**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.Ф.ВОЗІАНОВА НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГАЦЕРЕЛІЯ ЗУРАБ ВАЛЕР'ЯНОВИЧ

УДК 616.62-006.6-089

ПАРЦІАЛЬНА ЦИСТЕКТОМІЯ З ХІМІОПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ ПРИ М`ЯЗЕВО-ІНВАЗИВНОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

14.01.06 – Урологія

222 – Медицина
22 – Охорона здоров'я

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____З. В. Гацерелія

Науковий керівник:
Сакало Валерій Севастьянович,
доктор медичних наук, професор

Київ-2023

АНОТАЦІЯ

Гацерелія З. В. Парціальна цистектомія з хіміопроменевою терапією при м`язево-інвазивному раку сечового міхура. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.06 – «Урологія». ДУ «Інститут урології ім. О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ, 2023.

Захист відбудеться на засіданні спеціалізованої вченої ради при ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ,

В дисертаційній роботі проаналізовано результати органозберігаючого лікування (парціальна цистектомія (ПЦ) або трансуретральна резекція (ТУР) м'язево-інвазивного раку сечового міхура (МІРСМ) з ад'ювантною хіміо і/або променевою терапією порівняно з радикальною цистектомією. В якості кінцевої мети розглядали індивідуалізацію тактики лікування МІРСМ, що дозволяє у значної частини хворих провести органозберігаюче лікування із збереженням задовільних показників виживаності та якості життя.

Дослідження виконано в ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» на базі відділу онкоурології в КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» протягом 2008–2017 рр. Робота грунтується на аналізі результатів лікування 267 хворих на МІРСМ, яким проводили радикальну цистектомію (РЦ), ТУР або парціальну цистектомію з лімфаденектомією (ЛАЕ). Результати лікування в дослідних групах порівнювали з даними РЦ – всього для аналізу використано дані 63 радикальних цистектомії.

Програма дослідження передбачала верифікацію діагноза за результатами патоморфологічного дослідження, включаючи визначення лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ) в первинній пухлині, дослідження якості життя пацієнтів після радикальної та парціальної цистектомії. В усіх випадках розповсюдженість процесу підтверджено результатами ультразвукового дослідження (УЗД), мультиспіральної комп'ютерної (МСКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). ТУР біопсія

первинної пухлини проведена у 229 пацієнтів з метою верифікації діагнозу та максимальний ТУР – у 38 випадках.

Загальний стан хворих до лікування оцінювали за шкалою ECOG: 0 балів – 236 (88,4 %), 1 бал – 31 (11,6 %) хворих. Розміри первинної пухлини були 15–60 (в середньому – 36,00 ± 12,50) мм.

Після закінчення органозберігаючого комплексного лікування пацієнтів спостерігали згідно з рекомендаціями EAU та NCCN – оцінку статусу хвороби проводили не менше 3 разів на рік, об'єм обстежень на моніторинговому візиті визначали індивідуально (максимальний об'єм досліджень включав: цитологічне дослідження сечі, загальноклінічні аналізи, МСКТ/МРТ, УЗД, цистоскопія, повторні ТУР – ревізії з/без біопсії сечового міхура, біопсії віддалених метастазів під УЗД/МСКТ контролем). В окремих випадках виконували ПЕТ-КТ.

Статистичний аналіз даних здійснено за методом Каплана-Мейєра, різницю між показниками встановлювали за критерієм Краскела-Уолліса та Манна-Уітні – (непараметричний статистичний критерій для оцінки відмінності між двома незалежними вибірками). Використано програмне забезпечення «STATISTICA v12.0». Описова статистика приведена із визначенням середнього значення, медіани, мінімального та максимального значень, стандартного відхилення та стандартної помилки середнього.

З врахуванням наявного клінічного матеріалу та проведених хірургічних втручань (ТУР, парціальна цистектомія, радикальна цистектомія) оцінено результати наступних комбінацій органозберігаючого лікування при МІРСМ:

А1 контрольна група – радикальна цистектомія (n = 31);

парціальна цистектомія + ад'ювантна променева терапія (АПТ), підгрупа А2, n = 35);

парціальна цистектомія + ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ), підгрупа А3, n = 37);

В1 контрольна група – радикальна цистектомія (n = 36);

ТУР + ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ, підгрупа В2, n = 22);

ТУР + хіміопроменева терапія (підгрупа В3, n = 16);

C1 парціальна цистектомія + тазова лімфаденектомія (ТЛАЕ) + АПХТ (n = 46);

C2 контрольна група – радикальна цистектомія (n = 63);

D1 парціальна цистектомія з стандартною ТЛАЕ та АПХТ (n = 29);

D2 парціальна цистектомія з розширеною ТЛАЕ та АПХТ (n = 19).

Критерії включення в дослідні підгрупи (A2 та A3) : розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура (СМ), ступені диференціювання первинної пухлини G2–G3, наявність ЛВІ, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a-2bN0M0, статус ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова від проведення радикальної цистектомії, вік ≥ 45 років.

Критерії виключення в підгрупи (A2 та A3): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхового міхура, двобічний уретерогідронефроз, наявність CIS, розмір пухлини ≥ 6 см), протипокази до хіміопроменевого лікування, вік ≤ 45 років, наявність метастатичного ураження, статус по ECOG 2-3, декомпенсований цукровий діабет, хронічна хвороба нирок III–V стадій, серцева недостатність стадій IIA– III, анемії середнього та важкого ступеню.

Критерії включення в дослідні підгрупи (B2 та B3): розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2–G3, наявність ЛВІ, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a-3bN0M0, статус по шкалі ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, вік ≥ 45 років.

Критерії виключення в дослідні підгрупи (B2 та B3): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність проведення органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхового міхура, двобічний уретерогідронефроз, наявність CIS, розмір пухлини ≥ 6 см), протипокази до проведення хіміопроменевого лікування, вік ≤ 45 років, наявність метастатичного ураження, статус по ECOG ≥ 1, цукровий діабет у стані

декомпенсації, хронічна хвороба нирок у стадії III–V, серцева недостатність у стадії IIA– III, анемії середнього та важкого ступеню.

Критерії включення в підгрупу (C1): наявність ЛВІ, розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2–G3, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a-3bN0M0, статус по ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова від проведення радикальної цистектомії, вік ≥ 45 років.

Критерії виключення в підгрупу (C1): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхового міхура, двобічний уретерогідронефроз, наявність CIS, розмір пухлини ≥ 6 см), протипокази до хіміопроменевого лікування, вік ≤ 45 років, наявність метастатичного ураження, статус ECOG 2-3, декомпенсований цукровий діабет, хронічна хвороба нирок у стадії III–V, серцева недостатність у стадії IIA–III, анемії середнього та важкого ступеню.

Критерії включення в підгрупи D1 та D2: розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2-G3, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a-3bN1-3M0, статус по ECOG 0–1, технічна можливість виконання резекції сечового міхура в межах не змінених тканин (локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура), відмова від проведення радикальної цистектомії, вік ≥ 45 років.

Критерії виключення в підгрупи D1 та D2: розмір пухлини ≥ 6 см, протипокази до хіміопроменевого лікування, наявність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, наявність метастазів у лімфатичних вузлах вище біфуркації аорти, наявність інвазії пухлини в черевну порожнину, некомпенсований цукровий діабет, хронічна хвороба нирок III–V стадій, серцева недостатність стадій IIA– III, анемії середнього та важкого ступеню.

В якості контрольної групи використано дані 63 пацієнтів з MIPCM після радикальної цистектомії з ЛВІ + . В подальшому з цієї бази даних, в залежності від

завдань в кожній з дослідних груп, сформовано відповідні групи контролю: з них в групі А враховані результати лікування 31 пацієнта з клінічною стадією T2a-T2bN0M0, в групі В – 36 пацієнтів з T2a-T3bN0M0, та в групі С – 63 хворих з T2a-T3bN0M0. Відбір пацієнтів в групи контролю для кожного дослідження здійснювали залежно до завдань та відповідно до категорій TNM в дослідних групах.

Розподіл хворих з локалізованим та місцево поширеним МІРСМ в дослідних групах за стадіями та методами лікування представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих з локалізованим та місцево поширеним МІРСМ в дослідних групах за стадіями та методами лікування

Стадія	Метод лікування	Завдання в дослідних групах
Локалізований МІРСМ T2a-2bN0M0 (група А), n = 103	Парціальна цистектомія + АПТ (n = 35, підгрупа А2) vs парціальна цистектомія + АПХТ (n = 37, підгрупа А3) Контрольна група – радикальна цистектомія (n = 31, підгрупа А1)	Порівняння онкологічних результатів та оцінка якості життя, сексуального здоров'я та нетримання сечі, за анкетами – EORTC QLQ-30, EORTC SHQ-C22 та ICIQ-UI.
Локалізований та місцево поширений МІРСМ T2a-T3bN0M0 (група В), n = 74	ТУР + АПХТ (n = 22, підгрупа В2) vs ТУР + хіміопроменева терапія (n = 16, підгрупа В3) Контрольна група – радикальна цистектомія (n = 36, підгрупа В1)	Порівняння онкологічних результатів
Локалізований та місцево поширений МІРСМ T2a-T3bN0M0 ЛВІ + (група С), n = 109	Парціальна цистектомія + ТЛАЕ + АПХТ (n = 46, підгрупа С1) vs радикальна цистектомія (n = 63, підгрупа С2)	Оцінка онкологічних результатів у хворих із МІРСМ (ЛВІ+)
Локалізований та місцево поширений МІРСМ T2a-T3bN1-3M0 (група D), n = 48	Парціальна цистектомія з стандартною ТЛАЕ + АПХТ (n = 29, підгрупа D1) vs розширена ТЛАЕ + АПХТ (n = 19, підгрупа D2)	Оцінка онкологічних результатів в залежності від об'єму ТЛАЕ.

Враховуючи негативне прогностичне значення наявності ЛВІ в первинній пухлині та для визначення впливу ад'ювантної хіміотерапії на онкологічні результати лікування проведено порівняння серед 2 підгруп пацієнтів з МІРСМ (у всіх – ЛВІ+): парціальна цистектомія + ТЛАЕ + АПХТ (С1, n = 46) vs радикальна цистектомія (С2, n = 63).

Ретроспективно проведено порівняння онкологічних результатів та якості життя після органозберігаючого комплексного лікування за різними схемами при локалізованому МІРСМ. Простежені результати проведення парціальної цистектомії з ад'ювантною променевою терапією (АПТ, n = 35) та парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією (АПХТ, n = 37) порівняно із «стандартом лікування» – РЦ (n = 31). Для АПТ використано наступний режим – сумарна вогнищева доза 60Гр, разова доза 1,8–2,0 Гр., для АПХТ – схему GC (70 мг/м^2 цисплатину – в 1 день, 1000 мг/м^2 гемцитабіну – в 1, 8 та 15 дні, цикли повторювали кожний 21 день). Врахуваючи відносно невелику кількість спостережень в підрупах А1, А2 та А3 проведено додатково перевірку гіпотези щодо наявності вірогідної різниці показників 5-річної БРВ виживаності між підгрупами за двобічним Z-критерієм - встановлено, що показники 5 річної БРВ вірогідно відрізняються між підгрупами А1 vs А2 та А1 vs А3 (p = 0,025 та p = 0,0269 відповідно).

Ретроспективно досліджено результати бімодальної (ТУР + АПХТ, n = 22, підгрупа В2) та тримодальної терапії (ТУР + хіміопроменева терапія, n = 16, підгрупа В3) при локалізованому та місцево поширеному МІРСМ в порівнянні із РЦ (n = 36). Встановлено, що бі- та тримодальна терапія для селективних пацієнтів з локалізованим та місцево поширеним МІРСМ може розглядатися як альтернатива РЦ – онкологічні результати вірогідно не відрізняються порівняно з групою радикальної цистектомії.

Для оцінки можливості проведення органозберігаючого лікування при наявності ЛВІ у первинній пухлині (що розглядали як предиктор пов'язаний із прогресуванням) ретроспективно проведено порівняння результатів «стандартного лікування» – РЦ (n = 63, підгрупа С2) та парціальної цистектомії (з проведенням

ТЛАЕ) + АПХТ (n = 46, підгрупа С1). В якості АПХТ проводили від 2 до 6 курсів GC (цисплатин 70 мг/м² в 1 день в комбінації з гемцитабіном 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день). Встановлено, що у пацієнтів з наявністю ЛВІ в первинній пухлині, можливо проводити органозберігаюче лікування з ад'ювантною хіміотерапією, оскільки при порівнянні показників ЗВ, КСВ, БРВ між підгрупами С1 та С2 вірогідної різниці не встановлено (p = 0,15, p = 0,54 та p = 0,79 відповідно).

Для визначення прогностичного значення проведення тазової ЛАЕ за розширеною або стандартною методикою оцінені онкологічні результати в залежності від об'єму ТЛАЕ між двома групами: парціальної цистектомії з стандартною білатеральною ТЛАЕ + АПХТ (D1, n = 29) порівняно з проведенням розширеної білатеральної ТЛАЕ + АПХТ (D2, n = 19). Мінімальна кількість видалених лімфатичних вузлів при стандартній ТЛАЕ – 8,10 ± 2,40; при розширеній – 15,30 ± 3,80. Порівнюючи 5-річну ЗВ при відсутності або наявності метастазів в регіонарні лімфовузли встановлено покращення ЗВ із зменшенням стадії захворювання (27,27 ± 26,32 % vs 62,50 ± 33,55 % p = 0,0196 за z-критерієм).

Для подальшої статистичної обробки пацієнти були розподілені в залежності від наявності або відсутності метастатичного ураження – безрецедивну виживаність порівнювали для 5 хворих з пігрупи D1 та 12 хворих з підгрупи D2 – всього 17 пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіональних лімфовузлів (n = 17, клінічна стадія T2 – T3bN1-3M0). БРВ у 7 хворих з 17 в підгрупі з розширеною ТЛАЕ склала 41,18 ± 23,39 %, порівняно з 3 пацієнтами з проведенням стандартної ТЛАЕ – 60,00 % (17,06; 100,00) – 95 %
ДІ = [-0.3471, 0.5831] – вірогідної різниці показників не виявлено, невелика кількість спостережень не дозволяє довести вірогідну різницю показників.

Відносно терміну до діагностування рецидивів в підгрупах – при метастатичному ураженні регіонарних лімфовузлів виконання ЛАЕ за розширеною методикою збільшує термін до рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93, але вірогідної різниці показників не виявлено (p = 0,69).

З метою дослідження якості життя обстежено 103 хворих (група А) на МІРСМ. Залежно від об'єму втручання пацієнтів розділили на 3 підгрупи – А1 після РЦ з ілеоцистонеоплатискою (n = 31), А2 – після ПЦ з АПТ (СОД 60 Гр, n = 35) та А3 – після ПЦ з ад'ювантною хіміотерапією (від 2 до 6 курсів за схемою GemCis, n = 37).

Вивчення якості життя проводили в термін від 3 місяців після закінчення лікування за опитувальниками: EORTC QLQ-30, SHQ-C22 та ICIQ-UI. За даними опитувальника EORTC QLQ-30, після радикальної цистектомії відмічали суттєве погіршення якості життя за загальною, емоційною, когнітивною, соціальною та більшістю симптоматичних шкал (відповідно до симптомів нудоти/блювоти, вираженості больового синдрому, наявності закрепів, порушень апетиту та сну). Більш високий рівень якості життя виявлено серед пацієнтів групи А3. В той же час, у групі А2 (після парціальної цистектомії з променевою терапією) отримані проміжні результати, що пов'язано з меншим об'ємом операції, ніж у групі А1, збереженням власного сечового міхура та збільшенням часу спостереження. Єдиним параметром, за яким показники групи А1 були кращими, ніж в групах А2 та А3, це шкала „*Втома*", що пов'язано з більш тривалим терміном спостереження, з повторними операціями з приводу рецидивів РСМ та збільшенням терміну госпіталізації.

За результатами опитувальника EORTC SHQ-C22 встановлено наступне:

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії (тривожність щодо сексуальної невдачі), втоми під час статевого акту та ерекції серед чоловіків за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 46,67 ± 1,39, що вірогідне гірше порівняно з результатами у групах А2 та А3 – 19,30 ± 0,79 та 25,00 ± 1,65 (А1 vs А2 $p_{1-2} = 0{,}0082$ та А1 vs А3 $p_{1-3} = 0{,}000035$ та А2 vs А3 $p_{2-3} = 0{,}000067$ відповідно).

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії, втоми під час статевого акту та вагінальної сухості серед жінок за сумарним балом найгірші показники в групі А1 – 46,80 ± 1,71, що вірогідне гірше порівняно з результатами в

групах А2 та А3 – 13,70 ± 0,70 та 15,00 ± 0,19 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,014 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,014 та А2 vs А3p_{2-3} = 0,102 відповідно).

Таким чином виконання радикальної цистектомії призводить до сексуальної дисфункції, що в першу чергу пов'язано з об'ємом операції – видаленням передміхурової залози, сім'яних міхурців у чоловіків та пангістеректомії у жінок, відповідно органозберігаюче лікування МІРСМ має перевагу щодо збереження сексуального здоров'я.

За результатами опитувальника EORTC ICIQ-UI встановлено наступне:

відносно параметрів частоти протікання та об'єму сечі, рівня негативного впливу нетримання сечі на щоденне життя за сумарним балом найгірші показники визначено в групі А1 – 16,18 ± 2,21, що вірогідне гірше порівняно з результатами групи А2 та А3 – 4,73 ± 1,12 та 8,27 ± 2,03 (p_{1-2} = 0,0048, p_{1-3} = 0,000077 та p_{2-3} = 0,0082 відповідно).

ПЦ забезпечує адекватний контроль онкологічного процесу при МІРСМ в окремих випадках, довгострокове збереження сечового міхура та, відповідно, задовільний рівень якості життя. Крім того, вік пацієнта, психоемоційний статус також суттєво впливають на еректильну функцію та контроль сечовипускання.

В дисертаційній роботі вперше, на значному об'ємі клінічного матеріалу, простежено показники виживаності (загальної, канцер-специфічної та безрецидивної), особливості рецидивування у хворих на МІРСМ після органозберігаючого комплексного лікування та проведено порівняльний аналіз якості життя хворих на МІРСМ після органозберігаючого комплексного лікування та РЦ.

Розроблено оптимізований алгоритм органозберігаючого лікування хворих на МІРСМ. Також встановлено, що призначення ад'ювантної поліхіміо- та променевої терапії після органозберігаючого лікування МІРСМ збільшує тривалість життя.

Доведено вищий рівень якості життя після органозберігаючого комплексного лікування при МІРСМ в порівнянні з радикальною цистектомією.

Ключові слова: м’язево-інвазивний рак сечового міхура, радикальна цистектомія, парціальна цистектомія, ад’ювантна хіміорадіотерапія, тазова лімфаденектомія, лімфоваскулярна інвазія, якість життя.

ANNOTATION

Gatserelia Z. V. Partial cystectomy with chemoradiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation is presented for getting the scientific degree Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.06 – «Urology». SI «Academician O.F.Vosianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2023.

The dissertation defense will take place at a meeting of the specialized academic council at the SI «Academician O.F. Vosianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv,. The dissertation analyzed the results of organ-preserving treatment (partial cystectomy or TUR) of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with adjuvant chemoradiotherapy compared with radical cystectomy. Individualization of treatment tactics for patients with MIBC was considered as the ultimate goal, which allows a significant part of patients to undergo organ-sparing treatment while maintaining satisfactory survival rates and quality of life.

The investigations were performed at the SI «Acad. O.F. Vosianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine» on the basis of the Department of Oncourology in the KNP «Kyiv City Clinical Oncological Center» during 2008–2017. The work is based on the analysis of the results of treatment of 267 patients with MIBC, the surgical stage comprised radical cystectomy (RC), TUR or partial cystectomy with lymphadenectomy (LND). Final results in treatment groups were compared with RC with 63 radical cystectomies included.

The follow-up program carried out the verification of the diagnosis based on the results of pathomorphological follow-up, including the diagnosis of lymphovascular invasion (LVI) in the primary tumor, follow-up of the patient's life expectancy after radical and partial cystectomy. In all cases, the progression of the process was confirmed

by the results of ultrasound examination (USE), computed or magnetic resonance tomography (CT and MRI), all patients underwent transurethral resection (TUR) and biopsy of tumors.

The general condition of patients before treatment was assessed on ECOG scale: 0 points – 236 (88,40 %), 1 point – 31 (11,60 %) ailments. The size of the primary lesion was 15–60 (in the middle – 36,00 ± 12,50) mm.

After the end of organ-preserving complex treatment, patients were examined in accordance with the recommendations of the EAU and NCCN – the assessment of the disease status was carried out at least 3 times a year, the scope of examinations during the monitoring visit was determined individually (the maximum scope of research included: cytological examination of urine, general clinical tests, CT/MRI, ultrasound, cystoscopy, repeated TUR – revisions with/without biopsy, PET CT, biopsies of distant metastases under ultrasound/MRI control).

Statistical analysis of the data was carried out according to the Kaplan-Meier method.

Taking into account the amount of available clinical material and the performed surgical interventions (TUR, partial cystectomy, radical cystectomy), the results of the following combinations of organ-preserving treatment of patients with MIBC were evaluated:

A1 control group – radical cystectomy (n = 31);

partial cystectomy + adjuvant radiation therapy (APT), subgroup A2, n = 35);

partial cystectomy + adjuvant polychemotherapy (ACT), subgroup A3, n = 37);

B1 control group – radical cystectomy (n = 36);

TUR + adjuvant polychemotherapy (ACT, subgroup B2, n = 22);

TUR + chemoradiotherapy (subgroup B3, n = 16);

C1 partial cystectomy + pelvic lymphadenectomy (pelvic LAE) + ACT (n = 46);

C2 control group – radical cystectomy (n = 63);

D1 partial cystectomy with standard pelvic LAE and ACT (n = 29);

D2 partial cystectomy with extended pelvic LAE and ACT (n = 19).

Inclusion criteria in research subgroups (A2 and A3) included: tumor size ≤ 6 cm, absence of carcinoma in situ in the unaffected part of the bladder (CM), differentiation degree of the primary tumor G2–G3, presence of LVI, absence of bilateral ureterohydronephrosis, clinical stage T2a-2bN0M0, status according to the ECOG scale 0–1, localization of the tumor on the side walls of the bladder, the patient's refusal from a cystectomy, the age of patients over 45 years.

Exclusion criteria for research subgroups (A2 and A3) included: differentiation degree of the primary tumor G1, inability to perform organ-sparing treatment (localization of the tumor in the bladder neck, bilateral ureterohydronesis, presence of CIS, tumor size greater than 6 cm), contraindications to chemoradiation treatment, age up to 45 years, presence of metastatic lesion, status on the ECOG scale greater than 1, presence of diabetes mellitus in a state of decompensation, chronic kidney disease in stage III–V, heart failure in stage IIA–IIB and III, anemia of moderate and severe degree.

Inclusion criteria in research subgroups (B2 and B3) included: tumor size ≤ 6 cm, absence of carcinoma in situ in the unaffected part of the bladder, differentiation degree of the primary tumor G2–G3, presence of LVI, absence of bilateral ureterohydronephrosis, clinical stage T2a-3bN0M0, status according to the scale ECOG 0–1, localization of the tumor on the lateral walls of the bladder, the patient's refusal from a cystectomy, the age of the patients is over 45 years.

Exclusion criteria for research subgroups (B2 and B3): differentiation degree of the primary tumor G1, inability to perform organ-sparing treatment (localization of the tumor in the bladder neck, bilateral ureterohydronesis, presence of CIS, tumor size greater than 6 cm), contraindications to chemoradiation treatment, age up to 45 years, presence of metastatic lesion, status on the ECOG scale greater than 1, presence of diabetes mellitus in a state of decompensation, chronic kidney disease in stage III–V, heart failure in stage IIA–IIB and III, anemia of moderate and severe degree .

Inclusion criteria in the experimental subgroup (C1) included: presence of LVI, tumor size ≤ 6 cm, absence of carcinoma in situ in the unaffected part of the bladder, differentiation degree of the primary tumor G2–G3, absence of bilateral ureterohydronephrosis, clinical stage T2a-3bN0M0, ECOG status 0-1, localization of the

tumor on the side walls of the bladder, the patient's refusal from a cystectomy, the age of the patients is over 45 years.

Exclusion criteria for the experimental subgroup (C1): differentiation degree of the primary tumor G1, inability to perform organ-sparing treatment (localization of the tumor in the bladder neck, bilateral ureterohydronesis, presence of CIS, tumor size greater than 6 cm), contraindications to chemoradiation treatment, age up to 45 years of age, the presence of a metastatic lesion, the status on the ECOG scale is greater than 1, the presence of diabetes mellitus in a state of decompensation, chronic kidney disease in stage III–V, heart failure in stage IIA–IIB and III, anemia of moderate and severe degree.

Inclusion criteria in research subgroups (D1 and D2): tumor size ≤ 6 cm, absence of carcinoma in situ in the unaffected part of the bladder, differentiation degree of the primary tumor G2-G3, absence of bilateral ureterohydronephrosis, clinical stage T2a-3bN1-3M0, ECOG status 0–1, technical possibility of resection of the bladder within unchanged tissues (localization of the tumor on the side walls of the bladder), refusal of the patient to undergo cystectomy, age of patients over 45 years.

Exclusion criteria in experimental subgroups D1 and D2 were: tumor size ≥ 6 cm, contraindications to chemoradiation treatment, presence of carcinoma in situ in the unaffected part of the bladder, presence of metastases in the lymph nodes above the bifurcation of the aorta, presence of tumor invasion into the abdominal cavity, the presence of diabetes in a state of decompensation, chronic kidney disease in stage III–V, heart failure in stage IIA–IIB and III, anemia of moderate and severe degree.

As a control group, the data of 63 patients with MIBC after radical cystectomy with LVI + were used, subsequently, from this database, depending on the tasks in each of the experimental groups, appropriate control groups were formed: of them, in group A, the data of 31 patients with clinical stages were taken into account T2a-T2bN0M0, in group B – 36 patients with clinical stage T2a-T3bN0M0, and in group C – 63 patients with categories T2a-T3bN0M0 primary tumor. The selection of patients into the control groups for each study was carried out depending on the tasks and according to the TNM categories in the study groups.

The distribution of patients in experimental groups by stages, methods of treatment and task is given in table. 1.

Table 1

The distribution of patients with localized and locally-advanced MIBC in experimental groups by stages, methods of treatment and tasks

Stage	Method of treatment	Tasks in groups
Localized MIBC T2a–T2bN0M0 (Group A), n = 103	Partial cystectomy + ART (n = 35, subgroup A2) *vs* Partial cystectomy + ACT (n = 37, subgroup A3) Control arm – Radical cystectomy (n = 31, subgroup A1)	Comparison of oncologic groups and assessment of quality of life, sexual function and enuresis by EORTC QLQ-30, EORTC SHQ-C22 та ICIQ-UI.
Localized and locally advanced MIBC T2a–T3bN0M0 (Group B), n = 74	TUR + ACT (n = 22, subgroup B2) *vs* TUR + chemoradiotherapy (n = 16, subgroup B3) Radical cystectomy (n = 36, subgroup B1)	Comparison on oncologic results
Localized and locally advanced MIBC T2a–T3bN0M0 LVI +(Group C), n = 109	Partial cystectomy + PLND + ACT (n = 46, subgroup C1) *vs* Radical cystectomy (n = 63, subgroup C2)	Assessment of oncologic results in patient with MIBC (LVI+)
Localized and locally advanced MIBC T2a–T3bN1-3M0 (Group D), n = 48	Partial cystectomy + standard PLND + ACT (n = 29, subgroup D1) *vs* Partial cystectomy + extended PLND + ACT (n = 19, subgroup D2)	Assessment of oncologic results depending on PLND volume

To assess the possibility of organ-preserving treatment in the presence of LVI in the primary tumor (which is considered as a prognostically unfavorable predictor of

progression), a retrospective comparison of the results of radical cystectomy (C2, n = 63) and partial cystectomy + PLND + ACT (C1, n = 46) was conducted.

The comparison of oncological results and quality of life after organ-preserving complex treatment according to different schemes for localized MIBC was mainly retrospectively performed. The results of partial cystectomy with adjuvant radiation therapy (ART, n = 35) and partial cystectomy with adjuvant chemotherapy (ACT, n = 37) compared with the «standard treatment» – radical cystectomy (n = 31) were monitored. The following regimen was used for ART - a total dose of 60 Gr, with a fraction size of 1,8–2,0 Gr. 1,8 and 15 days, cycles were repeated every 21 days). Comparable oncological results were established in all groups (3- and 5-year overall, cancer-specific and recurrence-free survival). No significant difference in the comparison of the 5-year survival rate according to the difference of confidence intervals between the results of subgroups of radical cystectomy (A1) compared to organ-sparing complex treatment was established. Taking into account the relatively small number of observations in subgroups A1, A2 and A3, the hypothesis was additionally tested regarding the presence of a probable difference in the 5-year RFS survival rates between the groups according to the two-sided Z-criteria. The results of 5-year RFS between subgroups A1vsA2 and A1vsA3 statistically differ (p = 0,025 and p = 0,0269, respectively).

The results of bimodal (TUR + ART, n = 22) and trimodal therapy (TUR + chemoradiotherapy, n = 16) in localized and locally advanced MIBC compared with radical cystectomy (n = 36) were retrospectively investigated. It has been established that bi- and trimodal therapy for selective patients with localized and locally-advanced MIBC can be considered as an alternative to radical cystectomy - the oncological results probably do not differ with the cystectomy group.

To evaluate the possibility of organ-preserving treatment in the presence of LVI in the primary tumor (which is considered as a prognostically unfavorable predictor of progression), a retrospective comparison of the results of "standard treatment" - RC (n = 63, subgroup C2) and partial cystectomy (with pelvic LAE) + ACT (n = 46, subgroup C1). 2 to 6 courses of GC were performed as ACT (cisplatin 70 mg/m² on 1 day in combination with gemcitabine 1000 mg/m² on days 1, 8, 15, cycles repeated every

21 days). It was established that in patients with the presence of LVI in the primary tumor, it is possible to carry out organ-preserving treatment with adjuvant chemotherapy, since no significant difference between subgroups C1 and C2 in terms of OS, CSS and RFS was established (p = 0.15, p = 0 .54 and p = 0.79, respectively).

In order to determine the prognostic value of performing pelvic LAE according to the extended or standard technique, oncological outcomes were evaluated depending on the volume of pelvic LAE between two groups: partial cystectomy with standard bilateral pelvic LAE + ACT (D1, n = 29) vs extended bilateral pelvic LAE + ACT (D2 , n = 19). The minimum number of removed lymph nodes in standard pelvic LAE is 8,10 ± 2,40; in expanded – 15,30 ± 3,80. Comparing the 5-year OS in patients with the absence or presence of metastases in the regional lymph nodes, an improvement in OS indicators with a decrease in the stage of the disease was established (27,27 ± 26,32 % vs 62,50 ± 33,55 % p = 0,0196 according to the z-criterion.

RFS in 7 patients out of 17 from the subgroup with extended pelvic LAE was 41,18 ± 23,39 %, compared to 3 among patients with standard TLAE – 60,00 % (17,06; 100,00) – 95 % CI = [-0.3471, 0.5831] – no statistically significant difference was establsihed. A small number of observations does not allow to prove a statistically reliable difference in indicators.

Regarding the time to diagnosis of relapses in subgroups – in the presence of metastatic lesions of regional lymph nodes, performing LAE according to the extended technique increases the time to diagnosis of relapses – 32,18 ± 12,91 months versus 21,00 ± 12,93 months, but there is no statistically significant difference between the indicators (p = 0,69).

In order to study the quality of life, 103 patients with MIBC were examined. Depending on the volume of the intervention, the patients were divided into 3 groups: subgroup A1 included patients after RC with orthotopic neobladder (n = 31), subgroup A2 - patients after PC with adjuvant radiation therapy (total dose of 60 Gr, n = 35), subgroup A3 – after PC with adjuvant chemotherapy (from 2 to 6 courses according to the GemCis scheme, n = 37).

The quality of life of patients was studied at 3 months after treatment using three questionnaires: EORTC QLQ-30, SHQ-C22, ICIQ-UI. As for the quality of life after surgical treatment, according to the EORTC QLQ-30 questionnaire, the results confirm a worse level of quality of life after radical cystectomy in terms of general, emotional, cognitive, social scale and most indicators of symptomatic scales (regarding symptoms of vomiting, nausea, pain levels, presence of constipation, loss of appetite and sleep disturbancies). Higher level of quality of life was found among patients in group A3. At the same time, in group A2 (after partial cystectomy with radiation therapy), intermediate results were obtained, which is associated with a smaller volume of surgery than in group A1, preservation of own bladder, and longer follow-up time. The only scale on which the indicators in group A1 were better than in groups A2 and A3 is the scale of "Fatigue", which may be related to a longer follow-up period, with repeated operations for recurrences of MIBC and an increase in the length of hospitalization.

Based on the results of the analysis of the EORTC SHQ-C22 questionnaire, following results were established:

regarding the parameters of pain during sexual intercourse, coitophobia (anxiety about sexual failure), fatigue during sexual intercourse and erection among men, according to the total score, the worst indicators were found in group A1 – 46,67 ± 1,39, which is probably worse compared to the results in groups A2 and A3 – 19,30 ± 0,79 and 25,00 ± 1,65 (A1 vs A2 p_{1-2} = 0,0082 and A1 vs A3 p1-3 = 0,000035 and A2 vs A3 p_{2-3} = 0 ,000067 respectively);

regarding the parameters of pain during intercourse, coitophobia (anxiety about sexual failure), fatigue during intercourse and vaginal dryness among women according to the total score, the worst indicators were found in group A1 – 46,80 ± 1,71, which is probably worse compared to the results in groups A2 and A3 – 13,70 ± 0,70 and 15,00 ± 0,19 (A1 vs A2 p_{1-2} = 0,014 and A1 vs A3 p_{1-3} = 0,014 and A2 vs A3 p_{2-3} = 0,102, respectively).

The performance of a radical cystectomy leads to sexual dysfunction, which is primarily related to the volume of the operation - removal of the prostate gland, seminal vesicles in men and performance of panhysterectomy in women, accordingly,

organ-preserving complex treatment of MIBC has the advantage of maintaining sexual health.

According to the results of the analysis of the EORTC ICIQ-UI questionnaire, the following was established:

- regarding the parameters of the frequency of leakage and the volume of urine that flows, the level of negative impact of urinary incontinence on daily life according to the total score, the worst indicators were found in group A1 – 16,18 ± 2,21, which is probably worse compared to the results of groups A2 and A3 – 4,73 ± 1,12 and 8,27 ± 2,03 (A1 vs A2 $p_{1-2} = 0,0048$ and A1 vs A3 $p_{1-3} = 0,000077$ and A2 vs A3 $p_{2-3} = 0,0082$ respectively) .

The work shows that partial cystectomy can provide adequate control of the oncological process in MIBC in individual cases. Partial cystectomy ensures long-term preservation of the urinary bladder and, accordingly, a satisfactory level of quality of life. In addition, the patient's age, psycho-emotional status and spread of the tumor process significantly affect other characteristics of the quality of life – erectile function and control of urination.

During the statistical processing of the results, differences between groups were determined by the non-parametric Kruskel-Wallis test. The analysis of the obtained results was carried out using the «STATISTICA v12.0» software. The Mann-Whitney test was used – a non-parametric statistical test to assess the difference between independent samples. Descriptive statistics of the indicators are given with the determination of the mean value, median, minimum and maximum values, standard deviation and standard error of the mean.

In the dissertation work, for the first time, on significant clinical material, the survival rates (overall, cancer-specific and recurrence-free), features of recurrence and the level of quality of life in patients with MIBC after organ-preserving complex treatment were traced.

A comparative analysis of the quality of life of patients with MIBC after organ-preserving complex treatment and RC was conducted.

An optimized algorithm for organ-preserving treatment of patients with MIBC has been developed. It has also been established that the appointment of adjuvant polychemotherapy and radiation therapy after organ-preserving treatment of MIBC increases life expectancy.

A higher level of quality of life after organ-sparing complex treatment for MIBC compared to radical cystectomy has been proven.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, partial cystectomy, adjuvant chemoradiotherapy, pelvic lymphadenectomy, lymphovascular invasion, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Гацерелія ЗВ. Роль тазової лімфаденектомії у хворих на м’язево-інвазивний рак сечового міхура при органозберігаючому лікуванні. Здоров'я чоловіка. 2021;3(78): 109–14. https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2021.246218.

Gatserelia Z. Quality of life in patients with muscle invasive bladder cancer after organ-preserving treatment. Georgian Medical News. 2021;(319):17–21. PMID: 34749316. (Scopus).

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Complex organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022;30(1):21–30. https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.21-30 (Scopus).

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022;30(2):41–9. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49 (Scopus).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. 24-Complex organ-sparing treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. In: 7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU [Internet]; 2022 May 27–28; Vilnius, Lithuania. European Urology Open Science. 2022;40(1):S34. Available from: https://doi.org/10.1016/S2666-1683(22)006553.

