov A.V., Statsenko G.B., Novikova O.Yu., Zaitsev I.V., Popova I.L., Gurina L.I., Mukhina M.A., Vladimirova L.Yu. Life expectancy of patients with metastatic bladder cancer the bubble in the Russian Federation: the results of the URRU multicenter registry study. *Oncurology*. 2021;17(3):102-109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>. (In Russ).
3. Cumberbatch, M., & Noon, A. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2019; 8: 5-11. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.09.11>. (In Engl).
4. Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M., & Lotan, Y. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>. (In Engl).
5. Dobruch, J., & Oszczudłowski, M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina*. 2021; 57(8): 749. <https://doi.org/10.3390/medicina57080749>. (In Engl).
6. Pane K, Mirabelli P, Coppola L, Illiano E, Salvatore M and Franzese M. New Roadmaps for Non-muscle-invasive Bladder Cancer With Unfavorable Prognosis. *Front. Chem*. 2020; 8:600. doi: 10.3389/fchem.2020.00600. (In Engl).
7. Hayashi, T., Fujita, K., Hayashi, Y., Hatano, K., Kawashima, A., McConkey, D. J., & Nonomura, N. Mutational Landscape and Environmental Effects in Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(17): 6072. <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>. (In Engl).
8. Kim, H., Kim, K., Lee, S., Swan, H., Kazmi, S., Kim, Y., Kim, K., Kim, M., Cha, J., Kang, T., Hann, H., & Ahn, H. Familial Risk and Interaction With Smoking and Alcohol Consumption in Bladder Cancer: A Population-Based Cohort Study. *World Journal of Oncology*. 2023;14: 382 - 391. <https://doi.org/10.14740/wjon1639>. (In Engl).
9. Chou, W., McGregor, B., Schmidt, A., Carvalho, F., Hirsch, M., Chang, S., Kibel, A., & Mossanen, M. (2021). Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review.. *Urologic oncology*. 2021; 39(10): 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.017>. (In Engl).
10. Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Mostafid, A., Palou, J., Van Rhijn, B., Roupêt, M., Shariat, S., Sylvester, R., Zigeuner, R., Čapoun, O., Cohen, D., Escrig, J., Hernández, V., Peyronnet, B., Seisen, T., & Soukup, V. European Association of Urolo-

- gy Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update.. *European urology*. 2019; 76(5): 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>. (In Engl).
11. Babjuk, M., Burger, M., Čapoun, O., Cohen, D., Compérat, E., Escrig, J., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A., Palou, J., Van Rhijn, B., Roupřet, M., Shariat, S., Seisen, T., Soukup, V., & Sylvester, R. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ).. *European urology*. 2021; 81(1): 75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>. (In Engl).
  12. Flaig, T. W., Spiess, P. E., Abern, M., Agarwal, N., Bangs, R., Buyyounouski, M. K., Chan, K., Chang, S. S., Chang, P., Friedlander, T., Greenberg, R. E., Guru, K. A., Herr, H. W., Hoffman-Censits, J., Kaimakliotis, H., Kishan, A. U., Kundu, S., Lele, S. M., Mamtani, R., Mi-an, O. Y., Michalski, J., Montgomery, J. S., Parikh, M., Patterson, A., Peyton, C., Plimack, E. R., Preston, M. A., Richards, K., Sexton, W. J., Siefker-Radtke, A. O., Stewart, T., Sundi, D., Tollefson, M., Tward, J., Wright, J. L., Cassara, C. J., & Gurski, L. A. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024; 22(4): 216-225. Retrieved Nov 24, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0024>. (In Engl).
  13. Gurung, P., Barnett, A., Wilson, J., Hudson, J., Ward, D., Messing, E., & Bryan, R. Prognostic DNA Methylation Biomarkers in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review to Identify Loci for Prospective Validation.. *European urology focus*. 2020; 6(4): 683 - 697. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.02.012>. (In Engl).
  14. Morgan, R., Yann, N., Aurelie, B. [et al.] ALBAN: An open label, randomized, phase III trial, evaluating efficacy of atezolizumab in addition to one year BCG (bacillus Calmette-Guerin) bladder instillation in BCG-naive patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (AFU-GETUG 37).. *JCO 37, TPS4589-TPS4589*. 2019; 37:15\_suppl. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS4589. (In Engl).
