

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧИСТЯКОВ РОМАН СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.62/.63-006.36.04-072.2:615.277.3](043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ
ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ В КОМБІНОВАНОМУ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО
МІХУРА ВИСОКОГО РИЗИКУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Чистяков Р. С.

Науковий керівник: Костєв Федір Іванович, доктор медичних наук, професор

Одеса — 2023

АНОТАЦІЯ

Чистяков Р. С. Клінічна ефективність гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії в комбінованому лікуванні хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 — «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 — «Медицина». — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

Дисертаційне дослідження присвячене актуальній проблемі сучасної онкологічної урології, а саме покращенню результатів лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура (МНІРСМ) високого ризику, шляхом застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії в ад'ювантному режимі.

До амбівалентного нерандомізованого обсерваційного когортного дослідження увійшли 107 пацієнтів з МНІРСМ високого ризику, які отримували в амбулаторному режимі ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію на таких базах:

1. Центр реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету (Університетська клініка).

2. Багатопрофільний медичний центр Одеського національного медичного університету.

Пацієнти були розділені на дві групи залежно від методу ад'ювантного лікування: проспективна група внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміотерапії Мітоміцином С (група 1, НІВЕС-терапія, n=53), пацієнти якої отримували лікування з 2018 по 2022 рр., та група внутрішньоміхурової терапії вакциною БЦЖ (група 2, БЦЖ-терапія, n=54), пацієнти якої отримували лікування з 2015 до 2019 рр.

Зі 107 включених у дослідження пацієнтів чоловіків було 84 (78,5 %), жінок 23 (21,5 %). Статистичних відмінностей за статтю серед пацієнтів досліджуваних

груп не зазначено ($p=0,45$). Середній вік хворих у групі НІВЕС-терапії становив $65,26 \pm 12,50$ року, у групі БЦЖ-терапії — $64,65 \pm 12,00$ років ($p=0,8$).

Основними симптомами МНІРСМ досліджуваної когорти пацієнтів були макрогематурія (52,3 %), спастичні болі внизу живота та болісне сечовипускання (25,3 %), часте сечовипускання та імперативні позиви (22,4 %).

В анамнезі куріння відіграло значну роль у 80 % хворих. Статистичних відмінностей у показниках такого фактора шкідливості, як куріння, серед пацієнтів досліджуваних груп не відмічено ($p=0,56$). Статистичних відмінностей у групах дослідження з професійних шкідливостей також не зазначено ($p=0,46$).

Максимальну кількість супутніх патологій з боку різних органів і систем було відзначено у групі БЦЖ-терапії — 265 %, у групі НІВЕС-терапії цей показник становив 255 % (у зв'язку з наявністю в одного пацієнта кількох супутніх захворювань загальна сума сягнула понад 100 %).

Серед клінічно значущої супутньої патології переважали такі супутні захворювання: серцево-судинна патологія (у групі НІВЕС-терапії — 162,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 163 %); хвороби органів дихання (у групі НІВЕС-терапії — 20,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 14,5 %), патологія периферичних судин (у групі НІВЕС-терапії — 15 %, у групі БЦЖ-терапії — 26 %), порушення обміну речовин (у групі НІВЕС-терапії — 13 %, у групі БЦЖ-терапії — 15 %).

За шкалою ECOG більшість пацієнтів мали задовільну функціональну активність 0–1 бал (у групі НІВЕС-терапії таких хворих було 75,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 68,6 %), що відповідало індексу нормальної фізичної активності за шкалою Карновського 90–70 % (відповідна кількість пацієнтів: у групі НІВЕС-терапії — 75,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 68,5 %). Однак варто зазначити, що в обох групах була велика кількість пацієнтів із незадовільними показниками функціональної та фізичної активності (у групі НІВЕС-терапії — 24,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 31,5 %).

До моменту включення в дослідження усім пацієнтам була виконана трансуретральна резекція сечового міхура (ТУРСМ) з подальшим гістологічним дослідженням видаленого новоутворення, що дало змогу остаточно стадіювати

пухлинний процес і стратифікувати пацієнтів до групи МНІРСМ високого ризику згідно з критеріями EORTC (глибина інвазії, діаметр пухлини, кількість пухлин, рецидивний характер, наявність супутньої карциноми *in situ* (CIS), ступінь диференціювання).

У групі НІВЕС-терапії у 5,7 % пацієнтів пухлини мали глибину інвазії T_a, у 94,3 % пацієнтів — T₁, у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно були у 9,3 та у 90,7 % хворих (p=0,48).

У 43,4 % пацієнтів групи НІВЕС-терапії пухлини мали діаметр до 3 см, у 56,6 % пацієнтів — ≥ 3 см, у пацієнтів групи БЦЖ-терапії — у 53,7 та у 46,3 % хворих відповідно (p=0,29).

У групі НІВЕС-терапії у 58,5 % пацієнтів було діагностовано 1 пухлину, у 41,5 % пацієнтів — від 2 до 7 пухлин, у групі БЦЖ-терапії — у 55,6 та у 44,4 % хворих відповідно (p=0,76).

Супутня CIS була виявлена у 19,6 % пацієнтів із загальної кількості хворих, при цьому у групі НІВЕС-терапії кількість пацієнтів із CIS становила 18,9 %, у групі БЦЖ-терапії — 20,4 % (p=0,85).

У групі НІВЕС-терапії пацієнтів з первинними пухлинами було 75,5 %, з рецидивними — 24,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 85,2 та 14,8 % відповідно (p=0,21).

Відповідно до класифікації ВООЗ 1973 р., у групі НІВЕС-терапії у 45,3 % пацієнтів пухлини мали ступінь диференціювання G₂, у 54,7 % — G₃, у групі БЦЖ-терапії — у 51,9 та 48,1 % відповідно (p=0,50).

Відповідно до класифікації ВООЗ 2004 р., у групі НІВЕС-терапії у 45,3 % пацієнтів пухлини мали низький потенціал злоякісності, у 44,4 % — високий потенціал злоякісності, у групі БЦЖ-терапії — у 55,6 та у 44,4 % відповідно (p=0,29).

Медіана часу періоду спостереження в групі НІВЕС-терапії становила 28 міс. (розмах 8–46 міс.), у групі БЦЖ-терапії — 34 міс. (розмах 9–68 міс.), (p>0,05). Середня кількість сеансів лікування під час індукційного курсу в групі НІВЕС-терапії становила $5,89 \pm 0,37$, в групі БЦЖ-терапії — $5,59 \pm 0,74$ (p=0,011).

Кожні три місяці усім хворим проводили УЗД сечового міхура, цитологічне дослідження сечі, а також цистоскопію. Комп'ютерну томографію виконували під час скринінгового візиту, а потім раз на рік або за клінічними показаннями. При ендоскопічній підозрі на рецидив пухлини або при позитивному результаті цитологічного дослідження проводили «холодну щипкову» біопсію сечового міхура. У разі якщо при цистоскопії виявляли пухлину або була підозра на можливий рецидив раку за даними УЗД, цитології сечі або цистоскопії, проводили ТУРСМ.

Онкологічні результати оцінювалися за даними безрецидивної виживаності (БРВ), безпрогресивної виживаності (БПВ), канцер-специфічної виживаності (КСВ) та загальної виживаності (ЗВ). Показники розраховувалися через 12, 24 та 36 міс. спостереження.