Возіанов СО, Сакало ВС, Гацерелія ЗВ, Мрачковський ВВ, Сакало АВ, Куранов ЮЮ, Кондратенко АВ, Салій ПМ, Левчишин, ЯВ, Навроцький БМ. Парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо-або променевою терапією при м'язево-інвазивному раку сечового міхура. В: Матеріали VIII міжнар. конгресу Спілки онкоурологів України СОУУ–2019. Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2019 квіт. 11–13; Київ. Урологія. 2019;23(1(88)):115–6. ISSN 2307-5279.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... 25

ВСТУП..... 27

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ..... 33

1.1. Епідеміологія..... 33

1.2. Сучасні методи лікування хворих на рак сечового міхура..... 38

1.3 Порівняння комплексного органозберігаючого лікування МІРСМ з РЦ..... 42

1.4. Лімфоваскулярна інвазія та об'єм ТЛАЕ при МІРСМ..... 49

1.5. Якість життя у хворих на рак сечового міхура після хірургічних операцій..... 52

1.6. Ускладнення при різних видах деривації сечі у пацієнтів з МІРСМ…….. 54

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ..... 57

2.1. Клінічний матеріал та дизайн дослідження..... 57

2.2. Методи хірургічного лікування……... 66

2.3. Характеристика пацієнтів по групах..... 67

2.4. Методи дослідження та статистичне опрацювання..... 72

РОЗДІЛ 3
ОГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЛОКАЛІЗОВАНИМ М'ЯЗЕВО-ІНВАЗИВНИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА..... 76

РОЗДІЛ 4
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО КОМПЛЕКСНОГО БІ- ТА ТРИМОДАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛОКАЛІЗОВАНИМ ТА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИМ МІРСМ…… 83

РОЗДІЛ 5
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛІМФАВАСКУЛЯРНОЇ ІНВАЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІРСМ…….. 91

5.2. Результати аналізу лікування пацієнтів з локалізованим МІРСМ та наявністю ЛВІ……..... 91

РОЗДІЛ 6
РОЛЬ ТАЗОВОЇ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНИЙ ТА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ М'ЯЗЕВО-ІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ..... 100

6.1. Ретроспективний аналіз лікування пацієнтів з МІРСМ після ТЛАЕ..... 103

РОЗДІЛ 7
РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ТА РАДИКАЛЬНОЇ ЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ МІРСМ..... 107

7.1. Результати опитувальника EORTC QLQ-30..... 107

7.2. Результати опитувальника EORTC SHQ-C22..... 110

7.3. Результати опитувальника ICIQ-UI..... 112

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 114

ВИСНОВКИ..... 131

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 133

ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ..... 162

ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ..... 163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

EAU – European Association of Urology

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Європейська організація по вивченню і лікування раку)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

QLQ – Quality of life questionnaries

TNM – Tumor, nodus, metastasis (Міжнародна класифікація стадій злоякісних

АПТ – ад`ювантна променева терапія

АПХТ – ад`ювантна поліхіміотерапія

БМТ – бімодальна терапія

БЦЖ – вакцина Кальмета-Герена

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЗВ – загальна виживаність

КНП КМКОЦ – Комунальне некомерційне підприємство Київський міський клінічний онкологічний центр

КСВ – канцер-специфічна виживаність

ЛАЕ – лімфаденектомія

ЛВІ – лімфоваскулярна інвазія

МІРСМ – м’язево-інвазивний рак сечового міхура

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МСКТ – мультиспіральна комп’ютерна томографія

НАПХТ – неоад`ювантна поліхіміотерапія

ПТ – променева терапія

ПЦ – парціальна цистектомія

РОД – разова осередкова доза

РСМ – рак сечового міхура

рТ – глибина інвазії первинної пухлини

РЦ – радикальна цистектомія

СВД – сумарна вогнищева доза

СМ – сечовий міхур

СОД – сумарна осередкова доза

ТЛАЕ – тазова лімфаденектомія

ТМТ – тримодальна терапія

ТУР – трансуретральна резекція

УЗД – ультразвукове дослідження

УЦНС – уретероцістонеостомія

ХПТ – хіміопроменева терапія

ХТ – хіміотерапія

ВСТУП

Актуальність теми. За даними EAU у світі налічується біля 2,7 млн. осіб які страждають на рак сечового міхура (РСМ), патологія посідає 9 місце в структурі онкологічної захворюваності, 2 місце серед усіх онкоурологічних захворювань (35–50 %) і трете – за смертністю [2]. Захворюваність на РСМ збільшується, що пов'язують зі старінням населення, несприятливим екологічним фоном, а в Україні також ще й з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Щорічно вперше діагностують близько 430 тисяч нових випадків захворювання, який забирає 165 тисяч життів [73]. За частотою виявлення РСМ становить у 2–5 % від усіх новоутворень та в практиці зустрічається частіше за меланому і рак печінки. Частота захворювання досягає 10–15 випадків на 100000 чоловік за рік [224]. Чоловіки хворіють на РСМ в 2,5–6 разів частіше за жінок [224]. Рівень смертності від МІРСМ в розвинених країнах становить 3–8,5 %.

В останні роки захворюваність на РСМ в Україні коливається від 20,8 до 21,1 випадків на 100 тис. чоловічого населення [2]. Щороку реєструється понад 5000 пацієнтів із РСМ. Характерним є збільшення захворюваності з віком – РСМ майже не діагностують до 35 років, після 65 років частота захворювання різко зростає [116].

У більшості хворих (до 70 %) при первинному зверненні діагностують НІРСМ, проте в подальшому можливий розвиток МІРСМ, що збільшує летальність протягом 1 року від моменту діагностики до 21,9 % [51]. Таким чином, розвиток інвазивних форм РСМ з неінвазивних є несприятливим прогностичним фактором [2]. Основна причина смерті протягом 1 року після радикальної цистектомії і формування кишкових резервуарів – це запальні ускладнення з боку верхніх сечовивідних шляхів.

Переважна більшість вперше діагностованих випадків МІРСМ є низькодиференційованими із високим ступенем злоякісності. Лікувальні опції є варіабельними і включають радикальну або парціальну цистектомію, неад'ювантну і ад'ювантну хіміотерапію та променеву терапію [1, 157].

На теперішній час прогностичними факторами для вибору тактики лікування МІРСМ згідно рекомендації EAU є стадія та розмір пухлини, ступінь клітинної атипії, мультицентричність ураження, термін до появи рецидиву та локалізація пухлини. Радикальна цистектомія (РЦ) на сьогодні є стандартом лікування та дозволяє досягти оптимального локального контролю при МІРСМ. Значним недоліком РЦ є погіршення якості життя, що потребує подальшого пошуку оптимальних підходів у лікуванні. Сучасні рекомендації NCCN підтверджують необхідність проведення неоад`ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ) при МІРСМ при II-IIIA стадіях перед ЦЕ, що достовірно підвищує медіану виживаності до 77 проти 46 міс. та зменшує ризик резидуальної хвороби (15 % проти 38 %) без підвищення частоти ускладнень і летальності [71, 86, 249].

Відносно використання ад'ювантних режимів лікування – є дані, що АПХТ відтерміновує рецидивування та покращує загальну виживаність (ЗВ) [37]. Більшість досліджень стосовно АПХТ нерандомізовані та з невеликою кількістю пацієнтів [209]. Відповідно до сучасних консенсусів АПХТ застосовується у хворих із низькодиференційованими пухлинами (з високим ступенем злоякісності), яким не проводилась НАПХТ або після парціальної цистектомії [36].

Є дані щодо ефективності ад'ювантної променевої терапії (АПТ) для локального контролю над захворюванням та зниженням ризиків локального рецидивування, однак існує потреба в подальших дослідженнях ролі АПТ [92, 105].

Тривають дискусії щодо застосування органозберігаючих втручань в комбінації з хіміопроменевою терапією при МІРСМ [44, 200]. При проведенні органозберігаючих втручань мають бути враховані локалізація і розмірі пухлини, глибину інвазії, ступень диференціювання, вік та супутню патологію [66, 170]. Тільки 5,80–18,90 % пацієнтів з МІРСМ є кандидатами для ПЦ. Розширення показань для проведення ПЦ є актуальним завданням у зв'язку з більш високою якістю життя та співставними онкологічними результатами після радикальної цистектомії [64].

На теперішній час відсутні чіткі показання до органозберігаючих оперативних втручань при МІРСМ, доказова база щодо безпосередніх та віддалених результатів ПЦ з АПХТ недостатня.

Погіршення якості життя при застосуванні стандартних підходів (НАПХТ + РЦ) та відмова частини хворих від НАПХТ та РЦ підкреслюють необхідність подальших досліджень для оптимізації лікування. Потенційними перевагами органозберігаючих втручань в комбінації з АПХТ або з променевою терапією є покращення якості життя хворих при задовільних безпосередніх і віддалених онкологічних результатах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у відповідності з планом програми науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» по НДР: «Парціальна цистектомія з хіміопроменевою терапією при м`язево-інвазивному раку сечового міхура» (шифр теми: ВК.103). Здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: покращити результати лікування та якості життя хворих на МІРСМ шляхом впровадження органозберігаючого комплексного лікування.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати та виявити переваги різних методів лікування МІРСМ з оцінкою якості життя після радикальної цистектомії та органозберігаючої комплексної терапії.

2. Провести ретроспективне порівняння результатів лікування після бімодальної (ТУР з ад’ювантною поліхіміотерапією) та тримодальної (ТУР з ад’ювантною хіміопроменевою) терапії в порівнані з радикальною цистектомією для виявлення факторів прогнозу перебігу МІРСМ.

3. Враховуючи несприятливе прогностичне значення наявності ЛВІ в первинній пухлині розробити опції органозберігаючого лікування хворих з означеним предиктором.

4. Визначити роль та об’єм тазової лімфаденектомії у пацієнтів на МІРСМ при органозберігаючому лікуванні з ад’ювантною хіміотерапією.

5. Провести порівняльну оцінку віддалених результатів лікування хворих на МІРСМ за різними схемами та обгрунтувати вибір тактики органозберігаючого лікування.

Об`єкт дослідження: хворі на МІРСМ сечового міхура у клінічних в стадіях T2a-T3bN0-3M0, що потребують спеціальних методів лікування.

Предмет дослідження: діагностика та лікування хворих на МІРСМ різних стадій; показники виживаності (загальної, канцер-специфічної та безрецидивної) та прогресування, патоморфологічні та клінічні характеристики первинної пухлини.

Методи дослідження: загальноклінічні; променеві (УЗД, МСКТ, МРТ, ПЕТ-КТ); клінічні; цитологічне, гістологічне, імуногістохімічне; статистичні; інструментальні; лабораторні; опитувальники якості життя;

Наукова новизна отриманих результатів. Доведені співвставні онкологічні результати після органозберігаючого лікування МІРСМ (парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо – і/або променевою терапією) порівняно з радикальною цистектомією, що дозволяє зберегти задовільні показники виживаності та покрашує якість життя пацієнтів.

Встановлено співставні онкологічні результати в підгрупах хворих на локалізований та місцево-поширений МІРСМ після органозберігаючого лікування (ТУР з ад'ювантною поліхіміотерапією та ТУР з ад'ювантною хіміопроменевою терапією) порівняно з радикальною цистектомією.

При наявності лімфоваскулярної інвазії в первинній пухлині МІРСМ обґрунтована доцільність проведення органозберігаючого лікування з ад'ювантною хіміотерапією – отримано співставні онкологічні результати порівняно з проведенням РЦ.

Встановлено, що у пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (N1-3) проведення білатеральної тазової лімфаденектомії за розширеною методикою при органозберігаючому лікування МІРСМ збільшує термін до діагностування рецидивів.

За даними опитувальника EORTC QLQ-30, SHQ- C22, ICQ-UI доведено кращий рівень якості життя після парціальної цистектомії з ад'ювантною

хіміотерапією у хворих на локалізований МІРСМ, особливо щодо загальної якості життя, когнітивної, емоційної, соціальної шкали та більшості функціональних шкал, а також показників сексуального здоров'я, утримання сечі, адаптації пацієнтів в суспільстві. Після проведеної радикальної цистектомії отримані більш низькі показники якості життя в порівнянні з даними після парціальних цистектомій.

Практичне значення отриманих результатів. Відстежені результати органозберігаючого комплексного лікування при МІРСМ (бі- та тримодальної терапії). Встановлено, що бі- та тримодальна терапія для селективних пацієнтів з локалізованим та місцево-поширеним МІРСМ може розглядатися як альтернатива радикальній цистектомії – онкологічні результати вірогідно не відрізняються порівняно з групою радикальної цистектомії.

За результатами проведеного порівняльного аналізу визначено вищий рівень якості життя після органозберігаючого комплексного лікування при МІРСМ в порівнянні з радикальною цистектомією.

Доведено збільшення терміну до рецидивування при проведенні парціальної цистектомії з білатеральною тазовою розширеною лімфаденектомією в лікуванні пацієнтів з метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів.

Особистий внесок здобувача. Разом із науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, розроблено методичні підходи щодо їх виконання. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури за темою дисертації, виконав усі етапи досліджень, провів аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертації. Самостійно сформулював висновки. Дослідження проведені на базі відділу онкоурології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», відділення урології КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр». Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційної роботи обговорювались та доповідались на Конгресі спілки

онкоурологів України (Київ, 2019); урологічній конференції Urodnipro (Дніпро, 2020); щорічній конференції «Малоінвазивні технології в урології» (Яремче, 2022).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна работа викладена на 163 сторінках машинопису, складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Работа ілюстрована 12 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел містить 256 посилань, з них 25 кирилицею та 231 латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ

1.1. Епідеміологія

За даними EAU, біля 2,7 млн людей в світі страждають на РСМ, захворювання посідає 9 місце в структурі онкологічної захворюваності, 2 серед усіх онкоурологічних захворювань і 3 місце за смертністю [2]. В останні роки захворюваність на РСМ в Україні коливається від 20,8 до 21,1 випадків на 100 тис. чоловічого населення.

На Україні у 2014–2015 рр. РСМ посідав 3 місце в структурі чоловічої онкопатології і 15 – серед жіночої. Захворюваність у середньому становила 10,9 спостережень, смертність – 4,4 на 100 тис. населення. Вперше м'язево-інвазивні форми захворювання виявляють менш ніж у 50 % хворих на РСМ, в подальшому, без своєчасного лікування, відсоток інвазивних форм РСМ в структурі захворювання збільшується, та, відповідно, зростає показник летальності – до 21,9 % [236]. Для РСМ характерно збільшення захворюваності з віком: захворювання майже не діагностують у віці до 35 років, після 65 років захворюваність на РСМ різко зростає [116]. МІРСМ переважно діагностують у віковому діапазоні 40–60 років [85]. Так при аналізі поширеності РСМ у жителів Данії (2016) встановлено, що захворюваність МІРСМ в 7-10 разів вище у пацієнтів, старіших за 70 років, у порівнянні з хворими більш молодого віку [87]. Показники смертності з плином часу знижувалися у пацієнтів всіх вікових груп, крім 90-річних хворих [115].

При інвазивній формі РСМ спостерігають проростання пухлиною стінки сечового міхура з можливим залученням інших органів, неінвазивний рак має менш агресивний перебіг. Виділяють поверхневий (Tis, Ta, T1), інвазивний (T2–T4) і метастатичний РСМ. Перебіг РСМ характеризуються частим рецидивуванням – у 70–75 % хворих діагностують переважно місцеві рецидиви. Існує припущення, що контакт пухлини з непошкодженою слизовою оболонкою під час сечовипускання сприяє розвитку рецидиву на інших ділянці слизової оболонки.

У 40–80 % випадків після ТУР неінвазивного РСМ протягом 6–12 міс. розвивається рецидив, а у 10–25 % хворих – інвазивна форма РСМ.

Серед хворих з первинно виявленим РСМ у 70 % діагностують поверхневу пухлину, у 30 % присутне мультифокальне ураження слизової оболонки [72].

Спадкові ракові синдроми

Сімейний анамнез РСМ спостерігається рідко, але ризик розвитку захворювання істотно підвищений у носіїв мутацій, інактивуючих гени Mismatch-репарації ДНК (репарація помилково спарених нуклеотидів). Подібні генетичні дефекти асоційовані з синдромом спадкового неполіпозного раку товстої кишки (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), який проявляється переважно у пухлин шлунково-кишкового тракту та ендометрія. Таким чином, РСМ можна розцінювати як захворювання, асоційоване з синдромом HNPCC [116].

Молекулярно-генетичні зміни

Одним з відносно специфічних для РСМ явищ є активація онкогена HRAS1, яка відбувається внаслідок точкових мутацій в 12, 13 або 61 кодонах даного гена. Точкові мутації HRAS1 в клітинній лінії карциноми СМ Т24 були відкриті ще в 1982 р. і увійшли в історію молекулярної онкології як перший приклад активуючої мутаційної події в пухлинах людини [164]. Пошкодження HRAS1 спостерігаються приблизно в 20–50 % випадків РСМ [226]. Іншою характерною для РСМ подією є делеції хромосоми 9. Їх патологічне значення пов'язано з інактивацією ряду генів, відповідальних за контроль клітинного циклу. Зокрема, в РСМ спостерігаються пошкодження генів CDKN2A (MTS1, p16) і INK4B (p14ARF / p15), розташованих на короткому плечі хромосоми 9; примітно, що ці мутаційні події виявляються на ранніх стадіях злоякісного переродження уротелію. Подібне функціональне значення може мати інактивація супресорного гена RB1, розташованого на хромосомі 13q [116, 254, 256].

Передбачається, що делеції короткого плеча хромосоми 17 відбуваються у ході прогресії неінвазивних пухлин СМ в інвазивні. Принаймні частково, делеції 17p пов'язані з мутаційною інактивацією супресорного гена p53, що відповідає в клітині за стабільність генома. Дійсно, точкові пошкодження антионкогена p53

спостерігаються приблизно у половини пухлин СМ; втім, подібна частота мутацій p53 характерна і для більшості інших типів новоутворень. На більш пізніх стадіях прогресії РСМ збільшується кількість делецій хромосом 3, 11, 13 та 18 [93]. Вважається, що дані молекулярні порушення сприяють набуттю пухлинами СМ метастатичного потенціалу.

Крім перерахованих генетичних подій, велику увагу привертає факт активації при РСМ рецепторних тирозинкіназ ERBB1 / HER1 / EGFR та ERBB2 / HER2. Подібний інтерес пов'язаний з появою можливості терапевтичного застосування їх специфічних антагоністів, таких, як препарати герцептин (Herceptin), Іресса (Iressa) та ін. Аналогічне значення можуть мати відомості про секрецію клітинами РСМ деяких факторів ангіогенезу. У меншій мірі розроблені терапевтичні підходи до модуляції молекул, що відповідають за клітинну адгезію і міжклітинні взаємодії. Порушення останніх також є в достатній мірі характерними для РСМ. І, нарешті, в контексті молекулярної патології РСМ часто згадується активація ферменту теломерази, яка веде до необмеженої реплікації пухлинних клітин; вже зараз робляться спроби використовувати тест на теломеразну активність з діагностичною метою [97, 116].

У 1998 р ВООЗ та Міжнародним товариством з урологічної патоморфології запропонована а в 2004 р опублікована нова класифікація неінвазивних уротеліальних пухлин (WHO / ISUP, 1998).

Переважна кількість РСМ (> 90 %) проявляється морфологічно у вигляді так званих перехідноклітинних карцином (transitional cell carcinoma, TCC). Плоскоклітинні раки (squamous cell carcinoma, SCC) складають приблизно 5 % від загального числа пухлин СМ, хоча в деяких ендемічних районах з високою частотою зараження Schistosoma haematobium, їх частота досягає 55–80 %. Рідше спостерігаються залозисті і низькодиференційовані карциноми. Крім пухлин епітеліального походження, новоутворення СМ можуть проявлятися у вигляді сарком, меланом, лімфом і т.д. Достовірні клініко-біологічні характеристики детально описані лише для перехідноклітинних карцином СМ, інші морфологічні підгрупи РСМ залишаються недостатньо вивченими. У більшості випадків

(70–80 %) перехідноклітинний РСМ діагностується на неінвазивних стадіях. 30–85 % «поверхневих» раків рецидивують після проведеного лікування, причому 10–30 % подібних неінвазивних видів раку сечового міхура згодом прогресують в інвазивні та метастатичні карциноми. Решта 20–30 % РСМ характеризується інфільтративним ростом вже на стадії виявлення захворювання. Вважається, що МІРСМ принципово відрізняється від «поверхневих» карцином за молекулярно-патогенетичними характеристиками [226].

Патологоанатомічна класифікація РСМ – визначення категорій pT, pN, pM (TNM, 8-е видання) та розподіл за стадіями приведені в таблицях 1.1–1.2.

Таблиця 1.1

Класифікація раку сечового міхура (TNM 8 ред., 2017)

T - первинна пухлина TX – первинна пухлина не може бути оцінена T0 – немає даних щодо первинної пухлини Ta – неінвазивна папілярна карцинома Tis – карцинома in situ: «плоска пухлина» T1 – пухлина поширюється на субепітеліальну сполучну тканину T2 – пухлина поширюється в м'язовий шар T2a – пухлинна інвазія в поверхневу м'язову тканину (внутрішня половина) T2b – пухлинна інвазія глибокого м'язового шару (зовнішня половина) T3 – пухлина поширюється в навколоміхурову жирову клітковину T3a – мікроскопічна інвазія T3b – макроскопічна інвазія (утворення за межами сечового міхура) T4a – пухлинна інвазія в передміхурову залозу, матку або піхву T4b – пухлинна інвазія в стінку таза або черевну стінку
N – регіональні лімфатичні вули NX – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені N0 – немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах N1 – метастази в одиничному лімфовузлі в малому тазу (гіпогастральному, затульному,зовнішньому клубовому або/чи предкуприковому)

Продовження таблиці 1.1

N2 – метастази в декількох лімфатичних вузлах в малому тазу (гіпогастральних,затульних, зовнішніх клубових або передкуприкових) N3 – метастази в загальному клубовому лімфатичному вузлі (вузлах)
M – віддалені метастази MX – віддалені метастази не можуть бути оцінені M0 – немає віддалених метастазів M1– є віддалені метастази M1a – є віддалені метастази вище рівня загальних клубових судин M1b – наявність метастазів не у лімфатичних вузлах

Таблиця 1.2

Групування раку сечового міхура за стадіями

Стадія	T	N	M
Стадія 0A	Ta	N0	M0
Стадія 0is	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Стадія IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
Стадія IVA	T4b	Будь-яка N	M0
	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-яка N	M1b

1.2. Сучасні методи лікування хворих на рак сечового міхура

Трансуретральна резекція сечового міхура

Приблизно 1 з 5 нових випадків РСМ є м'язево-інвазивним, що потребує проведення РЦ або органозберігаючого лікування (тримодальної терапії) [231].

Лікування хворих починають з ТУР пухлини, при цьому мають бути видалені усі видимі пухлини. Окремо видаляють екзофітний компонент і купол пухлини, що необхідно для встановлення стадії захворювання (pT), так як залежно від цих результатів виробляють подальшу тактику лікування. Серед ускладнень ТУР відзначають кровотечі (інтраопераційні та післяопераційні, що іноді вимагають відкритого хірургічного втручання) та перфорації СМ. Внутрішньочеревна перфорація часто вимагає лапаротомії, дренування черевної порожнини, ушивання дефекту стінки СМ.

Інвазивний рак сечового міхура

РЦ вважається золотим стандартом у лікуванні пацієнтів з локалізованим (T2-T3b) МІРСМ або рецидивуючим НІРСМ високого ризику [244].

Протягом останніх десяти років відсоток проведення ПЦ залишався стабільним у США, складаючи 7-10 % від усіх виконаних РЦ [84].

Радикальна цистектомія

У чоловіків стандартний об’єм РЦ – видалення єдиним блоком СМ з покриваючою очеревиною і паравезикальною клітковиною, передміхурової залози та двобічної тазової (здухвинно-обтураторна) лімфаденектомії. При ураженні простатичної частини уретри виконують уретректомію. Для запобігання еректильної дисфункції можливе виконання нервозберігаючої операції зі збереженням кавернозних судинно-нервових пучків, що запобігає еректильній дисфункції у 60 % хворих [96].

У жінок стандартний об’єм РЦ включає двобічну тазову лімфаденектомію і передню екзентерацію таза: видалення СМ з покриваючою його очеревиною і паравезикальною клітковиною, вилучення матки з придатками, резекцію передньої стінки піхви.

Ускладнення після цистектомії

Найчастіше після ЦЕ відзначають наступні ускладнення: неспроможність міжкишківникових та кишківниково-сечоводних анастомозів, некроз дистальних відділів сечоводів, розвиток уретерогідронефроза, загострення пієлонефриту, лімфорея, кишківникова непрохідність, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарду [53, 77, 147]. Відсоток ранніх післяопераційних ускладнень здебільшого залежить від травматичності операції, а пізніх – від обраного методу деривації сечі та становили від 28 % до 64 % [19, 236].

У 15–20 % хворих на РСМ до проведення ЦЕ спостерігають одно- чи двобічний гідронефроз [189, 211]. Наявність гідронефрозу асоціюється із поширеними стадіями хвороби – екстравезикальним розповсюдженням та метастазами в тазові лімфовузли. Деякі дослідники розглядають гідронефроз як відносне протипоказання до проведення хіміопроменевої терапії [52, 129] та як незалежний прогностичний фактор безрецидивного виживання після ЦЕ та парціальної цистектомії [152]. З іншої точки зору, призначення хіміопроменевого або хіміотерепевтичного лікування хворим з розповсюдженими стадіями хвороби є виправданим враховуючи високу чутливість переходноклітинної карциноми уротелію до системної терапії – позитивний ефект спостерігають у 50 % [81, 124].

Відносно призначення комбінації гемцитабіну з цисплатином (GC) при нирковій недостатності – при наявності хронічної ниркової недостатності можливо використання комбінації гемцитабіну з карбоплатином.

Висока частота ускладнень після РЦ може значно знизити якість життя пацієнтів [24], встановлено, що у спеціалізованих центрах відсоток хворих з ускладненнями після РЦ нижчий [25].

РЦ є однією з найбільш травматичних втручань в практиці уролога, як альтернатива, у частини хворих може бути проведена ПЦ – втручання можливе з відкритого доступу або лапароскопічне. Основні критерії відбору пацієнтів для проведення органозберігаючих втручань є: поодинокі пухлини, відсутність карциноми in situ (CIS), технічна можливість проведення резекції пухлини в межах незмінених тканин сечового міхура, достатня ємкість для задовільного функціонування сечового міхура в подальшому [80].

Хоча рандомізованих досліджень відносно онкологічних результатів ПЦ не існує, серії окремих публікацій демонструють прийнятні онкологічні результати ПЦ у відібраних пацієнтів [167]. Рекомендації EAU стверджують, що рішення про збереження СМ або проведення РЦ у літніх пацієнтів з МІРСМ має ґрунтуватися на стадії пухлини і вираженості супутньої патології [69, 243].

На сьогодні, критерії вибору пацієнтів для проведення ПЦ потребують подальшого вивчення [48, 104, 117, 122, 123].

На РСМ переважно хворіють люди віком 60–80 років, часто із вираженою супутньою патологією – тому значна частина пацієнтів не вважається кандидатами для РЦ [88]. У з'вязку із вираженою коморбідною патологією у віці 70–79 років 25 % пацієнтів взагалі не проводять оперативне втручання з приводу РСМ, у віці 80–89 років показник зростає до 40 % [122].

Пацієнти молодшого віку, бажаючи уникнути ускладнень пов' язаних із РЦ, також нерідко оберають орггaнозберігаюче лікування РСМ.

Комбінований підхід із застосуванням органозберігаючого хірургічного втручання, хіміотерапії і променевої терапії дає найкращі онкологічні результати. У добре відібраної групи пацієнтів, які не мають метастазів, канцер-специфічна виживаність співставна з даними після РЦ [212].

Опубліковані в 1970-х роках дослідження повідомляли про високу частоту місцевих рецидивів і незадовільні онкологічні результати ПЦ [132, 159, 181, 196]. На сьогодні ПЦ пережила деяке «відродження» як менш травматичне і онкологічно ефективне лікування [123]. При використанні строгих критеріїв відбору 5-річне виживання після ПЦ співставне з даними після проведення РЦ, що відображено у більш пізніх серіях досліджень [38, 48, 104, 117, 122, 137, 211]. Однак тільки 3–10 % пацієнтів з МІРСМ відповідають цим критеріям [42, 60, 102, 129].

Фактори ризику при ПЦ

Після проведення ПЦ за даними літератури як фактори незадовільного прогнозу та підвищення ризику рецидиву розглядають: наявність лімфоваскулярної інвазії [137, 255], мультифокальний ріст певинної пухлини [104, 124, 137] та реімплантацію сечоводів [137].

Виживаність після ПЦ

В літературі виживання після ПЦ найчастіше порівнюються з серіями після РЦ [48, 122] або тримодальної терапії (ТМТ) – радикальним ТУР з подальшою одночасною радіосенсибілізуючою хіміотерапією [171].

ТМТ є найбільш вивченою стратегією збереження СМ і вважається альтернативним лікуванням для окремих пацієнтів з Т2 МІРСМ [243]. В цілому, 5-річна КСВ становить від 50 % до 82 %, а 5-річна ЗВ становить приблизно 50 % – від 36 % до 74 %. Частота місцевих рецидивів після ТМТ коливається від 24 % до 43 %. З цих рецидивуючих пухлин частота рецидивів МІРСМ коливається від 11 % до 18,5 %, що призводить до середньої загальної частоти рятівної цистектомії приблизно 25–30 % [171].

5-річна КСВ і ЗВ після РЦ складають 62–66 % [48, 59, 122, 161, 219]. Безрецидивна виживаність – в середньому 58–68 %, показник коливається від 34 % до 74 % залежно від стадії пухлини і статусу регіональних лімфовузлів [59, 218]. Два порівняльних аналіза між ПЦ та РЦ не показали статистично значущих відмінностей ні в КСВ, ні в показниках ЗВ [48, 123].

У пацієнтів після ПЦ зберігається значний ризик місцевого рецидиву – частота рецидивів інвазивного раку складає 8–31 %, поверхневих рецидивів – 8–24 % [104, 129, 137, 211], частота пізніх цистектомій – 7–19 % [104, 122, 137, 176, 211].

Ускладнення при ПЦ

За даними Кейтс та ін. [118] при аналізі Загальнонаціональної вибірки пацієнтів після ПЦ (10780 хворих) у ранньому післяопераційному періоді (до 30 днів) ускладнення виявили у 15,8 % випадків, рівень смертності склав 1,8 %. В інших джерелах відмічають 13–36 % частоту серйозних (Clavien-Dindo ≥3) 90-денних ускладнень залежно від віку, хірургічної техніки і типу відведення сечі [62, 166, 185, 199, 230, 234, 245].

Дані іншої дослідницької групи [83], яка використовувала оцінку ускладнень за шкалою Clavien-Dindo у підході з роботизованою ПЦ (також включені хворі з

не-МІРСМ), описують загальну 90-денну частоту ускладнень на рівні 24,1 % (без виникнення серйозних ускладнень) [54, 162, 197] .

Виражена супутня патологія у хворих на МІРСМ похилого віку часто обмежує можливість проведення цистектомії. За даними літератури при плануванні комплексного органозберігаючого лікування хворих на МІРСМ похилого віку мають бути враховані наступні чинники в порівняні з РЦ: нижчі значення індексу маси тіла (24,5 проти 25,7 кг/м2, $p < 0,02$), низький рівень гемоглобіну (11,6 проти 12,9 мг/л, $p < 0,02$), куріння (50,5 % проти 72,1 %, $p < 0,02$), інтервал між першим проявом хвороби і встановленням діагнозу РСМ понад 60 днів (30 проти 60 днів, $p = 0,02$).[173]. В результаті дослідження ефективності органозберігаючого лікування віці ≥ 75 років було встановлено, що 5- і 10-річні показники КСВ такі ж, як після РЦ – 60 % та 56 % відповідно [55].

1.3. Порівняння комплексного органозберігаючого лікування МІРСМ з РЦ

Збереження сечового міхура для окремих груп пацієнтів розглядається в якості альтернативи керівним принципам провідних наукових співтовариств NCCN і EAU [243]. Сучасні варіанти збереження СМ – «бімодальна» (БМТ) та «тримодальна» (ТМТ) терапія [211, 214]. Мета проведення БМТ (ТУРСМ + променева терапія (ПТ) – досягнення локального контролю над пухлиною, а при комбінації з курсом хіміотерапії (ХТ) (при ТМТ) досягається потенціювання радіочутливості раку [63].

Органозберігаючі втручання проводяться з метою уникнути ускладнень і зниження якості життя, характерних для радикальної операції [2]. Однак, до цього часу не опубліковані рандомізовані дослідження з проспективним порівнянням результатів РЦ і ТМТ [128]. Показники ефективності БМТ значно поступаються результатам після повного циклу ТМТ [17, 67].

За останні два десятиліття проведено кілька проспективних досліджень з метою аналізу показників загального виживання в ході тримодальної терапії –

комбінації ТУРСМ та хіміопроменевої терапії (ХПТ) і РЦ, або неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою рятівною цистектомією [33, 81].

Результати досліджень лягли в основу документів, опублікованих в 2014 р. Групою онкологічної радіаційної терапії (RTOG), що стало важливим внеском у розвиток методів збереження СМ як альтернативи РЦ [140, 160]. Виходячи із сучасних позицій, консервативний підхід виправданий для двох груп пацієнтів: при розташуванні пухлини в межах стінки СМ (і при бажанні хворого РЦ) і у пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями [81].

Недоліки ТМТ включають часте виявлення рецидиву МІРСМ у збереженому СМ (частіше в зоні початкового розташування пухлини), відсутність видалення регіонарних лімфатичних вузлів, зростання смерності після рятівної РЦ – остання проводиться при прогресуванні пухлини або її рецидивуванні після опромінення органів малого тазу [21, 124, 146].

За даними групи дослідників з Канади показники 5-річного ЗВ у пацієнтів після ТМТ та РЦ практично не відрізняється (50 % проти 51 %) [237]. На вибір тактики лікування пацієнтом та лікарем впливали наступні фактори – «проінформованість о наслідках» пацієнтів (OR = 8,10, 95 % CI 1,50–44,90), їх «соціальне і професійне значення» (OR = 11,20, 95 % CI 2,30–53,60) і «поведінкові особливості і ресурси» (OR = 5,90, 95 % CI 1,50–23,30).

Під час виконання ТУРСМ, як складової частини ТМТ, намагаються домогтися максимальної резекції пухлини, оскільки залишення резидуальної тканини зазвичай супроводжується низьким показником раковоспецифічного виживання [136]. Монотерапія ТУРСМ продемонструвала невисоку ефективність у декількох дослідженнях через високу частоту локальних рецидивів у найближчі (до півроку) терміни після операції [215, 217].

Отже, у пацієнтів з МІРСМ слід віддати перевагу більш агресивному лікуванню з мультимодальним підходом [22]. Для поліпшення візуалізації та зниження побічних ефектів променевої терапії деякі автори пропонують виконувати трансуретральну розмітку кордонів пухлини за допомогою спеціальних

маркерів з мікрозубчиками у підслизовому шарі органу – у 5–7 мм від краю резекції [78].

Результати тримодальної терапії

Результати досліджень за останні 5 років свідчать про те, що приблизно 70 % (69–78 %) пацієнтів після ТМТ терапії, досягають повної відповіді. За різними даними рівень 5- та 10-річної КСВ становить 71 % і 65 % відповідно – до 72 % пацієнтів отримали повну відповідь на ТМТ.

Рівень 5- , 10- ти та 15-річної КСВ також залежить від початкової стадії процесу – 64, 59 і 57 % (Т2 – 74, 67 і 63 %; Т3–4 – 53, 49 і 25 %).

Серед пацієнтів з повною відповіддю, 10-річні показники неінвазивних, інвазивних, тазових і віддалених рецидивів становили 29, 16, 11 і 32 % відповідно – отримані результати КСВ і ЗВ відповідають таким, що демонструють пацієнти після ранної ЦЕ при МІРСМ [99].

За даними мета-аналізу [61, 65, 204] порівняння результатів виживаності та рівня прогресування після ТМТ та ЦЕ (5721 випадок із групи ТМТ та 48262 випадки з групи РЦ) не встановлено вірогідної різниці рівня OS при спостереженні до 10 років [HR = 1,26, 95 % CI: 0,92–1,73, p = 0,14], При цьому, при спостереженні більше 10 років, ЗВ у групі РЦ була вищою, ніж у групі ТМТ (95 % ДІ: 1,18–1,54; p<0,0001) [12].

Стосовно КСВ – у пацієнтів групи РЦ були більш тривалі КСВ (95 % ДІ: 1,29–1,76, p<0,00001). ТМТ виявилась пов’язаною з очевидним збільшенням смертності від усіх причин і смертності від раку сечового міхура (сукупний HR = 1,30, 95 % ДІ: 1,16–1,46, p<0,00001) [13].

Мета-аналіз свідчить про те, що ефективність ТМТ не поступається ефективності РЦ при ЗВ <10 років, а РЦ перевершує ТМТ при ЗВ більше 10 років. Таким чином, ТМТ може бути розумним варіантом лікування у ретельно відібраних пацієнтів, які не підходять для хірургічного втручання або не бажають робити операцію [163]. У майбутньому для перевірки результатів потрібні більш якісні рандомізовані контрольовані дослідження з великою вибіркою [61, 198].

При виконанні РЦ у хворих цієї групи ні інтраопераційних (кровотеча, супутня травма), ні післяопераційних ускладнень (формування каменів, інфікування сечовивідних шляхів, гематурія після ТУР СМ) відмічено не було.

Інші дослідники повертаються до питання про можливість секторальної резекції СМ з лімфодисекцією («часткова цистектомія») та подальшою індукційною променевою терапією у більш низькій СОД (40 Гр) [59, 124].

Результати лікування пацієнтів із місцево-поширеними пухлинами – Т4 –характеризуються невисокою (10–12 %) 5-річною ЗВ – в означених випадках найкращим вибором є мультимодальний підхід або внутрішньоартеріальна хіміотерапія [156].

Передопераційна променева терапія

Цілі передопераційної променевої терапії - зниження ступеня інвазії пухлини та запобігання розвитку місцевого рецидиву після хірургічного втручання. Сумарна вогнищева доза (СВД) становить від 20 до 45 Гр. У ряді досліджень вказуються на зниження числа місцевих рецидивів після передопераційної терапії, проте за іншими даними не відмічено її впливу на виживаність і частоту місцевого рецидивування [57].

Післяопераційна променева терапія

Показання: місцево-поширені пухлини (рТ3–4) і наявність «позитивного хірургічного краю». Підведена сумарна вогнищева доза становить 50–60 Гр. Виконують в термін до 4 міс. після операції. У зв'язку зі зміною топографо-анатомічних співвідношень після видалення сечового міхура відзначають збільшення післяпроменевих ускладнень, особливо з боку шлунково-кишковикового тракту [112].

Променева терапія як складова тримодальної терапії

У тримодальній терапії є два типових протоколи променевої терапії. Перший передбачає підведення СВД 40–45 Гр разом з індукційною хіміотерапією, проведенням контрольної цистоскопії з ребіопсією залишкової пухлини та наступною консолідаційною променевою терапії СВД 25 Гр.

Альтернативний протокол включає повну дозу хіміопроменевої терапії до СВД 55–65 Гр із ре-біопсією пухлини і подальшим наглядом при негативних результатах біопсії [138].