  15. Chatterjee, A., Bakshi, G., Pal, M., Kapoor, A., Joshi, A., & Prakash, G. Perioperative therapy in muscle invasive bladder cancer. *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India*. 2021; 37: 226-233. [https://doi.org/10.4103/iju.IJU\\_540\\_20](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_540_20). (In Engl).
  16. Joshua, M., & Black, P. Current Perioperative Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer.. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2021; 35(3): 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.02.002>. (In Engl).
  17. Kim, I., & Lee, H. Perioperative Systemic Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(13): 7201. <https://doi.org/10.3390/ijms22137201>. (In Engl).
  18. Pederzoli, F., Bandini, M., Marandino, L., Raggi, D., Giannatempo, P., Salonia, A., Gallina, A., Briganti, A., Montorsi, F., & Necchi, A. Neoadjuvant Chemotherapy or Immunotherapy for Clinical T2N0 Muscle-invasive Bladder Cancer: Time to Change the Paradigm?. *European urology oncology*. 2021; 4(6): 1006-1010. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.006>. (In Engl).
  19. Matthew D. Galsky et al., Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From Check-Mate 274. *JCO 0, JCO*. 2024; 24.00340. DOI:10.1200/JCO.24.00340. (In Engl).
  20. Rosenberg, J. E., Powles, T., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I., Lee, J. L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Mamtani, R., Wu, C., Matsangou, M., Campbell, M., & Petrylak, D. P. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023; 34(11): 1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.016>. (In Engl).
  21. O'Donnell, P. H., Milowsky, M. I., Petrylak, D. P., Hoimes, C. J., Flaig, T. W., Mar, N., Moon, H. H., Friedlander, T. W., McKay, R. R., Bilen, M. A., Srinivas, S., Burgess, E. F., Ramamurthy, C., George, S., Geynisman, D. M., Bracarda, S., Borchiellini, D., Geoffrois, L., Maroto Rey, J. P., Ferrario, C., ... Rosenberg, J. E. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023; 41(25): 4107–4117. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02887> (In Engl).
  22. Kimura, T., Ishikawa, H., Kojima, T., Kandori, S., Kawahara, T., Sekino, Y., Sakurai, H., & Nishiyama, H. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future.. *Japanese journal of clinical oncology*. 2020; 50(10): 1097–1107. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa155>. (In Engl).
  23. Wettstein MS, Rooprai JK, Pazhepurackel C, Wallis CJD, Klaassen Z, [et al.] Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions?. *PLOS ONE* 2019; 14(4): e0216255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216255>. (In Engl).
  24. Pingping Zhu. Neo Two-cancer Screening Benefits Both Nation and the People—A Response to Fight for Men’s Health: Call of Bladder Cancer and Prostate Cancer Screening. *Cancer Plus*. 2021; 3(1): 40–41. <https://doi.org/10.18063/cp.v3i1.247>. (In Engl).
  25. Alifrangis, C., McGovern, U., Freeman, A. [et al.] Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2019; 16: 465-483. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0208-0>.
  26. Tran, L., Xiao, J., Agarwal, N., Duex, J., & Theodorescu, D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 21: 104-121. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00313-1>. (In Engl).
  27. Thomas, J., & Sonpavde, G. (2022). Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14071795>. (In Engl).
  28. Malone, E.R., Oliva, M., Sabatini, P.J.B. [et al.] Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020; 12: 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>. (In Engl).
  29. Sicklick, J., Kato, S., Okamura, R., Schwaederlé, M., Hahn, M., Williams, C., De, P., Krie, A., Piccioni, D., Miller, V., Ross, J., Ross, J., Benson, A., Webster, J., Stephens, P., Lee, J., Fanta, P., Lippman, S., Leyland-Jones, B., & Kurzrock, R. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature medicine*. 2019; 25: 744-750. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0407-5>. (In Engl).
  30. Sardana, R., Mishra, S., Williamson, S., Mohanty, A., & Mohanty, S. Immune checkpoints and their inhibitors: Reappraisal of a novel diagnostic and therapeutic dimension in the urologic malignancies. *Seminars in oncology*. 2020; 47(6): 367-379. (In Engl). <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.002>.