Для розрахунку статистичних показників використовувалася програма IBM SPSS Statistics for Windows v. 28.0. Значення $p \leq 0,05$ вважалося показником статистичної значущості.

Рецидив пухлини зареєстровано у 10 пацієнтів, що отримували НІВЕС-терапію, та у 23 пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію. Частота рецидивів значно відрізнялася між двома групами (22,6 і 42,6 % відповідно; $p=0,028$). Різниця між показниками БРВ була достовірно вищою в групі НІВЕС-терапії в періодах 12 міс. (КР 0,32; 95 % ДІ: 0,13–0,80; $p=0,02$) та 36 міс. (КР 0,48; 95 % ДІ: 0,24–0,96; $p=0,04$) після закінчення курсу індукційної терапії. Середній час до виникнення рецидиву у пацієнтів, які отримували НІВЕС-терапію, був значно більшим, ніж у пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію: 31,5 міс. (95 % ДІ: 29,1–34,0) і 26,0 міс. (95 % ДІ: 22,7–29,3) відповідно (Log Rank тест; $p=0,034$).

Рецидивна пухлина, супутня CIS, низький ступінь диференціювання, внутрішньоміхурове лікування вакциною БЦЖ і кількість проведених циклів терапії були незалежними прогностичними факторами ризику виникнення рецидиву пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса.

Прогресія пухлини була зареєстрована у 4 пацієнтів, що отримували HIVEC-терапію і в 11 пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію. Частота випадків прогресії захворювання достовірно відрізнялася між двома групами — відповідно 20,4 і 7,5 % ($p=0,05$; критерій χ^2). Показники БПВ у групах спостереження статистично не відрізнялись у періодах 12, 24 та 36 міс. після закінчення курсу індукційної терапії. Середній час до прогресії також достовірно не відрізнявся: 32,0 міс. (95 % ДІ: 29,7–34,3) і 34,7 міс. (95 % ДІ: 33,5–35,9) відповідно (Log Rank тест; $p=0,084$).

Рецидивна пухлина, супутня CIS і низький ступінь диференціювання були незалежними прогностичними факторами ризику прогресії пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса.

У групі HIVEC-терапії за час спостереження померло 7 пацієнтів, у групі БЦЖ-терапії — 12. Загальна виживаність під час спостереження статистично не відрізнялася і становила 86,8 % у групі хіміогіпертермії та 77,8 % у групі БЦЖ-терапії. Середній час до смерті також статистично не відрізнявся.

Усього було зафіксовано 6 смертей через рак сечового міхура протягом 36 міс. спостереження (у групі хіміогіпертермії — 2; у групі БЦЖ-терапії — 4), показники КСВ під час 36 міс. спостереження також статистично не відрізнялися і становили 96,2 % у групі хіміогіпертермії та 92,6 % у групі БЦЖ-терапії. Середній час до смерті від МНІРСМ також статистично не відрізнявся.

Пацієнтам з виявленим рецидивом проводили імуногістохімічне дослідження експресії ядерного антигена — маркера клітинної проліферації Ki-67 у рецидивних пухлинах і зразках тканини пухлин, отриманих під час первинного ТУРСМ до початку ад'ювантного лікування.

У групі HIVEC-терапії до початку ад'ювантного лікування середній показник рівня цього маркера становив $66,56 \pm 8,45$, у групі БЦЖ-терапії — $66,34 \pm 11,22$ ($p=0,56$). Після проведеного внутрішньоміхурового лікування в рецидивних пухлинах цей показник дорівнював $10,75 \pm 6,56$ та $32,40 \pm 13,95$ відповідно ($p < 0,001$). Рівень експресії Ki-67 у рецидивних пухлинах після проведеної БЦЖ-терапії виявився достовірним фактором ризику розвитку внутрішньоміхурового

рецидиву в аналізі з використанням регресійної моделі ризиків Кокса (КР 1,06; 95 % ДІ: 1,01–1,11; $p=0,021$).

У групі хіміогіпертермії у 16 (30,2 %) пацієнтів зі зниженою ємністю сечового міхура внаслідок неодноразових або великих за обсягом ТУРСМ проводили сеанс НІВЕС-терапії з попереднім введенням розчину Диметилсульфоксиду (ДМСО) до сечового міхура. У середньому час сеансу інстиляції у підгрупі з попереднім введенням ДМСО становив $40,4 \pm 4,8$ хв, у підгрупі без введення ДМСО він був достовірно вищим: $57,1 \pm 3,1$ хв ($p=0,013$).

За час спостереження у підгрупі, яка отримувала гіпертермічну хіміоперфузію з ДМСО, було зареєстровано 6 випадків рецидивів і 3 випадки прогресування захворювання (відповідно з 12 та 4 у загальній групі НІВЕС-терапії). Показники БРВ та БПВ за 36 міс. спостереження у пацієнтів, які отримували додатково ДМСО внутрішньоміхурово, достовірно не відрізнялися від інших пацієнтів групи НІВЕС-терапії. Середній час до рецидиву та середній час до прогресії були також співставними серед пацієнтів досліджуваних груп.

Згідно з анкетуванням EORTC QLQ-30, кращий рівень якості життя пацієнтів з МНІРСМ високого ризику був при проведенні ад'ювантної НІВЕС-терапії, особливо за фізичним станом, рівнем соціальної адаптації пацієнтів, показниками інтоксикації.

Оцінка якості життя пацієнтів за специфічними додатковими шкалами анкети FACT-BL, які безпосередньо стосуються хворих на рак сечового міхура, також показала достовірну перевагу методу НІВЕС-терапії над БЦЖ-терапією.

У 45 % пацієнтів з групи НІВЕС-терапії було зареєстровано 78 небажаних явищ під час проведення циклу індукції (середня кількість $3,25 \pm 0,80$). У більшості пацієнтів (79 %) небажані явища були I та II ступеня, серед них найпоширенішими виявилися дизурія (7,5 %), спазми сечового міхура (8 %), біль у сечовивідних шляхах (5 %).

При аналізі впливу ДМСО на переносимість НІВЕС-терапії можна відмітити, що кількість, ступінь та частота розвитку основних небажаних явищ у підгрупі

пацієнтів з попередніми інстиляціями ДМСО порівнювана з кількістю небажаних явищ у підгрупі монохіміогіпертермії.

Було зареєстровано 164 небажаних явища, асоційованих з внутрішньоміхуровим лікуванням, у 51 % пацієнтів з групи БЦЖ-терапії під час циклу індукції (середня кількість $5,9 \pm 1,2$). У 4 пацієнтів були прояви специфічних небажаних явищ, пов'язаних саме з проведенням внутрішньоміхурової терапії: під час індукційного курсу було два випадки БЦЖ-орхоепідидиміту, один випадок симптоматичного гранулематозного простатиту та один випадок БЦЖ-сепсису.

При порівнянні частоти небажаних явищ I–II ступеня було виявлено достовірно більшу кількість випадків гарячки, сечоміхурових спазмів, неінфекційного циститу у пацієнтів групи БЦЖ-терапії. Кількість небажаних явищ III ступеня, таких як гарячка та інфекція сечовивідних шляхів, була значно більшою у групі БЦЖ-терапії, також у цій групі було по одному випадку цих же небажаних явищ IV ступеня.