Обидва протоколи використовують стандартне фракціонування 1,8–2 Гр/фракція із загальною дозою опромінення на зону СМ приблизно 55–70 Гр і на тазові лімфатичні вузли – 45–50 Гр.

Чотири ретроспективні огляди визначили сумарну дозу опромінення більше 55–60 Гр, пов'язану з найкращим місцевим контролем - встановлено позитивний взаємозв'язок «доза – відповідь» при лікуванні МІРСМ та покращення місцевого контролю із збільшенням дози опромінення.

Проведення рятувальної цистектомії може значно ускладнюватись після одномоментного курсу ПТ, порівняно з лікуванням з індукційною і подальшою консолідуючою ПТ [4, 174].

Пошук оптимальних комбінацій і доз хіміопрепаратів для мінімізації побічних ефектів із збереженням високої протипухлинної активності становить одну з актуальних проблем онкоурології [153, 155]. Місцево розповсюджений та дисемінований РСМ добре піддається впливу системної ХТ на основі цисплатину [155]. До хіміотерапії найбільш чутливий перехідно-клітинний рак сечового міхура. На сьогодні не доведено перваги призначення хіміотерапії в ад'ювантному режимі в порівнянні з неоад'ювантним лікуванням. Повний патоморфоз відзначили після трьох курсів неоад'ювантної хіміотерапії у 28 % випадків МІРСМ [172]. Відповідь на ХТ на основі цисплатину спостерігали у 50–60 % пацієнтів з прогресуючим МІРСМ, але в ряді випадків відзначали хіміорезистентність [172].

Неоад'ювантна хіміотерапія

НАПХТ проводять перед хірургічним або променевим лікуванням з наступною метою:

зменшення обсягу пухлини;

вплив на субклінічні мікрометастази;

підвищення резектабельності пухлини;

підвищення виживання.

Головна перевага НАПХТ – вплив на первинну пухлину, що може скорегувати об’єм подальшого лікування, що відіграє важливу роль при плануванні органозберігаючого лікування [216]. Показання до НАПХТ – стадії Т2–Т4а раку сечового міхура [94, 151]. До 2000-х років переважно проводили 3 курси MVAC (метотрексат, вінбластин, адріаміцин і цисплатин) [36, 133, 134, 235].

При використанні ХТ на основі цисплатини в неоа’дювантному режимі, за різними даними, ефект досягається у 40–70 % хворих. В декількох рандомізованих дослідженнях показано підвищення виживаності на 5–6 % [58, 86, 108, 233], але деякі автори не підтверджують покращення виживаності після НАХТ на основі цисплатини [203].

Ад'ювантна хіміотерапія

Ад'ювантну хіміотерапію проводять після радикальної цистектомії з лімфаденектомії. Лікуванню підлягають хворі зі стадією pT2b-4N1-3M0, соматично збережені, здатні перенести не менше 2 курсів хіміотерапії. Проводилися рандомізовані дослідження із застосуванням різних схем АХТ, в більшості з них були отримані дані про збільшення безрецидивного періоду у порівнянні з контрольною групою (тільки РЦ) [225]. Різниці в 3- і 5-річній виживаності, у порівнянні з контрольною групою, не отримано [41, 76, 209, 220, 221]. У даний час ефективність АХТ залишається предметом досліджень. Рекомендовані режими MVAC, цисплатин+ гемцитабін [36, 133, 134, 235]. Ефект залежав від морфологічного типу пухлини – максимальна чутлівість до ад’ювантної терапії спостерегається у хворих з перехідноклітинною карциномою.

Причини хіміорезистентності РСМ

Для встановлення причин хіміорезистентності РСМ досліджено цисплатин-резистентні лінії РСМ з визначенням генів дерегуляції РНК-послідовностей (секвенування РНК) і метилювання ДНК [169, 246]. Проаналізовано метилювання ДНК *in vitro* в пухлинах 18 пацієнтів, які отримували цисплатин. Встановлено, що промотор метилювання HOXA9 може служити потенційним прогностичним біомаркером хіміорезистентності, а децитабін може бути використано для сенсибілізації резистентних пухлин [205].

При нечутливості до платини можуть бути використані інші хіміопрепарати – так щотижневі введення паклітакселу (80 мг/м^2) задовільно переносяться хворими, найбільш частими проявами токсичності (Grade 3–4) є анемія, слабкість (10 %) і біль (38 %), що частіше пов'язане з кістковими метастазами РСМ і вимагає проведення локальної ПТ [16, 187, 206]. Гемцитабін також демонструє виражений ефект при системному використанні і прийнятний профіль токсичності [179].

Послідовне проведення курсів ХТ першої, другої та третьої ліній дозволяє збільшити загальну виживаність хворих на МІРСМ ($p < 0,05$) [158].

Комбінація хіміотерапії та радіотерапії

При виборі режиму лікування МІРСМ поєднання ХТ та ПТ покращує результати лікування, що, ймовірно, пов’язано з усуненням мікрометастазів. При аутопсійному дослідженні 367 пацієнтів, померлих від МІРСМ, встановлено, що віддалені метастази визначалися в 68 % випадків – частота метастазування зростає зі збільшенням категорії Т первинної пухлини (pT2 – 36 %; pT3a – 45 %; pT3b – 69 %; pT4 – 79 %) [195, 224].

В багатоцентрових рандомізованих порівняльних дослідженнях результатів комбінації ХТ та ПТ порівняно із ХТ встановлена перевага комбінованого лікування. За даними James N. et al., [110] у пацієнтів із морфологічно підтвердженим МІРСМ (категорії Т2, Т3 та Т4а первинної пухлини, N0M0) проведення ХТ фторурацилом або мітоміцином С одночасно з ПТ покращувало локорегіонарний контроль порівняно з лише опроміненням – 2 річне виживання в групі комбінованого лікування склало 67 % проти 54 % в групі ПТ. Також відзначали збільшення частоти побічних явищ 3 та 4 ступеня при комбінованій терапії (36 проти 27,5 %, $p = 0,07$.)

Внутрішньоміхурова імунотерапія (БЦЖ-терапія)

Вакцина БЦЖ – найбільш ефективний препарат, застосування якого (після ТУР) призводить до зниження частоти виникнення рецидивів, за різними даними, у 32–68 % випадків. Внутрішньоміхурова БЦЖ-терапія застосовується також як лікування при наявності раку in situ, ефективність досягає 70 %. Лікування підвищує тривалість безрецидивного перебігу хвороби. Механізм дії вакцини

полягає в формування локальної імунної відповіді, що має протипухлинну дію, в якому задіяні Т-лімфоцити, ряд цитокінів, макрофаги [40, 178, 202].

Нові досягнення в імунотерапії РСМ

Новітні препарати імунотерапії істотно розширюють арсенал засобів для лікування РСМ, в тому числі і при метастатичному РСМ.

Один з препаратів – Атезолізумаб забезпечує довготривалу клінічну відповідь в лікуванні метастатичного РСМ у хворих після ХТ [188] – навіть після 12 міс. з початку курсу ефективність лікування зберігається, в 5 % випадків відзначено повне зникнення метастазів. Дослідження 2 фази IMvigor210 досліджувало атезолізумаб у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком уротелію у пацієнтів, які раніше отримували ХТ на основі платини [188]. Атезолізумаб продемонстрував добру переносимість при сприятливому профілі побічних явищ та обнадійливий рівень відповіді та виживання в умовах першої лінії для пацієнтів, які не приймали цисплатин [37, 177].

Обнадійливі результати показали і клінічні випробування двох інших препаратів імунотерапії – Ніволумаб і Пембролізумаб [7].

Нещодавно опубліковані результати дослідження геному раку (Cancer Genome Atlas Research Network характеристики МІРСМ [183] дозволяють провести молекулярну стратифікацію хворих для прогнозування відповіді на лікування інгібіторами контрольних точок.

1.4. Лімфоваскулярна інвазія та об’єм ТЛАЕ при МІРСМ

ЛВІ – наявність пухлинних клітин та емболів в лімфатичних судинах що сприяє поширенню пухлини та впливає на перебіг захворювання на РСМ і корелює з несприятливим прогнозом [190, 232]. Кореляція є найсильнішою при відсутності метастазів у лімфатичних вузлах [109].

ЛВІ при низькодиференційованому РСМ Т1 зазвичай вважається несприятливим прогностичним фактором [250]. За даними групи дослідників з Японії ЛВІ після ТУР пухлини (216 хворих) було виявлено у 22,7 % випадків та після РЦ (64 хворих) – у 32,8 % . Однофакторний аналіз визначив категорії ≥cT3,

M1 та наявність ЛВІ при ТУР пухлини як фактори пов'язані із загальною та КСВ. Багатофакторний аналіз визначив категорію M1 (p = 0,009) і ЛВІ при першому ТУР (p = 0,003) як значущі предиктори КСВ.

З іншого боку, у пацієнтів які перенесли РЦ категорії ≥ pT3, наявність G3 та ЛВІ були пов'язані з ЗВ та КСВ в однофакторному аналізі. Багатофакторний аналіз визначив категорію G3 як значущий предиктор ЗВ і КСВ.

Коефіцієнт конкордантності між ЛВІ при першому ТУР та РЦ становив 48,0 % [180]. Пацієнти з позитивними результатами ЛВІ при першій ТУР та РЦ мали гірший прогноз порівняно з іншими пацієнтами (p<0,05) [251].

В дослідженні Werntz P. et al [242] за даними Національного канцер-реєстру (National Cancer Database) простежено зв'язок наявності ЛВІ первинної пухлини з ризиком розвитку регіонарних метастазів – всього 3007 пацієнтам з РСМ виконано РЦ з тазовою лімфаденектомією (пацієнти не отримували променеву та хіміотерапію). Встановлено, що у пацієнтів з ЛВІ+ ризик метастатичного ураження тазових лімфовузлів вірогідно вищий для усіх стадій захворювання. Пацієнти з РСМ з ЛВІ + (за даними ТУРа) демонструють гіршу ЗВ і мають більш високий ризик розвитку тазових МТС та, відповідно, вищий ризик прогресування ніж пацієнти без ЛВІ (p<0,001) [242]. Таким чином, наявність ЛВІ (за даними ТУР біопсії) є важливою патоморфологічною характеристикою та має бути відображена в морфологічних звітах, що надає додаткову інформацію щодо призначення ад'ювантної терапії після РЦ [145].

Питання визначення показань, обсягу ЛАЕ при РЦ у хворих на РСМ, є актуальною проблемою онкоурології [130].

Незважаючи на відсутність метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів за даними передопераційного МСКТ чи МРТ у 25 % пацієнтів після ЛАЕ підтверджуються категорія pN1. Таким чином проведення ТЛАЕ забезпечує уточнення стадії, що важливе у формуванні групи пацієнтів для обов'язкового призначення ад'ювантної терапії та є предиктором прогресування [113, 239].

Тазова лімфаденектомія стандартно виконується до рівня біфуркації загальних клубових судин та включає видалення лімфатичної тканини вздовж

внутрішніх та зовнішніх клубових артерії та вен [165, 229]. При розширеній ЛАЕ зону лімфодисекції розширюють до місця відходження нижньої брижової артерії [18, 148].

В останні роки з'явились дані, що ЛАЕ може поліпшити результати хірургічного лікування РСМ, особливо при обмеженому (мікроскопічному) метастазуванні в регіонарні лімфатичні вузли [74, 219, 253].

Оптимальний об'єм проведення диссекції тазових лімфатичних вузлів під час радикальної цистектомії на сьогодні не визначено [91, 101]. Існують дані відносно поліпшення виживання при збільшенні кількості видалених лімфатичних вузлів при виконанні розширених лімфодисекцій, що потребує підтвердження у рандомізованих дослідженнях [114, 131].

За умови домінуючого використання неоад'ювантної хіміотерапії в лікуванні МІРСМ, можливість довести покращення виживаності за допомогою розширенної ЛАЕ є досить складним завданням. Результати проспективного рандомізованого дослідження German Urologic Oncology Group (LEA AUO AB 25/02) не продемонстрували вірогідного поліпшення 5-річних показників виживання при проведенні розширеної лімфаденектомії, також очікуються результати іншого дослідження – SWOG S1011 [56, 89].

Відносно кількості видалених лімфовузлів при проведенні ЛАЕ – вважається, що ризик патоморфологічного підтвердження метастазування збільшуються із обсягом лімфодесекції – при видаленні більше 23 лімфовузлів категорія pN1 підтверджується у 80 % пацієнтів [28]. Стандартна ЛАЕ дозволяє видалити від 5 до 30 лімфовузлів, розширена – від 9 до 67 [43, 45, 104]. За даними ретроспективних досліджен встановлено, що для адекватної оцінки ураження і поліпшення ЗВ необхідно видалення більше 15 лімфовузлів [29, 175].

Деякі автори рекомендують виконувати розширену лімфодиссекцію всім хворим з МІРСМ. На користь розширенної ЛАЕ існують наступні аргументи: розширена ЛАЕ триваліше в середньому лише на 1 годину; рівень післяопераційних ускладнень суттєво не збільшується; збільшення обсягу ЛАЕ

достовірно збільшує 5-річну ЗВ виживаність при інтактних лімфовузлах і при наявності поодиноких регіонарних метастазів [15, 30].

Сприятливе прогностичне значення розширеної ЛАЕ для довгострокової виживаності підтверджується деякими рандомізованими дослідженнями [31, 222]. Стандартна ЛАЕ дозволяє достовірно збільшити частоту виявлення регіонарних метастазів у порівнянні з обмеженою ЛАЕ – збільшення частоти відбувається переважно за рахунок виявлення множинних метастазів в лімфовузлах у пацієнтів з інвазією пухлини в паравезікальну клітковину (pT3) [32, 207].

Збільшення обсягу ЛАЕ у хворих з регіонарними метастазами дозволяє достовірно скоротити кількість нерадикально виконаних операцій (R1-2) і збільшити 5-річну ЗВ [15, 154].

З усіх факторів, що впливають на виживаність хворих даної категорії, незалежне прогностичне значення мають ступінь ураження регіонарних лімфовузлів і обсяг ЛАЕ [15, 39].

1.5. Якість життя у хворих на рак сечового міхура після хірургічних операцій

Терміни «якість життя» і більш вузький термін «пов’язане зі здоров’ям якість життя» (HRQL) відносяться до фізичної, психологічної і соціальної областей [23, 213]. Якість життя в клінічній медицині сприймається пацієнтом як ефект функціональної взаємодії хвороби та її терапії [75]. Пацієнт – найдостовірніше джерело інформації щодо якості життя. Визначення якості життя лікарями або близькими родичами допустимо тільки у разі, коли пацієнт не здатний до самостійної оцінки [5, 9].

Оцінка HRQL використовується в наступних випадках: для оцінки відношення потреб пацієнта стосовно якості життя і проведеного лікування; для оцінки результатів дослідження; для розподілу ресурсів охорони здоров'я; у звичайній клінічній практиці для контролю ефективності втручання [5, 26].

Для оцінки якості життя в онкоурології використовують різні анкети – SF-36 (коротка форма-36), FACT-G (функціональна оцінка терапії раку – загальні),

EORTC QLQ-C30 [27,70]. QoL – це багатовимірна концепція, що включає безліч параметрів, які зважені по їх важливості для людини і можуть змінюватися з часом [127, 208].

Нетримання сечі після РЦ негативно впливає на якість життя, що підтверджується даними систематичних оглядів стосовно цієї проблеми - середнє значення глобального стану здоров'я та шкали якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30 становить 72 при континентниму відведенні сечі та 65 балів для РЦ з інконтинентним відведенням [49, 248].

Групою дослідників з Данії проведено систематичний огляд літератури щодо оцінки якості життя пацієнтів з МІРСМ в процесі хіміо- та променевого лікування, який включав 21 роботу. В аналіз включені дослідження, що містять дані про якість життя пацієнтів після хіміо- та/або променевої терапії. Оцінено найбільш поширені критерії: загальна якість життя, сечовипускання, сексуальні розлади, кишкові симптоми, біль та втома, в цілому застосовано двадцять один різний опитувальник оцінки якості життя [139, 223].

З точки зору оцінки якості життя (HRQoL) при МІРСМ стадій T2-T4aN0M0 після хіміопроменевого лікування цікаві дані рандомізованого дослідження (BC2001) приводить Huddart RA et al. [106] – проаналізовано результати лікування і якість життя у 535 пацієнтів з РСМ (458 НІРСМ і 77 з МІРСМ). Відмічено значне зниження показників HRQoL при порівнянні данних в наступній послідовності: пацієнти з НІРСМ – МІРСМ – контрольна група здорових чоловіків. З часом деякі показники HRQoL покращувались протягом 1 року. BC2001 – найбільше рандомізоване дослідження органозберігаючого лікування МІРСМ, продемонструвало покращення місцевого контролю та виживання від одночасного застосування 5-фторурацилу та мітоміцину С з променевою терапією. Під час тривалого спостереження у 75 % хворих якість життя було стабільна або з покращенням, також не встановлено порушення якості життя внаслідок додавання радіосенсебілізуючого препарату до ПТ [106, 182].

Якість життя після тримодальної терапії (ТМТ)

Відомості про якість життя після ТМТ обмежені і переважно зосереджені на аналізі пізньої токсичності, в цілому, після ТМТ було показано кращу якість життя в порівнянні з РЦ, що пов'язано із значним впливом РЦ та типу відведення сечі на якість життя пацієнта [47]. Таким чином, основними факторами, що визначають стан пацієнта після операції, є ускладнення, пов'язані зі способом відведення сечі [34].

На відміну від РЦ, проведення ПЦ може забезпечити адекватний контроль МІРСМ в окремих випадках і забезпечує задовільний післяопераційний стан і якість життя в цілому [64].

На сьогодні доступні результати обмеженої кількості рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють кінцеві точки якості життя між різними методами лікування – РЦ та ПЦ з ТМТ [126]. Дослідження SPARE (Селективне збереження сечового міхура проти РЦ), в якому порівнювались результати призначення НАПХТ з подальшою РЦ або ПЦ, не змогли набрати достатню кількість пацієнтів - вподобання клініцистів і пацієнтів щодо лікування вплинули на рандомізацію з розподілом лікування [107].

Jasen A.E. et al. [111] після ТМТ відмічають вірогідно вищі показники рівня якості життя упродовж 6 років від початку лікування порівняно з РЦ.

1.6. Ускладнення при різних видах деривації сечі у пацієнтів з МІРСМ

Проблема деривації сечі займає одне з провідних місць в реконструктивній урології [11], історично, вперше уретеросігмостомія була проведена в 1898 р., розвиток методик кишкової деривації сечі продовжується станом і на сьогодні [74]. Частота ускладнень після подібних операцій відносно висока і становить 10–22 % [10]. Зниження якості життя після кишковикового відведення сечі представляє не тільки медичну а й важливу соціальну проблему [14, 18, 50, 92, 95, 143].

Ідеальним неорезервуаром є система низького тиску ємкістю приблизно 500 мл з повним утриманням, самостійним контролем сечовипускання та мінімальним поглинанням [228]. За типом відведення сечі резервуари розділяють

на неконтинентні та континентні. Неконтинентні шкірні відведення – уретеростомії та кишкові стоми; континентні відведення можуть бути шкірними, з катетеризованим уроприймачем, або ортотопічними (кишковий сечовий резервуар). Сечові резервуари можуть бути створені відкритим доступом або мінімально інвазивним (повністю внутрішньокорпоральним) способом [144, 228].

Найпоширенішими ранніми хірургічними ускладненнями при формуванням ортотопічного резервуару є післяопераційна непрохідність, інфекції сечовивідних шляхів та підтікання сечі з резервуара. З пізніх ускладнень відмічають ниркову недостатність, метаболічні порушення, інфекції, сечокам'яну хворобу, стриктури сечоводів та анастомозів та специфічні ускладнення пов'язані з типом операції – парастомальні грижі, нориці та ін. Кількість ускладнень не залежить від типу операційного доступу, в цілому, на сьогодні існує потреба стандартизувати звіти про ускладнення [82, 228].

Відносно консервативного лікування сечових нориць після формування неоцистів з клубової кишки – для окремих пацієнтів успішним альтернативним лікуванням може бути використання системи негативного тиску всередині кондуїту (intra-conduit negative pressure system – NPS) на протязі 7–11 днів [252].

Відносно якості життя після ПЦ слід зазначити, що після органозберігаючого лікування такі поширені ускладнення РЦ як еректильна дисфункція та нетримання сечі практично не відмічаються, проте процес лікування після ПЦ може бути більш довготривалим, ніж після РЦ [123].

Уретерогідронефроз вважают незалежним фактором безрецидивного виживання як у хворих після цистектомії, так і після парціальної цистектомії РСМ. Хворі з уретерогідронефрозом, мають більш високий ризик екстравезикальної стадії хвороби, нерідко з розповсюдженням на тазові лімфовузли. Таким хворим показано хіміопроменеве лікування, що дає позитивний ефект у 50 % випадків. Комбінація гемцитабіну з цисплатином (GC) ефективна і не погіршує ниркову недостатність. Однак при наявності хронічної ниркової недостатності можна використовувати комбінацію гемцитабіну з карбоплатином. На нашу думку,

уретерогідронефроз не повинен розглядатись як протипоказання до виконання парціальної цистектомії у хворих на РСМ.

Серед інших факторів, які розглядають як можливі причини відмови від органозберігаючих втручань, є мультифокальність пухлини і присутність карциноми in situ (CIS), що підвищує ризик локального рецидиву. На сьогодні відсутні рандомізовані дослідження відносно виявлення CIS за межами пухлини у хворих на МІРСМ і доцільності ад'ювантної ХТ після парціальної цистектомії [35].

Уротеліальний рак може виникати в дивертикулі сечового міхура. Такі пухлини мають деякі особливості, які включають труднощі діагностики у випадку вузької шийки дивертикула. Відсутність м'язового шару в стінці дивертикула ускладнюють визначення патологічної стадії хвороби, але хворі з інтрадивертикулярним РСМ вважаються кандидатами для органозберігаючої тактики лікування.

Ретельна візуалізація слизової сечового міхура гнучким цистоскопом є ефективним способом виявлення рецидивів після органозберігаючих хірургічних втручань з ад'ювантною хіміо- або променевою терапією [46].

У 15–20 % хворих на РСМ спостерігають одно- чи двобічний гідронефроз, що знижує канцер-специфічну і загальну виживаність хворих. Деякі дослідники розглядають гідронефроз як відносне протипоказання до хіміопроменевої терапії [157].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1. Клінічний матеріал та дизайн дослідження

Результати роботи грунтуються на опрацюванні даних 267 хворих на МІРСМ, які були проліковані у Київському міському клінічному онкологічному центрі, який є базою ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» протягом 2008–2017 років, інформація з первинної документації в подальшому вносилась в електронну таблицю Excel.

Діагноз встановлювали за результатами УЗД, КТ або МРТ, даних гістологічного заключення.

Проаналізовано результати наступних комбінацій органозберігаючого лікування МІРСМ: парціальна цистектомія з променевою терапією, парціальна цистектомія з ад'ювантною поліхіміотерапією, ТУР з ад'ювантною поліхіміотерапією, ТУР з ад'ювантною хіміопроменевою терапією, парціальна цистектомія зі стандартною та розширеною білатеральною лімфаденектомією.

Відбір пацієнтів для органозберігаючого лікування при МІРСМ проводився за наступними критеріями: розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, відсутність метастазів (по КТ і/або МРТ), локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії. В якості показань до радикальної цистектомії слугували наступні критерії: локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення органозберігаючого лікування.

Радикальну цистектомію проводили стандартно під ендотрахеальним наркозом – з видаленням сечового міхура, простати та сім'яних міхурців у чоловіків та матки, фаллопієвих труб, яєчників та передньої стінки піхви у жінок; деривація сечі проводилась з формуванням неорезервуара за методикою Double U (n = 60) або за допомогою уретерокутанеостомії (n = 3). При проведенні

стандартної тазової білатеральної лімфаденектомії видаляли обтураторні та здухвинні лімфовузли з обох сторін.

В якості контрольної групи використано дані 63 пацієнтів з МІРСМ після радикальної цистектомії з ЛВІ+ , в подальшому, з цієї бази данних залежно від завдань для порівняння в кожній з дослідних груп сформовано
відповідні групи контролю: з них в групі А враховані дані 31 пацієнта з клінічною стадією T2a-T2bN0M0, в групі В – 36 пацієнтів з клінічною стадією T2a-T3bN0M0 та в групі С – 63 хворих з T2a-T3bN0M0. Відбір пацієнтів в групи контролю для кожного дослідження здійснювався відповідно до завдань за категоріями TNM в дослідних групах.

Робота включає аналіз результатів 4 ретроспективних досліджень:

1 (група А): аналіз результатів лікування та оцінка якості життя, сексуального здоров'я та нетримання сечі (за анкетами EORTC, QLQ-30, EORTC SHQ-C22, ICIQ-UI) у хворих на локалізований МІРСМ з клінічною стадією T2a-T2bN0M0 (дослідні підгрупи – 72, контрольна підгрупа – 31);

2 (група В): порівняння онкологічних результатів у хворих на локалізований та місцево поширений МІРСМ з клінічною стадією T2a-T3bN0M0 (дослідні підгрупи – 38, контрольна підгрупа – 36);

3 (група С): оцінка онкологічних результатів у хворих на МІРСМ з наявністю лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ+) (дослідні підгрупи – 46, контрольна підгрупа – 63);

4 (група D): оцінка онкологічних результатів в залежності від об'єму ТЛАЕ у хворих на локалізований та місцево поширений МІРСМ з клінічною стадією T2a-T3bN1-3M0 (дослідні підгрупи – 48 хворих),

Дизайн дослідження схематично наведено на рисунках 2.1–2.4.

Дослідження групи А. Оцінка результатів органозберігаючого лікування пацієнтів з локалізованим МІРСМ та якості життя в групах парціальної цистектомії з ад'ювантною променевою терапією та ад'ювантною хіміотерапією в порівнянні з радикальною цистектомією (див. рис. 2.1).

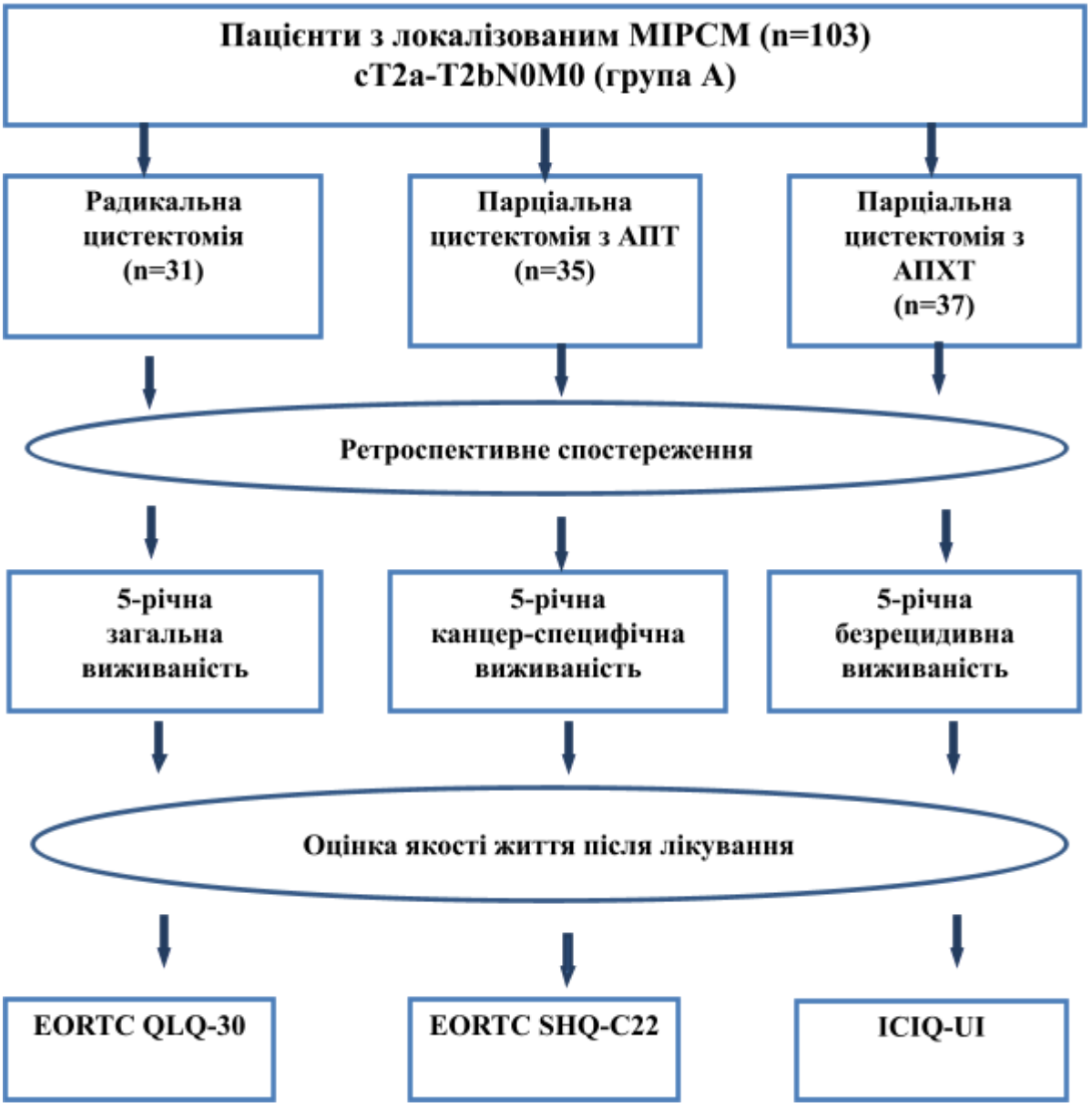


Рис. 2.1. Дизайн дослідження групи А

Критерії включення в дослідні підгрупи (А2 та А3): розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2-G3, наявність ЛВІ, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a-2bN0M0, статус по шкалі ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, вік пацієнтів старше 45 років.

Критерії виключення в дослідні підгрупи (А2 та А3): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність проведення органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхура, двобічний уретерогідронефроз, наявність CIS, розмір пухлини більше 6 см), вік до 45 років, наявність метастатичного ураження, статус по шкалі ECOG більше 1, наявність цукрового діабету у стані декомпенсації, хронічної хвороби нирок у стадії III–IV–V, серцевої недостатності у стадії IIA–IIБ та III, анемії середнього та важкого ступеню.

Після урахування всіх критеріїв включення та виключення в дослідні групи було внесено 72 пацієнтів, з них 35 після парціальної цистектомії з ад'ювантною променевою терапією (СВД від 60 Гр, при разовій дозі 1,8–2,0 Гр на лінійному прискорювачі «Oncor impression plus») та 37 пацієнтів після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією (за схемою GemCis, 70 мг/м^2 цисплатину – в 1 день, 1000 мг/м^2 гемцитабіну – в 1,8 та 15 днів, цикли повторювали кожний 21 день).

В контрольну групу увійшов 31 пацієнт після радикальної цистектомії. У всіх 103 пацієнтів була проведена оцінка 5-річної загальної, канцер специфічної, безрецидивної виживаності та якості життя відповідно до опитувальників EORTC QLQ-30, EORTC SHQ-C22 та ICIQ-UI.

Дослідження групи В. Порівняння онкологічних результатів при проведенні органозберігаючого лікування в об'ємі ТУР з ад'ювантною поліхміотерапією та ТУР з ад'ювантною хіміопромененевою терапією в порівннянні з радикальною цистектомією у хворих на локалізований МІРСМ з клінічною стадією *Т2а-Т3bN0M0 (n = 74) (див. рис. 2.2).*

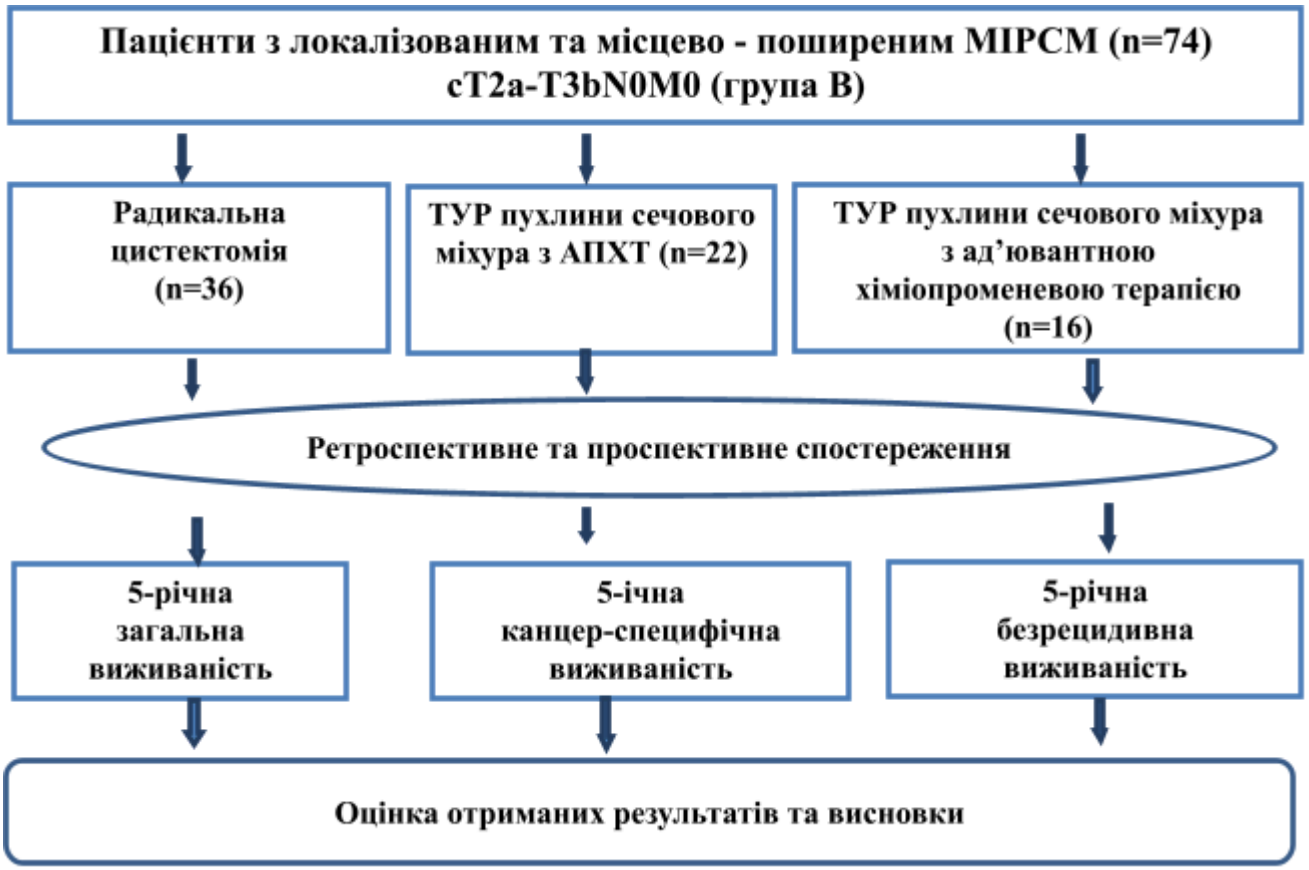


Рис. 2.2. Дизайн дослідження групи В

Критерії включення в дослідні підгрупи (В2 та В3): розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2-G3, наявність ЛВІ, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія Т2а-3bN0M0, статус по шкалі ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, вік пацієнтів старше 45 років.

Критерії виключення в дослідні підгрупи (B2 та B3): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність проведення органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхура, двобічний уретерогідронефроз, наявність CIS, розмір пухлини більше 6 см), протипокази до проведення хіміопроменевого лікування), вік до 45 років, наявність метастатичного ураження, статус по шкалі ECOG більше 1, наявність цукрового діабету у стані декомпенсації, хронічної хвороби нирок у стадії III–IV–V, серцевої недостатності у стадії IIA–IIБ та III, анемії середнього та важкого ступеню.

Дослідні підгрупи (B2 та B3) склали 22 (підгрупа B2) пацієнти після ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміотерапією (від 2 до 6 курсів за схемою цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день; цикли повторювали кожен 21 день) та 16 (підгрупа B3) пацієнтів після ТУР пухлини сечового міхура ад'ювантною хіміопроменевою терапією (цисплатин 35мг/м² 4–6 курсів щотижнево в поєднанні зі стандартною променевою терапією в режимі СОД 60 Гр протягом 6 тижнів), група контролю – 36 пацієнтів після радикальної цистектомії.

Дослідження групи С. Оцінка онкологічних результатів у хворих із локалізованим та місцево поширеним МІРСМ з наявністю лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ+) при проведенні органозберігаючого лікування в об'ємі парціальної цистектомії з ТЛАЕ та ад'юванттою поліхіміотерапією в порівнянні з радикальною цистектомією у хворих на локалізований МІРСМ з клінічною стадією *T2a-T3bN0M0 (n = 109) (див. рис. 2.3).*

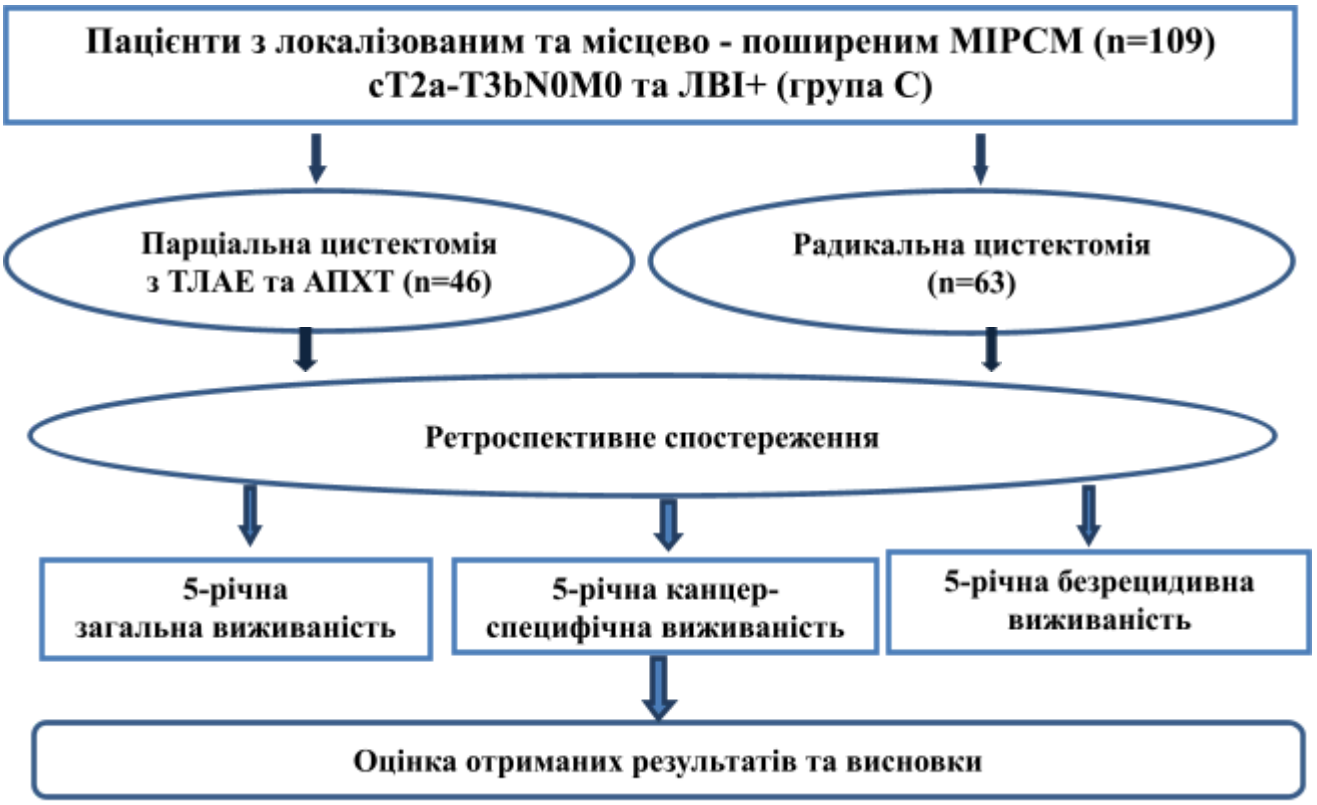


Рис. 2.3. Дизайн дослідження групи С

Критерії включення в дослідну підгрупу (С1): наявність ЛВІ, розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2-G3, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a–3bN0M0, статус по шкалі ECOG 0–1, локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, вік пацієнтів старше 45 років.

Критерії виключення в дослідну підгрупу (С1): ступені диференціювання первинної пухлини G1, недоцільність проведення органозберігаючого лікування (локалізація пухлини в шийці сечового міхура, двобічний уретерогідронефроз,

наявність CIS, розмір пухлини більше 6 см), протипокази до проведення хіміо-променевого лікування), вік до 45 років, наявність метастатичного ураження, статус по шкалі ECOG більше 1, наявність цукрового діабету у стані декомпенсації, хронічної хвороби нирок у стадії III–IV–V, серцевої недостатності у стадії IIA–IIБ та III, анемії середнього та важкого ступеню.

Ретроспективно досліджено онкологічні результати лікування 109 пацієнтів, з них дослідна група склала 46 пацієнтів після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією (за схемою GemCis, 70 мг/м^2 цисплатину – в 1 день, 1000 мг/м^2 гемцитабіну – в 1, 8 та 15 днів, цикли повторювали кожний 21 день), 63 пацієнти увійшли в контрольну групу після радикальної цистектомії.

Дослідження групи D – порівняння онкологічних результатів органозберігаючого лікування в об'ємі парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією в залежності від об'єму проведення ТЛАЕ у хворих на локалізований та місцево поширений МІРСМ з клінічною стадією *T2a-T3bN1-3M0 (n = 48) (див. рис. 2.4).*

Рис. 2.4. Дизайн дослідження групи D

Критерії включення в дослідні підгрупи (D1 та D2): розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, ступені диференціювання первинної пухлини G2-G3, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, клінічна стадія T2a–3bN1–3M0, статус по шкалі ECOG 0–1, технічна можливість виконання резекції сечового міхура в межах не змінених тканин (локалізація пухлини на бокових стінках сечового міхура), відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, вік пацієнтів старше 45 років.

Критерії виключення в дослідних підгрупах D1 та D2 були: розмір пухлини ≥ 6 см, наявність carcinoma in situ в здоровій частині сечового міхура, наявність метастазів у лімфатичних вузлах вище біфуркації аорти, наявність інвазії пухлини в черевну порожнину, наявність цукрового діабету у стані декомпенсації, хронічної хвороби нирок у стадії III–IV–V, серцевої недостатності у стадії IIA–IIБ та III, анемії середнього та важкого ступеню.

В дослідження було ретроспективно набрано 48 пацієнтів, які були росподілені на 2 підгрупи: D1 – 29 пацієнтів після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією та стандартною тазовою лімфаденектомією та D2 – 19 пацієнтів після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією та розширеною тазовою лімфаденектомією. Вивчали ефективність застосування розширеної тазової лімфаденектомії та її впливу на безрецидивну виживаність. Розширену ТЛАЕ проводили при інтраопераційній верифікації наявности метастазів під час стандартної ТЛАЕ. Стандартна ТЛАЕ передбачала видалення зовнішніх, внутрішніх клубових та обтураторних лімфатичних вузлів. При розширеній ТЛАЕ проводилось видалення зовнішніх, внутрішніх клубових, загальних клубових, обтураторних та пресакральних лімфатичних вузлів.

Застосовували стандартну парціальну цистектомію біполярним електроножем, видаляли пухлину з висіченням по периферії біля 0,8-1,0 см в межах здорових тканин сечового міхура.

2.2. Методи хірургічного лікування

В лікуванні використано наступнні хірургічні втручання - радикальна цистектомія, парціальна цистектомія, ТУР пухлини сечового міхура, білатеральна тазова лімфаденектомія (за стандартною або розширеною методикою). Для деривації сечі використовували ілеоцистонеопластику, уретерокутанеостомію.

Радикальну цистектомію з ілеоцистонеопластикою (або уретерокутанеостомією) проводили під ендотрахіальним наркозом з нижньо-серединної лапаратомії. Втручання починали з білатеральної тазової лімфаденектомії з експрес патогістологічним дослідженням видалених лімфовузлів. Видаляли сечовий міхур з паравезікальною клітковиною та простатою (у жінок з маткою та додатками) з максимальним збереженням парієтального листа очеревенини. Сечоводи відсекались на рівні інтрамурального відділу з інтубацією сечовидним катетером 8 або 6 Fr, уретру пересікали нижче сім'яного горбка. Після радикальної цистектомії для формування ілеального артефіціального резервуару виділяли кишковий сегмент довжиною 45 см, відступивши проксимально 50см від ілеоцекального кута.

Цілісність кишки відновлювали анастомозом кінець в кінець. З виділеного сегменту здвухвинної кишки після детубуляризації по протибрижковому краю формували іліальний артифіціальний сечовий міхур за методикою Double U. Анастомози між кишковим резервуаром та уретрою накладали вузловими вікриловими швами 2-0, та між сечоводами та неорезервуаром - кінец в бік вузловими вікриловими швами 4-0. Після закриття дефекту передньої стінки резервуару, перевірки герметичності, операцію завершували перитонізацією, дренуванням та санацією черевної порожнини та малого тазу з ушиванням післяопераційної рани. При виконанні уретерокутанеостомій дистальні кінці сечоводів виводили на шкіру від лінію розрізу черевної рани на 5-6см та фіксували до шкіри вузловивми швами.

Парціальну цистектомію з білатеральною тазовою лімфаденектомією проводили під ендотрахіальним наркозом, з нижньо-серединного позаочеревинного доступу до передньоїх стінки сечового міхура розміром до 10 см. Між двома

тримачами вскривалась передньо-задня стінка сечового міхура. Утворення разом з паравезікальною жировою клітковиною резецировалось в межах здорових тканин, відступивши від краю пухлини на 2 см. Края резекції коагулювались монополярним або біполярним електроножем. Дефект стніки сечового міхура ушивалось непреривним вікриловим 2-0 швом.

Тазова білатеральна лімфаденектомія проводилась стандартно (з видаленням зовнішніх, внутрішніх клубових та обтураторних лімфатичних вузлів) та за розширеною методикою (з видаленням зовнішніх, внутрішніх та загальних клубових лімфовузлів, також видаляли обтураторні та пресакральні лімфатичні вузли). При лімфаденктомії використовували LigaSure.

Трансуретральну (ТУР) біопсія пухлини сечового міхура виконували під внутрішньовенним наркозом шляхом введення ендоскопа Fr 26 через сечовипускальний канал, використовували розчин «Туросол». Монополярним електроножем видаляли ділянку новоутворення з коагуляцією кровоносні судин. Слизову оболонку додатково коагулювали на відстані 1 см від зони резекції. Операція завершувалась встановленням уретрального катетера, видалені фрагменти в окремих контейнерах відправляли на патоморфологічну дослідження.

ТУР пухлини сечового міхура виконували біполярним резектоскопом «OLYMPUS» в межах здорових тканин (до м’язевого шару або до паравезікальною клітковиною) за методикою позрізової резекції від верхівки пухлини до основи. Слизову оболонку додатково коагулювали на відстані 1 см від зони резекції. Операцію завершували вилученням із сечового міхура резектоскопа та встановленням уретрального катетера Фолея F20. Кожен з видалених фрагментів відправлявся морфологу в окремих контейнерах.

2.3. Характеристика пацієнтів по групах

Дані групи А складаються із ретроспективного аналізу даних 103 пацієнтів, за TNM-класифікацією розподіл пацієнтів групи наступний: T2a – 72 (70,0 %), T2b – 31 (30,0 %).

У всіх випадках морфологічно підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання, розподіл за ступенем диференціювання пухлини наступний: з помірним ступенем (G2) – 54 (52,4 %), низьким (G3) – 49 (47,6 %).

При оцінці онкологічних результатів дотримувались рекомендацій Європейської асоціації урологів для пацієнтів із МІРСМ після органозберігаючого комплексного лікування.

Співвідношення чоловіків і жінок становило 5:2. Середній вік пацієнтів всієї групи – 72 роки (від 45 до 80 років). Загальний стан перед втручанням оцінювали за шкалою ECOG: 0 балів – 83 (81,9 %), 1 бал – 20 (18,1 %) хворих. Розміри пухлинного ураження були від 15 до 60 мм (в середньому – 36,0 ± 12,5 мм).

У подальшому пацієнтам проводили цистоскопію та цитологію сечі через 3 місяці після ПЦ, кожні 3 місяці до 2 років, потім кожні 6 місяців до 5 років, а в подальшому – щорічно, дотримуючись вказівок ЄАУ щодо МІРСМ з високим ризиком рецидивів та прогресування хвороби.

В якості контрольної групи приведено матеріали 31 (30,1 %) хворого після радикальної цистектомії та ілеоцистонеопластики (*підгрупа* А1).

Парціальна цистектомія з ад'ювантною променевою терапією (СВД від 45 до 70 Гр, при разовій дозі 1,8–2,0 Гр) виконана у 35 (37,0 %) пацієнта (*підгрупа* А2).

У 37 (35,9 %) хворих (підгрупа А3) провели парціальну цистектомію з ад'ювантною хіміотерапією за схемою GemCis (70 мг/м^2 цисплатину – в 1 день, 1000 мг/м^2 гемцитабіну – в 1, 8 та 15 днів, цикли повторювали кожний 21 день (*підгрупа* А3).

Вивчення якості життя пацієнтів проводили за допомогою 3 опитувальників:

1. сучасна версія опитувальника Європейської організації і лікування раку EORTC QLQ-30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer);
2. EORTC SHQ-C22, який було нещодавно розроблено Європейською організацією лікування раку для оцінки сексуального здоров'я хворих на рак;
3. ICIQ-UI – це опитувальник для оцінки частоти, тяжкості та впливу на якість життя нетримання сечі у чоловіків та жінок.

В групі А1 середній вік хворих становив 62 роки, у А2 – 63 роки, у А3 – 58 років. За локалізацію у групі А1 70 % пухлин розташовувались на правій або лівій бокових стінках, у решти 30 % – по задній або передній стінках сечового міхура. У підгрупах А2 та А3 75 % пухлин знаходились на правій, задній або передній стінках, 25 % – на лівій боковій стінці сечового міхура. Серед супутніх захворювань переважали серцево-судинні захворювання: у групі А1 – 54 %, у А2 – 56 % і у А3 – 55 %.

Група В включала ретроспективне дослідження 74 хворих на МІРСМ. Залежно від методу лікування, пацієнтів поділено на підгрупи: В1 – 36 (48,6 %) пацієнтів після РЦ з ілеоцистонеопластикою (n = 34) або уретерокутанеостомією (n = 2), В2 – 22 (29,7 %) пацієнтів після ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміотерапією GC (від 2 до 6 курсів цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день), у групу В3 – 16 (21,6 %) пацієнтів після ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміопроменевою терапією (цисплатин 35мг/м² 6 курсів щотижнево в поєднанні зі стандартною променевою терапією в режимі разова осередкова доза (РОД) 2 Гр та сумарна осередкова доза (СОД) 60 Гр протягом 6 тижнів на лінійному прискорювачі «Oncor impression plus».

В групі В1 середній вік хворих становив 67 років, у В2 – 72 роки, у групі В3 – 74 роки. Жінок та чоловіків було 6 та 68 відповідно.

Згідно з TNM-класифікації розподіл пацієнтів наступний: в групі В1 – T2a-T2b – 15 (41,6 %), T3a-T3b – 21 (58,4 %), В2 – T2a-T2b – 14 (63,6 %), T3a-T3b – 8 (36,4 %), у групі В3 – T2a-T2b – 5 (31,2 %), T3a-T3b – 11 (68,8 %).

Розміри первинної пухлини у групі В1 становили 5 см – у 24 (66,0 %) та до 8 см – у 12 (34,0 %) хворих, у групі В2 – до 3 см – у 14 (63,6 %) та до 6 см – у 8 (36,4 %), у групі В3 – до 3 см – у 7 (43,7 %) та до 6 см – у 9 (56,3 %). У всіх пацієнтів морфологічно підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись: у групі В1 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2) – 13 (36,1 %), низьким (G3) – 23 (63,9 %) хворих, у групі В2 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2)

– 8 (36,4 %), низьким (G3) – 14 (63,6 %) хворих, у групі B3 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2) – 4 (25,0 %), низьким (G3) – 12 (75,0 %) хворих.

З метою вивчення прогностичного значення лімфоваскулярної інвазії проведено ретроспективне дослідження результатів лікування 109 хворих на МІРСМ (ЛВІ+), що склали групу С. В процесі дослідження післяопераційних гістологічних препаратів було додатково визначено наявність лімфоваскулярної інвазії. Згідно з TNM-класифікації розподіл пацієнтів у підгрупі С1 був наступним: T2a-T2b – 37 (58,7 %), T3a-T3b – 27 (41,3 %), у підгрупі С2 – T2a-T2b – 28 (60,9 %), T3a-T3b – 18 (39,1 %). Розміри первинної пухлини становили від 3 до 6 см – у 73 (67,0 %) та від 6 до 7 см – у 36 (33,0 %) хворих. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись наступним чином : помірним (G2) – 65 (59,6 %), низьким (G3) – 44 (40,4 %) хворих. За методом лікування пацієнти були розподілені на 2 підгрупи: С1 – 46 (42,4 %) після парціальної цистектомії з тазовою лімфаденектомією та ад'ювантною хіміотерапією (від 2 до 6-ти курсів GC) та С2 – 63 (57,6 %) хворих після радикальної цистектомії.

Розподіл за віком: до 70 р. – 48 (в С1 – 20 – 43,5 %, в групі С2 – 28 – 44,4 %), більше 70 р. – 61 (в С1 – 26 – 56,5 %, в групі С2 – 35 (56,8 %). Розподіл за статтю : чоловіків 86 (з них в С1 – 37 та в С2 – 49) та жінок – 23 (з них в С1 – 9 та в С2 – 14).

Розподіл зо TNM: T2a-T2b – 37 (58,7 %), T3a-T3b – 27 (41,3 %), у підгрупі С2 – T2a-T2b – 28 (60,9 %), T3a-T3b – 18 (39,1 %); розподіл за розміром пухлини: 3–6 см – (С1 – 31 – 67,4 %, С2 – 42 – 66,7 %), 6–8 см – 36 (в С1 –15 – 32,6 %, С2 – 21 – 33,3 %), за ступенем диференціювання – G2 – 65 (С1 – 28 – 60,9 %, С2 – 35 – 55,6 %), G3 – в С1 – 18 (39,1 %) та в С2 – 26 (44,4 %). Середній вік хворих групи С становив 65,8 (+12,2) років, медіана по віку – 69 років.

З метою вивчення доцільності проведення білатеральної тазової лімфаденектомії за розширеною або стандартною методикою проведено ретроспективний аналіз даних лікування 48 пацієнтів (група D). Стандартна ТЛАЕ передбачала видалення зовнішніх, внутрішніх клубових та обтураторних лімфатичних вузлів. При розширеній тазовій лімфаденектомії проводили видалення

зовнішніх, внутрішніх клубових, загальних клубових, обтураторних та пресакральних лімфатичних вузлів. Вік хворих був від 38 до 74 років (середній – 62 роки), пацієнтів з віддаленими метастазами в дослідження не включали. Медіана терміну спостереження складала 29 міс. (12–42 міс.).

Розподіл за TNM та методами лікування: парціальна цистектомія виконана у 27 хворих - при стадії T2a-b, у 21 – при T3a-b.

Наявність інтраопераційних змін лімфовузлів, що було встановлено за результатами експрес-дослідження інтраопераційно, слугувала показанням для розширеної ТЛАЕ. Лімфатичні вузли і жирову тканину із різних анатомічних зон розміщували в різні контейнери. Враховували кількість макроскопічно змінених лімфовузлів. У 8 (16,6 %) пацієнтів до операції за даними КТ була встановлена наявність метастазів.

У 66,67 ± 13,33 хворих групи D пухлини були діагностовані на бокових стінках та дні сечового міхура – 33,33 ± 13,34. Однобічний помірний уретерогідронефроз до операції діагностували у 12 (25,00 ± 12,25) пацієнтів. Застосовували стандартну парціальну цистектомію біполярним електроножем, видаляли пухлину з висіченням по периферії біля 0,8–1,0 см в межах здорових тканин сечового міхура.

Залежно від об’єму проведеної лімфаденектомії (стандартної або розширеної) групу D було поділено на 2 підгрупи:

В групу D1 увійшли 29 (61,70 ± 13,19) пацієнтів, яким була проведена парціальна цистектомія з стандартною тазовою лімфаденектомією та ад’ювантною хіміотерапією GC (2–6 курсів цисплатина 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день).

У групу D2 увійшли 19 (38,30 ± 13,90) пацієнтів після парціальної цистектомії з розширеною ТЛАЕ та ад’ювантної хіміотерапією (від 2-х до 6-ти курсів за схемою цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день.

2.4. Методи дослідження та статистичне опрацювання

Всім пацієнтам з МІРСМ до початку лікування було проведено стандартні загальноклінічні обстеження, а також спеціальні урологічні методи обстеження.

Загальноклінічне обстеження полягало у детальному вивченні скарг пацієнта, анамнезу захворювання, оцінці локального та загального статутсу.

Пацієнтам ретроспективного дослідження було виконано наступні лабораторні аналізи:

загальний аналіз сечі, дане дослідження виконувалося за допомогою мікроскопу «Leica», за допомогою якого лаборант виявляв кількість еритроцитів та лейкоцитів в сечі; pH сечі встановювали за допомогою індикаторних смужок або розчину бром тимолового синього; для виявлення кольору та прозорості сечі її порівнювали з пробіркою, яка містить таку ж саму кількість дистильованої води; білок та щільність сечі встановлювали за допомогою спектрофотометра «Dirui H – 100»;

загальний аналіз крові був виконаний за допомогою кількісного автоматичного гематологічного аналізатору «ABX Micros 60», який виявляв 16 параметрів крові: лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, гематокрит, середній об’єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, ширина розподілу еритроцитів, тромбоцити, середній об’єм тромбоцитів, абсолютна кількість лімфоцитів, абсолютна кількість моноцитів/клітин середнього розміру, абсолютна кількість гранулоцитів/нейтрофілів, відносна кількість лімфоцитів (%), відносна кількість моноцитів/клітин середнього розміру, відносна кількість гранулоцитів/нейтрофілів;

показники біохімічного аналізу крові включали в себе – загальний білок, креатенін, сечовину, глюкозу, холестирин, білірубін (загальний, прямий), тригліцериди, АлТ, АсТ, лужну фосфотазу, амілазу, амілазу панкреатичну, кальцій, калій. Дане дослідження виконувалося на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Pictus 700 та Genrui GE300»;

коагулограма включала в себе показники протромбінового часу та протромбінового індексу, активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ) оприділявся на коагулометрі за допомогою реагента «Systex CA – 600 series».

Комп'ютерну томографію (КТ) проводили на 16- та 64-зрізовому спіральних томографах Siemens Somatom go.Top, в положенні на спині, руки заведені за голову. Для побудови якісних мультипланарних реконструкцій товщина зрізів становила 1,0–1,5 мм, з перекриттям 30 %, з використанням стандартних протоколів, постпроцесінгом та виконанням реконструкцій (MPR, CR) та волюметричного рендерінгу/3D моделюванням на робочих станціях (Siemens Syngo.via). КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням проводили з розрахунку 1 мл/кг йодвмістними препаратами (Йогексол) із застосуванням автоматичного інжектора у артеріальній та венозній фазах.

МРТ виконували на томографі з високою напруженістю магнітного поля 1,5 Т Siemens Magnetom Sempra 1,5 Т. Протокол МРТ включав наступні послідовності: T2WI в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах, T1WI в аксіальній площині, T2WI fet set аксіальній та фронтальній площинах, DWI ISD (b-1000), T1WI fet set в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах з використовували динамічне контрастування.

УЗД виконували на ультразвукових системах експертного класу GE Versana Premier з використанням конвексного датчика з частотою 3,7 МГц (C5–2) та внутрішньопорожнинного датчика з частотою 7,5 МГц (C8–4V). Для виконання трансабдомінальних досліджень обов'язковим було достатнє наповнення сечового міхура (об'єм сечового міхура не менше 250 мл).

Променеву терапію проводили в режимі фракціонування РОД 2 Гр та СОД 60 Гр на лінійному прискорювачі «Oncor impression plus»).

ТУР біопсія первинної пухлини проведена у 229 пацієнтів з метою верифікації діагнозу монополярним резектоскопом (Karl Storz, Німеччина), 26 Fr (тубус 27050 sl, 26040 oc(27050sl,26040oc)) та максимальний ТУР – у 38 пацієнтів біполярним електрохірургічним резектоскопом (OLYMPUS, Японія).

Вся інформація з медичної документації пацієнтів вручну вносилася в єдину базу даних, яку було створено на базі програми Microsoft Excel 2019.

Для оцінки виживаності застосований метод Каплана-Мейєра. Метод Каплана-Мейєра – це непараметричний метод, який використовується для оцінки долі живих пацієнтів у виборці спостережуваних пацціентів в будь-який момент часу протягом всього періоду спостережень. Доля живих пацієнтів в кожний обраний момент часу описується функцією виживаності, яка є добутком відношень кількості пацієнтів, що пережили цей момент, до кількості пацієнтів, спостережуваних до цього моменту. Метод є непараметричним, оскільки не спирається на жодні припущення про розподіл спостережуваних даних [168]. В нашому дослідженні на часовому проміжку спостереження за пацієнтами деякі з них вибували з дослідження. Як наслідок, вибірки з даними про виживаність пацієнтів є цензурованими. У зв'язку з цим було зроблено класичне припущення методу Каплана-Мейєра про те, що показники виживаності пацієнтів (цензуровані випадки), що вибули, не відрізняються від показників, що залишилися в дослідженні (не цензуровані випадки), тобто вибуття пацієнтів не впливає на оцінку виживаності.

Для оцінки статистичної значущості різниці між кривими Каплана-Мейєра застосований критерій логарифмічного рангу (лог-ранг тест) з рівнем значущості, що дорівнює 0,05. Нульова гіпотеза про однаковість кривих виживаності Каплана-Мейєра відхилялася, якщо p-значення критерію логарифмічного рангу, застосованого до двох (або більше) кривих виживаності, був меншим, ніж рівень значущості [227]. У протилежному випадку робився висновок, що спостережувані дані не суперечать гіпотезі про однаковість кривих виживаності.

Всі розрахунки були здійснені з допомогою вільного програмного забезпечення. Методи Каплана-Мейєра і логістичної регресії реалізовані за допомогою онлайн-калькулятора Statistica Kingdom на веб-сторінках Kaplan-Meier Survival Analysis (https://www.statskingdom.com/kaplan-meier.html) і Logistic Regression Calculator (https://www.statskingdom.com/420logistic_regression.html).

При аналізі якості життя за анкетуванням – EORTC QLQ-30, SHQ-C22 та ICIQ-UI. Перевірку гіпотези щодо різниці між групами проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса. Порівняння між трьома групами за шкалою EORTC QLQ-30 та ICIQ, обробка та аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів статистичного аналізу програмного забезпечення «STATISTICA for Windows v12.0». Для порівняння ефективності методів лікування використовували U-критерій Манна-Уітні – непараметричний статистичний критерій, який використовується для оцінки відмінності між двома незалежними вибірками за рівнем ознаки. p – рівень статистичної значимості ($p \leq 0{,}01$ – показує наявність вірогідних відмінностей, ймовірність помилки 1 %; $p \leq 0{,}05$ – ймовірність помилки 5 %.

У таблиці оцінки якості життя внесено середню ± стандартну помилку середнього (M ± SE). У таблицях вказано рівень значущості p, $p_{1–2}$ – отримано при порівнянні A1 та A2 групи, $p_{1–3}$ – порівняння A1 та A3, і відповідно $p_{2–3}$ – для A2 та A3 [241]. Також проведена описова статистика Descriptive Statistics, де були указані середнє значення, медіана, мінімальне та максимальне значення, верхній та нижній квантиль, стандартне відхилення та стандартна помилка середнього.

РОЗДІЛ 3
ОГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЛОКАЛІЗОВАНИМ М'ЯЗЕВО-ІНВАЗИВНИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА

В ретроспективний аналіз включено 103 пацієнти (група А) з локалізованим МІРМС в стадіях T2a-2bN0M0 при середній тривалості спостереження 5,7 років: група порівняння – пацієнти після РЦ (підгрупа А1, n = 31), хворі після парціальної цистектомії з АПТ (підгрупа А2, n = 35) та після парціальної цистектомії з АПХТ (підгрупа А3, n = 37).

Критерії включення в дослідну групу (група А): очікувана тривалість життя до 10 років, розмір пухлини ≤ 6 см, відсутність carcinoma in situ в здоровій частині сечового міхура, відсутність двобічного уретерогідронефрозу, відсутність метастазів (по КТ і/або МРТ), локалізація пухлини на бокових стінках, відмова пацієнта від проведення радикальної цистектомії, неможливість проведення РЦ в зв'язку з вираженою коморбідною патологією.

Середній вік пацієнтів 67 (45–80) років, з них чоловіків – 61 (59,2 %), жінок – 42 (40,8 %). Загальний стан хворих за шкалою ECOG: 0 балів – 83 (81,9 %) та 1 бал – 20 (18,0 %) хворих.

Розміри пухлинного ураження були від 15 до 60 мм (в середньому – 36 ± 12,5) мм. Всім хворим проведено ТУР сечового міхура з метою верифікації діагнозу, органозберігаюче комплексне лікування проводили у випадках відмови пацієнта від проведення ЦЕ, високих ризиках проведення ЦЕ з врахуванням комор - бідної патології та віку хворого. За даними кінцевого патоморфологічного дослідження наявність ЛВІ, позитивного краю резекції, ступеня диференціювання пухлини G3, категорії T2b слугували критеріями для проведення ад'ювантної терапії.

У подальшому пацієнтам після ПЦ проводили цистоскопію та цитологічне дослідження сечі через 3 місяці до 2 років спостереження, потім кожні 6 місяців до 5 років, а в подальшому – щорічно.

Післяопераційну якість життя оцінювали за анкетою QLQ-C30 – в цілому, після органозберігаючого лікування відмічено достатньо високий рівень психоемоційного стану, задовільне сечовипускання та збереження еректильної функції, особливо в групі пацієнтів віком до 52 років після ПЦ. Результати оцінки якості життя хворих група А подано і відповідних главах.

Розподіл виживаності в групі А за методами лікування подано в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

3- та 5-річна виживаність хворих групи А залежно від методів лікування

Показник виживаності, %	3-річна виживаність, %			5-річна виживаність, %		
	група хворих					
	А1 (РЦ) n = 31	А2 (ПЦ+ АПТ) n = 35	А3 (ПЦ+ АПХТ) n = 37	А1 (РЦ) n = 31	А2 (ПЦ+ АПТ) n = 35	А3 (ПЦ+ АПХТ) n = 37
Загальна	70,97 ± ± 15,98	65,71 ± ± 15,73	81,08 ± ± 12,62	51,61 ± ± 17,79	54,28 ± ± 16,50	67,56 ± ± 15,08
Канцер-специфічна	77,42 ± ± 15,41	68,58 ± ± 15,38	75,67 ± ± 13,82	54,83 ± ± 17,52	54,28 ± ± 16,50	64,86 ± ± 15,39
Безрецидивна	67,74 ± ± 16,46	45,71 ± ± 16,51	48,64 ± ± 16,10	61,29 ± ± 17,15*	37,14 ± ± 16,01*	37,83 ± ± 16,62*

Примітка. * – статистично вірогідна різниця результатів ($p_{1-2} = 0,025$ та $p_{2-3} = 0,0269$ відповідно). Пацієнти після РЦ з ІЦНП (контрольна група А1, n = 31). Пацієнти після парціальної цистектомії з АПТ (підгрупа А2, n = 35). Пацієнти після парціальної цистектомії з АПХТ (підгрупа А3, n = 37).

Для обчислення статистичної значущості відмінностей показників виживаності в групах обчислено довірчі інтервали для різниці між частотами. Вірогідної різниці при порівнянні 5-річної БРВ за даними різниці довірчих

інтервалів між показниками підгруп радикальної цистектомії (А1) порівняно з органозберігаючим комплексним лікуванням (А2 та А3) не встановлено.

Врахуваючи відносно невелику кількість спостережень в підрупах А1, А2 та А3 проведено додатково перевірку гіпотези щодо наявності вірогідної різниці показників 5-річної БРВ виживаності між групами за двобічним Z-критеріям. (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Двовибірковий односторонній Z-тест

А1-А2

Sample 1	**Sample 2**	**Difference**	
Sample proportion	0,6129	0,3714	0,2415
95 % CI (asymptotic)	0,469–0,7568	0,2371–0,5057	0,0388– 0,4442
z-value	2		
P-value	**0,025**		
Interpretation	**Statistically significant**, reject null hypothesis that sample proportions are equal		
n by pi	n * pi >5, test ok		

А1-А3

Sample 1	**Sample 2**	**Difference**	
Sample proportion	0,6129	0,3783	0,2346
95 % CI (asymptotic)	0,469–0,7568	0,2472–0,5094	0,0344–0,4348
z-value	1,9		
P-value	**0,0269**		
Interpretation	**Statistically significant**, reject null hypothesis that sample proportions are equal		
n by pi	n * pi >5, test ok		

Встановлено, що показники 5 річної БРВ вірогідно відрізняються між підгрупами А1vsА2 та А1vsА3 (p = 0,025 та p = 0,0269 відповідно).

Прогресування захворювання було пов'язане з місцевим рецидивом або розвитком віддалених метастазів.

У групі А1 - радикальної цистектомії – у 14 (45,1 %) хворих було тільки спостереження, у 4 (11,9 %) пацієнтів виник локальний рецидив, віддалені метастази виявлені у 8 (25,8 %) хворих, а комбінація місцевих рецидивів та віддалених метастазів – у 5 (16,3 %) пацієнтів. Тактика лікування при прогресуванні після радикальної цистектомії передбачала використання системної паліативної поліхіміотерапії і/або променевої терапії.

Із 35 хворих групи А2, яким провели парціальну цистектомію з ад'ювантною променевою терапією, у 21 (60 %) в подальшому була тактика тільки спостереження. 10 (28,6 %) хворим, у яких виявили неінвазивний локальний рецидив, провели ТУР сечового міхура та внутрішньоміхурову хіміотерапію (мітоміцин С 40 мг) або системну хіміотерапію. У 4 (11,4 %) пацієнтів виявлений м'язево-інвазивний локальний рецидив, з них у 3 (8,6 %) виконали рятувальну цистектомію, один хворий — відмовився від подальшого лікування. Віддалені метастази не спостерігали.

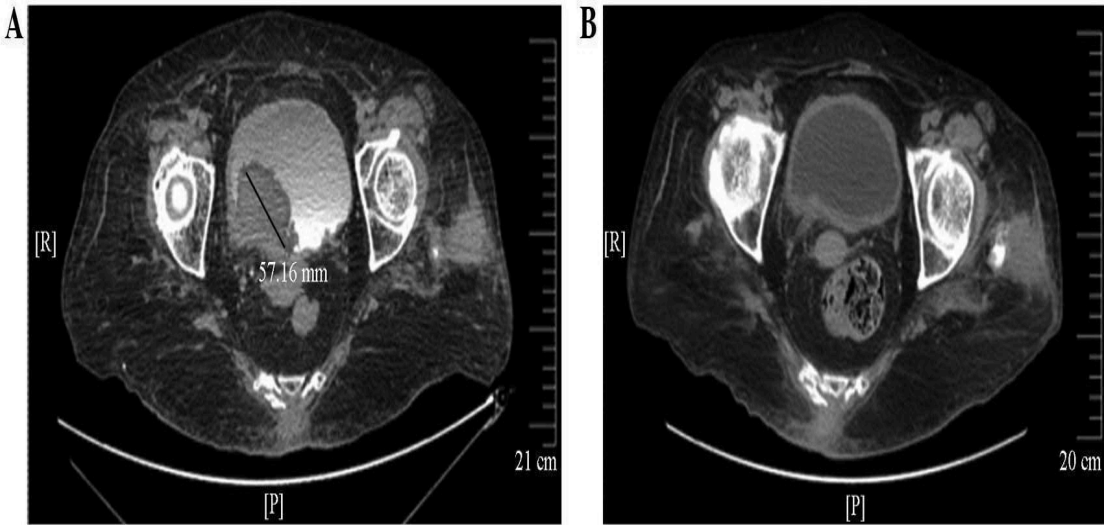
У групі А3 – після парціальної цистектомії з ад'ювантною поліхіміотерапією – у 19 (51,3 %) не було виявлено рецидивів і всі вони живуть зі збереженням сечового міхура. У 6 (16,2 %) хворих виявлено поверхневий локальний рецидив, яким проводили тільки ТУР сечового міхура. У 5 (13,51 %) хворих був виявлений рецидив м'язево-інвазивного раку, цим хворим виконана рятувальна цистектомія з ад'ювантною полі- хіміотерапією. У 7 хворих виявлені метастази в регіонарні та віддалені лімфовузли. Всі вони отримували хіміопроменеве лікування.

У групі А2-А3 з комбінованим лікуванням хворі мають сечовий міхур з нормальною функціональністю органа при відсутності відтермінованої токсичності після хіміотерапії.

Пацієнт, 58р, з діагнозом – Са сечового міхура ст.II T2bN0M0, кл. гр. 2, Інвазивний уротеліальна карцинома сечового міхура G3, супутні захворювання – ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба Іст, серцева недостатність 1 ступеню. За даними комп'ютерної томографії утворення розташовувалось на лівій боковій

стінці сечового міхура розмірами 43*25мм. Пацієнту було виконано оперативне втручання - парціальна цистектомія з білатеральною тазовою лімфаденектомією. Після операції через 3 тижні пацієнт отримав ад'ювантну поліхміотерапію за схемою GC – 2 курси (цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день; 2-й курс ПХТ повторили через 21 день.

На рисунку 3.1 зображено дані контрольного МСКТ хворого через 31 міс. після комплексного органозберігаючого лікування - ємкість та видільна функція сечового міхура збережена. Даних щодо прогресування захворювання на момент контрольного обстеження не виявлено.



A B

Рис. 3.1. Порівняльне КТ-дослідження: А – до парціальної цистектомії; В – після парціальної цистектомії

Застосування ад'ювантної хіміопроменевої терапії сприяє підвищенню загальної та канцер-специфічної виживаності. Результати лікування групи хворих А2–А3, які перенесли органозберігаюче комплексне лікування у порівнянні з пацієнтами після радикальної цистектомії показало, що у першому випадку частота ускладнень була меншою та якість життя вищою [201]. Досвід свідчить, що органозберігаюче комплексне лікування МІРСМ може забезпечити адекватний контроль над захворюванням і дозволяє досягнути довготривалого збереження

сечового міхура, забезпечуючи задовільний соматичний стан та високу якість життя.

Таким чином встановлено, що перевагами органозберігаючих втручань при МІРСМ (парціальна цистектомія в комбінації з ад‘ювантною хіміотерапією або променевою терапією) в порівнянні із радикальною цистектомією є збереження задовільних показників якості життя, при співставних онкологічних результатах лікування (5 річна ЗВ, КСВ та БРВ в групах цистектомії, парціальної цистектомії з АПТ та парціальної цистектомії з АПХТ складають 51,61 ± 17,79 %, 54,28 ± 16,50 %, 67,56 ± 15,08 %, та 54,83 ± 17,52 %, 54,28 ± 16,50 %, 64,86 ± 15,39 % та 61,29 ± 17,15 %, 37,14 ± 16,01 % 37,83 ± 16,62 % відповідно). Статистично вірогідна відмінність становлена лище для показників БРВ між групами радикальної цистектомії (А1) та парціальної цистектомії з АПТ (А2) та між групами радикальної цистектомії (А1) та парціальної цистектомії з АПХТ (А3) та (p = 0,05).

Застосування ад’ювантної хіміо і/або променевої терапії впливало на загальну виживаність. Порівняння результатів лікування хворих, які перенесли тільки радикальну цистектомію з ІЦНП з пацієнтами після бімодальної терапії в комбінації з поліхіміотерапією показало, що після комбінованого лікування канцер-специфічна виживаність була на 10 % вища.