Дані аналізу вікових відмінностей, загального статусу та супутньої патології свідчать про те, що група пацієнтів, включених у дослідження, відрізнялася загальною коморбідністю, яка поєднувалася з літнім віком, що впливало на можливість перенести заплановане лікування. Таким чином, можливість перенести повний індукційний цикл ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії без втрати якості життя є одним з критеріїв переваги методу лікування хворих.

Додавання речовини-пенетрату до схеми лікувальної інстиляції у пацієнтів з обмеженими можливостями витримати повний сеанс хіміоперфузії дає змогу отримати онкологічні результати, подібні до результатів групи повноцінного лікування, особливо враховуючи те, що всі пацієнти в підгрупі NIVES-терапії з попереднім введенням ДМСО були надвисокого ризику рецидивування та прогресії, на відміну від підгрупи монохіміотерапії, де лише 11 (29,7 %) з 37 пацієнтів були зараховані до підгрупи надвисокого ризику.

Введення у клінічну практику ще однієї терапевтичної опції для внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику дало нам можливість у більшій кількості випадків провести

органозберігаюче лікування у цієї категорії хворих, також метод хіміогіпертермії був альтернативою радикальної цистектомії при виникненні м'язово-неінвазивного рецидиву після первинного лікування.

Лікувальна тактика, розроблена нами на підставі вивчення імуногістохімічного фенотипу пухлини та його змін як критерію лікувального патоморфозу під впливом ад'ювантної терапії першої лінії, дає змогу проводити чітку стратифікацію ризику виникнення рецидивів і прогресії МНІРСМ високого ризику, що має критичне значення для підвищення канцероспецифічних показників виживання пацієнтів. Рівень експресії ядерного антигена проліферації Ki-67 є ефективним маркером оцінки ефективності органозберігаючого внутрішньоміхурового лікування.

Ключові слова: сечовий міхур, рак сечового міхура, гіпертермія, внутрішньоміхурова хіміотерапія, органозберігаюче лікування, радикальна цистектомія, якість життя.

ABSTRACT

Chystiakov R. S. Clinical effectiveness of hyperthermic intravesical chemoperfusion in the combined treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. — Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 — "Health care" by specialty 222 — "Medicine". — Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, 2023.

The thesis is devoted to the current problem of oncological urology — improvement of treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) by using hyperthermic intravesical chemoperfusion in the adjuvant mode.

The ambivalent non-randomized observational cohort study included 107 patients with NMIBC, who received adjuvant intravesical therapy in the outpatient setting at the following bases:

1. Center of Reconstructive and Restorative Medicine of Odesa National Medical University (the University clinic).

2. Multidisciplinary Medical Center of the Odesa National Medical University.

The patients were divided into two groups depending on the type of adjuvant treatment: the prospective group of intravesical hyperthermic chemotherapy with Mitomycin C (group 1, HIVEC-therapy, n=53), the patients of which were treated from 2018 to 2022, and the group intravesical BCG vaccine therapy (group 2, BCG-therapy, n=54), the patients of which were treated from 2015 to 2019.

Of the 107 patients included in the study, 84 (78.5%) were men, 23 (21.5%) were women. There were no statistical differences by gender among the patients of the studied groups ($p=0.45$). The average age of patients in the HIVEC-therapy group was (65.26 ± 12.50) years old, in the BCG-therapy group — (64.65 ± 12.00) years old ($p=0.8$).

Macrohematuria (52.3%), spastic pain in the lower abdomen and painful urination (25.3%), frequent urination and urinary urgency (22.4%) were the main symptoms of NMIBC in the study cohort of patients.

In the disease history, smoking played a significant role in 80% of patients. There were no statistical differences in indicators of such a risk factor as smoking among patients of the studied groups ($p=0.56$). Statistical differences in the study groups on occupational hazards were not observed too ($p=0.46$).

The maximum number of concomitant pathologies from various organs and systems was noted in the BCG-therapy group — 265%, in the HIVEC-therapy group this indicator was 255% (due to the presence of several concomitant diseases in one patient, the total amount reached more than 100%).

Among the clinically significant comorbidities, the following adverse events prevailed: cardiovascular pathology (in the HIVEC-therapy group — 162.5%, in the BCG-therapy group — 163%); respiratory diseases (in the HIVEC-therapy group — 20.5%, in the BCG-therapy group — 14.5%), peripheral vascular pathology (in the HIVEC-therapy group — 15%, in the BCG-therapy group — 26%), metabolic disorders (in the HIVEC-therapy group — 13%, in the BCG-therapy group — 15%).

According to the ECOG scale, most patients had satisfactory functional activity 0–1 points (75.5% of such patients in the HIVEC-therapy group, 68.6% in the BCG-therapy group), which corresponded to the index of normal physical activity according to the Karnofsky scale 90–70% (the corresponding number of patients: in the HIVEC-therapy group — 75.5%, in the BCG-therapy group — 68.5%). However, it is worth noting that in both groups there was a large number of patients with unsatisfactory indicators of functional and physical activity (in the HIVEC-therapy group — 24.5%, in the BCG-therapy group — 31.5%).

Until the moment of inclusion in the study all patients had transurethral resection of the urinary bladder (TURB) with subsequent histological examination of the removed tumor, which made it possible to definitively stage the tumor process and stratify patients into the NMIBC group according to the EORTC criteria (depth of invasion, tumor diameter, number of tumors, recurrent nature, presence of accompanying carcinoma *in situ* (CIS), degree of differentiation).

In the HIVEC-therapy group, 5.7% of patients had tumor invasion depth Ta, 94.3% of patients — T1, in the BCG-therapy group these indicators were respectively 9.3% and 90.7% ($p=0.48$).

In 43.4% of patients in the HIVEC-therapy group, tumors had a diameter under 3 cm, in 56.6% patients — ≥ 3 cm, in patients in the BCG-therapy group — in 53.7% and 46.3% respectively ($p=0.29$).

In the HIVEC-therapy group, 58.5% of patients were diagnosed 1 tumor, in 41.5% of patients — from 2 to 7 tumors, in the BCG-therapy group — in 55.6% and 44.4%, respectively ($p=0.76$).

A concomitant CIS was revealed in 19.6% of the total number of patients, while in the HIVEC-therapy group the number of patients with CIS was 18.9%, in the BCG-therapy group — 20.4% ($p=0.85$).

In the HIVEC-therapy group, there were 75.5% of patients with primary tumors, 24.5% — with recurrent tumors, in the BCG-therapy group — 85.2% and 14.8%, respectively ($p=0.21$).

According to the 1973 WHO classification, in the HIVEC-therapy group, 45.3% of patients had tumor differentiation grade G2, in 54.7% — G3, in the BCG-therapy group — in 51.9% and 48.1%, respectively ($p=0.50$).

According to the 2004 WHO classification, in the HIVEC-therapy group, 45.3% of patients had tumors of low malignant potential, in 44.4% — of high malignant potential, in the BCG-therapy group — in 55.6% and 44.4%, respectively ($p=0.29$).