Висновки до 3 розділу

Встановлено співставні онкологічні результати в групах (щодо 3- та 5-річної загальної, канцер-специфічної виживаності), але вірогідна різниця встановлена лише при порівнянні 5-річної без рецидивної виживаності між підгрупами радикальної цистектомії (А1) порівняні з підгрупами органозберігаючого комплексного лікування – А2 та А3 (61,29 ± 17,15 % vs 37,14 ± 16,01 % та 361,29 ± 17,15 % vs 37,83 ± 16,62 % p = 0,05).

Результати розділу викладено в наступних публікаціях [3]:

Возіанов СО, Сакало ВС, Гацерелія ЗВ, Мрачковський ВВ, Сакало АВ, Куранов ЮЮ, Кондратенко АВ, Салій ПМ, Левчишин, ЯВ, Навроцький БМ. Парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо-або променевою терапією при м'язево-інвазивному раку сечового міхура. В: Матеріали VIII міжнар. конгресу Спілки онкоурологів України СОУУ–2019. Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2019 квіт. 11–13; Київ. Урологія. 2019;23(1(88)):115–6. ISSN 2307-5279.

РОЗДІЛ 4
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО КОМПЛЕКСНОГО БІ- ТА ТРИМОДАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛОКАЛІЗОВАНИМ ТА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИМ МІРСМ

Тримодальна терапія включає в себе, окрім хірургічного втручання (ТУР, резекції сечового міхура або цистектомії), ще й проведення хіміо- та променевої терапії в різних нео- або ад'ювантному режимі залежно від характеристик пухлини.

Стандартним методом лікування неметастатичного МІРСМ є неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою радикальною цистектомією з двобічною тазовою лімфодисекцією. Неоад'ювантна хіміотерапія при лікуванні МІРСМ збільшує загальну виживаність за рахунок зменшення мікрометастазів.

В процесі ретроспективного вивчення 74 історій хворіб пацієнтів з локалізованим та місцево-поширеним МІРСМ після РЦ з ілеоцистонеопластикою, ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною поліхіміотерапією та ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміопроменевою терапією було досягнуто 5-річну загальну виживаність, що становила 60,1 %, 68,2 % та 75,0 %; канцер-специфічну виживаність – 66,7 %, 72,2 % та 75,0 %; безрецидивну виживаність – 58,3 %, 45,5 % та 56,2 % відповідно ($p>0,05$ по групах) (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Онкологічні результати лікування хворих на МІРСМ

Показник 5-річної виживаності, %	Метод лікування		
	Група В1 Радикальна цистектомія з ІЦНП (n = 36)	Група В2 ТУР + ад'ювантна хіміотерапія (n = 22)	Група В3 ТУР + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16)
Загальна	61,1 p_{1-2} = 0,664 ДІ 23,32–34,14 x^2 = 0,189	68,2 p_{2-3} = 0,702 ДІ 26,47–36,611 x^2 = 0,146	75,0 p_{1-3} = 0,42 ДІ 19,70–39,99 x^2 = 0,649
Канцер-специфічна	66,7 p_{1-2} = 0,702 ДІ 23,83–32,27 x^2 = 0,146	72,2 p_{2-3} = 0,89 ДІ 30,16–32,27 x^2 = 0,0175	75,0 p_{1-3} = 0,62 ДІ 24,08–34,62 x^2 = 0,246
Безрецидивна	58,3 p_{1-2} = 0,510 ДІ 21,64–43,70 x^2 = 0,443	45,5 p_{2-3} = 0,650 ДІ 29,31–46,31 x^2 = 0,206	56,2 p_{1-3} = 0,916 ДІ 30,63–36,36 x^2 = 0,0110

Примітки:

Група В1 – радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластікою (n = 36).

Група В2 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура+ад'ювантна хіміотерапія (n = 22).

Група В3 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16).

В групі В1 (n = 36) за термін спостереження 60 (24–71) міс. загальна виживаність склала 61,1 %, в групі В2 (n = 22) – 68,2 % та в групі В3 (n = 16) – 75,0 %. При порівнянні рівня ЗВ між групами вірогідної різниці при рівні значущості 0,05 не встановлено – 1 vs 2 – p = 0,664 (ДІ 23,32–34,14, $x^2 = 0,189$); 1 vs 3 – p = 0,42 (ДІ 19,70–39,99, $x^2 = 0,649$); 2 vs 3 – p = 0,7027 (ДІ 26,47–36,61, $x^2 = 0,146$).

Показники канцер-специфічної виживаності в групах В1, В2 та В3 групах складають – 66,7 %, 72,7 % та 75,0 % відповідно. При порівнянні рівня КСВ в групах – вірогідної різниці не встановлено: 1 vs 2 p = 0,7020 (ДІ 23,83–32,27,$x^2 = 0,146$); 1 vs 3 p = 0,6203 (ДІ 24,08–34,62, $x^2 = 0,246$) та 2 vs 3 p = 0,8947 (ДІ 30,16–32,27, $x^2 = 0, 0175$).

Безрецидивна виживаність в групі В1 склала 58,3 %, в В2 – 45,5 % та в В3 – 56,2 % відповідно, вірогідної різниці показників БВ при порівнянні між групами не встановлено: 1vs2 p = 0,5107 (ДІ 21,64–43,70, $x^2 = 0,433$), 1vs3 p = 0,9165 (ДІ 30,63–36,36, $x^2 = 0,0110$) та 2 vs 3p = 0,6503 (ДІ 29,31–46,31, $x^2 = 0,206$).

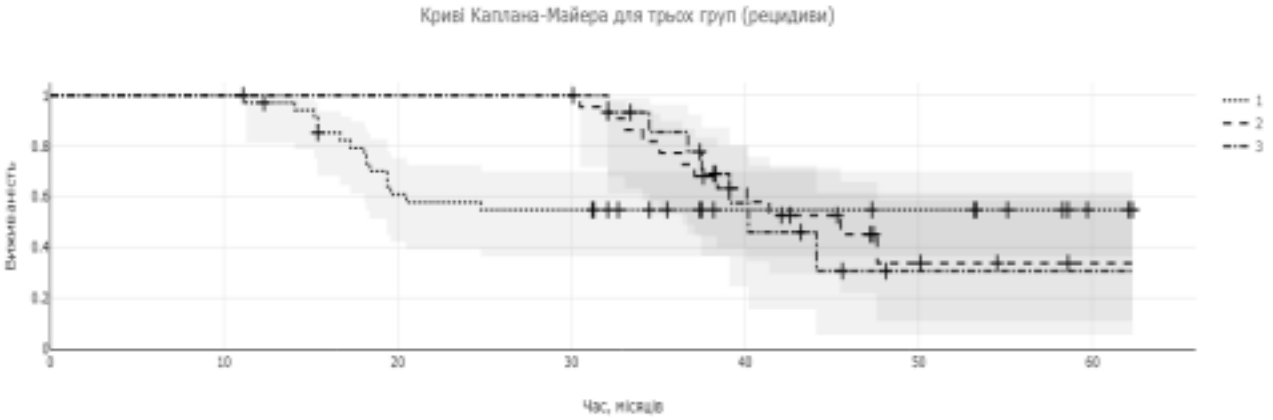
В результаті проведеного органозберігаючого тримодального лікування 5-річна загальна виживаність була співставною з радикальною цистектомією – 75 % пацієнтів після органозберігаючого лікування досягли повної відповіді після терапії.

Таким чином, отримані дані свідчать, що за означений термін спостереження, онкологічні результати лікування в трьох групах вірогідно не різняться та можливо стверджувати, що використання тримодальної терапії МІРСМ у відібраних пацієнтів виправдано.

В якості подій для побудови графіків Каплана-Мейєра розглядали термін від операції до появи рецидиву, а також термін від операції до смерті від основного захворювання або інших причин. Порівняння кривих проводили по критерію log-rank. Проведений мультифакторний аналіз онкологічних результатів залежно від методів лікування.

При порівнянні терміну до діагностування рецидивів за кривими Каплана-Мейєра для усіх груп хворих за лог-ранк критерієм вірогідної різниці між

групами не встановлено для поєднаної вибірки цензурованих та нецензурованих випадків (log-rank критерій = 0,731). У хворих після радикальної цистектомії рецидиви виникали дещо раніше порівняно з пацієнтами В2 та В3 групи (див. рис. 4.1).



Примітки:

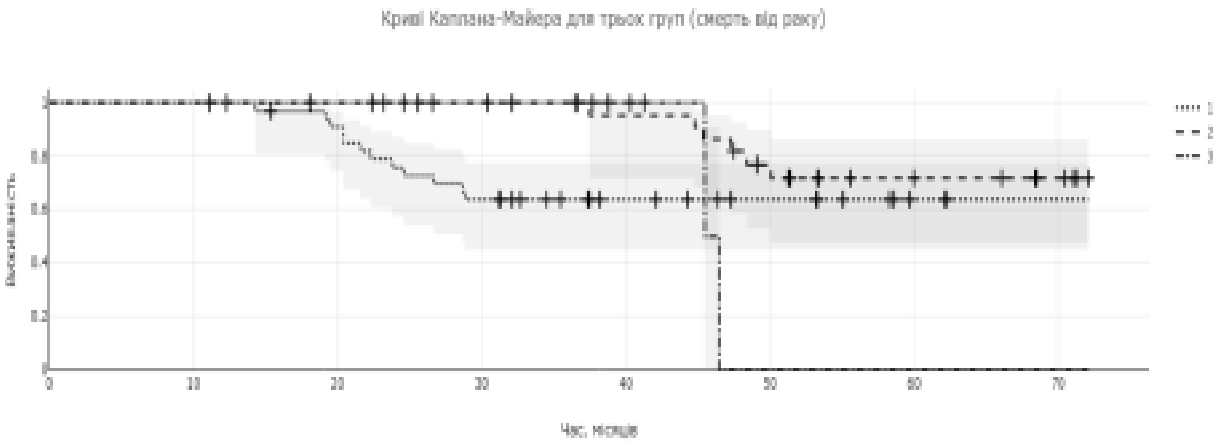
1 – група В1 – Радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластикою (n = 36).

2 – група В2 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміотерапія (n = 22).

3 – група В3 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16).

Рис. 4.1. Термін виникнення рецидивів у 3-х групах спостереження (В1, В2, В3)

При порівнянні канцер-специфічної виживаності для поєднаної вибірки за кривими Каплана-Мейєра для усіх груп хворих за лог-ранк критерієм вірогідної різниці між групами не встановлено (log-rank критерій = 0,157) (див. рис. 4.2). Однак термін настання події – рецидиву, прогресування, смерті – від основного захворювання є коротшим у пацієнтів після радикальної цистектомії.



Примітки:

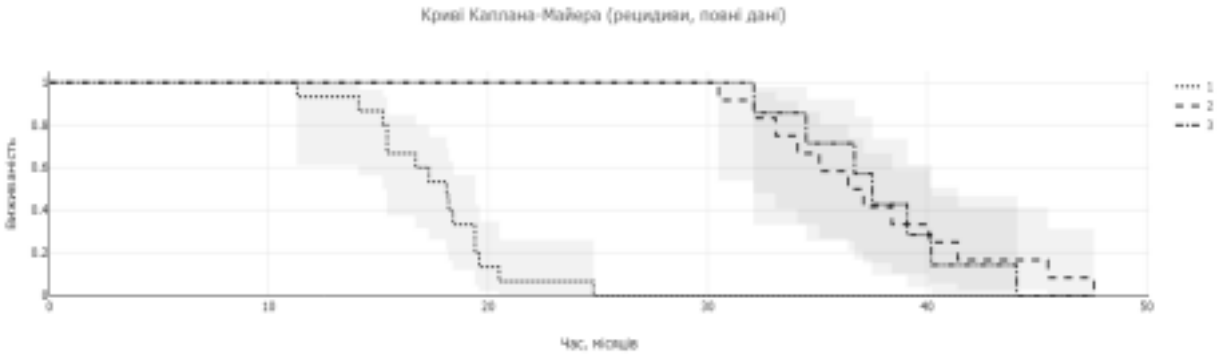
1 – група В1 – Радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластикою (n = 36).

2 – група В2 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміотерапія (n = 22).

3 – група В3 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16).

Рис. 4.2. Канцер-специфічна виживаність для поєднаної вибірки у 3-х групах спостереження (В1, В2, В3)

Додатково проведено аналіз виживаності пацієнтів за повними даними – за виключенням цензурованих спостережень – тобто Каплан-Майер побудовано за подіями, які настали (див. рис. 4.3–4.4).



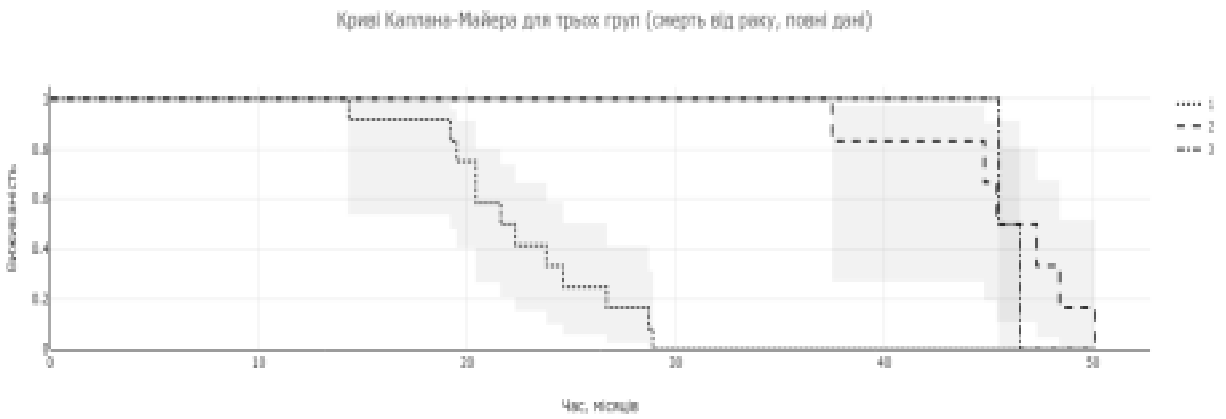
Примітки:

1 – група В1 – Радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластикою (n = 36).

2 – група В2 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміотерапія (n = 22).

3 – група В3 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16).

Рис. 4.3. Частота рецидивів у хворих 3-х груп дослідження (В1, В2, В3)



Примітки:

1 – група В1 – радикальна цистектомія з ілеоцистонеоплатикою (n = 36)

2 – група В2 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміотерапія (n = 22)

3 – група В3 – трансуретральна резекція пухлини сечового міхура + ад'ювантна хіміопроменева терапія (n = 16)

Рис. 4.4. Канцер-специфічна виживаність у 3-х груп хворих з локалізованим та місцево-поширеним МІРСМ (В1, В2, В3)

Між кривими Каплан-Мейєра для групи В1 та групи В2 і В3 спостерігаються різниця, що наближається до вірогідного значення. Вірогідної різниці між групами В2 та В3 не спостерігається (p = 0,14).

Після завершення органозберігаючого лікування (ТУР з адювантною хіміотерапією або ТУР з радіосенсибілізуючою променевою терапією) було проведено ендоскопічну оцінку з проведенням ре-біопсії сечового міхура та цитологічне дослідження сечі. Локорегінальний рецидив захворювання після цистектомії виник у 3 (8,3 %), віддалені метастази виникали у 12 (33,3 %) хворих. З них 10 (66,7 %) хворих отримали паліативну хіміотерапію. У 7-ми хворих з групи В2 та 5-ти пацієнтів з групи В3 виявили місцевий поверхневий рецидив захворювання. Цим хворим проведено повторний ТУР сечового міхура з внутрішньоміхуровою хіміо- або імунотерапією. У 7-ми пацієнтів після комбінованого лікування було виявлено м'язево-інвазивний рецидив, у зв'язку з чим вони перенесли рятувальну цистектомію. 5-річна загальна виживаність у групі хворих рятувальної цистектомії становила 51 %.

Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді в групі В1 діагностовані у 19 (52,8 %) хворих, серед них спостерігали гострий пієлонефрит 9 (25 %), динамічну кишкову непрохідність 2 (5,5 %), загострення хронічної ниркової недостатності 3 (8,3 %), неспроможність міхурово-уретрального анастомозу 1 (2,7 %), лімфорея 8 (22,2 %). В групі В2 найбільш частими ускладненнями були панцитопенія, яка спостерігалась у 8 (36,33 %) пацієнтів. У групі В3 найбільш розповсюдженими ускладненнями були цистити, ентерити - 10 (62,5 %) хворих. У всіх випадках проводили консервативне лікування.

Висновок до 4 розділу

1. Показнини загальної, канцер-специфічної та безрецидивної виживаності після бі- та тримодальної органозберігаючої терапії при локалізованому та місцево-поширеному МІРСМ з клінічною стадією T2a-b-T3a-bN0M0 є співставними у порівнянні з радикальною цистектомією.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях [192]:

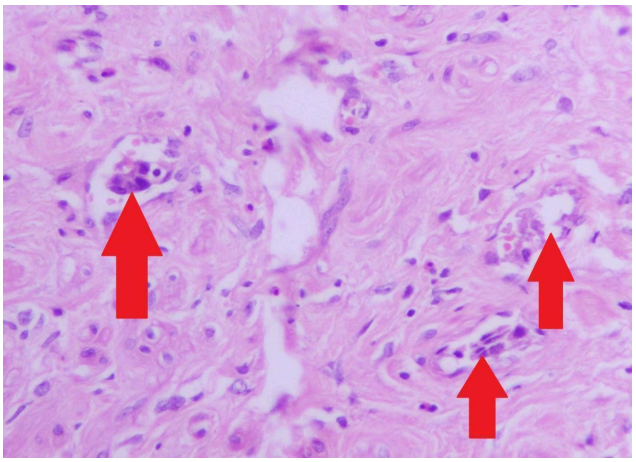
Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Complex organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022. V. 30, № 1. 21–30. https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.21-30.

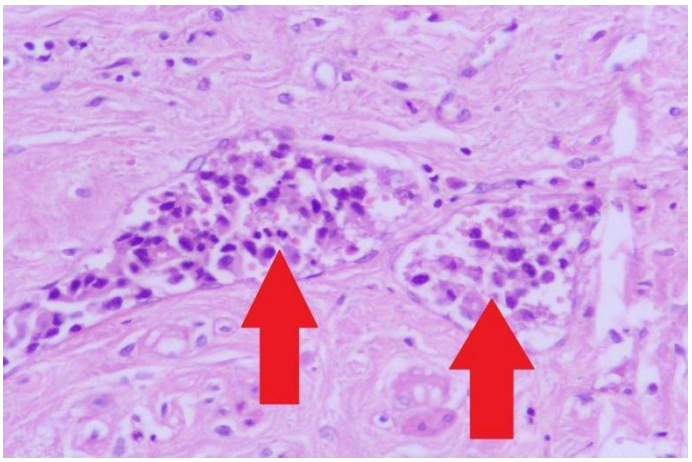
РОЗДІЛ 5
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛІМФОВАСКУЛЯРНОЇ ІНВАЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІРСМ

Наявність лімфоваскулярної інвазії (ЛВ) у препаратах після хірургічного лікування також асоціюється з несприятливим прогнозом. У зв'язку з тим що РЦ асоціюється з високою частотою ускладнень та має негативний вплив на якість життя, у відібраних пацієнтів пропонується парціальна цистектомія. Задовільні онкологічні результати при збереженні високої якості життя у окремих пацієнтів є остаточною метою ПЦ при МІРСМ. Тим не менш, дані щодо ПЦ залишаються обмеженими, а прогностичні фактори, що впливають на рецидив і виживання, не були належним чином ідентифіковані та оцінені у цих відібраних пацієнтів. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації урологів пухлини високого ступеня диференціювання Та, пухлини більше 3 см, мультифокальний ріст пухлини, карцинома in situ (CIS), відсутність ефективності Уро-БЦЖ терапії будь-який варіант анамнезу, ураження простатичного відділу уретри, а також ЛВ є факторами високого ризику прогресування хвороби [149, 157]. Однак інші рекомендації, наприклад, Європейської асоціації урологів, не визначають ЛВ як фактор високого ризику [244]. Метою дослідження було визначити вплив ЛВ на онкологічні результати у хворих на МІРСМ при органозберігаючому лікуванні.

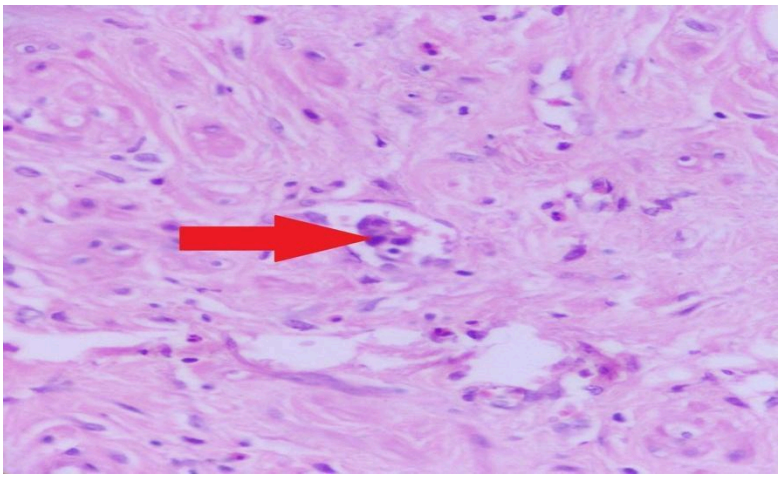
5.1. Результати аналізу лікування пацієнтів з локалізованим МІРСМ та наявністю ЛВІ

Проведено ретроспективне дослідження 109 хворих на МІРСМ з наявністю лімфоваскулярної інвазії, що проходили органозберігаюче комплексне лікування в КНП КМКОЦ, з 2008 р. по 2018 р. В процесі дослідження післяопераційних гістологічних препаратів було додатково визначено наявність лімфоваскулярної інвазії (див. рис. 5.1).





A B



C

Рис. 5.1. Виявлення лімфоваскулярної інвазії при MIPCM (гематоксилін-еозин, 400X):

A – стрілкою позначені ділянки з судинами, в яких є лімфоваскулярна інвазія;

B – стрілкою позначено пухлинний ембол в просвіті судини;

C – стрілкою позначені ділянки з судинами, в яких є лімфоваскулярна інвазія.

Згідно з TNM-класифікації розподіл пацієнтів був наступним: T2a-T2b – 62 (56,8 %), T3a-T3b – 47 (43,2 %). Розміри первинної пухлини становили від 3 до 6 см – у 73 (67 %) та від 6 до 7 см – у 36 (33 %) хворих. У всіх пацієнтів морфологічно було підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись: помірним (G2) – 65 (59,6 %), низьким (G3) – 44 (40,4 %) хворих (див. табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Характеристика хворих з МІРСМ з ЛВІ (n = 109, ЛВ +) після парціальної цистектомії з білатеральною тазовою лімфаденектомією та ад'ювантної хіміотерапії n = 46 (42,4 %) та хворих після радикальної цистектомії n = 63 (57,6 %)

Показник	Група хворих	
	С1, n = 46 (42,4 %)	С2, n = 63 (57,6 %)
Вік, років		
менше 70, n = 48	20 (43,5)	28 (44,4)
більше 70, n = 61	26 (56,5)	35 (56,8)
Стать		
чоловіки, n = 86	37 (80,4)	49 (77,8)
Жінки, n = 23	9 (9,6)	14 (22,2)
Стадія		
T2a-b, n = 62	26 (56,5)	36 (57,2)
T3a-b, n = 47	20 (43,5)	27 (42,8)
Розмір пухлини, см		
3–6, n = 73	31 (67,4)	42 (66,7)
6–7, n = 36	15 (32,6)	21 (33,3)
Ступінь диференціювання		
G2, n = 65	28 (60,9)	37 (58,7)
G3, n = 44	18 (39,1)	26 (41,3)

Примітка:

С1, n = 46 (42,4 %) – після парціальної цистектомії з білатеральною тазовою лімфаденектомією та ад'ювантної хіміотерапії.

С2, n = 63 (57,6 %) – після радикальної цистектомії.

Пацієнти з наявністю ЛВ, залежно від методу лікування було поділено на 2 групи. В групу С1 увійшли 46 (42,4 %) пацієнтів, яким проведена ПЦ з тазовою лімфаденектомією та адювантною хіміотерапією (до 6-ти курсів за схемою

цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день). У групу С2 увійшли 63 (57,6 %) пацієнти після РЦ з ілеоцистонеоплатикою або уретерокутанеостомією. Середній вік хворих становив 65,80 ± 12,20 років, медіана по віку – 69 років. Жінок та чоловіків було 23 та 86. Серед пацієнтів групи С1 8 пацієнтів відмовились від проведення більше 2-х курсів АПХТ. 18 пацієнтів групи С1 не отримували більше 2-х курсів АПХТ у зв'язку з побічними ефектами 3–4 ступеня, такими як панцитопенія, анемія, гостра та хронічна ниркова недостатність, тошнота/рвота.

Після остаточного патогістологічного обстеження не було зареєстровано жодного позитивного краю резекції, а також жоден пацієнт не страждав від недостатньої ємності сечового міхура. При середній тривалості спостереження 53,0 місяці (діапазон 9–120), у пацієнтів з наявністю ЛВ 5-річна загальна виживаність після парціальної цистектомії з тазовою лімфаденектомією та ад'ювантної хіміотерапії становила 56,52 ± 4,33 %, після радикальної цистектомії з ілеоцистонеоплатикою або уретерокутанеостомією – 53,97 ± 12,31 %. Канцер-специфічна виживаність становила – 58,60 ± 14,22 % vs 55,56 ± 12,27 %, безрецидивна виживаність – 60,87 ± 14,10 % vs 58,73 ± 12,16 % відповідно. При порівнянні ЗВ, КСВ та БРВ між групами вірогідної різниці при рівні значущості 0,05 не встановлено (p = 0,15; p = 0,54; p = 0,73 відповідно) (див. табл. 5.2).

Таблиця 5.2

5-річні онкологічні результати залежно від методів лікування

Дослідна група	Виживаність, %		
	загальна	канцер-специфічна	безрецидивна
ПЦ з ТЛАЕ та 2 курси АПХТ, n = 46 *ЛВІ +, група С1*	56,52 ± 4,33	58,60 ± 14,22	60,87 ± 14,10
Радикальна цистектомія з ІЦНП або УКС n = 63 *ЛВІ +, група С2*	53,97 ± 12,31	55,56 ± 12,27	58,73 ± 12,16
Значення p між групами	p = 0,15	p = 0,54	p = 0,79

Примітка:

С1 – ПЦ – парціальна цистектомія з білатеральною ТЛАЕ + від 2 до 6 курсів АПХТ.

С2 – радикальна цистектомія з ІЦНП або УКС (уретерокутанеостомією).

Для загальної, канцерспецифічної та безрецидивної виживаності довірчі інтервали для різниці між частотами складают [-0.1634, 0.2144; -0.1575, 0.2183 та -0.1648, 0.2076], статистично значущої різниці немає (p = 0,05).

Безрецидивна виживаність в групі С1 становила 60,87 ± 14,10 %, в групі С2 –58,73 ± 12,16 %, вірогідної різниці показників при порівнянні між групами не встановлено (1 vs 2, p = 0,79).

При порівнянні показників ЗВ, КСВ, БРВ між підгрупами С1 та С2 вірогідної різниці не встановлено(p = 0,1523, p = 0,54 та p = 0,79 відповідно)

При порівнянні загальної виживаності за Каплан-Майєром вірогідної різниці між групами не встановлено (log-rank критерій = 0,102) (див. рис. 5.2).

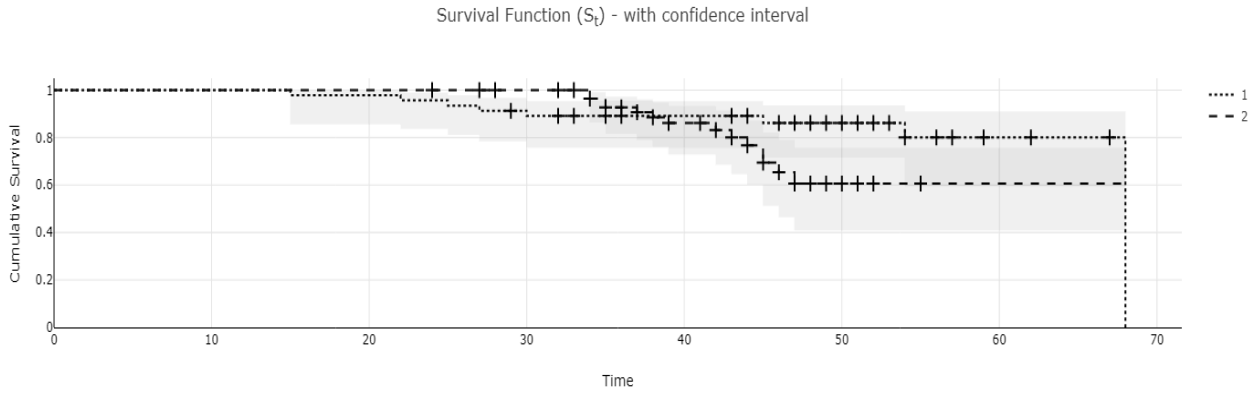


Рис. 5.2. Загальна виживаність в групах: С1 – парціальна цистектомія з ХТ (1), С2 – радикальна цистектомія (2)

Не встановлено також значущої різниці між групами для вірогідності появи рецидиву залежно від типу лікування (log-rank = 0,694) (див. рис. 5.3).

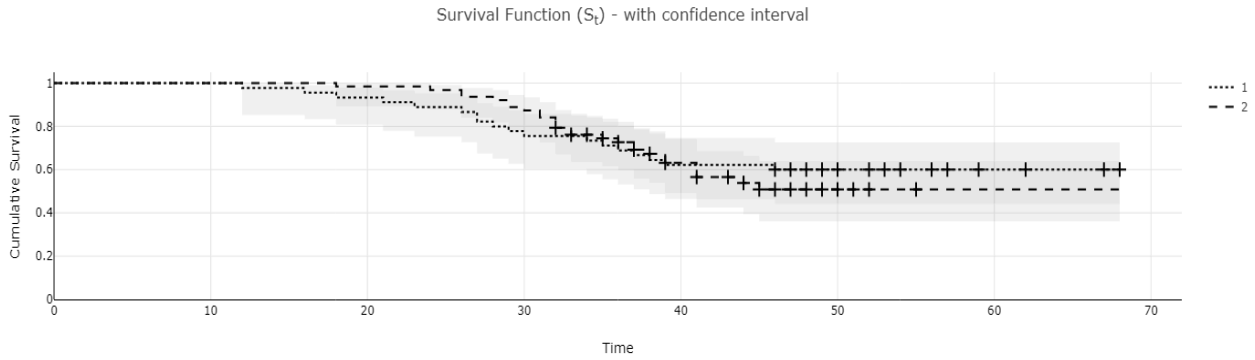


Рис. 5.3. Вірогідність прогресування в дослідних групах: С1 – парціальна цистектомія з ХТ(1), С2 – радикальна цистектомія (2)

При порівнянні вірогідності настання кінцевої точки дослідження – смерті від прогресування залежно від методу лікування – суттєвої різниці не встановлено (log-rank = 0,2572).

Додатково проведено аналіз за Каплан-Майером для загальної виживаності та вірогідності рецидиву в групах залежно від патоморфологічного критерію **T2 і T3** – вірогідної різниці не виявлено (log-rank = 0, 218 та 0,785 на відповідно) (див. рис. 5.4–5.5).

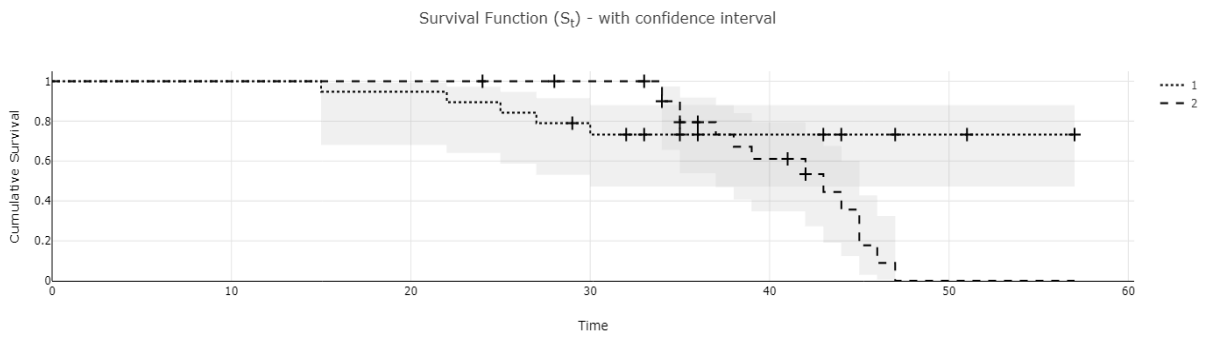


Рис. 5.4. Загальна виживаність в групах залежно від категорії T2-T3 пухлини: C1 – парціальна цистектомія з ХТ(1), C2 – радикальна цистектомія (2)

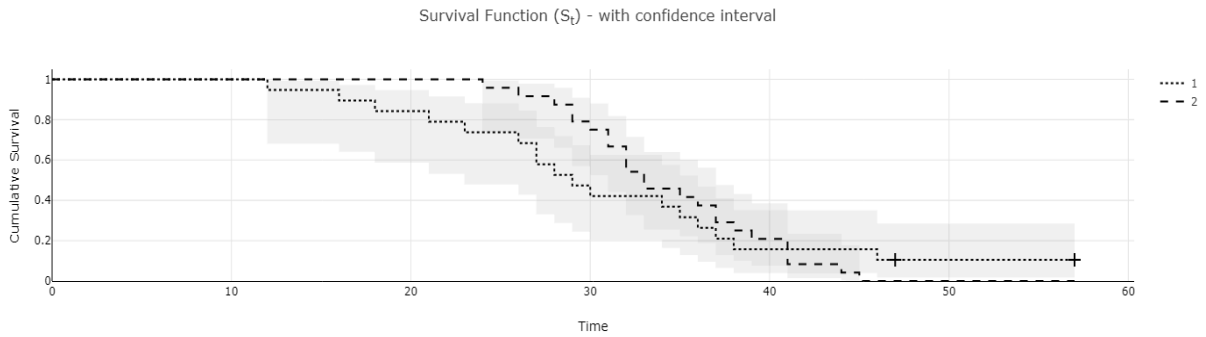


Рис. 5.5. Вірогідності рецидиву в групах залежно від критерію **T:** C1 - парціальна цистектомія з ХТ (1), С 2 – радикальна цистектомія (2)

Аналізуючи загальну виживаність та вірогідність рецидиву в групах залежно від категорії **G2-G3** первинної пухлини також не встановлено статистичної різниці (log-rank = 0,073 та 0,556 відповідно) (див. рис. 5.6–5.7).

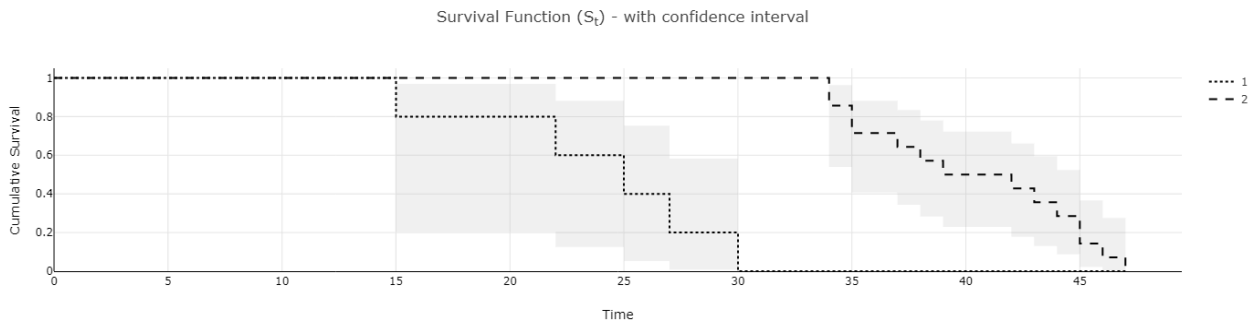


Рис. 5.6. ЗВ в дослідних групах залежно від категорії **G** первинної пухлини – значення p для критерію log-rank наближується до вірогідного значення: С1 – парціальна цистектомія з ХТ (1); С2 – радикальна цистектомія (2)

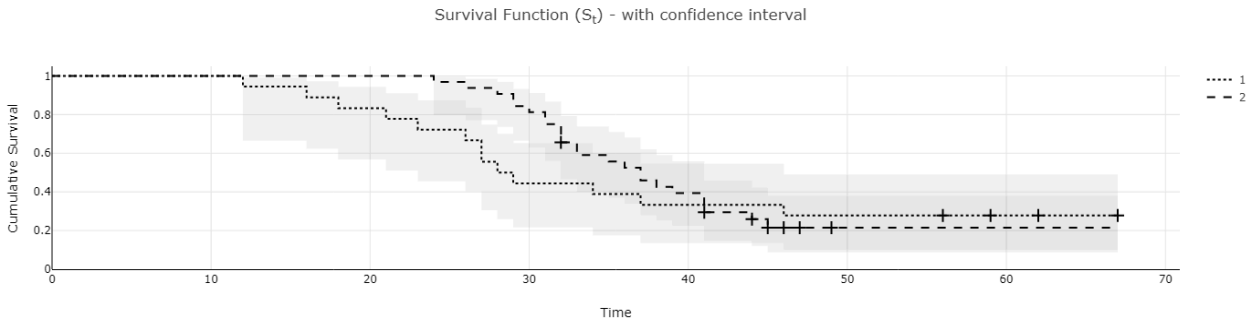


Рис. 5.7. Вірогідність рецидиву в групах залежно від категорії **G** первинної пухлини: С1 – парціальна цистектомія з ХТ (1); С2 – радикальна цистектомія (2)

Приблизно у 50 % пацієнтів зі стадією вище Т2 та/або ЛВІ, розвиваються метастази протягом 5 років і до 15 % мають місцеве рецидивуюче захворювання. Передбачається, що ці пацієнти вже мають лімфогенні та гематогенні мікрометастази на момент операції [90, 145, 186]. 12 пацієнтам, у яких виникав локальний рецидив в сечовому міхурі у вигляді поверхневої екзофітної пухлини, проводили трансуретральну резекцію пухлини з внутрішньоміхуровою імунотерапією. У 4 пацієнтів при локальних рецидивах з інвазією в м'язевий шар отримували рятувальну цистектомію, у 6 хворих при віддалених метастазах або метастазах в регіонарні лімфовузли проводили системну хіміопроменеву терапію, середній час до настання смерті становив 6 міс. ЛВІ була виявлена у 25 випадках,

і була більш поширеною у пацієнтів з вищою патологічною стадією (19 % pT2 проти 38 % pT3). ПЦ у відібраних хворих з МІРСМ є методом лікування, який дозволяє досягти хорошого онкологічного контролю. Доцільність ПЦ обумовлена можливістю видалення первинної пухлини, регіонарних тазових лімфовузлів, збереження задовільного сечовипускання та сексуальної функції. За даними літератури уретерогідронефроз виступає протипоказанням для проведення органозберігаючої терапії, хоча на нашу думку, наявність помірного однобічного гідронефрозу без порушення функції нирок дозволяє застосувати ад'ювантну хіміопроменеву терапію даній групі пацієнтів. В дослідній групі пацієнтів ПЦ з уретероцистонеостомією було виконано у 22 %, проведення УЦНС не пов'язано з погіршенням 5-річної КСВ порівняно з пацієнтами після проведення лише ПЦ (86,9 % проти 82,2 %, p> 0,05)

Висновки до 5 розділу

У хворих з наявністю ЛВІ з локалізованим та місцево-поширеним МІРСМ використання органозберігаючого лікування з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти співставних онкологічних результатів в порівнянні з радикальною цистектомією.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях [193]:

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022;30(2):41–9. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49.

РОЗДІЛ 6
РОЛЬ ТАЗОВОЇ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНИЙ ТА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ М'ЯЗЕВО-ІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ

Тазова лімфаденектомія є обов'язковою складовою як радикальної цистектомії, так і парціальної цистектомії у пацієнтів на МІРСМ. Визначення ролі та об'єму тазової лімфаденектомії у пацієнтів на МІРСМ при органозберігаючому лікуванні з ад'юватною хіміотерапією (по схемі GC від 2 до 6 курсів – цисплатин 70 мг/м^2 в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м^2 в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день) має вирішальне значення для прогнозування результатів терапії та покращення результатів хірургічного лікування.

Одним із важливих факторів, які впливають не тільки на результати лікування, але і на вибір методу лікування при м'язево-інвазивному раку сечового міхура, є наявність або відсутність регіонарних метастазів в лімфовузлах. Тазова лімфаденектомія є обов'язковою складовою частичною як радикальної цистектомії, так і резекції сечового міхура у пацієнтів на МІРСМ [100].

Радикальна цистектомія з тазовою лімфаденектомією є стандартом лікування для пацієнтів із МІРСМ, а також для хворих на неінвазивний рак сечового міхура високого ризику, який є нерезектабельним або не реагує на внутрішньоміхурову терапію. ТЛАЕ є обов'язковою складовою часткою як РЦ, так і резекції сечового міхура у хворих на МІРСМ. ТЛАЕ розглядають не тільки як метод більш точного стадіювання, що має вирішальне значення для визначення доцільності АПХТ і прогнозування результатів терапії, але також як спосіб покращення результатів хірургічного лікування [20, 247]. На теперішній час не існує чітких критеріїв щодо об'єму тазової лімфодисекції та мінімальної кількості видалених лімфатичних вузлів [194]. Незважаючи на відсутність клініко-рентгенологічних ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів у доопераційному періоді у пацієнтів на МІРСМ, вірогідність наявності мікрометастазів сягає 25 % (NCCN 4.2021). Виконання білатеральної тазової лімфаденектомії покращує онкологічні результаті лікування

МІРСМ, дозволає розподіліти пацієнтів за ризиком прогресування, обгрунтовує доцільність ад'ювантної терапії, уточнює стадіювання.

Вік хворих був від 38 до 74 років (середній вік 62 роки). Пацієнтів з віддаленими метастазами в дослідження не включали. Частіше пухлини були на бокових стінках – у 31 з 47 хворих (66,67 ± 13,33 %) та дні сечового міхура у 16 з 48 хворих (33,33 ± 13,34 %). Однобічний помірний уретерогідронефроз до операції діагностували у 12 з 48 (25,00 ± 12,25 %) пацієнтів. Згідно з TNM-класифікації розподіл пацієнтів був наступним: T2a-T2b – 56,25 ± 14,03 %, T3a-T3b – 43,75 ± 14,00 %). Розміри первинної пухлини становили: до 4 см у 62,50 ± 13,70 %, від 4 до 6 см – у 58,33 ± 13,95 % хворих. У всіх пацієнтів морфологічно було підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись: помірним (G2) – 21,83 ± 11,49 %, низьким (G3) – 79,17 ± 11,49 % хворих (див. табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Клінічна характеристика хворих на локалізований та місцево-поширений МІРСМ після ПЦ з АПХТ зі стандартною (D1) та розширеною ТЛАЕ (D2)

Показник (%)	Кількість хворих, %		
	D1 (ПЦ + стандарною ТЛАЕ) n = 29	D2 (ПЦ + розширеною ТЛАЕ) n = 19	Всього пацієнтів n = 48
1	*2*	*3*	*4*
Стать			
Чоловіки	86,21 ± 12,55	88,21 (67,81; 100)	85,42 ± 9,98
Жінки	13,79 ± 12,55	15,79 (0,00; 32,19)	14,58 ± 9,99
Ступінь розповсюдженості пухлини			
T2a–T2b	93,70 ± 6,90	0,00	56,25 ± 14,03
T3a–T3b	6,90 ∈ (0,00; 16,12)	100,00	43,75 ± 14,00
N0	79,31 ± 14,74	42,11 ± 22,20	64,58 ± 13,53
N1	20,69 ± 14,24	10,53 (0,00; 24,33)	16,67 ± 10,54
N2	0,00	31,58 ± 20,90	12,50 ± 9,36
N3	0,00	15,79 (0,00; 32,19)	6,25 (0,00; 13,10)

Продовження таблиці 6.1

1	*2*	*3*	*4*
Гістологічний тип пухлини			
Перехідноклітинний	100,00	94,74 (84,70; 1,00)	97,92 ± 2,08
Плоскоклітинний	0,00	0,00	0,00
Аденокарцинома	0,00	5,26 ± (0,00; 15,30)	2,08 (0,00; 6,12)
Ступінь диференціювання пухлини			
G2	34,48 ± 17,30	0,00	21,83 ± 11,49
G3	65,52 ± 17,30	100,00	79,17 ± 11,49
Розмір пухлини			
< 4 см	86,21 ± 12,55	26,32 ± 19,80	62,50 ± 13,70
4–6 см	13,79 ± 12,55	73,68 ± 19,80	58,33 ± 13,95

Стандартна ТЛАЕ була виконана 29 (61,70 ± 13,19 %), розширена ТЛАЕ – 19 (38,30 ± 13,90 %) пацієнтам. Наявність інтраопераційних змін лімфовузлів (встановлювали по результатам експрес – дослідження інтраопераційно). Наявність метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів під час операції слугували показанням для розширеної ТЛАЕ.

Парціальна цистектомія виконувалась у 27 з 48 хворих при стадії T2 (56,25 ± 14,03 %), у 17 з 48 – при T3a (35,42 ± 27,06 %) та у 4 з 48 – при T3b (8,33 ± 7,82 %) первинної пухлини. Оцінку пухлини проводили за класифікацією TNM (2017) і ступенем диференціювання за ВООЗ (2017).

Зони виконання стандартної та розширеної ТЛАЕ зображені на рисунку 6.1.

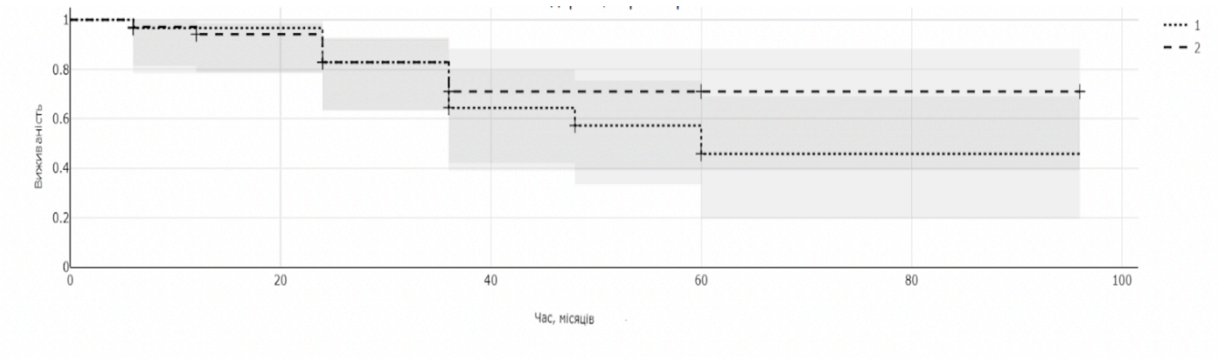
Рис. 6.1. Інтраопераційний вігляд зони розширенної ТЛАЕ

6.1. Ретроспективний аналіз лікування пацієнтів з МІРСМ після ТЛАЕ

При ретроспективному дослідженні результатів лікування 48 пацієнтів з МІРСМ (клінічна стадія T2 – T3bN1-3M0) у 29 (69 %) пацієнтів виконано ПЦ зі стандартною ТЛАЕ, у 19 (31 %) пацієнтів – ПЦ з розширеною тазовою лімфаденектомією. Мінімальна кількість видалених лімфатичних вузлів при стандартній ТЛАЕ – 8,10 ± 2,40; при розширеній лімфаденектомії – до 15,30 ± 3,80.

Для подальшої статистичної обробки пацієнти були розподілені в залежності від наявності або відсутності метастатичного ураження – безрецедивну виживаність порівнювали для 5 хворих з пігрупи D1 та 12 хворих з підгрупи D2 – всього 17 пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіональних лімфовузлів (n = 17, клінічна стадія T2 – T3bN1-3M0).

З цих 17 пацієнтів протягом 29 (12–60) міс прогресування діагностовано у 10 випадках (3 після стандартної ТЛАЕ та 7 після розширеної). При порівнянні БРВ за Каплан-Майєром вірогідної різниці між групами не встановлено (див. рис. 6.2).



Примітки:

1 – хворі з підгрупи D1 з регіонарними метастазами після парціальної цистектомії + стандартної ТЛАЕ (n = 5).

2 – хворі з підгрупи D2 з регіонарними метастазами після парціальної цистектомії + розширеної ТЛАЕ (n = 12).

Рис. 6.2. Криві Каплана-Мейєра для стандартної та розширеної лімфаденектомії.

БРВ у 7 хворих з 17 з підгрупи з розширеною ТЛАЕ склала 41,18 ± 23,39 %, порівняно з 3 серед пацієнтів зі стандартною ТЛАЕ – 60,00 % (17,06; 100,00) –

95 % ДІ = [-0.3471, 0.5831] – статистично значущої різниці показників немає. Невелика кількість спостережень не дозволяє довести статистично вірогідну різницю показників.

Відносно терміну до діагностування рецидивів в підгрупах - при наявності метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів виконання ЛАЕ за розширеною методикою збільшує термін до діагностування рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93 місяців, але статистично значущої різниці між показниками немає (p = 0,69).

Для пацієнтів поєднаної вибірки (D1 та D2, n = 48) стандартна ТЛАЕ була виконана 29 (61,70 ± 13,90 %), розширена ТЛАЕ – 19 (38,30 ± 13,90 %) пацієнтам. Наявність метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів під час операції (встановлювали за результатами експрес – дослідження інтраопераційно) слугували показанням для розширеної ТЛАЕ.

У 8 (16,67 ± 10,54 %) пацієнтів до операції за даними КТ була встановлена наявність метастатичного ураження. Серед них у 7 – 87,5 % (64,58; 1,00) пацієнтів наявність метастазів в регіонарних лімфовузлах була підтверджена морфологічно.

Порівнюючи 5 річну ЗВ у пацієнтів при відсутності або наявності метастазів в регіонарні лімфовузли встановлено покращення показників ЗВ із зменьшенням стадії захворювання (27,27 ± 26,32 % vs 62,50 ± 33,55 %, p = 0,0196 за z-критерієм).

На сьогоднішній день відсутні рандомізовані дослідження щодо стандартного об'єму лімфаденектомії при МІРСМ [141, 142, 240]. У нашому дослідженні було проведено порівняльний ретроспективний аналіз парціальної цистектомії зі стандартною та розширеною ТЛАЕ у пацієнтів, які не отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію. Розширення об’єму ТЛАЕ дозволяє виявити наявність прихованих метастазів – так після розширеною ТЛАЕ метастатичні лімфовузли виявлено у 6 з 29 (20,69 ± 14,74 %) в групі D1 порівняно з 11 з 19 (57,89 ± 22,21 %) з групи D2.

Відносно локалізації метастазів: в групі D1 із 6 пацієнтів з позитивними лімфовузлами у 83,33 % (53,51; 100,0) випадках матастази було локалізовано у внутрішніх клубових лімфовузлах, в групі D2 – у 7 (63,64 ± 22,52 %) пацієнтів

метастази локалізувались у загальних клубових та у 4 (36,36 ± 28,43 %) – у загальних клубових та обтураторних лімфатичних вузлах.

Всі пацієнти після органозберігаючого лікування отримували АПХТ. В процесі спостеження локальні рецидиви в групі з метастатичними лімфатичними вузлами виникли у 7 з 48 (14,58 ± 9,99 %) пацієнтів, віддалені метастази – у 5 з 48 (8,62 ± 3,86 %) та їх поєднання у 2 з 48 – 4,17 (0,00; 9,82) %. Пацієнтам з локальний рецидивом в сечовому міхурі у вигляді поверхневої екзофітної пухлини, проводили трансуретральну резекцію з внутрішньоміхуровою імунотерапією, у пацієнтів з віддаленими метастазами – паліативну поліхіміотерапію.

За отриманими даними розширена ТЛАЕ приводит до суттєвого збільшення частот наступних ускладнень – лімфореї, загострення пієлонефриту та випадків динамічної кишкової непрохідности ранній післяопераційний період до 30 днів. Із пізніх ускладнень (між 30 і 90 днями) відмітили розвиток уретерогідронефрозу у 4 хворих (по 2 в кожній підгрупі) після реімплантації сечоводу (див. табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Ранні (до 30 днів) післяопераційні ускладнення після ПЦ з ТЛАЕ

Показник	Стандартна ТЛАЕ, група D1, n = 29		Розширена ТЛАЕ, група D2, n = 19	
Лімфорея	5	17,24 ± 13,75 %	8	42,11 ± 22,22 %
Загострення пієлонефриту	2	6,90 ± 9,22 %	2	10,53 ± 13,80 %
Динамічна кишкова непрохідність	–		1	5,26 ± 10,04 %

Висновки до 6 розділу

1. В підгрупі пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (N1–3) виконання ЛАЕ за розширеною методикою збільшує термін до

діагностування рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93 місяців, але стастистично значущої різниці між цими показниками немає (p = 0,69).

2. Для доведення ефективності тазової лімфаденектомії необхідні рандомізованні дослідження, що дозволить переконливо довести вплив об’єму лімфодисекції на онкологічні результати лікування**.**

Результати розділу викладено в наступних публікаціях [6]:

Гацерелія ЗВ. Роль тазової лімфаденектомії у хворих на м’язево-інвазивний рак сечового міхура при органозберігаючому лікуванні. Здоров'я чоловіка. 2021;3:109–14. https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2021.246218.

РОЗДІЛ 7
РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ТА РАДИКАЛЬНОЇ ЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ МІРСМ

Ставлення до вибору методу лікування (ТУР сечового міхура, відкриті резекції чи цистектомії) при МІРСМ до теперішнього часу є неоднозначним. На думку прихильників радикальної цистектомії, у зв'язку з високою ймовірністю рецидивів (50–90 %) після органозберігаючого лікування РСМ видалення сечового міхура при м'язево-інвазивному раку є пріоритетним.

В той же час, прихильники органозберігаючих операцій з приводу м'язево-інвазивного раку сечового міхура вказують на вкрай низьку якість життя хворих після цистектомії, незважаючи на різні види деривації сечі. Крім цього, висока травматичність операції і технічні складності її виконання роблять радикальну цистектомію для деяких пацієнтів неприйнятною.

Перевагою органозберігаючого комплексного лікування м'язево-інвазивного раку сечового міхура є вищі показники якості життя, включаючи соціальний, фізичний, сексуальний, когнітивний стан порівняно з пацієнтами після РЦ.

Було проведено порівняльний аналіз якості життя хворих на МІРСМ після РЦ з ілеоцистонеопластикою, після парціальної цистектомії з ад'ювантною променевою терапією та після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією.

Всі 103 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, відповідали на запитання трьох анкет – EORTC QLQ-30, EORTC SHQ-C22 та ICIQ-UI.

7.1. Результати опитувальника EORTC QLQ-30

Оцінка якості життя пацієнтів з МІРСМ після хірургічного лікування за опитувальником EORTC QLQ-30 подана в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Оцінка якості життя пацієнтів відповідно до опитувальника EORTC QLQ-30

Шкала опитувальника, в балах	Група А1 радикальна з ІЦНП	Група А2 парціальна з ад'ювантною променевою терапією	Група А3 парціальна з ад'ювантною хіміотерапією
	M ± SE		
Загальна шкала якості життя	63,88 ± 1,90 p_{1-2} = 0,05	81,04 ± 1,84 p_{2-3} = 0,56	80,64 ± 1,74 p_{1-3} = 0,05
Функціональна шкала			
Фізична шкала	77,76 ± 1,92 p_{1-2} = 0,409	79,00 ± 1,73 p_{2-3} = 0,087	76,36 ± 1,49 p_{1-3} = 0,969
Рольова шкала	72,44 ± 2,38 p_{1-2} = 0,193	68,40 ± 1,80 p_{2-3} = 0,001	60,36 ± 1,31 p_{1-3} = 0,05
Емоційна шкала	60,80 ± 2,07 p_{1-2} = 0,478	62,16 ± 2,14 p_{2-3} = 0,000	79,20 ± 1,40 p_{1-3} = 0,000
Когнітивна шкала	81,56 ± 2,12 p_{1-2} = 0,001	89,32 ± 1,95 p_{2-3} = 0,915	88,72 ± 2,09 p_{1-3} = 0,010
Соціальна шкала	78,4 ± 2,04 p_{1-2} = 0,534	76,44 ± 2,12 p_{2-3} = 0,001	85,48 ± 2,31 p_{1-3} = 0,005
Симптоматична шкала			
Втома	27,92 ± 2,85 p_{1-2} = 0,554	29,60 ± 2,34 p_{2-3} = 0,003	44,56 ± 3,44 p_{1-3} = 0,002
Нудота/ блювота	63,08 ± 2,64 p_{1-2} = 0,000	22,96 ± 1,10 p_{2-3} = 0,000	31,76 ± 1,08 p_{1-3} = 0,000
Біль	38,36 ± 2,34 p_{1-2} = 0,000	23,08 ± 1,35 p_{2-3} = 0,502	21,48 ± 1,23 p_{1-3} = 0,000
Задишка	0,00 ± 0,00 p_{1-2} = 0,000	2,60 ± 0,44 p_{2-3} = 0,017	4,52 ± 0,70 p_{1-3} = 0,000
Порушення апетиту	7,40 ± 0,86 p_{1-2} = 0,003	4,24 ± 0,46 p_{2-3} = 0,814	4,32 ± 0,63 p_{1-3} = 0,007
Порушення сну	23,64 ± 1,45 p_{1-2} = 0,000	15,52 ± 1,16 p_{2-3} = 0,004	10,68 ± 0,97 p_{1-3} = 0,000
Закрепи	10,36 ± 0,57 p_{1-2} = 0,000	4,36 ± 0,80 p_{2-3} = 0,976	3,84 ± 0,43 p_{1-3} = 0,000
Діарея	4,00 ± 0,41 p_{1-2} = 0,000	10,64 ± 0,79 p_{2-3} = 0,000	5,56 ± 0,42 p_{1-3} = 0,011

Примітка. При оцінці загальної та функціональних шкали якості життя вищі бали відповідають кращому рівню якості життя. При оцінці симтоматичних шкал, навпаки – збільшення балів означає погіршення якості життя.

При оцінці загальної шкали «Якість життя» при інтерпретації даних враховані показники, отримані у всіх шкалах опитувальника – виявлено максимальне відхилення в сторону 25-го перцентиля в бік гірших показників – у групі А1, а максимальне відхиленні в сторону 75-го перцентиля – в бік кращих показників – у групах А2 та А3.

Встановлено, що після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміо- і/або променевою терапією відзначається більш висока якість життя в порівнянні з групою РЦ – А1 (у групі А1 – РЦ - показник становив 63,88 ± 1,90, при $p_{1-2} = 0,05$, у групі А2 – ПЦ з АПТ – 81,04 ± 1,84, при $p_{2-3} = 0,56$ та у групі А3 – ПЦ з АПХТ – 80,64 ± 1,74, при $p_{1-3} = 0,05$ відповідно). При оцінці фізичної шкалі вірогідної різниці між групами не встановлено.

При порівнянні показників рольовій шкали найкращі показники спостерігали у групі А1, виявлено вірогідне різница показників між групами А2 та А3 (68,40 ± 1,80 та 60,36 ± 1,31; $p_{2-3} = 0,001$) та між групами А1 та А3 (72,44 ± 2,38 та 60,36 ± 1,31; $p_{1-3} = 0,05$).

Згідно з емоційною шкалою спостерігали найкращі показники в групі А3. Вірогідні відміності встановлені при порівнянні між групами А1 vs А3 (60,80 ± 2,07 та 79,20 ± 1,40; $p \leq 0,05$) та А2 vs А3 (62,16 ± 2,14 та 79,20 ± 1,40; $p \leq 0,05$).

За даними результатів когнітивної шкалі (зацікавленость книгами та переглядом телевізора) найкращі показники спостерігали у групі ПЦ з АПТ(А2), виявлено статистично значимі відміності серед груп А1 vs А2 (81,56 ± 2,12 та 89,32 ± 1,95; $p = 0,001$) та А1 vs А3 (81,56 ± 2,12 та 88,72 ± 2,09; $p = 0,010$).

Згідно з соціальною шкалою спостерігали найкращі показники в групі А3, виявлено статистично значимі відміності серед груп А1 vs А3 (78,40 ± 2,04 та 85,48 ± 2,31; $p = 0,005$) та А2 vs А3 (76,44 ± 2,12 та 85,48 ± 2,31; $p = 0,001$).

За даними оцінки симптоматичних скарг – шкали втоми, нудоти/блювоти, болі, задишки, порушень апетиту, порушень сну, закрепів та діареї встановлено наступне:

максимальні прояви втоми та задишки спостерігали після хіміотерапевтичного лікування (А3);

виражість больового синдрому, проявів нудоти/блювоти та закріпів, порушення апетиту , сну найчастіше спотерігали після цистектомії (А1);

прояви діареї найчастіше встановлені після опромінення (А2).

Таким чином За даними опитувальника EORTC QLQ-30, після цистектомії відмічаєтся суттєве погіршення якості життя за загальною, емоційною, когнітивною, соціальною та більшості симптоматичних шкал. Єдиною шкалою, за якою показники у групі А1 були кращими, ніж у групі А2 та А3, це шкала «Втома», що може бути пов'язано з більш тривалим терміном спостереження, з наявністю повторних операцій з приводу рецидивів РСМ серед пацієнтів в групі А2 та А3, в зв'язку з чим пацієнти були вимушені знаходитися у стаціонарі.

7.2. Результати опитувальника EORTC SHQ-C22

Оцінка сексуального здоров'я хворих на МІРСМ. Подоано в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Оцінка сексуального здоров'я хворих на МІРСМ

Стать	Параметр	Метод лікування		
		Група А1 радикальна з ІЦНП	Група А2 парціальна з ад'ювантною променевою терапією	Група А3 парціальна з ад'ювантною хіміотерапією
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Чоловіки	Біль під час статевого акту	25,17 ± 1,12	12 ± 0,94	14,0 ± 1,31
	Коітофобія	3,25 ± 0,67	1,20 ± 0,10	2,50 ± 0,23
	Втома під час статевого акту	5,08 ± 0,96	2,70 ± 0,17	3,20 ± 0,35
	Ерекція	13,17 ± 0,75	3,40 ± 0,29	5,30 ± 0,48
Сумарний бал		**46,67 ± 1,39** p_{1-2} = 0,0082	**19,30 ± 0,79** p_{1-3} = 0,000035	**25,00 ± 1,65** p_{2-3} = 0,000067

Продовження таблиці 7.2

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Жінки	Біль під час статевого акту	10,10 ± 0,37	4,20 ± 0,39	3,20 ± 0,48
	Коітофобія	11,60 ± 0,4	3,40 ± 0,27	4,20 ± 0,34

	Втома під час статевого акту	13,70 ± 0,97	2,80 ± 0,39	4,50 ± 0,87
	Вагінальна сухість	11,40 ± 0,76	3,30 ± 0,43	3,10 ± 0,82
Сумарний бал		**46,80** ± 1,71 p_{1-2} = 0,014	**13,70** ± 0,7 p_{1-3} = 0,014	**15** ± 0,19 p_{2-3} = 0,102

Примітка. Більш високий показник означає більш високу вираженість порушень.

За результатами аналізу опитувальника EORTC SHQ-C22 встановлено наступне:

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії (тривожність щодо сексуальної невдачі), втоми під час статевого акту та ерекції серед чоловіків за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 46,67 ± 1,39, що вірогідне гірще порівняно результатами групі А2 та А3 – 19,30 ± 0,79 та 25 ± 1,65 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,0082 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,000035 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,000067 відповідно);

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії (тривожність щодо сексуальної невдачі), втоми під час статевого акту та вагінальної сухості серед жінок за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 46,80 ± 1,71, що вірогідне гірще порівняно результатами групі А2 та А3 – 13,70 ± 0,70 та 15,00 ± 0,19 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,014 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,014 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,102 відповідно).

Таким чином, виконаня радикальної цистектомії призводить до сексуальної дисфункції, що в першу чергу пов’язано з об’ємом операції – видаленням передміхурової залози, сім’яних міхурців серед чоловіків та віконанням пангістеректомії серед жінок, відповідно органозберігаюче комплексне лікування МІРСМ має перевагу щодо збереження сексуального здоров’я.

7.3. Результати опитувальника ICIQ-UI

Опитувальник ICIQ-UI використовується для оцінки частоти, тяжкості та впливу на якість життя (QoL) нетримання сечі у чоловіків та жінок у дослідницькій та клінічній практиці у всьому світі. Отримані дані дозволяють оцінити

вираженість та вплив нетримання сечі на якість життя пацієнтів після проведеного лікування.

За результатами аналізу опитувальника EORTC ICIQ-UI встановлено наступне:

відносно параметрів частоти протікання та об’єму сечі, що протікає, негативного впливу нетримання сечі на щоденне життя за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 16,18 ± 2,21, що вірогідне гірше порівняно з результатами групі А2 та А3 – 4,73 ± 1,12 та 8,27 ± 2,03 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,00048 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,000077 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,0082 відповідно).

Відповідні результати подані у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Результати опитувальника ICIQ-UI

Параметр	Група А1 радикальна з ІЦНП	Група А2 парціальна з ад’ювантною променевою терапією	Група А3 парціальна з ад’ювантною хіміотерапією
Частота нетримання сечі	4,27 ± 0,38	1,55 ± 0,55	2,36 ± 0,71
Об’єм сечі при нетриманні	4,36 ± 0,89	1,64 ± 0,71	2,36 ± 0,71
Негативний вплив нетримання сечі на щоденне життя	7,55 ± 1,28	1,55 ± 0,31	3,55 ± 0,89
Всього	**16,18 ± 2,21** p_{1-2} **= 0,00048**	**4,73 ± 1,12** p_{2-3} **= 0,0082**	**8,27 ± 2,03** p_{1-3} **= 0,000077**

Функціональний результат – нетримання сечі – після радикальної цистектомії з ІЦНП є однією з основних проблем, що впливають на якість життя в довгостроковій перспективі [68]. Опубліковані показники континенції у великих серіях коливаються від 90 до 92 % для денної континенції та 80 % для нічної континенції. Висока частота нетримання сечі після РЦ пов'язані з технічними аспектами хірургічного втручання – видаленням передміхурової залози та

нейроваскулярного комплексу. В групі з променевою терапією гірші показники нетримання сечі порівняно з пацієнтами що отримували поліхіміотерапію (A2 vs A3 $p_{2-3} = 0,0082$), що обумовлено явищами променевого циститу та формуванням мікроциста у частини хворих.

Висновки до 7 розділу

Незважаючи на велику кількість опитувальників, що оцінюють якість життя пацієнтів з MIPCM після оперативного лікування, на сьогоднішній не існує універсального опитувальника, який охоплює всі аспекти якості життя, зокрема сечовипускання та сексуальну функцію. При виборі методу лікування м’язево-інвазивного раку сечового міхура слід критично підходити до вибору показань до цистектомій або відкритих резекцій. Згідно з даними, отриманими у нашому дослідженні якість життя пацієнтів після органозберігаючого лікування є високою. Проте онкологічний аспект повинен бути пріоритетним при виборі методу лікування, у зв'язку з чим необхідне проведення рандомізованих досліджень.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях [79]:

Gatserelia Z. Quality of life in patients with muscle invasive bladder cancer after organ-preserving treatment. Georgian Med. News. 2021;319:17–21. PMID: 34749316.

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота базується на аналізі результатів лікування 267 пролікованих хворих на МІРСМ протягом 2008–2017 рр. у КНП Київському міському клінічному онкологічному центрі, який є базою ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Результати лікування пацієнтів було систематизовано та проаналізовано відповідно до поставлених задач. Всіх пацієнтів було розділено на 4 групи. Дизайн дослідження полягав в ретроспетивному порівнянні результатів між групами та виявленні найбільш важливих факторів прогнозу МІРСМ. Ретроспективний аналіз передбачав порівняння між собою онкологічних результатів лікування та якості життя (підгрупах А1, А2, А3) пацієнтів, яким виконували парціальну цистектомію з АПТ або з АПХТ (підгрупа А2, А3), ТУР з АПХТ і/або з ад'ювантною хіміопроменевою терапією (підгрупа В2, В3) та радикальну цистектомію (контрольна група А1, В1). Також було проаналізовано прогностичне значення лімфоваскулярної інвазії у пацієнтів, які отримували ПЦ з АПХТ (група С1) та РЦ (контрольна група С2). В групі D було розглянуто роль стандартної та розширеної тазової лімфаденектомії у пацієнтів з локалізованим та місцево-поширеним МІРСМ.

Вибір оптимального методу лікування МІРСМ в значній мірі залежить від правильної та точної діагностики. Найважливішими критеріями оцінки РСМ є стадія захворювання, глибина інвазії, морфологічний тип пухлини та ступінь її клітиної атипії, наявність або відсутність метастатичного ураження. Особливості клінічних проявів РСМ – гематурія, дизурія, порушення уродинаміки і функції нирок, завжди вимагали застосування спеціального клініко-лабораторного, рентгено-радіологічного, ендоскопічного, інструментального і патоморфологічного методів дослідження.

На сьогодні відсутній консенсус відносно критеріїв відбору хворих для радикальної або парціальної цистектомії в поєднанні з ад'ювантною хіміо- або променевою терапією [135, 184]. Сучасні протоколи передбачают проведення

органозберігаючого комплексного лікування МІРСМ (NCCN, EAU), що покращує виживаність хворих, їх якість життя і зменшує частоту радикальної цистектомій [125, 238]. Історично переважно більшисть органозберігаючій операції, виконувалось можуть при Т2 та Т3 стадії.

Наявність лімфоваскулярної інвазії в первинній пухлини є несприятливий предиктор перебігу захворовання та відповідно для лікування цих хворих використовували ад'ювантну поліхіміотерапію.

У процесі ретроспективного вивчення 103 історій хворіб пацієнтів на МІРСМ після ПЦ з АПХТ, було досягнуто 5-річної ЗВ у 67,56 ± 15,08 % пацієнтів, КСВ – у 64,86 ± 15,39 %, БРВ у 37,83 ± 16,62 %. Порівняння результатів лікування хворих після радикальної цистектомії з ІЦНП з пацієнтами після бімодальної терапії в комбінації з поліхіміотерапією показало, що після комбінованого лікування канцер-специфічна виживаність була на 10 % вища.

У пігрупі А1(контрольна підгрупа, РЦ n = 31) – у 14 (45,1 %) хворих було тільки спостереження, у 4 (11,9 %) пацієнтів виник локальний рецидив, віддалені метастази виявлені у 8 (25,8 %) хворих, а комбінація місцевих рецидивів та віддалених метастазів – у 5 (16,3 %) пацієнтів. Тактика лікування при прогресуванні після радикальної цистектомії передбачала використання системної паліативної поліхіміотерапії і/або променевої терапії.

Із 35 хворих в підгрупі А2, яким провели ПЦ з АПТ, у 21 (60 %) була тактика тільки спостереження; 10 (28,6 %) хворих, у яких виявили неінвазивний локальний рецидив провели ТУР сечового міхура та внутрішньоміхурову хіміотерапію (мітоміцин С 40 мг) або системну хіміотерапію. Із 4 (11,4 %) пацієнтів, у яких виявлений м'язево-інвазивний локальний рецидив, у 3 (8,6 %) виконали рятувальну цистектомію, один хворий – відмовився від подальшого лікування. Віддалені метастази не спостерігали.

У підгрупі А3 (n = 37) – пацієнтів після ПЦ з АПХТ у 19 (51,3 %) не було виявлено рецидивів і всі вони живуть зі збереженням сечового міхура. У 6 (16,2 %) хворих виявлено поверхневий локальний рецидив, яким проводили тільки ТУР сечового міхура. У 5 (13,51 %) хворих був виявлений рецидив м'язево-інвазивного

раку, які перенесли рятувальну цистектомію з ад'ювантною поліхіміотерапією. У 7 хворих виявлені метастази в регіонарні та віддалені лімфовузли. Всі вони отримували паліативне хіміопроменеве лікування.

У підгрупі А2 та А3 з комбінованим лікуванням хворі мають сечовий міхур з нормальною функціональністю органа при відсутності відтермінованої токсичності після хіміо і/або променевої терапії.

Застосування ад'ювантної хіміо- і/або променевої терапії підвищенню загальної та канцер-специфічної виживаності.

Після органозберігаюче комплексне лікування частота ускладнень менша та якість життя вища порівняно з радикальною цистектомією. Отримані результаті свідчать, що органозберігаюче комплексне лікування МІРСМ може забезпечити адекватний контроль над захворюванням і дозволяє досягнути довготривалого збереження сечового міхура, забезпечуючи задовільний соматичний стан та високу якість життя.

Наступним етапом роботи стало проведення ретроспективного дослідження 74 хворих на локалізований та місцево-поширений м'язево-інвазивний рак сечового міхура. Залежно від методу лікування, пацієнтів було поділено на 3 підгрупи.

Дані досліджень відносно прогностичного значення ЛВІ пов'язують цей предиктор з іншими характерис-тиками РСМ: категорія Т2 і вище, високий ступінь диференціювання пухлини, наявність метастазів у лімфатичні вузли, пухлини на широкій основі, наявність некрозів у пухлині. Існують дані, що ЛВІ є незалежним предиктором рецидиву захворювання і КСВ, прогностичне значення предиктора збільшується у хворих без наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. ЛВІ може бути пов'язана з прихованими метастазами.

В підгрупу В1 увійшли 36 (48,6 %) пацієнтів, яким була проведена радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластикою або уретерокутанеостомією, у групу В2 – 22 (29,7 %) пацієнти після ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміотерапією (від 2 до 6 курсів за схемою цисплатин 70 мг/м² в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м² в 1, 8, 15 день; цикли повторювали кожен 21 день), у групу В3 – 16 (21,6 %) пацієнтів після ТУР пухлини сечового міхура

ад'ювантною хіміопроменевою терапією (цисплатин 35 мг/м² 4–6 курсів щотижнево в поєднанні зі стандартною променевою терапією в режимі РОД 2 Гр та СОД 60 Гр протягом 6 тижнів на лінійному прискорювачі «Oncor impression plus». В групі В1 середній вік хворих становив 67 років, у групі В2 – 72 роки, у групі В3 – 74 роки. Жінок та чоловіків було 6 та 68. Згідно з TNM-класифікацією розподіл пацієнтів був наступним: у групі В1 – T2a-T2b – 15 (41,6 %), T3a-T3b – 21 (58,4 %), у групі В2 – T2a-T2b - 14 (63,6 %), T3a-T3b – 8 (36,4 %), у групі В3 – T2a-T2b – 5 (31,2 %), T3a-T3b – 11 (68,8 %). Розміри первинної пухлини у групі В1 становили 5 см – у 24 (66 %) та до 8 см – у 12 (34 %) хворих, у групі В2 – до 3 см – у 14 (63,6 %) та до 6 см – у 8 (36,4 %), у групі В3 – до 3 см – у 7 (43,7 %) та до 6 см – у 9 (56,3 %). За ступенем диференціювання пухлини розподілялись у групі В1 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2) – 13 (36,1 %), низьким (G3) – 23 (63,9 %) хворих, у групі В2 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2) – 8 (36,4 %), низьким (G3) – 14 (63,6 %) хворих, у групі В3 – з високим ступенем (G1) – 0, помірним (G2) – 4 (25,0 %), низьким (G3) – 12 (75,0 %) хворих. Перед початком лікування усім пацієнтам було проведено КТ і/або МРТ. Критеріями відбору пацієнтів для збереження сечового міхура були наступними: розмір пухлини не більше 6 см, відсутність carcinoma in situ в неураженій частині сечового міхура, відсутність гідронефрозу, клінічна відсутність метастазів у лімфовузлах (по КТ і/або МРТ), локалізація пухлини на бокових стінках і дні сечового міхура.