The median time of the observation period in the HIVEC-therapy group was 28 months (range 8–46 months), in the BCG-therapy group — 34 months (range 9–68 months), ($p>0.05$). The average number of treatment sessions during the induction course in the HIVEC-therapy group was 5.89 ± 0.37 , in the BCG-therapy group — 5.59 ± 0.74 ($p=0.05$).

Ultrasound of the bladder, cytological examination of urine, and cystoscopy were conducted in all the patients every three months. CT scans were performed at the screening visit and then annually or by clinical indications. In case of endoscopic suspicion of tumor recurrence or with a positive cytological examination, pinch biopsy

of the urinary bladder was performed. Transurethral resection of the urinary bladder was performed if a tumor was detected during cystoscopy or a possible recurrence of cancer was suspected by ultrasound examination, urine cytology, or cystoscopy.

Oncological results were assessed by relapse-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS). Indicators were calculated after 12, 24 and 36 months of observation.

The IBM SPSS Statistics for Windows v. 28.0 program was used to calculate statistical values. The $p \leq 0.05$ was considered as a value of statistical significance.

Tumor recurrence was registered in 10 patients with HIVEC-therapy and in 23 patients with BCG-therapy. The recurrence rate was significantly different between the two groups (22.6% vs. 42.6%, $p=0.028$), respectively. The difference between the RFS values was significantly higher in the HIVEC-therapy group during 12 months (HR 0.32; 95% CI: 0.13–0.80; $p=0.02$) and 36 months (HR 0.48; 95% CI: 0.24–0.96; $p=0.04$) after the end of the induction therapy course. Median time before the relapse was significantly longer in HIVEC-treated patients than in BCG-treated patients: 31.5 months (95% CI: 29.1–34.0) and 26.0 months (95% CI: 22.7–29.3), respectively (Log Rank test; $p=0.034$).

A recurrent tumor, concomitant CIS, low degree of differentiation, intravesical treatment with BCG vaccine, and the number of completed therapy cycles were independent prognostic factors for the risk of tumor recurrence after the adjuvant therapy, detected during using the Cox risk regression model analysis.

Tumor progression was reported in 4 patients having HIVEC-therapy and in 11 patients with BCG-therapy. The disease progression rate was significantly different between the two groups (20.4% vs. 7.5%, respectively ($p=0.05$; χ^2 test)). The PFS values in the observation groups were not statistically different at the periods of 12, 24, and 36 months after the end of the induction therapy course. The average time before the progression was also not significantly different: 32.0 (95% CI: 29.7–34.3) and 34.7 (95% CI: 33.5–35.9), respectively (Log Rank test; $p=0.084$).

A recurrent tumor, concomitant CIS, and low grade of differentiation were independent prognostic factors for the risk of tumor progression after the adjuvant therapy when analyzed using the Cox hazard regression model.

In the HIVEC-therapy group 7 patients and in the BCG-therapy group — 12 patients died during the observation period. The survival rate during the observation was not statistically different and was 86.8% in the chemohyperthermia group and 77.8% in the BCG-therapy group. The median time before the death was also not statistically different.

A total of 6 deaths due to bladder cancer were recorded during the 36-month follow-up period (in the chemohyperthermia group — 2; in the BCG-therapy group — 4), CSS indicators during the 36-month follow-up were also not statistically different and were 96.2% in the chemohyperthermia group and 92.6% in the BCG-therapy group. The median time to death from NMIBC was also not statistically different.

Patients with a detected recurrence were subjected to an immunohistochemical study of the expression of the nuclear antigen of the cell proliferation marker Ki-67 in recurrent tumors and tumor tissue samples obtained during a preliminary TURB before the start of adjuvant treatment.

In the HIVEC-therapy group before the start of adjuvant treatment, the average indicator of the level of this marker was 66.56 ± 8.45 , in the BCG-therapy group — 66.34 ± 11.22 ($p=0.56$). After the intravesical treatment in the recurrent tumors, this value was 10.75 ± 6.56 and 32.40 ± 13.95 , respectively ($p < 0.001$). The expression level of Ki-67 in the recurrent tumors after BCG-therapy was found to be a reliable risk factor for intravesical recurrence development in the analysis using the Cox regression risk model (RR 1.06 (95% CI: 1.01–1.11); $p=0.021$).

In the chemohyperthermia group, 16 (30.2%) patients with reduced bladder capacity due to repeated or great-volume TURB underwent the HIVEC-therapy with preliminary Dimethylsulfoxide (DMSO) solution injection into the bladder. On average, the time of the instillation session in the subgroup with preliminary DMSO administration was (40.4 ± 4.8) min, in the subgroup without DMSO administration it was significantly higher: (57.1 ± 3.1) min ($p=0.013$).

During the follow-up period, 6 cases of relapse and 3 cases of disease progression (respectively, 12 and 4 in the total HIVEC-therapy group) were registered in the subgroup receiving hyperthermic chemoperfusion with DMSO. RFS and PFS values during the 36-month observation period in patients who additionally received intravesical DMSO did not differ significantly from other patients in the HIVEC-therapy group. The mean time before the relapse and the disease progression were also comparable among patients in the study groups.

According to the EORTC QLQ-30 questionnaire, the best level of quality of life of patients with NMIBC was during the adjuvant HIVEC-therapy, especially by physical condition, level of social adaptation of patients, and indicators of intoxication.

Assessment of patients' quality of life using specific additional scales of the FACT-BL questionnaire, which directly concern the patients with bladder cancer, also showed a reliable advantage of the HIVEC-therapy method over BCG-therapy.

In 45% of patients of the HIVEC-therapy group, 78 adverse events were registered during the induction cycle (mean number 3.25 ± 0.80). The most of patients (79%) had grade 1 and 2 adverse events, among them the most common adverse events were dysuria (7.5%), bladder spasms (8%), and pain in the urinary tract (5%).

When analyzing the effect of DMSO on HIVEC-therapy tolerance, it can be noted that the number, degree and frequency of development of the main adverse events in the subgroup of patients with preliminary DMSO instillations is comparable to the number of adverse events in the monochemiohyperthermia subgroup.

164 adverse events associated with intravesical treatment were registered in 51% of patients in the BCG-therapy group during the induction cycle (mean number 5.9 ± 1.2). 4 patients had manifestations of specific adverse events related to intravesical therapy: during the induction course there were two cases of BCG-orchioepididymitis, one case of symptomatic granulomatous prostatitis, and one case of BCG-sepsis.

When comparing the frequency of adverse events of the 1st – 2nd degree, a significantly higher number of cases of fever, bladder spasms, and non-infectious cystitis were

found in patients in the BCG-therapy group. The number of grade 3 adverse events, such as fever and urinary tract infection, was significantly higher in the BCG-therapy group, and this group also had one case of the same grade 4 adverse events.

The analysis data of age differences, general status, and concomitant pathology indicate that the group of patients included in the study differed in general comorbidity, which was combined with old age, which affected the possibility of transferring the planned treatment. So, an ability to undergo a full induction cycle of the adjuvant intravesical therapy without loss of quality of life is one of the criteria in choice of treatment method.

The addition of a penetrant to the therapeutic instillation in patients with limited ability to withstand a full session of chemoperfusion allows to obtain oncological results similar to those of the full treatment group, especially considering that all the patients in the HIVEC-subgroup of therapy with preliminary administration of DMSO were at extremely high risk of recurrence and progression, in contrast to the monochemotherapy subgroup, where only 11 (29.7%) of 37 patients were assigned to the extremely high-risk subgroup.

The introduction into clinical practice of another therapeutic option for the intravesical adjuvant treatment of patients with high-risk NMIBC allowed us to carry out organ-preserving treatment in this category of patients in greater number of cases, and the chemohyperthermia method was an alternative to radical cystectomy in the event of muscle-noninvasive relapse after preliminary treatment.

The algorithm developed by us based on the study of the immunohistochemical phenotype of the tumor and its changes, as a criterion of medical pathomorphosis under the influence of the first-line adjuvant therapy, allows for a clear stratification of the risk of recurrence and progression of high-risk NMIBC, which is of critical importance for increasing cancer-specific survival rate of patients. The level of expression of the nuclear proliferation antigen Ki-67 is an effective marker for evaluating the effectiveness of organ-preserving intravesical treatment.

Key words: bladder, bladder cancer, hyperthermia, intravesical chemotherapy, organ-preserving treatment, radical cystectomy, quality of life.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вплив ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії на якість життя пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 7–8. С. 47–52. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.7-8.47>. (Здобувачем зібрано та проаналізовано клінічні матеріали, отримані на базі Університетської клініки, розроблено дизайн дослідження та підготовлено матеріали для написання статті.)

2. Comparative assessment of the quality of life of patients with non-muscleinvasive bladder cancer during adjuvant intravesical treatment / Kostyev F. I., Sokolov V. N., Bondar O. V., Chystiakov R. S. *German International Journal of Modern Science*. 2021. Т. 1, № 4. С. 32–37. <https://doi.org/10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37>. (Здобувачем зібрані та проаналізовані клінічні матеріали дослідження, виконана статистична обробка матеріалів та написання статті.)

3. Chystiakov R. Prospects for the use of the method of intravesical hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer. *ScienceRise: Medical Science*. 2021. Vol. 41, № 2. P. 22–27. Mode of access: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.228185>.

4. The impact of different adjuvant intravesical therapy methods on tumor biology in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [Electronic resource] / Kostyev F., Bondar O., Chystiakov R., Lysenko V., Stavnychyi O., Varbanets V. *Central European Journal of Urology*. 2021. Vol. 74, № 4. P. 496–502. Mode of access: <https://doi.org/10.5173/ceju.2021.0122> (Здобувач брав участь у розробці дизайну дослідження, виконав збір та аналіз клінічного матеріалу, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку статті до друку.)

5. 3-year experience of hyperthermic intravesical chemotherapy use in patients with high risk non-muscular-invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Bondar O., Lysenko V., Varbanets V. *Medicni Perspektivi*. 2023. Vol. 28 (2). P. 64–70. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283254>. (Здобувач брав участь у розробці

дизайну дослідження, виконав збір та аналіз клінічного матеріалу, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку статті до друку.)

6. Hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C in high risk non-muscle invasive bladder cancer patients / Lysenko V., Chystiakov R., Stavnychy O., Rosha L. *Global congress on bladder cancer : Congress abstracts, Madrid, 20–21 September 2018. Madrid, 2018. P. 14.* (Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)

7. Intravesical hyperthermic chemotherapy with mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer, initial experience in a single center / Kostyev F. I., Chystiakov R. S., Lysenko V. V., Stavnychy O. S., Rosha L. G. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів: матеріали VIII міжнародного конгресу спілки онкоурологів України СОУУ-2019, Київ, 11–13 квіт. 2019 р. *Урологія. 2019. Т. 23, № 1 (88). С. 78.* (Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації, електронний та паперовий постери для доповіді.)

8. Якість життя у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура, що отримують внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію / Чистяков Р. С., Костев Ф. І., Ткаченко О. І., Лисенко В. В. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології : матеріали науково-практичної конференції, Дніпро, 3–4 жовт. 2019 р. *Урологія. Т. 23. № 3 (90). 2019. С. 334–335.* (Здобувачем проаналізована якість життя пацієнтів досліджуваних груп, підготовлені тези для публікації.)

9. Використання маркера проліферативної активності Ki-67 в аналізі ефективності ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику / Чистяков Р. С., Костев Ф. І., Бондар О. В., Лисенко В. В., Ставничий О. С. *XIV з'їзд онкологів та радіологів України: матеріали з'їзду, Київ, 30 верес. — 2 жовт. 2021 р. Київ, 2021. С. 214–215.*

(Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та презентація для очної доповіді.)

10. Костєв Ф. І., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. Ад'ювантна хіміогіпертермія м'язово-неінвазивного раку сечового міхура високого ризику — можлива альтернатива BCG? *Конгрес асоціації урологів України* : матеріали конгресу, Київ, 17–19 черв. 2021 р. Київ, 2021. С. 21. *(Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та презентація для очної доповіді.)*

11. Prognostic value of the Ki-67 proliferative activity marker for the analysis of the adjuvant treatment efficacy in patients with non-muscle invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Stavnychy O., Varbanets V. *41st Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Dubai, 10–14 November, 2021. Dubai, 2021. P. 99–100. *(Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)*

12. Hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin C vs. BCG for patients with high-risk non-invasive bladder cancer: medium-term experience of a single center in Ukraine / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Varbanets V. *43rd Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Istanbul, 11–14 October 2023. *SIU Journal*. 2023. P. 131. *(Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)*

13. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 136303 Україна : А61К 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № и 2019 02326 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 12.08.2019, Бюл. № 15. 4 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

14. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 141161 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № и 2019 08988 ; заявл. 29.07.2019 ;

опубл. 25.03.2020, Бюл. № 6. 4 с. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

15. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122312 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № а 201908992 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 12.10.2020, Бюл. № 19. 4 с. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

16. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122302 Україна : А61К 31/407, А61К 31/10, А61М 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № а 201902325 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19. 4 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

17. Спосіб лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В., Ставничий О. С. Одеський національний медичний університет. Київ : УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

18. Ад'ювантна лікувальна тактика у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В., Ставничий О. С. Одеський національний медичний університет. Київ : УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні алгоритму лікувальної тактики.)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП.....	28
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	36
1.1. Актуальність дослідження	36
1.2. Стандарти діагностики	39
1.2.1. Клінічна картина захворювання	39
1.2.2. Медична візуалізація	39
1.2.2.1. Ультразвукове дослідження.....	39
1.2.2.2. Комп'ютерна томографія	40
1.2.2.3. Магнітно-резонансна томографія.....	40
1.2.3. Цитологічне дослідження сечі.....	41
1.2.4. Цистоскопія	42
1.2.5. Трансуретральна резекція	42
1.2.6. Морфологічне дослідження	45
1.3. Рекомендації щодо стратифікації пацієнтів за групами ризику рецидиву та прогресії.....	49
1.3.1. Група низького ризику	50
1.3.2. Група проміжного ризику	51
1.3.3. Група високого ризику	51
1.4. Ад'ювантне лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику.....	53
1.4.1. Ад'ювантна імунотерапія БЦЖ.....	55
1.4.2. Токсичність БЦЖ-імунотерапії	57
1.4.3. Відсутність ефекту від БЦЖ-імунотерапії	58