В групі В1 (n = 36) за термін спостереження 60 (24–71) міс. загальна виживаність склала 61,10 %, в групі В2 (n = 22) – 68,18 % та в групі В3 (n = 16) – 75 %. При порівнянні ЗВ між групами вірогідної різниці при рівні значущості 0,05 не встановлено – В1 vs В2 – p = 0,664 (ДІ 23,32–34,14, $x^2 = 0,189$); В1 vs В3 – p = 0,42 (ДІ 19,70–39,99, $x^2 = 0,649$); В2 vs В3 – p = 0,7027 (ДІ 26,47–36,61, $x^2 = 0,146$).

Показники канцер-специфічної виживаності в групах В1, В2 та В3 складають – 66,7 %, 72,7 % та 75 % відповідно. При порівнянні КСВ в группах – вірогідної різниці не встановлено: В1 vs В2 p = 0,7020 (ДІ 23,83–32,27, $x^2 = 0,146$);

B1 vs B3 p = 0,6203 (ДІ 24,08–34,62, x^2 = 0, 246) та B2 vs B3 p = 0, 8947 (ДІ 30,16–32,27, x^2 = 0,0175).

Безрецидивна виживаність в групі B1 склала 58,3 %, в групі B2 – 45,5 % та в групі B3 – 56,2 % відповідно, вірогідної різниці показників безрецидивної виживаності при порівнянні між групами не встановлено: B1vs B2 p = 0,5107 (ДІ 21,64–43,7, x^2 = 0,433), B1 vs B3 p = 0,9165 (ДІ 30,63–36,36, x^2 = 0,0110) та B2 vs B3 p = 0,6503 (ДІ 29,31–46,31, x^2 = 0,206).

Результати свідчать, що за означений термін спостереження, онкологічні результати лікування в трьох групах вірогідно не відрізняються. Враховуючи значно кращу якість життя, в зв'язку збереженням власного сечового міхура, в підгрупах органозберігаючого лікування МІРСМ, можливо стверджувати, що використання бі- та тримодальної терапії у ретельно відібраних пацієнтів виправдано.

Після завершення органозберігаючого лікування (ТУР з ад'ювантною хіміотерапією або ТУР з радіосенсибілізуючою променевою терапією) було проведено ендоскопічну оцінку з виконанням ре-біопсії сечового міхура та цитологічне дослідження сечі. Локорегінальний рецидив захворювання після цистектомії виник у 3 (8,3 %), віддалені метастази діагностували у 12 (33,3 %) хворих. З них 10 (66,7 %) хворих отримали паліативну хіміотерапію. У 7 хворих в підгрупі B2 та 5-ти пацієнтів в підгрупі B3 виявили місцевий поверхневий рецидив захворювання, яким було виконано повторний ТУР сечового міхура з внутрішньоміхуровою хіміо- або імунотерапією. У 7 пацієнтів після комбінованого лікування було виявлено м'язево-інвазивний рецидив, у зв'язку з чим вони перенесли рятувальну цистектомію. 5-річна загальна виживаність у підгрупі рятувальної цистектомії становила 51 %.

Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді у підгрупі B1 після цистектомії діагностовані у 19 (52,8 %) хворих: гострий пієлонефрит 9 (25 %), динамічну кишкову непрохідність 2 (5,5 %), загострення хронічної ниркової недостатності 3 (8,3 %), неспроможність міхурово-уретрального анастомозу 1 (2,8 %), лімфорея 8 (22,2 %). У підгрупі B2 найбільш частими ускладненнями

були панцитопенія, яка спостерігалась у 8 (36,3 %) пацієнтів. У підгрупі В3 найбільш розповсюдженими ускладненнями були цистити, ентерити 10 (62,5 %) хворих. У всіх випадках проводили консервативне лікування.

За результатами лікування пацієнтів групі В1, В2 та В3 досягнуто 5-річна загальна виживаність 61,1 %, 68,2 % та 75,0 %; канцер-специфічну виживаність – 66,7 %, 72,2 % та 75,0 %; безрецидивну виживаність – 58,3 %, 45,5 % % та 56,2 % відповідно (p>0,05 по групах). В результаті проведеного органозберігаючого бі- та тримодального лікування 5-річна загальна виживаність співставна з радикальною цистектомією. 75 % пацієнтів, після органозберігаючого тримодального лікування досягли повної відповіді після проведеної терапії.

Наступне дослідження було спрямоване на порівняння результатів лікування пацієнтів з МІРСМ та наявністю ЛВІ в первинній пухлині в двох групах: після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою та парціальної цистектомії із ад'ювантною хіміотерапією. Наявність ЛВІ у первинній пухлині у хворих на РСМ є прогностично несприятливим фактором, що впливає на виживаність та погіршує прогноз після хірургічного лікування. ЛВІ визначається при морфологічному дослідженні пухлини як скупчення пухлинних клітин всередині дрібних судин та є морфологічним еквівалентом феномену мікрометастазування, тому, гіпотетично, проведення системної хіміотерапії в ад'ювантному/неоад'ювантному режимах у пацієнтів з ЛВІ+ може покращити канцер специфічні показники лікування. Пацієнтів з наявністю ЛВІ в залежності від методу лікування було розподілено на дві пігрупи: в 1-шу увійшло 46 хворих (42,4 %) після парціальної цистектомії з білатеральною тазовою лімфаденектомією та ад'ювантною хіміотерапією та у 2-гу – 63 (57,6 %) хворих після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою або уретерокутанеостомією. Згідно з дизайном дослідження в першій підгрупі планувалось проведення до 6 курсів ад'ювантної ХТ за схемою – цисплатин 70 мг/м2 в 1-й день + гемцитабін 1000 мг/м2 в 1-й, 8-й,15-й день, інтервал між циклами 21 день. Повний обсяг лікування отримало лише 18 (39,1 %) хворих, у інших проведено від 2 до 6 курсів лікування – залежно від ступеня вираженості ускладнень. Відмовою від продовження ХТ слугували ускладнення 3–4 ступеня

токсичності (CTCAE version 4) – переважно панцитопенія, анемія, нудота, блювання, збільшення рівня креатиніну/сечовини), більшість пацієнтів 24 (52,0 %) отримало 3–4 курси АПХТ.

Розподіл пацієнтів за TNM-класифікацією такий: у підгрупі С1 T2a-T2b – 26 (56,5 %), T3a-T3b – 20 (43,5 %), у С2 – T2a-T2b – 36 (57,2 %), T3a-T3b – 27 (42,8 %). Розмір первинної пухлини становив в підгрупі С1 – від 3 до 6 см у 31 (67,4 %) та від 4 до 6 см – у 15 (32,6 %), у підгрупі С2 –3 до 6 см – у 42 (66,7 %) та від 4 до 6 см – у 21 (21,33 %) хворих.

Розподіл за категорією G наступний: у 1-й підгрупі з помірним ступенем (G2) – 28 (60,9 %), низьким (G3) – 18 (39,1 %), у 2-й підгрупі з помірним ступенем (G2) – 37 (58,7 %), низьким (G3) – 26 (41,3 %) пацієнтів.

При порівнянні показників ЗВ, КСВ, БРВ між підгрупами С1 та С2 вірогідної різниці не становлено (56,52 ± 4,33 % vs 53,97 ± 12,31 % p = 0,15 та 58,60 ± 14,22 % vs 55,56 ± 12,27 % p = 0,54 та 60,87 ± 14,10 % vs 58,73 ± 12,16 % p = 0,79 відповідно).

Не встановлено вірогідної різниці між групами при порівнянні загальної виживаності за методом Каплана–Майєра (log-rank критерій = 0,102) та вірогідності появи рецидиву в залежності від типу лікування (log-rank = 0,694). При порівнянні вірогідності настання кінцевої точки дослідження – смерті від прогресування в залежності від методу лікування – суттєвої різниці не встановлено (log-rank = 0,2572).

Додатково проведено аналіз за методом Каплана-Майєра для загальної виживаності та вірогідності рецидиву в групах в залежності від патоморфологічного критерію T2 і T3 – вірогідної різниці не виявлено (log-rank = 0,218 та 0,785). Аналізуючи загальну виживаність та вірогідність рецидиву в групах в залежності від категорії G2-G3 первинної пухлини також не встановлено статистичної різниці (log-rank = 0,073 та 0,556).

У проведеному дослідженні ми спирались на гіпотезу, що ЛВІ, навіть при відсутності метастазів у лімфовузлах, потребує призначення ад’ювантної терапії. Таким чином, при наявності ЛВІ у хворих з локалізованим та місцево-поширеним

МІРСМ використання органозберігаючого лікування з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти співставних онкологічних результатів в порівнянні з радикальною цистектомією.

Одним із важливих факторів, які впливають не тільки на результати лікування, але і на вибір методу лікування при м'язево-інвазивному раку сечового міхура, є наявність або відсутність регіонарних метастазів в лімфовузлах [103]. Тазова лімфаденектомія є обов'язковою складовою частиною як радикальної цистектомії, так і резекції сечового міхура у пацієнтів на МІРСМ. Першим про регіональну лімфаденектомію з приводу РСМ повідомив Leadbetter в 1950р., який показав, що відносно високий рівень смертності від однієї лише цистектомії обумовлений наявністю метастазів в лімфатичних вузлах малого тазу. Виконання тазової лімфаденектомії зросло з 26 % у 1998 році до 61 % у 2010 році [57, 98]. Лімфаденектомія проводится за стандартною (до біфуркації загальних здухвинних артерій) або розширеною методикою (до біфуркації аорти або до нижньої брижової артерії) [33, 150].

Наступною метою дослідження було визначення ролі та об'єму білатеральної тазової лімфаденектомії у пацієнтів на локалізований та місцево-поширений МІРСМ при органозберігаючому лікуванні та ад'ювантною хіміотерапією (по схемі GC від 2 до 6 курсів – цисплатин 70 мг/м^2 в 1 день + гемцитабін 1000 мг/м^2 в 1, 8, 15 день, цикли повторювали кожен 21 день).

Проведено ретроспективне дослідження 48 пацієнтів на МІРСМ, з яких 29 (61,7 ± 13,19) пацієнтів були після ПЦ зі стандартною білатеральною ТЛАЕ, та 19 (38,3 ± 13,90) пацієнтів після ПЦ з розширеною білатеральною тазовою лімфаденектомією.

Вік хворих був від 38 до 74 років (середній вік 62 роки). Пацієнтів з віддаленими метастазами в дослідження не включали. Частіше пухлини були на бокових стінках – у 31 з 48 хворих (66,67 ± 13,33 %) та дні сечового міхура у 16 з 48 хворих (33,33 ± 13,34 %). Однобічний помірний уретерогідронефроз до операції діагностували у 12 з 48 (25,00 ± 12,25 %) пацієнтів. Згідно з TNM-класифікації розподіл пацієнтів був наступним: T2a-T2b – 56,25 ± 14,03 %, T3a-T3b –

43,75 ± 14,00 %). Розміри первинної пухлини становили: до 4 см у 62,5 ± 13,70 %, від 4 до 6 см – у 58,33 ± 13,95 % хворих. У всіх пацієнтів морфологічно було підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись: помірним (G2) – 21,83 ± 11,49 %, низьким (G3) – 79,17 ± 11,49 % хворих.

Для подальшої статистичної обробки пацієнти були розподілені в залежності від наявності або відсутності метастатичного ураження – безрецедивну виживаність порівнювали для 5 хворих з пігрупи D1 та 12 хворих з підгрупи D2 – всього 17 пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіональних лімфовузлів (n = 17, категорія T2 – T3bN1-3M0).

З цих 17 пацієнтів протягом 29 (12–60) міс прогресування діагностовано у 10 випадках (3 після стандартної ТЛАЕ та 7 після розширеної). При порівнянні БРВ за Каплан-Майєром вірогідної різниці між групами не встановлено.

БРВ у 7 хворих з 17 з підгрупи з розширеною ТЛАЕ склала 41,18 ± 23,39 %, порівняно з 3 серед пацієнтів зі стандартною ТЛАЕ - 60,00 % (17,06; 100,00) – 95 % ДІ = [-0.3471, 0.5831] – статистично значущої різниці показників немає. Невелика кількість спостережень не дозволяє довести статистично вірогідну різницю показників.

Відносно терміну до діагностування рецидивів в підгрупах – при наявності метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів виконання ЛАЕ за розширеною методикою збільшує термін до діагностування рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93 місяців, але статистично значущої різниці між показниками немає (p = 0,69).

Мінімальною кількістю видалених лімфатичних вузлів при стандартній білатеральній ТЛАЕ було 8,10 ± 2,40; при розширеній білатеральній лімфаденектомії – до 15,30 ± 3,80. Наявність метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів під час операції (встановлювали за результатами експрес – дослідження інтраопераційно) слугували показанням для розширеної ТЛАЕ.

У 8 (16,67 ± 10,54 %) пацієнтів до операції за даними КТ була встановлена наявність метастатичного ураження. Серед них у 7 – 87,5 % (ДІ 64,58; 1,00)

пацієнтів наявність метастазів в регіонарних лімфовузлах була підтверджена морфологічно.

Порівнюючи 5 річну ЗВ у пацієнтів при відсутності або наявності метастазів в регіонарні лімфовузли встановлено покращення показників ЗВ із зменьшенням стадії захворювання (27,27 ± 26,32 % vs 62,50 ± 33,55 % p = 0,0196 за z-критерієм).

На сьогоднішній день відсутні рандомізовані дослідження щодо стандартного об'єму лімфаденектомії при МІРСМ [141, 142, 240]. У нашому дослідженні було проведено порівняльний ретроспективний аналіз ПЦ зі стандартною та розширеною ТЛАЕ у пацієнтів, які не отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію. Розширення об’єму ТЛАЕ дозволяє виявити наявність прихованих метастазів – так після розширеною ТЛАЕ метастатичні лімфовузли виявлено у 6 з 29 (20,69 ± 14,74 %) в групі D1 порівняно з 11 з 19 (57,89 ± 22,21 %) з групи D2. Схематичне забраження зон стандартної та розширеної ТЛАЕ приведено на рисунку 8.1.

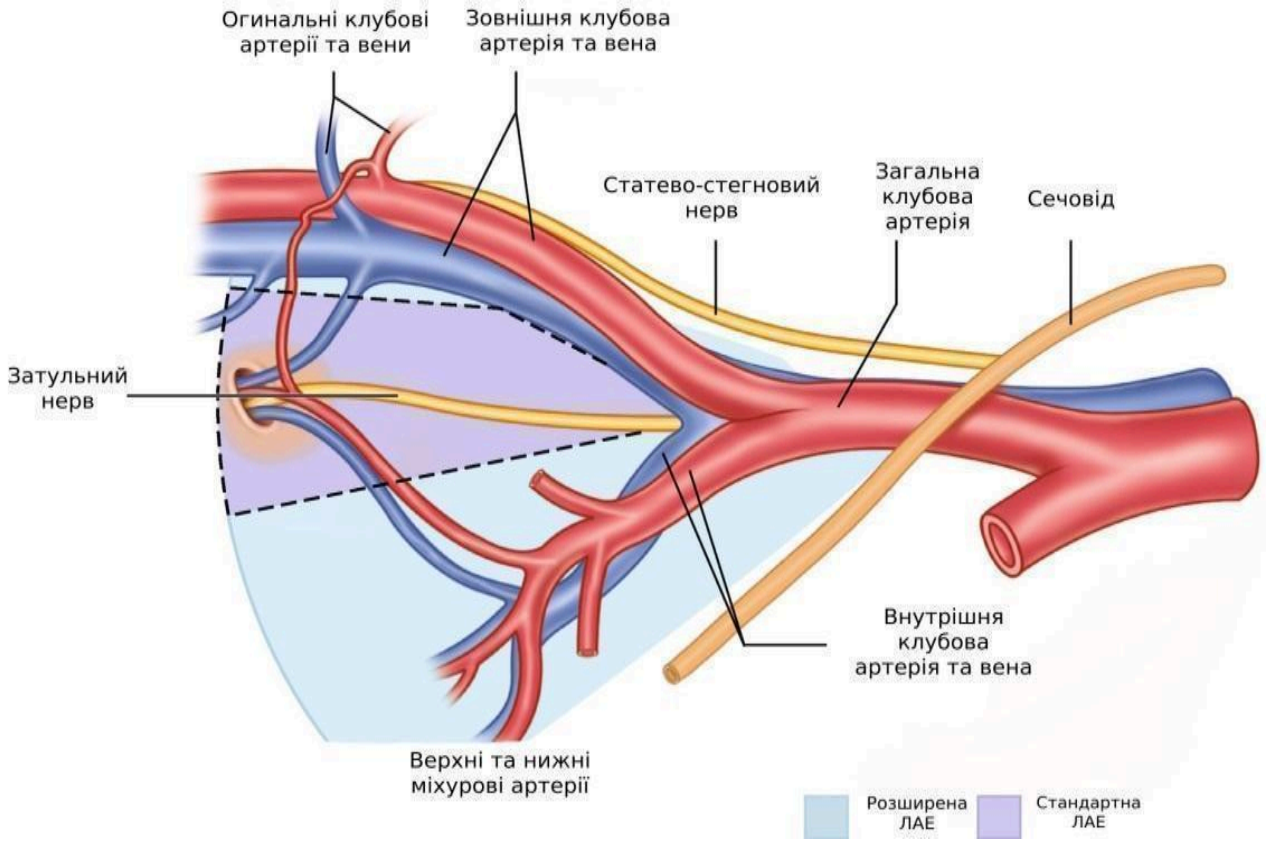


Рис. 8.1. Зони виконання стандартної ТЛАЕ та розширеної ТЛАЕ

Відносно локалізації метастазів: в підгрупі D1 із 6 пацієнтів з позитивними лімфовузлами у 83,33 % (ДІ 53,51; 100,00) випадках матастази було локалізовано у внутрішніх клубових лімфовузлах, в групі D2 – у 7 (63,64 ± 22,52 %) пацієнтів метастази локалізувались у загальних клубових та у 4 (36,36 ± 28,43 %) – у загальних клубових та обтураторних лімфатичних вузлах.

Всі пацієнти після органозберігаючого лікування отримували АПХТ. В процесі спостереження локальні рецидиви в групі з метастатичними лімфатичними вузлами виникли у 7 з 48 (14,58 ± 9,99 %) пацієнтів, віддалені метастази – у 5 з 48 (8,62 ± 3,86 %) та їх поєднання у 2 з 48 - 4,17 (ДІ 0,00; 9,82) %. Пацієнтам з локальний рецидивом в сечовому міхурі у вигляді поверхневої екзофітної пухлини, проводили трансуретральну резекцію з внутрішньоміхуровою імунотерапією, у пацієнтів з віддаленими метастазами – паліативну поліхіміотерапію.

Після остаточного патогістологічного обстеження не було зареєстровано жодного позитивного краю резекції, а також жоден пацієнт не страждав від недостатньої ємкості сечового міхура.

12 пацієнтам, у яких виникав локальний рецидив в сечовому міхурі у вигляді поверхневої екзофітної пухлини, проводили трансуретральну резекцію пухлини з внутрішньоміхуровою імунотерапією. У 4 пацієнтів при локальних рецидивах з інвазією в м'язевий шар отримували рятувальну цистектомію, у 6 хворих при віддалених метастазах або метастазах в регіонарні лімфовузли проводили системну хіміопроменеву терапію, середній час до настання смерті становив 6 міс. ЛВ була виявлена у 25 випадках, і була більш поширеною у пацієнтів з вищою патологічною стадією (19 % pT2 проти 38 % pT3 з $p > 0,05$).

Парціальна цистектомія у відібраних хворих з МІРСМ є методом лікування, який дозволяє досягти задовільного онкологічного контролю. Доцільність ПЦ обумовлена можливістю видалення первинної пухлини, регіонарних тазових лімфовузлів з метою збереження органу, задовільного сечовипускання та сексуальної функції. У підгрупі А2 та А3 ПЦ з однобічною уретероцистонеостомією виконано у 22 % пацієнтів з МІРСМ. За даними

літератури уретерогідронефроз виступає протипоказанням для проведення органозберігаючої терапії, хоча на нашу думку, наявність помірного однобічного уретерогідронефрозу без порушення функції нирок дозволяє застосувати ад'ювантну хімі і/або опроменеву терапію даній групі пацієнтів. [2]. За отриманими даними розширена ТЛАЕ приводит до збільшення частот наступних ускладнень – лімфореї, загострення пієлонефриту та випадків динамічної кишкової непрохідности ранній післяопераційний період до 30 днів. Із пізніх ускладнень (між 30 і 90 днями) відмітили розвиток уретерогідронефрозу у 4 хворих (по 2 в кожній підгрупі) після реімплантації сечоводу

Таким чином, незважаючи на те що виконання ТЛАЕ за розширеною методикою суттєво не збільшує термін до діагностування рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93 місяців, статистичної різниці не досягнуто у зв'язку з незначною кількістю пацієнтів у вибірці. Необхідне проведення рандомізованих проспективних досліджень з метою отримання більш достовірних даних.

Наступним етапом роботи було визначення якості життя після органозберігаючого комплексного лікування МІРСМ, порівняно з радикальної цистектомією - проведений порівняльний аналіз якості життя хворих на МІРСМ після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою, після парціальної цистектомії з ад'ювантною променевою терапією та після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією.

Вивчення якості життя проводили за допомогою трьох опитувальників (EORTC QLQ-30, SHQ-C22, ICIQ-UI). 103 пацієнтів з групи А, які брали участь у дослідженні, відповідали на запитання трьох анкет. Перевірку гіпотези щодо різниці між групами проводили за непараметричним критерієм Краскела-Уолліса.

При оцінці загальної шкали „Якість життя„ показники медіани рівні у всіх 3 групах – А1, А2, А3. Однак дана шкала не є інтегральною, тому при інтерпретації даних потрібно враховувати показники, отримані у всіх шкалах опитувальника. При аналізі графіка виявлене максимальне відхилення в сторону 25-го перцентиля – в

бік гірших показників – у групі А1, а максимальне відхилення в бік 75-го перцентиля - в бік кращих показників - у групі А2 та групі А3.

За опитувальником EORTC QLQ-30 якість життя пацієнтів з МІРСМ після хірургічного лікування підтверджують кращий рівень якості життя після парціальної цистектомії з ад'ювантною хімі і/або променевою терапією, особливо щодо фізичної шкали, адаптації пацієнтів в суспільстві (соціальна шкала), емоційною шкалою, когнітивною шкалою, симптоматичною шкалою (відповідно до симтомів нудоти/блювоти, задишки, порушення апетиту та сну). Після радикальної цистектомії відмічаєтся суттєве погіршення якості життя за загальною, фізичною, емоційною, когнітивною, соціальною та більшості симптоматичних шкал.

Встановлено, що після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміо- і/або променевою терапією відзначається більш висока якість життя в порівнянні з групою РЦ – А1 (у групі А1 – РЦ – показник становив 63,88 ± 1,90, при $p_{1-2} = 0,05$, у групі А2 – ПЦ з АПТ – 81,04 ± 1,84, при $p_{2-3} = 0,56$ та у групі А3 – ПЦ з АПХТ – 80,64 ± 1,74, при $p_{1-3} = 0,05$ відповідно).

При оцінці фізичної шкалі вірогідної різниці між групами не встановлено.

При порівнянні показників рольовій шкали найкращі показники спостерігали у групі А1, виявлено вірогідне різница показників між групами А2 та А3 (68,40 ± 1,80 та 60,36 ± 1,31; $p_{2-3} = 0,001$) та між групами А1 та А3 (72,44 ± 2,38 та 60,36 ± 1,31; $p_{1-3} = 0,05$).

Згідно з емоційною шкалою спостерігали найкращі показники в групі А3. Вірогідні відміності встановлені при порівнянні між групами А1 vs А3 (60,80 ± 2,07 та 79,20 ± 1,40; $p \leq 0,05$) та А2 vs А3 (62,16 ± 2,14 та 79,20 ± 1,40; $p \leq 0,05$).

За даними результатів когнітивної шкалі (зацікавленость книгами та переглядом телевізора) найкращі показники спостерігали у групі ПЦ з АПТ (А2), виявлено статистично значимі відміності серед груп А1 vs А2 (81,56 ± 2,12 та 89,32 ± 1,95; $p = 0,001$) та А1 vs А3 (81,56 ± 2,12 та 88,72 ± 2,09; $p = 0,010$).

Згідно з соціальною шкалою спостерігали найкращі показники в групі А3, виявлено статистично значимі відміності серед груп А1 vs А3 (78,40 ± 2,04 та 85,48 ± 2,31; p = 0,005) та А2 vs А3 (76,44 ± 2,12 та 85,48 ± 2,31; p = 0,001).

За даними оцінки симптоматичних скарг - шкали втоми, нудоти/блювоти, болі, задишки, порушень апетиту, порушень сну, закрепів та діареї встановлено наступне:

максимальні прояви втоми та задишки спостерігали після хіміотерапевтичного лікування (А3);

виражість больового синдрому, проявів нудоти/блювоти та закріпів, порушення апетиту , сну найчастіше спотерігали після цистектомії (А1);

прояви діареї найчастіше встановлені після опромінення (А2).

Таким чином За даними опитувальника EORTC QLQ-30, після цистектомії відмічаєтся суттєве погіршення якості життя за загальною, емоційною, когнітивною, соціальною та більшості симптоматичних шкал. Єдиною шкалою, за якою показники у групі А1 були кращими, ніж у групі А2 та А3, це шкала „Втома”, що може бути пов'язано з більш тривалим терміном спостереження, з наявністю повторних операцій з приводу рецидивів РСМ серед пацієнтів в групі А2 та А3, в зв’язку з чим пацієнти були вимушені знаходитися у стаціонарі.

За результатами аналізу опитувальника EORTC SHQ-C22 встановлено наступне:

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії (тривожність щодо сексуальної невдачі), втоми під час статевого акту та ерекції серед чоловіків за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 46,67 ± 1,39, що вірогідне гірще порівняно результатами групі А2 та А3 – 19,30 ± 0,79 та 25 ± 1,65 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,0082 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,000035 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,000067 відповідно).

відносно параметрів болю під час статевого акту, коітофобії (тривожність щодо сексуальної невдачі), втоми під час статевого акту та вагінальної сухості серед жінок за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1

– 46,80 ± 1,71, що вірогідне гірше порівняно результатами групі А2 та А3 – 13,70 ± 0,70 та 15,00 ± 0,19 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,014 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,014 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,102 відповідно).

Таким чином виконаня радикальної цистектомії призводить до сексуальної дисфункції, що в першу чергу пов'язано з об'ємом операції – видаленням передміхурової залози, сім'яних міхурців серед чоловіків та віконанням пангистеректомії серед жінок, відповідно органозберігаюче комплексне лікування МІРСМ має перевагу щодо збереження сексуального здоров'я.

Сексуальна дисфункція характеризується порушеннями статевого потягу та психофізіологічними змінами або болем під час статевого акту. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає статеве здоров'я як стан фізичного, емоційного, психічного та соціального благополуччя, пов'язаного із сексуальністю, і це не просто відсутність захворювань, дисфункцій або вад. Отже, статеве здоров'я має оцінюватися цілісно через складну взаємодію між біологічними, психологічними, міжособистісними та соціальними/культурними факторами, оскільки всі ці фактори можуть впливати на сексуальну функцію та добробут. Сучасні рекомендації EAU та NCCN рекомендують РЦ з тазовою лімфаденектомією як стандарт лікування МІРСМ наш ретроспективний аналіз доводить перевагу органозберігаючого комплексного лікування МІРСМ щодо якості життя.

Опитувальник ICIQ-UI використовується для оцінки частоти, тяжкості та впливу на якість життя (QoL) нетримання сечі у чоловіків та жінок у дослідницькій та клінічній практиці у всьому світі. Дані цього опитувальника дозволяють оцінити причину, вираженість та вплив нетримання сечі на якість життя пацієнтів після проведеного лікування.

За результатами аналізу опитувальника EORTC ICIQ-UI встановлено наступне:

відносно параметрів частоти протікання та об'єму сечі, що протікає, негативного впливу нетримання сечі на щоденне життя за сумарним балом найгірші показники встановлено у групі А1 – 16,18 ± 2,21, що вірогідне гірше

порівняно з результатами групі А2 та А3 – 4,73 ± 1,12 та 8,27 ± 2,03 (А1 vs А2 p_{1-2} = 0,0048 та А1 vs А3 p_{1-3} = 0,000077 та А2 vs А3 p_{2-3} = 0,0082 відповідно).

Функціональний результат – нетримання сечі – після радикальної цистектомії з ІЦНП є однією з основних проблем, що впливають на якість життя в довгостроковій перспективі. Опубліковані показники континенції у великих серіях коливаються від 90 до 92 % для денної континенції та 80 % для нічної континенції. Висока частота нетримання сечі після цистектомії були пов'язані з технічними аспектами хірургічного втручання, а саме необхідністю видалення передміхурової залози та нейроваскулярного комплексу для забезпечення кращих онкологічних результатів. В групі променевої терапії гірші показники нетримання сечі були обумовлені явищами променевого циститу та формуванням мікроциста.

На сьогодні не існує універсального опитувальника, який охоплює всі аспекти якості життя, зокрема сечовипускання та сексуальну функцію. При виборі методу лікування МІРСМ слід критично підходити до вибору показань до цистектомій або відкритих резекцій. Згідно з отриманими даними якість життя після органозберігаючого лікування є високою, проте онкологічний аспект повинен бути пріоритетним при виборі методу лікування.

Історичні дані щодо парціальної цистектомії, опубліковані в 70-х роках, повідомляли про високі показники місцевих рецидивів та незадовільні онкологічні результати. Однак парціальна цистектомія розглядається як найменш травматичне та онкологічно ефективне лікування. Незадовільні результати цистектомії можуть бути зумовлені хірургічним втручанням, порушенням еректильної функції та нетриманням сечі. Наші дані щодо результатів опитувальників свідчать про те, що органозберігаюче комплексне лікування м'язево-інвазивного раку сечового міхура є альтернативою радикальній цистектомії для вибраних пацієнтів. За останнє десятиліття різні джерела підтверджують ефективність органозберігаючого комплексного лікування МІРСМ, яке дозволяє не тільки досягти подібних онкологічних результатів в порівнянні з радикальною цистектомією, але й покращити якість життя в довгостроковій перспективі [8].

Наше дослідження, незважаючи на ретроспективний характер і відносно малий обсяг вибірки, підтверджує, що парціальна цистектомія забезпечує адекватний контроль захворювання МІРСМ в окремих випадках, і надає пацієнтам шанси на довгострокове збереження сечового міхура, забезпечуючи задовільний післяопераційний стан здоров'я в цілому та рівень якості життя. Вік пацієнта, психоемоційний статус та розповсюдження пухлинного процесу має значення для досягнення кращих результатів якості життя з точки зору еректильної функції та якості сечовипускання. Хворий має бути поінформувані про більш довготривалий процес органозберігаючого лікування порівняно з РЦ.

ВИСНОВКИ

1. При порівнянні результатів виживаності у хворих на локалізований МІРСМ стадій T2a-T2bN0M0 при проведенні РЦ, ПЦ+АПТ та ПЦ+АПХТ встановлені співстані показники 5-річної загальної (51,61 ± 17,79 %, 54,28 ± 16,50 %, 67,56 ± 15,08 %) та канцер-специфічної виживаності (54,83 ± 17,52 %, 54,28 ± 16,50 %, 64,86 ± 15,39 %), з дещо вищими показниками при органозберігаючому лікуванні з ад'ювантною хіміотерапією. Встановлено вірогідне збільшення 5-річної безрецидивної виживаності в підгрупі радикальної цистектомії порівняно з підгрупами органозберігаючого комплексного лікування (за двобічним Z-критерієм, A1 vs A2 та A1 vs A3 p = 0,025 та p = 0,0269 відповідно).

2. За результатами ретроспективного дослідження бімодальної (ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміотерапією) і тримодальної терапії (ТУР пухлини сечового міхура з ад'ювантною хіміопроменевою терапією) в порівнянні з РЦ при локалізованому та місцево-поширеному МІРСМ стадій T2a-N3bN0M0 5-річна загальна виживаність становить 68,2 %, 75,0 %, 61,1 %; канцер-специфічна – 72,2 %, 75,0 %, 66,7 % та безрецидивна виживаність – 45,5 %, 56,2 %, 58,3 %, вірогідної різниці між групами не встановлено (p > 0,05).

3. Пацієнтам з наявністю ЛВІ в первинній пухлині можливе проведення органозберігаючого комплексного лікування з ад'ювантною хіміотерапією за схемою GC (гемцитабін + цисплатин) – при даному підході показники загальної, канцер-специфічної та безрецидивної виживаності співставні порівняно з радикальною цистектомією (56,52 ± 4,33 % vs 53,97 ± 12,31 %, p = 0,15; 58,60 ± 14,22 % vs 55,56 ± 12,27 %, p = 0,54 та 60,87 ± 14,10 % vs 58,73 ± 12,16 %, p = 0,79 відповідно).

4. В підгрупі пацієнтів з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (N1–3) виконання ЛАЕ за розширеною методикою збільшує термін до діагностування рецидивів – 32,18 ± 12,91 місяців проти 21,00 ± 12,93 місяців, але стастистично значущої різниці між цими показниками немає (p = 0,69).

5. Порівняння рівня якості життя серед пацієнтів після радикальної цистектомії встановило вірогідне погіршення якості життя згідно з опитувальником EORTC QLQ-30 за загальною, емоційною, когнітивною, соціальною шкалами та за більшістю показників симптоматичної шкали (нудоти, блювоти, больового синдрому, задишки, закрепи, порушення апетиту та сну), в той же час показники якості життя після органозберігаючого лікування (при парціальній цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією) значно вищі і становили 63,88 ± 1,90 проти 80,64 ± 1,74 балів відповідно; $p < 0,05$

6. Оцінка сексуального здоров'я чоловіків за опитувальником EORCT SHQ-C22 після органозберігаючого лікування порівняно із радикальною цистектомією виявила вірогідне погіршення показників сексуального здоров'я за сумарним балом (групі А1 – 46,67 ± 1,39, що вірогідне гірше порівняно результатами групі А2 та А3 – 19,30 ± 0,79 та 25,00 ± 1,65 (А1 vs А2 $p_{1-2} = 0,0082$ та А1 vs А3
$p_{1-3} = 0,000035$ та А2 vs А3 $p_{2-3} = 0,000067$ відповідно).

7. За результатами аналізу опитувальника EORCT ICIQ – UI, найгірші показники за сумарним балом встановлено після радикальної цистектомії у групі А1 – 16,18 ± 2,21, що вірогідне гірше порівняно з результатами групі А2 та А3 – 4,73 ± 1,12 та 8,27 ± 2,03 (А1 vs А2 $p_{1-2} = 0,0048$ та А1 vs А3 $p_{1-3} = 0,000077$ та А2 vs А3 $p_{2-3} = 0,0082$ відповідно).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Болотина ЛВ, Королева ЛА. Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого пузыря после первого прогрессирования. Исследования и практика в медицине. 2015;2(2):29-34.

2. Возіанов СО, Сакало ВС, Гацерелія ЗВ, Мрачковський ВВ, Сакало АВ, Куранов ЮЮ, та ін. Органозберігаюче комплексне лікування хворих на м’зово-інвазивний рак сечового міхура. Урологія. 2020;24(3):201-6. doi: 10.26641/2307-5279.24.3.2020.213463.

3. Возіанов СО, Сакало ВС, Гацерелія ЗВ, Мрачковський ВВ, Сакало АВ, Куранов ЮЮ, Кондратенко АВ, Салій ПМ, Левчишин, ЯВ, Навроцький БМ. Парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо-або променевою терапією при м'язево-інвазивному раку сечового міхура. В: Матеріали VIII міжнар. конгресу Спілки онкоурологів України СОУУ–2019. Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2019 квіт. 11–13; Київ. Урологія. 2019;23(1(88)):115–16. ISSN 2307-5279.

4. Волкова МИ, Тхакохов ММ, Черняев ВА, Фигурин КМ, Романов ВА, Калинин СА. и др. Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2016;12(4):131-41. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-131-141.

5. Галкина НГ. Качество жизни после цистэктомии с различными способами отведения мочи. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2007;(4):77-84.

6. Гацерелія ЗВ. Роль тазової лімфаденектомії у хворих на м’язево-інвазивний рак сечового міхура при органозберігаючому лікуванні. Здоров'я чоловіка. 2021;3(78): 109–14. https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2021.246218.

7. Горелов АИ, Симбирцев АС, Журавский ДА, Горелова АА. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии. Урологические ведомости. 2018;8(2):64-72.

8. Даренков СП, Перлин ДВ, Паршина ВН, Чернышев ИВ. Опухолевые маркеры при скрининге и мониторинге больных раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2005;1(3):51-54. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-3-51-54

9. Даренков СП, Самсонов ЮВ, Чернышев ИВ, Ковалев ВА, Григорьев АА. Качество жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. Онкоурология. 2006;2(3):25-29. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2006-2-3-25-29.

10. Даренков СП, Соколов АЕ, Гориловский МЛ, Самсонов ЮВ, Оччархаджиев СБ. Деривация мочи у больных с последствиями травм нижних мочевых путей. X Российский съезд урологов; 2002 Окт. 13; Москва. Москва; 2002. с. 550-1.

11. Есипов АВ. Сравнительная оценка качества жизни больных, перенесших операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы [диссертация]. Москва: Российский университет Дружбы Народов; 2001. 130 с.

12. Карякин ОБ. Рак мочевого пузыря: что нового в 2020-2021 гг. Онкоурология. 2021;17(4):115-123. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123

13. Карякин ОБ, Каприн АД. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году // Онкоурология. – 2018; 14 (1): 157–65 [Karyakin O.B., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017 // Cancer Urology. – 2018; 14 (1): 157–65 (in Russ.)]. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-157-165.

14. Карякин ОБ, Гришин ГН, Володина ТВ. Диагностика и лечение метастазов рака мочевого пузыря. Урология и нефрология. 1997;(2):22-5.

15. Красный СА, Суконко ОГ, Ролевич АИ. Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах. Онкоурология. 2007;(3):35-41.

16. Кулева СА, Семиглазова ТЮ, Звягинцева ДА, Белогурова МБ, Иванова СВ, Окишева ИВ. Cardiovascular complications of antineoplastic therapy in children. Педиатр. 2017;8(3):130-41.

17. Лопаткин НА, редактор. Руководство по урологии. Москва: Медицина; 1998. Т. 2, Вишневский ЕП, Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; с. 232-50.