1.4.4. Апарат-асистована хіміогіпертермія.....	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	66
2.1. Матеріали дослідження	66
2.1.1. Дизайн дослідження.....	66
2.1.2. Характеристика пацієнтів	68
2.1.3. Характеристики пухлинного процесу у досліджуваних пацієнтів	72
2.2. Загальна характеристика методів обстеження.....	80
2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження.....	80
2.2.2. Лабораторні методи дослідження	80
2.2.3. Ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура.....	81
2.2.4. Цитологічне дослідження сечі на атипові клітини.....	81
2.2.5. Спіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини та малого таза і заочеревинного простору	82
2.2.6. Магнітно-резонансна томографія органів малого таза	82
2.2.7. Ендоскопічне дослідження.....	83
2.2.8. Гістологічне дослідження	86
2.2.9. Імуногістохімічне дослідження	86
2.3. Методи лікування.....	87
2.3.1. Методи лікування хворих групи гіпертермічної хіміоперфузії	87
2.3.2. Методика лікування хворих групи БЦЖ-терапії.....	89
2.4. Оцінка профілю безпеки методів ад'ювантного лікування.....	89
2.4.1. Оцінка небажаних явищ під час проведення терапії.....	89
2.4.2. Оцінка якості життя хворих	90
2.5. Моніторинг хворих	96
2.6. Статистична обробка даних	96
2.7. Забезпечення вимог біоетики.....	97
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ АД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ.....	100

3.1. Аналіз рівня коморбідності пацієнтів	101
3.2. Порівняльний аналіз показників виживаності пацієнтів досліджуваних груп	104
3.2.1. Результати безрецидивної виживаності.....	104
3.2.2. Результати безпрогресивної виживаності	107
3.2.3. Результати загальної та канцер-специфічної виживаності.....	110
3.3. Оцінка імуногістохімічних характеристик лікувального патоморфозу м'язово-неінвазивного раку сечового міхура	111
РОЗДІЛ 4 ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОГІПЕРТЕРМІЇ У ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ЄМНІСТЮ СЕЧОВОГО МІХУРА	
4.1. Аналіз показників виживаності пацієнтів групи гіпертермічної хіміоперфузії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду	121
4.2. Порівняльна оцінка профілю безпеки досліджуваних методів ад'ювантного внутрішньоміхурового лікування пацієнтів з м'язово- неінвазивним раком сечового міхура.....	125
4.2.1. Оцінка якості життя пацієнтів досліджуваних груп.....	125
4.2.1.1. Результати анкетування хворих за допомогою опитувальника EORTC QLQ-30	125
4.2.1.2. Результати анкетування пацієнтів за допомогою опитувальника FACT-B1.....	131
4.2.2. Оцінка небажаних явищ та ускладнень лікування у пацієнтів досліджуваних груп	135
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТОК А ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	188
ДОДАТОК Б ПЕРЕЛІК РОБІТ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	192

ДОДАТОК В ПАТЕНТИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА ВІНАХІД.....	194
ДОДАТОК Д ІНФОРМАЦІЙНІ ЛИСТИ.....	198

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

БПВ	— безпрогресивна виживаність
БРВ	— безрецидивна виживаність
БЦЖ	— бацила Кальмета–Герена
ВЕУ	— внутрішньовенна екскреторна урографія
ВМХТ	— внутрішньоміхурова хіміотерапія
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ГТ	— гіпертермія
ДІ	— довірчий інтервал
ДМСО	— Диметилсульфоксид
ЗВ	— загальна виживаність
ІНФ	— Інтерферон
КР	— коефіцієнт ризику
КСВ	— канцер-специфічна виживаність
КТ	— комп'ютерна томографія
ММС	— Мітоміцин-С
МНІРСМ	— м'язово-неінвазивний рак сечового міхура
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
РЦ	— радикальна цистектомія
РСМ	— рак сечового міхура
ТУРСМ	— трансуретральна резекція сечового міхура
УЗД	— ультразвукове дослідження
УПВСШ	— уротеліальні пухлини верхніх сечовивідних шляхів
G1	— Grade 1 (високодиференційована пухлина)
G2	— Grade 2 (помірно диференційована пухлина)
G3	— Grade 3 (низькодиференційована пухлина)
HG	— High Grade (папілярна уротеліальна карцинома)

	високого ступеня злякисності)
HIVEC	— hyperthermic intravesical chemotherapy (гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія; хіміоперфузія)
LG	— Low Grade (папілярна уротеліальна карцинома низького ступеня злякисності)
PUNLMP	— papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (папілярна уротеліальна неоплазія з низьким злякисним потенціалом)
RITE	— radiofrequency induced hyperthermia (радіочастотно індуктована термохіміотерапія)
En-block	— резекція пухлини єдиним блоком
AUA	— American Urological Association (Американська асоціація урологів)
CIS	— Carcinoma <i>in situ</i> (карцинома <i>in situ</i>)
CTCAE	— Common Terminology Criteria for Adverse Events (критерії оцінки ступеня тяжкості найчастіших небажаних явищ)
EAU	— European Association of Urology (Європейська асоціація урологів)
ECOG	— Eastern Cooperative Oncology Group (Східна об'єднана онкологічна група)
EORTC	— European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Європейська асоціація з дослідження та лікування раку)
QLQ-30 NMIBC	— Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer NMIBC24 (Європейська асоціація з вивчення і лікування раку)
FACT-BL	— Functional Assessment of Cancer Therapy-General

- with Bladder cancer module (функціональна оцінка терапії раку сечового міхура)
- ISUP — International Society of Urological Pathology (міжнародна спільнота урологічних патологій)
- NCCN — National Comprehensive Cancer Network (Національна загальна онкологічна мережа)
- TNM Classification — Tumor, Nodulus, Metastasis Classification of Malignant Tumors (класифікація розповсюдженості пухлинного процесу)
- VI-RADS — Vesical Imaging-Reporting and Data System (стандартизований опис внутрішньоміхурових утворень)

ВСТУП

Актуальність теми. Рак сечового міхура (PCM) є сьомим, що найбільш часто діагностується, раком чоловічого населення в усьому світі та десятим, коли розглядаються обидві статі. Серед провідних причин онкологічної смертності PCM знаходиться на 13-му місці [84, 94].

Імовірність виникнення злоякісних пухлин сечового міхура збільшується з віком, PCM найчастіше зустрічається у людей похилого віку. Середній вік пацієнтів, яким уперше в житті встановлено діагноз злоякісного новоутворення сечового міхура, дорівнює 73 рокам [115]. Пацієнти після 55 років становлять близько 90 % усіх виявлених випадків, а понад 70 % випадків припадає на контингент 65-річних. Пік захворюваності у 30,5 % реєструється у віковій групі 75–84 роки [61, 84, 95].

Незважаючи на це, останні три десятиліття в розвинених країнах відзначається збільшення п'ятирічної виживаності для всіх стадій PCM: наприклад у США — з 71,5 % в 1975 р. до 80,6 % у 2006 р. Сьогодні PCM часто діагностується на ранній стадії: у 51 % нові випадки раку виявляються на 0 стадії, у 35 % — на I, в 7 % — на II, у 4 % — на III–IV стадії, у 3 % стадія не встановлена. Загальна 5-річна виживаність відповідає поширеності пухлинного процесу: при 0 стадії вона досягає 96,2 %, при локалізованих стадіях — 69,2 %, за наявності регіонарних метастазів — у 33,7 %, при метастатичних стадіях — 5,5 %, у невстановлених випадках — у 48,7 % [61, 84, 95].