18. Манагадзе ГЛ, Хвадагиани ГГ, Цинцадзе ОВ, и др. Расширенная лимфаденэктомия при радикальной цистэктомии: границы, объем, методология. Урология. 2006;(3):31-6.

19. Матвеев БП. Руководство по онкоурологии. Москва: РОНЦ имени Н.Н. Блохина; 2003. 216 с.

20. Петров СБ, Король ВД, Рева СА, Кириченко МВ. Значение и объем тазовой лимфаденэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2008;4(4):65-70.

21. Старцев ВЮ, Дыленок ИН, Джемилев ТР. Современные возможности органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2019;(1).

22. Тимофеев ДА, Генералов МИ, Балахнин ПВ, Белов А Д, Школьник МИ, Суворова ЮВ,и др. Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей комбинированного лечения рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2009;5(3):74-8.

23. Чернышов ИВ, Самсонов ЮВ. Оценка качества жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной мастэктомии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;(1).

24. Чиссов ВИ, редактор. Онкология. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 375-97.

25. Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Ременник JIA. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). Москва: Медицина; 2003. с. 21-4.

26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst. 1993;85:365-76.

27. Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues. Control Clin. Trials. 1989;10:195208.

28. Abdi H, Pourmalek F, Gleave ME, So AI, Black PC. Balancing risk and benefit of extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy. World J. Urol. 2016;34:41-8.

29. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A, Ghoneim MA. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. Eur. Urol. 2011;60:572-7.

30. Abufaraj M, Gust K, Moschini M, et al. Management of muscle invasive, locallyadvanced and metastatic urothelialcarcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. Transl. Androl. Urol. 2016;5(5):735-44. https://doi.org/10.21037/ tau.2016.08.23.

31. 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 advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur. Urol. 2005;48(2): 202-6.

32. Advanced Bladder Cancer Overview Cllaboration. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. The Cohrane Library. Chichester: John Wiley; 2004. 19 p. doi.org/10.1002/14651858.CD001426.

33. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2015;94:105-15.

34. Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Nomi H, Hirano H, Ibuki N, et al. Novel bladder preservation therapy with Osaka Medical College regimen. J. Urol. 2015;193(2):443-50. https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.094.

35. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines - Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2014. Eur. Urol. 2017;71(3):447-61. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.

36. Bajorin DF. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. J. Clin. Oncol. 2001;19:17S.

37. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389:67-76.

38. Bazzi WM, Kopp RP, Donahue TF, Bernstein M, Russo P, Bochner BH, et al. Partial Cystectomy after Neoadjuvant Chemotherapy: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Contemporary Experience. Int. Sch. Res. Not. 2014;2014:702653. doi: 10.1155/2014/702653.

39. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, Liu H, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2014;113:39–48.

40. Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. J. Urol. 2003;170:964.

41. Bono AV, Benvenuti C, Reali L, Pozzi E, Gibba A, Cosciani-Cunico S, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic cooperative Group. Prog. Clin. Biol. Res. 1989;303:533.

42. Brannan W, Ochsner MG, Fuselier HA, Landry GR. Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol. 1978;119:213-15.

43. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int. 2004;93:64-6.

44. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, Stewart F, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur. Urol. 2014;66:1065-77.

45. Buscarini M, Josephson DY, Stein JP. Lymphadenectomy in Bladder Cancer: a Review. Urologia Internationalis. 2007;79:191-9. doi: 10.1159/000107949.

46. Byun SJ, Kim JH, Oh YK, Kim BH. Concurrent chemoradiotherapy improves survival outcome in muscle-invasive bladder cancer. Radiat. Oncol. J. 2015;33(4):294-300. https://doi.org/10.3857/ roj.2015.33.4.294.

47. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. Cancer. 1996;78:1089-97.

48. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, Jeldres C, Zini L, Saad F, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. Urology. 2009;74, 858-64.

49. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Gedeshi X, Mariotto A, Iafrate M, et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol. 2016;42:343-60.

50. Chadwick DJ, Stower MJ. Life with urostomy. Br. J. Urol. 1990;65:189-91.

51. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol. 2017;198(3):552-9. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.086.

52. Chiang Y, Cheng JC, Huang CY, Tsai YC, Lin CC, Hsu CH, et al. A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. J. Formos. Med. Assoc. 2017;116:689-96.

53. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clincal outcomes between younger and older patients. Cancer. 2005;104:36-43.

54. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann. Surg. 2009;250:187-96.

55. Clayman RH, Shipley WU, Galland-Girodet S. Outcomes of selective bladder preservation in the elderly treated with conservative surgery and chemoradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;87(2):S83. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.216 52.

56. Clinton TN, Huang C, Goh AC. Is there an oncological benefit to extended lymphadenectomy for muscle-invasive bladder cancer? Translate Androl. Urol. 2020;9(6):2956-64. doi: 10.21037/tau-20-406.

57. Cole AP, Dalela D, Hanske J, Mullane SA, Choueiri TK, Meyer CP, et al. Temporal trends in receipt of adequate lymphadenectomy in bladder cancer 1988 to 2010. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2015;33(12):504.e9-504.e17. doi:10.1016/j.urolonc.2015.07.015.

58. Cortesi E. Neoadjuvant treatment for vlocally advanced bladder cancer. A prospective randomized clinical trial . Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995;14:237.

59. D'Andrea D, Abufaraj M, Soria F, Gust K, Haitel A, Krakiewicz PI, Shariat SF. Association of super-extended lymphadenectomy at radical cystectomy with perioperative complications and re-hospitalization. World J. Urol. 2019;18:e1137.

60. Dandekar NP, Tongaonkar HB, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat M R. Partial cystectomy for invasive bladder cancer. J. Surg. Oncol. 1995;60:24-9.

61. Ding H, Fan N, Ning Zh, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Front. Oncol. 2020. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.564779.

62. Djaladat H, Katebian B, Bazargani ST, Miranda G, Cai J, Schuckman AK,et al. 90-Day complication rate in patients undergoing radical cystectomy with enhanced recovery protocol: a prospective cohort study. World J. Urol. 2017 Jun;35(6):907-911. doi: 10.1007/s00345-016-1950-z.

63. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, Chandrasoma S, Cai J, Miranda G, Nichols PW, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. Eur Urol. 2011;60:946-52.

64. Ebbing J, Heckmann RC, Collins JW, Miller K, Miller K, Erber B, Friedersdorff F, et al. Oncological outcomes, quality of life outcomes and complications of partial cystectomy for selected cases of muscle-invasive bladder cancer. Sci Rep. 2018;8(1):8360. doi: 10.1038/s41598-018-26089-x.

65. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C, Tabuso M, Dunlop A, Arasaradnam R. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629.

66. El-Taji OM, Alam S, Hussain SA. Bladder Sparing Approaches for Muscle-Invasive Bladder Cancers. Curr. Treat. Options. Oncol. 2016;17(3):15. https://doi.org/10.1007/s11864-016-0390-8.

67. El-Taji OM, Khattak AQ, Hussain SA. Bladder reconstruction: The past, present and future. Oncol. Lett. 2015;10(1):3-10. https://doi. org/10.3892/ol.2015.3161.

68. Erber B, Schrader M, Miller K, Schostak M, Baumunk D, Lingnau A, et al. Morbidity and Quality of Life in Bladder Cancer Patients following Cystectomy and Urinary Diversion: A Single-Institution Comparison of Ileal Conduit versus Orthotopic Neobladder. ISRN Urol. 2012;2012:342796. doi: 10.5402/2012/342796.

69. Erlich A, Zlotta AR. Treatment of bladder cancer in the elderly. Investig Clin Urol. 2016;57(1):S26-35. https://doi. org/10.4111/icu.2016.57.S1.S26.

70. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ–C30 Scoring Manual (3rd Edition), on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [Internet]. 2001. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.

71. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. J. Urol. 2011;185(1):72-8.

72. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann. Oncol. 2007;18:581592.

73. Ferlay, J. Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015;136:E359-86.

74. Fisch M, Wammack R, Müller SC, Hohenfellner R. The Mainz pouch II (sigma rectum pouch). J. Urol. 1993;149(2):258263.

75. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. Health Technol. Assess. 1998;2:14-6.

76. Freiha F, Reese J, Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. J. Urol. 1996;155:495.

77. Gamé X, Soulié M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, Plante P. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. Eur. Urol. 2001;39:525-9.

78. Garcia MM, Gottschalk AR, Brajtbord J, Konety BR, Meng MV, Roach M 3rd, Carroll PR. Endoscopic gold fiducial marker placement into the bladder wall to optimize radiotherapy targeting for bladder-preserving management of muscleinvasive bladder cancer: feasibility and initial outcomes. PLoS One. 2014;9(3):e89754. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089754.

79. Gatserelia Z. Quality of life in patients with muscle invasive bladder cancer after organ-preserving treatment. Georgian Medical News. 2021;(319):17–21. PMID: 34749316.

80. Gerardi MA, Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Surgo A, Dicuonzo S, Spoto R, et al. Bladder preservation in non-metastatic muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a single-institution experience. Ecancer medical science. 2016;10:657. https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.657.

81. Giacalone N, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladderpreserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur. Urol. 2017;71(6):952-60. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

82. Golomb J, Klutke CG, Raz S. Complications of bladder substitution and continent urinary diversion. Urol. 1989;34:329333.

83. Golombos DM, O'Malley P, Lewicki P, Stone BV, Scherr DS. Robotic Assisted Partial Cystectomy (RAPC): perioperative outcomes and early oncologic efficacy. BJU Int. 2017;119(1):128-34. doi: 10.1111/bju.13535.

84. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efstathiou JA, Lin CC, Zietman AL, Virgo KS. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. Eur. Urol. 2013;3:823-9.

85. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA.Cancer statistics 2000. Cane. J. Clin. 2000;50:7-33.

86. Grossman HB, Natale RB, Tangen C M, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemorherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N. Engl. J. Med. 2003;349:859.

87. Grubmueller B, Seitz C, Shariat SF. The treatment of muscleinvasive bladder cancer in geriatric patients. Curr. Opin. Urol. 2016;26(2):160-4. https://doi.org/10.1097/MOU. 0000000000000262.

88. Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Contemporary results and remaining controversies. Eur. Urol. 2000;38(2):121-30.

89. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Limited versus extended pelvic lymphadenectomy in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Survival results from a prospective, randomized trial (LEA AUO AB 25/02). J. Clin. Oncology. 2016; 34(15):4503. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4503.

90. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübben H, Albers P, Wolff JM, Frohneberg D, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. Eur. Urol. 2019;75:604-11.

91. Guijarro A, Hernández V, Llorente C. The anatomical limits and oncological benefit of lymphadenectomy in muscle invasive bladder cancer. Actas. Urol. Esp. 2017;41(5):284-91. doi: 10.1016/j.acuro.2016.07.001.

92. Hafeez S, Warren-Oseni K, McNair HA, Hansen VN, Jones K, Tan M, et al. Prospectivestudy delivering simultaneous integrated high-dose tumor boost (≤70 Gy) with image guided adaptive radiation therapy for radical treatment of localized

muscle-invasive bladder cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016;94(5):1022-30. https://doi.org/10.1016/j. ijrobp.2015.12.379.

93. Halachmi S, Madeb R, Kravtsov A, Moskovitz B, Halachmi N, Nativ O. Bladder cancer genetic overview. Med. Sci. Monit. 2001;7:164-8.

94. Hall RR. Updated results of a randomized controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002;21:178.

95. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. The ileal neobladder. J. Urol. 1988;139:3943.

96. Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. Urol. Clin. North. Am. 2005;32(2):177-85.

97. Heck MM, Retz M, Nawroth R. Molecular lymph node staging in pro- state and bladder cancer. Urologe A. 2014;53:484-90. doi: 10.1007/ s00120-014-3441-4.

98. Heidenreich A, Pfister D. Anatomic Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Bladder Cancer. European Urology Supplements. 2010; 9(3):419-23.

99. Herr HW. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. Eur. Urol. 2009;55(4):920-1.

100. Herr HW. Editorial comment. Urology, 2009;74:864-5.

101. Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, Tart K, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2016;34:59.e1–8.

102. Hollenbeck BK., Taub DA, Dunn RL, Wei JT. Quality of care: partial cystectomy for bladder cancer–a case of inappropriate use? J. Urol. 2005;174:1050-4.

103. Holmer M, Bendahl PO, Davidsson T, Gudjonsson S, Månsson W, Liedberg F. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? World J. Urol. 2009;27:521-6.

104. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P. et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J. Urol. 2004;172:878-81.

105. Hoskin P, Rojas A, Saunders M. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide (ARCON) in the treatment of advanced bladder cancer: mature results of a Phase II nonrandomized study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009;73(5):1425-31. https://doi. org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.1950.

106. Huddart RA, Hall E, Lewis R. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. Eur. Urol. 2020 Feb;77(2):260-8. doi: 10.1016/j.eururo.2019.11.001.

107. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, Beresford M, Blazeby J, Donovan J, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE - a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. BJU Int. 2017;120:639-50.

108. Huddart RA, Hall E, Lewis R, Birtle A. Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed. BJU Int. 2010;106(6):753-55. https:// doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09537.x.

109. Hugen CM, Polcari AJ, Fitzgerald MP, Dauw C, Flanigan RC, Quek ML. Risk factors for recurrence following radical cystectomy for pathologic node negative bladder cancer. J. Surg. Oncol. 2010;102:334-7.

110. James N, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. N. Engl. J. Med. 2012;366:1477-1.

111. Jasen Abel E. Partial Cystectomy. MedScape Overview [Internet]. 2019. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/446101-overview.

112. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, Badenoch DF, Tiptaft RC, Paris AM, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. Br. J. Urol. 1988;62(4):343-6. doi.org/10.1111/j.1464-410X.1988.tb04362.x.

113. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int. J. Urol. 2012;19:39-47.

114. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int. 2010;106:199-205.

115. Jensen TK, Jensen NV, Jorgensen SM, Clark P, Lund L. Trends in cancer of the urinary bladder and urinary tract in elderly in Denmark, 2008-2012. Acta Oncol. 2016;55(1):85-90. doi.org/1 0.3109/0284186X.2015.1115122.

116. Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. Cancer Control. 2000;7:325334.

117. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. J. Urol. 2006;175:2058-62.

118. Kates M, Gorin MA, Deibert CM, Pierorazio PM, Schoenberg MP, et al. In-hospital death and hospital-acquired complications among patients undergoing partial cystectomy for bladder cancer in the United States. Urol. Oncol. 2014;32:53.e9-14.

119. Khalil SA. Long term complications following ileal conduit urinary diversion after radical cystectomy. J. Egypt. Natl. Canc. Inst. 2010;22(1):13-8.

120. Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. J. Med. Radiat. Sci. 2015;62(4):277-85. doi.org/10.1002/ jmrs.129.

121. Kijima T, Tanaka H, Koga F, Masuda H, Yoshida S, Yokoyama M, Fujii Y. Selective Tetramodal Bladder Preservation Therapy Incorporating Induction Chemoradiotherapy and Consolidative Partial Cystectomy with Pelvic Lymph Node Dissection for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Oncological and Functional Outcomes of 107 Patients. BJU International. 2019. doi:10.1111/bju.14736.

122. Knoedler J, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder

cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. J. Urol. 2012;188(4):1115-9.

123. Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. Curr. Opin. Urol. 2015;25:111-5.

124. Koga F, Kihara K, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Masuda H, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. BJU Int. 2012;109:860-6.

125. Koga F, Kihara K. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: a contemporary review. Int. J. Urol. 2012;19(5):388-401. https://doi.org/10.1111/j.1442- 2042.2012.02974.x.

126. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Anderson JB, Ferguson C, Kirkbride P, et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70(2):456-63. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.030.

127. Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, Aglamis E, Unlüer E. When should quality of life be measured after radical cystectomy? Eur. Urol. 2002;42:350-5.

128. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. J. Clin. Oncol. 2017;35(20):2299-305. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327.

129. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. NCCN Guidelines 2019: Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. Urology. 2007;70(3):473-6.

130. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J. Urol. 2004;171:139-44.

131. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU. Int. 2000;817:85-90.

132. Lindahl F, Jørgensen D, Egvad K. Partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. Scand. J. Urol. Nephrol. 1984;18:125-9.

133. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrewxate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. J. Clin. Oncol. 1992;10:1066.

134. Logothetis CJ, Dexeus F, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in ad vanced metastatic urothelial tumors. J. Clin. Oncol. 1990;8:1050.

135. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MC. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. Radiat. Oncol. 2016;11:45. https://doi. org/10.1186/s13014-016-0618-6.

136. Lyons MD, Smith AB. Surgical bladder-preserving techniques in the management of muscle-invasive bladder cancer. Urol. Oncol. 2016;34(6):262-270. https://doi.org/10.1016/j. urolonc.2015.11.023.

137. Ma B, Li H, Zhang C, Yang K, Qiao B, Zhang Z, Xu Y. Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. Eur. J. Surg. Oncol. 2013;39:1150-6.

138. Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, Sakaguchi M, Sato K, Matsui T, et al. Radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer in very elderly patients. Anticancer Res. 2016;36(9):4763-9. https://doi.org/10.21873/anticanres.11033.

139. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, Clayman R, Niemierko A, Cheng JS, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016; 96:1028-36.

140. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladderpreserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy

Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J. Clin. Oncol. 2014;32(34):3801-9. https:// doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548.

141. Małkiewicz B, Kiełb P, Gurwin A, Knecht K, Wilk K, Dobruch J, Zdrojowy R. The Usefulness of Lymphadenectomy in Bladder Cancer-Current Status. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):415. doi: 10.3390/medicina57050415.

142. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2014;32:1184-90.

143. Månsson A, Henningsohn L, Steineck G, Månsson W. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. Eur. Urol. 2004;46:195-9.

144. Mansson A, Johnson G, Mansson W. Quality of life after cystectomy. Comparison between patients with conduit and those with continent caecal reservoir urinary diversion. Br. J. Urol. 1988;62:240245.

145. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, Shariat SF. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Urol. Oncol. 2018;36(6):293-305. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.03.018.

146. Mathieu R, Lucca I, Klatte T, Babjuk M, Shariat SF. Trimodal therapy for invasive bladder cancer: is it really equal to radical cystectomy? Curr. Opin. Urol. 2015;25(5):476-82. https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000203

147. May M. Fuhrer S, Braun KP, Brookman-Amissah S, Richter W, Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol. 2007;33:764-73.

148. Mills RD, Fleishmann A, Studer U. Lymphadenectomy: how extensive for bladder cancer? Contemp. Urol. 2005;11:34-41.

149. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscleinvasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice

Guideline Endorsement. J. Clin. Oncol. 2016;34(16): 1945-52. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9797.

150. Mitin T, George A, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Uzzo RG et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016;94:67-74.

151. Miyata Y, Nomata K, Ohba K, Matsuo T, Hayashi N, Sakamoto I, et al. Efficacy and safety of systemicchemotherapy and intra-arterial chemotherapy with/without radiotherapy for bladder preservation or as neo-adjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a single-centre study of 163 patients. Eur. J. Surg. Oncol. 2015;41(3):361-7. https:// doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.043.

152. Mohamed HÀ, Salem MA, Elnaggar MS, Gabr A, Abdelrheem AM. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. Cancer Radiother. 2018;22(3):236-40. doi: 10.1016/j.canrad.2017.09.013.

153. Mohr D.N., Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. JAMA. 1986;256(l):224.

154. Møller MK, Høyer S, Jensen JB. Extended versus superextended lymph-node dissection in radical cystectomy: subgroup analysis of possible recurrence-free survival benefit. Scand. J. Urol. 2016;50:175-80. doi: 10.3109/21681805.2015.1132473.

155. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol. 1999;17:2876. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2876.

156. Moschini M, Luzzago S, Zaffuto E, Dell'Oglio P, Gandaglia G, Mattei A, et al. The surgical management of patients with clinical stage T4 bladder cancer: A single institution experience. Eur. J. Surg. Oncol. 2017;43(4):808-814. https:// doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.024.

157. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2019. Available from: www.nccn.org/professionals/physicians_gls.

158. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucian R, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J. Clin. Oncol. 2018;36(34):3353-60. doi: 10.1200/JCO.18.01148.

159. Novick AC, Stewart BH. Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. J. Urol. 1976;16:570-4.

160. Nowak-Sadzikowska J, Skora T, Szyszka-Charewicz B, Jakubowicz J. Muscle-invasive bladder cancer treated with TURB followed by concomitant boost with small reduction of radiotherapy field with or without of chemotherapy. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2016;21(1):31-6. https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.09.001.

161. Nuhn P, May M, Sun M, Fritsche HM, Brookman-May S, et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Eur. Urol. 2012;61:58-64.

162. Osterman ChK, Deal AM, McCloskey H. Impairment and Longitudinal Recovery of Older Adults Treated with Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. J. Urol. 2021;205(1):94-9. doi: 10.1097/JU.0000000000001323.

163. Palmer TM, Peters JL, Sutton AJ, Moreno SG. Contour-enhanced funnel plots for meta-analysis. Stata J. 2008;8(2):242-54.

164. Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. Nature. 1982;297:474478.

165. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis and management. Cancer Pract. 2002;10(6):311-22. doi: 10.1046/j.1523-5394.2002.106011.x.

166. Patidar N, Yadav P, Sureka SK, Mittal V, Kapoor R, Mandhani A. An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien-Dindo classification. Indian J. Urol. 2016;32(4):282-7. doi: 10.4103/0970-1591.191244.

167. Peak TC, Ashok H. Partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a review of the literature. Transl. Androl. Urol. 2020;9(6):2938-45.doi: 10.21037/tau.2020.03.04.

168. Phillips B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – levels of evidence (March 2009) for evidence-based Oxford Centre Medicine – levels of evidence. Cent Evid Based Med. [Internet]. 2014. Available from: http://www.cebm.net/?o = 1116.

169. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, Andrake MD, Zhou Y, Serebriiskii IG, et al. Defects in DNA repair genes predict responseto neoadjuvantcisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur. Urol. 2015;68(6):959-67. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.009.

170. Ploussard G, Albrand G, Rozet F, Lang H, Paillaud E, Mongiat-Artus P. Challenging treatment decision-making in older urologic cancer patients. World J Urol. 2014 Apr;32(2):299-308. doi: 10.1007/s00345-013-1158-4.

171. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur. Urol. 2014; 66(1):120-37. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038

172. Pokuri VK, Syed JR, Yang Z, Field EP, Cyriac S, Pili R, et al. Predictors of complete pathologic response (pT0) to neoadjuvant chemotherapy in muscleinvasive bladder carcinoma. Clin. Genitourin Cancer. 2016;14(1):e59-65. https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.09.013

173. Poletajew S, Biernacki R, Buraczynski P, Chojnacki J, Czarniecki S, Gajewska D, et al. Patterns of care in patients with muscle-invasive bladdercancer – aretrospectivecohort study. Contemp. Oncol. (Pozn). 2016;20(4):341-343. https:// doi.org/10.5114/wo.2016.61857.

174. Pos JF. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer. N. Engl. J. Med. 2010;344:1211-5.

175. Poulsen AL. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J. Urol. 1998;160:2015-20.

176. Power NE, Kassouf W, Bell D, Aprikian AG, Fradet Y, Lacombe L, et al. Natural history of pT3-4 or node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and no neoadjuvant chemotherapy in a contemporary North-American multi-institutional cohort. J. Can. Urol. Assoc. 2012;6:217-23.

177. Powles T., Duran I., van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2017. http://dx/doi.org/10.1016/SO140-6736(17)33297-X.

178. Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, Alexandroff AB, James K. Mechanisms of action of intravesical bacilli Calmette-Guerin: local immune mechanisms. Clin. Infect. Dis. 2000;31(3):91.

179. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann. Oncol. 2016;27(1):49-61. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv509.

180. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. BJU Int. 2011;107:46-52.

181. Resnick, MI, O'Conor V J. Segmental resection for carcinoma of the bladder: review of 102 patients. J. Urol. 1973;109:1007-10.

182. Riou O, Chauvet B, Lagrange JL. Radiothérapie des cancers de vessie Radiotherapy of bladder cancer. Cancer Radiother. 2016;20:S196-9. https://doi. org/10.1016/j.canrad.2016.07.010.

183. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell. 2017; 171; 540-56.

184. Rodel C, Weiss C. Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: can we continue to ignore the evidence? J. Clin. Oncol. 2014;32(34):3787-8. https://doi. org/10.1200/JCO.2014.58.5521.

185. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc. 2014;21:14-9 doi: 10.1111/iju.12232.

186. Romain M, Ilaria L, Morgan R, Briganti A, Shariat F. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nature Reviews Urology. 2016;13(8):471-9. doi:10.1038/nrurol.2016.126.

187. Rose TL, Milowsky MI. Improving Systemic Chemotherapy for Bladder Cancer. Curr. Oncol. Rep. 2016;18(5):27. https://doi. org/10.1007/s11912-016-0512-2.

188. Rosenberg JF, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

189. Rudel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer. J. Clin. Oncol. 2002;20(14):3061-71. doi: 10.1200/JCO.2002.11.027.

190. Ryu YJ, Kang ShJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11647. doi: 10.1097/MD.0000000000011647.

191. Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. 24-Complex organ-sparing treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. In: 7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU [Internet]; 2022 May 27-28; Vilnius, Lithuania. European Urology Open Science. 2022;40(1):S34. Available from: https://doi.org/10.1016/S2666-1683(22)00655-3.

192. Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Complex organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer. Ukr. J. Radiol. Oncol. 2022;30(1):21–30. https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.21-30.

193. Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer. Ukr. J. Radiol. Oncol. 2022;30(2):41–9. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49.

194. Sathianathen NJ, Risk MC, Konety BR. Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Urol. Clin. North Am. 2018;45(2):215-28. doi: 10.1016/j.ucl.2017.12.006.

195. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;40(1):121-7. https://doi.org/10.1016/s0360- 3016(97)00579-8.

196. Schoborg TW, Sapolsky JL, Lewis CW. Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. J. Urol. 1979;122:473-5.

197. Schulick RD, De Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann. Surg. 2009;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

198. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R. Cham [Internet]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/446101-overview 2015. https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-21416-0.

199. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur. Urol. 2009;55(1):164-74. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.

200. Shao I-Hung, Chang Ying Hsu. Outcomes and prognostic factors of simple partial cystectomy for localized bladder urothelial cell carcinoma. Wiley Online Library. 2016;32(4):191-5.

201. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a

contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J. Urol. 2006;176(6 Pt 1):2414-22. doi: 10.1016/j.juro.2006.08.004.

202. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2000(4):CD001986. doi: 10.1002/14651858.CD001986.

203. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur. Urol. 2004;45(3):297-303. doi: 10.1016/j.eururo.2003.09.019.

204. Shipley W, Zietman A, Kaufman D, Coen JJ, Sandler HM. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propriainvasive bladder cancer and who are cystectomy candidates? The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. Semin. Radiat. Oncol. 2005;15(1):36-41. doi.org/10.1016/j.semradonc.2004.07.008

205. Sidaway P. Bladdercancer: Targeted agentsreversechemotherapy resistance in urothelial carcinoma. Nat. Rev. Urol. 2016;13(9):494. https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.138.

206. Sideris S, Aoun F, Zanaty M, Martinez NC, Latifyan S, Awada A, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. Mol. Clin. Oncol. 2016;4(6):1063-7. https://doi.org/10.3892/mco.2016.821.

207. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int. J. Urol. 2013;20:390-7.

208. Siracusano S, Niero M, Lonardi C, Cerruto MA, Ciciliato S, Toffoli L, et al. Development of a questionnaire specifically for patients with Ileal Orthotopic Neobladder (IONB). Health Qual. Life Outcomes. 2014;12:135.

209. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J. Urology. 1991;145:459.

210. Skinner EC. Treatment of muscle-invasive bladder cancer in older patients. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2016;35:e228-33. https://doi.org/10.14694/EDBK_158974.

211. Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM, Hrebinko RL. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. Urology. 2008;72:613-6.

212. Smelser WW, Austenfeld MA, Holzbeierlein JM, Lee EK. Where are we with bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer in 2017? Indian J. Urol. 2017;33(2):111-7. doi: 10.4103/iju.IJU_279_16.

213. Smith AB, Jaeger B, Pinheiro LC, Edwards LJ, Tan HJ, Nielsen ME, et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. BJU Int. 2018;121(4):549-57. doi: 10.1111/bju.14047.

214. Smith ZL, ChristodouleasJP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of theliteratureand a practicalapproach to therapy. BJU Int. 2013;112(1): 13-25. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11762.x.

215. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladdercancer. J. Urol. 2010;184(2):475-80. https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.008.

216. Splinter TA, Scher HI, Denis L, Bukowski R, Simon S, Klimberg I, et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer.European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group. J. Urol. 1992;147(3):606-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37318-4.

217. Startsev VY. The role of combined method in organ-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer recurrences. Arch Ital Urol Androl. 2002;74(2):54-6.

218. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054

patients. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.

219. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. Urol. Clin. North. Am. 2003;32:187-97.

220. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J. Urol. 1992;148(2 Pt. 1):302-6; discussion 306-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36578-3.

221. Studer U, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J. Urol. 1994;152(1):81-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32822-7.

222. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J. Urol. 2003;169(6):2113-7. doi: 10.1097/01.ju.0000067601.29966.4a.

223. Taarnhøj GA, C Johansen C., Pappot H. Quality of life in bladder cancer patients receiving medical oncological treatment; a systematic review of the literature. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):20. doi: 10.1186/s12955-018-1077-6.

224. Tai H.C., Chung S.D., Wang S.M., Chueh S.C., Yu H.J. Laparoscopic partial cystectomy for various bladder pathologies. BJU Int. 2007;100:382-5.

225. Terashima Y. CDDP concentration of bladder tumors – comparison between intraarterial infusion and intravenous infusion. Nihon Gan. Chiryo Gakkai Shi. 1988;23(4):859-66.

226. Theodorescu D. Molecular pathogenesis of urothelial bladder cancer. Histol. Histopathol. 2003;18:259274.

227. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. Trials. 2007;8:16.

228. Tinoco CL, Lima E. Urinary diversions for radical cystectomy: a review of complications and their management. Mini-invasive Surg. 2021;5:28. doi: 10.20517/2574-1225.2021.35.

229. Turner WH, Markwalder R, Perrig S, Studer UE. Meticulous pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of the invasive bladder cancer: an option or a must? Eur. Urol. 1998;33(4):21-2. doi: 10.1159/000052258.

230. Tyritzis SI, Hosseini A, Collins J, Nyberg T, Jonsson MN, Laurin O, et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. Eur. Urol. 2013;64(5):734-41. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.050.

231. Tyson MD 2nd, Barocas DA. Quality of Life After Radical Cystectomy. Urol. Clin. North. Am. 2018;45(2):249-56. doi: 10.1016/j.ucl.2017.12.008

232. Ukai R, Hashimoto K, Nakayama H, Iwamoto T. Lymphovascular invasion predicts poor prognosis in high-grade pT1 bladder cancer patients who underwent transurethral resection in one piece. Jpn. J. Clin. Oncol. 2017;47(5):447-52. doi: 10.1093/jjco/hyx012.

233. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361(9373):1927-34. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13580-5.

234. Vasilyev ON, Perepechay VA, Ryzhkin AV. Radical cystectomy for bladder cancer: early and late postoperative complications. Vestnik Urologii. 2019;7(2):24-50. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50.

235. Von der Maase H, Hansen SW, Robeerts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatine in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J. Clin. Oncol. 2000;18(17):3068-77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.

236. Vozianov SA, Shamrayev SN, Stus VN, Krasnov VN, Vasylieva VD, et al. Radical cystectomy: a Comparative evaluation of perioperative outcomes in patients with

a complicated and uncomplicated postoperative period. Health of Man. 2017;2 (61):100-4. doi: 10.30841/2307-5090.2(61).2017.116643.

237. Walker M, French SD, Doiron RC, Brennan K, Feldman-Stewart D, Siemens DR, et al. Bladder-sparing radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A survey of providers to determine barriers and enablers. Radiother Oncol. 2017;125(2):351-6. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.036.

238. Walsh PC. Surgery of Bladder Cancer–Partial Cystectomy. In: Campbell's Urology. 4th ed. Saunders; 2002 p. 2841-3.

239. Wan de Putte EE F, TJN H, van Werkhoven E, Mertens LS, Meijer RP, Bex A, Wassenaar AE, et al. Lymph node count at radical cystectomy does not influence long-term survival if surgeons adhere to a standardized template. Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2015;33:504. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.08.001.

240. Wang Yu-Chen, Wu Jie, Dai Bo, Shen Yi-Jun, Ma Chun-Guang, Ye Ding-Wei et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. World J. Surg. Oncol. 2019;17: 225.

241. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. 2000. Available from: https://www.researchgate.net/publication/261773681_The_Newcastle-Ottawa_Scale_NOS_for_Assessing_the_Quality_of_Non-Randomized_Studies_in_Meta-Analysis

242. Werntz RP, Smith ZL, Packiam VT, Smith N, Steinberg GD. The Impact of Lymphovascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. Europ. Eur. Urol. Focus. 2020;6(2):292-7. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.019.

243. Witjes AJ, Lebret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur. Urol. 2017;71(3):462-75. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.

244. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur. Urol. 2014;65(4):778-92. https://doi. org/10.1016/j.eururo.2013.11.046.

245. Wuethrich PY, Vidal A, Burkhard FC. There is a place for radical cystectomy and urinary diversion, including orthotopic bladder substitution, in patients aged 75 and older: Results of a retrospective observational analysis from a high-volume center. Urol. Oncol. 2016;34(2):58.e19-27. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.08.011.

246. Xylinas E, Hassler MR, Zhuang D, Krzywinski M, Erdem Z, Robinson BD, et al. An epigenomic approach to improving response to neoadjuvant cisplatin chemotherapy in bladder cancer. Biomolecules. 2016;6(3):37. https://doi.org/10.3390/ biom6030037.

247. Yafi FA, Kassouf W. Role of lymphadenectomy for invasive bladder cancer. Can. Urol. Assoc. J. 2009;3(6):S206-10. doi: 10.5489/cuaj.1197.

248. Yang LS, Shan BL, Shan LL, Chin P, Murray S, Ahmadi N, et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Surg. Oncol. 2016;25(3):281-97. doi: 10.1016/j.suronc.2016.05.027.

249. Yin M. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. The Oncologist. 2016;21:708-15.

250. Yoneda K, Utsumi T, Wakai K, Oka R, Endo T, Yano M, et. al. Preoperative Clinical Predictors of Lymphovascular Invasion of Bladder Tumors at Transurethral Resection Pathology. Curr. Urol. 2020; 14(3):135-141. doi: 10.1159/000499247.

251. Yoneda K., Kamiya N., Utsumi T. Wakai K, Oka R, Endo T, Yano M, Hiruta N, Ichikawa T, Suzuki H. et al. Impact of Lymphovascular Invasion on Prognosis in the Patients with Bladder Cancer-Comparison of Transurethral Resection and Radical Cystectomy. Diagnostics (Basel). 20214;11(2):244. doi: 10.3390/diagnostics11020244.

252. Yun-lin Ye, Hai-tao Liang, Lei Tan, Xia Zheng, Xiao KH, Qin ZK. Conservative treatment for urinary fistula following ileal conduit urinary diversion: a simple method. BMC Urol. 2019;19(1):131. doi: 10.1186/s12894-019-0564-3.

253. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical

cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J. Urol. 2011;186:1261-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.004.

254. Zhang H, Wang F, Mao C, Zhang Z, Fu S, Lu J, et al. Effect of combined treatment of radiation and tissue-specific recombinant oncolytic adenovirus on bladder cancer cells. Int. J. Radiat. Biol. 2017;93(2):174-83. doi: 10.1080/09553002.2017.1231942.

255. Zhang M, Tao R, Zhang C, Shen Zh. Lymphovascular Invasion and the Presence of More Than Three Tumors Are Associated With Poor Outcomes of Muscle-invasive Bladder Cancer After Bladder-conserving Therapies. Urology. 2010;76(4):902-7. doi: 10.1016/j.urology.2010.05.007.

256. Zhu HJ, Zhang ZQ, Zeng XF, Wei SS, Zhang ZW, Guo YL, et al. Cloning and analysis of human UroplakinII promoter and its application for gene therapy in bladder cancer. Cancer Gene Ther. 2004;11(4):263-72. doi: 10.1038/sj.cgt.7700672.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Гацерелія ЗВ. Роль тазової лімфаденектомії у хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура при органозберігаючому лікуванні. Здоров'я чоловіка. 2021;3(78): 109–14. https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2021.246218.

Gatserelia Z. Quality of life in patients with muscle invasive bladder cancer after organ-preserving treatment. Georgian Medical News. 2021;(319):17–21. PMID: 34749316. (Scopus).

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Complex organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022;30(1):21–30. https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.21-30 (Scopus).

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2022;30(2):41–49. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49 (Scopus).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. 24-Complex organ-sparing treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. In: 7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU [Internet]; 2022 May 27–28; Vilnius, Lithuania. European Urology Open Science. 2022;40(1):S34. Available from: https://doi.org/10.1016/S2666-1683(22)00655-3.

Возіанов СО, Сакало ВС, Гацерелія ЗВ, Мрачковський ВВ, Сакало АВ, Куранов ЮЮ, Кондратенко АВ, Салій ПМ, Левчишин, ЯВ, Навроцький БМ. Парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо-або променевою терапією при м'язево-інвазивному раку сечового міхура. В: Матеріали VIII міжнар. конгресу Спілки онкоурологів України СОУУ–2019. Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2019 квіт. 11–13; Київ. Урологія. 2019;23(1(88)):115–6. ISSN 2307-5279.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Доповідь: «Парціальна цистектомія з ад'ювантною хіміо- або променевою терапією при м`язево-інвазивному раку сечового міхура», VIII Міжнародний конгрес СОУУ-2019 «Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», 11–13 квітня 2019 року, м. Київ.

2. Доповідь: «Роль тазової лімфаденектомії у хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура при органозберігаючому лікуванні», Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 14–15 жовтня 2021 року, м. Дніпро.

3. Доповідь**:** «Комплексне органозберігаюче лікування м'язево-інвазивного раку сечового міхура», Конференція «Малоінвазивні технології в урології», 10–12 лютого 2021 року, м. Яремче.