Приблизно у 75 % хворих на PCM захворювання є м'язово-неінвазивним, обмеженим слизовою оболонкою (стадія Ta, CIS) або підслизовою (стадія T1); у молодих пацієнтів (<40 років) цей відсоток ще вищий [12, 86]. Розподіл PCM на м'язово-неінвазивний та м'язово-інвазивний є вирішальним моментом при виборі методу лікування та визначенні прогнозу — якщо у першому варіанті радикальне лікування є органозберігаючим, то при інвазії в м'язовий шар радикальним лікуванням може бути лише повне видалення сечового міхура з тазовою лімфодисекцією та одним з видів деривації сечі [100, 223].

Таким чином, РСМ, поряд з деякими іншими локалізаціями (шкіра, тіло матки, шийка матки, меланома шкіри, рак молочної залози), характеризується найбільшою питомою вагою хворих, виявлених у I стадії захворювання. Тому завжди є підвищений інтерес до вивчення ефективності різних стратегій діагностики, лікування і профілактики рецидивів м'язово-неінвазивних форм даного захворювання.

Лікування м'язово-неінвазивного раку сечового міхура (МНІРСМ), як і лікування злоякісних пухлин інших локалізацій, проводять комбіновано і багато в чому воно залежить від стадії захворювання. При лікуванні поверхневого РСМ вирішують три основні завдання: максимально радикально видалити всі видимі поверхневі пухлини в межах здорових тканин з резекцією м'язового шару; не допустити рецидиву захворювання або максимально збільшити безрецидивний період; уникнути прогресування захворювання.

Основним оперативним методом лікування МНІРСМ є трансуретральна резекція (ТУР). При гістологічному підтвердженні м'язово-неінвазивного характеру пухлинного процесу трансуретральна резекція сечового міхура (ТУРСМ) починає вважатися не тільки діагностичною, а й радикальною оперативною процедурою, після якої визначаються показання до спостереження або ад'ювантного лікування, виходячи зі стратифікації пацієнта на одну з груп ризику. Незважаючи на те, що ТУРСМ може призвести до повного видалення пухлини стадії TaT1N0M0, остання рецидивує в чималій кількості випадків (до 80 %), а іноді прогресує в м'язово-інвазивний рак [40, 83, 101, 139, 193, 224].

Загальновідомо, що для прогнозу рецидивів та прогресії РСМ велике значення мають не тільки глибина інвазії, а й ступінь диференціювання пухлинних клітин, розмір і кількість новоутворень, а також тривалість безрецидивного періоду [70, 86, 227]. В останні роки триває пошук додаткових факторів прогнозу, що дасть змогу відрізнити пухлини високого ризику рецидиву та прогресії і своєчасно застосовувати диференційований лікувальний підхід [5, 18, 28, 30, 34, 35].

Сьогодні для зниження ризику рецидиву і прогресії МНІРСМ усім хворим після оперативного лікування проводиться ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміотерапія. Хіміотерапію як метод, що дає можливість значно поліпшити результати оперативного лікування, почали широко застосувати протягом останніх десятиліть. Варіанти проведення хіміотерапії розрізняються залежно від стадій захворювання, лікарі застосовують відповідні разові дози і схеми лікування [56, 116, 117].

Для пацієнтів з пухлинами низького та середнього ризику прогноз рецидиву та прогресування є найбільш сприятливим, і при коректному та своєчасному проведенні ад'ювантного лікування показники 3- та 5-річної безрецидивної виживаності у цих пацієнтів можуть досягати відповідно 75 та 60 % [195].

Найбільш важливим і водночас досить суперечливим залишається питання ад'ювантної терапії та динамічного спостереження пацієнтів з МНІРСМ груп високого та дуже високого ризику, у яких частота рецидивів досягає 50–70 %, а частота прогресування пухлини — 25–50 % у перші 3 роки після операції. Що ще важливіше, незважаючи на проведення ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії, пацієнти групи високого ризику МНІРСМ мають імовірність рецидиву та прогресування відповідно до 52 та 20 % через п'ять років [49].

Нині внутрішньоміхурова імунотерапія БЦЖ згадується в основних клінічних рекомендаціях як основний метод ад'ювантного лікування хворих на МНІРСМ, особливо проміжного, високого і дуже високого ризику (Рекомендації EAU, 2023 р., AUA 2020 р., NCCN, 2023 р.).

Проте ця методика має певні недоліки: значна кількість ускладнень (алергічні реакції, цистит, гематурія, гранулематозний простатит, орхоепідидиміт, БЦЖ-сепсис, імовірність розвитку туберкульозного процесу у сечостатевої системі), обмежена тривалість лікувального ефекту [54, 110, 111, 122, 189].

Окремою категорією є пацієнти з МНІРСМ дуже високого ризику, а також пацієнти з групи високого ризику, у яких БЦЖ-терапія виявляється невдалою (BCG failure). У такій ситуації рекомендовано виконання ранньої радикальної

цистектомії з одним із видів деривації сечі, що робить лікування МНІРСМ вкрай складним [1, 3, 7, 9, 20, 21, 24, 31, 32, 37, 38, 88, 174, 216].

Отже, існує нагальна необхідність розробки альтернативних методів збереження сечового міхура як для пацієнтів груп МНІРСМ високого та вкрай високого ризику, так і для пацієнтів, у яких БЦЖ-терапія виявилася неефективною, особливо це твердження стосується хворих, які не підходять для радикальної цистектомії внаслідок віку або наявності вираженої супутньої патології або відмовляються від такого оперативного втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Роль клітинного та тканинного метаболізму в діагностиці, клінічному перебігу та лікуванні захворювань нирок, сечових шляхів та статевих органів», № державної реєстрації 0121U108881. Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Метою дисертаційного дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику шляхом застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії в ад'ювантному режимі після трансуретральної резекції сечового міхура.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі клінічні **завдання**:

1. Дослідити ретроспективно результати ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура групи високого ризику.

2. Вивчити клінічні характеристики пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура, фактори ризику рецидивування та прогресування захворювання, гістологічні характеристики м'язово-неінвазивних уротеліальних карцином, визначити роль патогістологічних і клінічних факторів у прогнозі м'язово-неінвазивного раку сечового міхура.

3. Удосконалити ефективність методу внутрішньоміхурової хіміотерапії застосуванням локальної гіпертермії у лікуванні пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику.

4. Оцінити результати клінічного перебігу онкологічної патології при застосуванні гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії в комбінованому

лікуванні хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура групи високого ризику протягом трьох років спостереження.

5. Провести порівняльний аналіз клінічних і онкологічних результатів лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура групи високого ризику із застосуванням методу гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії та внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії в ад'ювантному режимі.

Об'єкт дослідження: м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику.

Предмет дослідження: клінічні та онкологічні результати ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику.

Методи дослідження: загальноклінічні, функціональні, лабораторні, патоморфологічні, імуногістохімічні, інструментальні, статистичної оцінки, опитувальники якості життя.

Наукова новизна одержаних результатів. Науково обґрунтовано новий спосіб комбінованого лікування хворих на МНІРСМ високого ризику, який передбачає ТУРСМ та застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії в ад'ювантному режимі. Обґрунтовано поняття «внутрішньоміхурова хіміоперфузія сечового міхура», що визначається як внутрішньоміхурова хіміотерапія, доповнена фізичним та/або хімічним методом, який збільшує швидкість і глибину проникнення хіміопрепарату в стінку сечового міхура. Обґрунтовано можливість і безпеку проведення внутрішньоміхурових інстиляцій Мітоміцину С з додаванням локальної гіпертермії та Диметилсульфоксиду, що дає змогу скоротити час сеансу інстиляції без втрати ефективності лікування для пацієнтів, які обмежені часом експозиції хіміопрепарату.

Проведено комплексне вивчення методу гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії, виявлено частоту, питому вагу, ступінь та характер локальних і системних небажаних явищ як у ранньому, так і в пізньому періодах після проведеного ад'ювантного лікування, оцінено та проаналізовано

клінічні й онкологічні результати лікування, а також якість життя хворих на МНІРСМ групи високого ризику під час ад'ювантного лікування.

Поглиблено і розширено існуючі уявлення про результати ад'ювантного лікування хворих на МНІРСМ групи високого ризику з використанням внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії та гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії. Статистично доведено покращення клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на МНІРСМ групи високого ризику з використанням ад'ювантної гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії цитостатиком Мітоміцин С. Покращення результатів внутрішньоміхурової хіміотерапії в режимі HIVEC-терапії відбувається за рахунок більш швидкого та глибокого проникнення хіміопрепарату в шари стінки сечового міхура, збільшення прямого цитотоксичного ефекту хіміопрепарату, активації місцевої протипухлинної імунної відповіді, що створює умови для потенціювання дії цитостатика на пухлинні клітини у поверхневих шарах сечового міхура.

Досліджено динаміку змін імуногістохімічного маркера проліферативної активності Ki-67 під впливом ад'ювантного лікування за допомогою внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії та гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії, визначено, що зниження рівня експресії ядерного антигена Ki-67 у рецидивних пухлинах РСМ після проведеного ад'ювантного лікування вказує на низький проліферативний потенціал пухлинних клітин, що може дати змогу продовжити органозберігаюче лікування у хворих, які не підлягають проведенню радикальної цистектомії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практичну діяльність метод внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміоперфузії Мітоміцином С з Диметилсульфоксидом, спрямований на покращення результатів лікування хворих на МНІРСМ групи високого ступеня ризику. Впровадження в практику внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміоперфузії дає змогу розширити можливості органозберігаючого лікування пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику.

Розроблено лікувальну тактику для пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику з урахуванням рівня молекулярного маркера клітинної проліферації Ki-67, яка дає можливість проводити стратифікацію ризику виникнення рецидивів і прогресії для підвищення канцер-специфічних показників виживаності пацієнтів. Вибір тактики ад'ювантного лікування пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику базується на основі комплексної оцінки клінічної картини, факторів ризику рецидивування та прогресування захворювання, патогістологічних та імуногістохімічних характеристик уротеліальної карциноми з урахуванням загального стану хворого.

Результати дослідження впроваджені у клінічну практику Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ (Університетська клініка), Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ (м. Одеса), КНП «Міська клінічна лікарня № 10» ОМР (м. Одеса), використовуються у викладанні онкологічних дисциплін на кафедрах ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені напрями дослідження, сформульовано мету та завдання. Дисертантом особисто розроблено дизайн та програму дослідження. Автором самостійно проведено аналіз інформаційних джерел за темою дисертаційної роботи. Курація хворих, їхнє обстеження та формування клінічних груп дисертантом виконано особисто. Усі клінічні дослідження та лікувальні процедури виконані здобувачем самостійно. Дисертант власноруч провів медико-статистичний аналіз отриманих даних, сформулював основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Усі розділи дисертаційної роботи написані автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і висновки дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на міжнародній конференції “Global congress on bladder cancer “ (Мадрид, Іспанія, 2018 р.), VIII міжнародному конгресі спілки онкоурологів України СОУУ-2019 «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» (Київ, Україна, 2019 р.), науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»

(Дніпро, Україна, 2019 р.), конгресі асоціації урологів України (Київ, Україна, 2021 р.), XIV з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, Україна, 2021 р.), 41st Congress of the Société Internationale (Дубай, ОАЕ, 2021 р.), 43st Congress of the Société Internationale d'Urologie (Стамбул, Туреччина, 2023 р.).

Публікації. Результати дослідження були опубліковані у 18 наукових працях, у тому числі 2 статті у профільних журналах, індексованих Scopus (одна категорії А ДАК України), 1 стаття — у профільному закордонному індексованому виданні, 2 статті — у фахових наукових журналах категорії Б ДАК України та 7-ми тезах матеріалів науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель, 2 патенти на винахід, опубліковано 2 інформаційних листи.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел складається з 228 найменувань — 189 латиницею і 38 кирилицею. Дисертація містить 39 рисунків та 21 таблицю, додатки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ВИСОКОГО РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Актуальність дослідження

Рак сечового міхура є другим за частотою злоякісним новоутворенням після раку передміхурової залози, з яким доводиться стикатися урологам, та сьомим, що найбільш часто діагностується, раком чоловічого населення в усьому світі, й десятим, коли розглядаються обидві статі. У 2020 р. у світі було діагностовано понад 573 тис. нових випадків раку сечового міхура та 212 тис. смертей від онкологічної патології даного органа, причому їхня кількість неухильно зростає. Серед провідних причин онкологічної смертності РСМ знаходиться на тринадцятому місті. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальносвітове співвідношення чоловіків і жінок із цим захворюванням становить 5:1 [84, 94].

Загальний рівень захворюваності на РСМ у світі в 2020 р. становив (зі 100 тис. випадків на рік) — 9,5 у чоловіків і 2,4 у жінок. В Європейському Союзі стандартизовані за віком рівні захворюваності 2020 р. сягали 19,7 для чоловіків і 4,3 для жінок [95].

У всьому світі нормативний віковий рівень смертності (зі 100 тис. випадків на рік) становив у 2020 р. 4,0 для чоловіків і 1,4 для жінок. В Європейському Союзі стандартизовані за віком рівні смертності в 2020 р. дорівнювали 5,6 для чоловіків і 1,1 для жінок. Рівні захворюваності та смертності від раку сечового міхура відрізняються в різних країнах внаслідок відмінностей у факторах ризику, діагностиці, а також доступності лікування [94, 95].

В індустріально розвинених країнах Європи, Близького Сходу, США та Єгипті виявляються найвищі рівні захворюваності на РСМ, а в деяких районах Європи, країнах Північної Африки і Близького Сходу — найвищий рівень

смертності. При цьому відмінності в захворюваності та смертності залежать від статевої і расової належності [84].

У 2020 р. найвищі показники захворюваності на РСМ були зафіксовані в таких країнах ЄС: у Греції (21,2 випадка на 100 тис. населення), Нідерландах (17,2 на 100 тис.), Італії (16,4 на 100 тис.), а також країнах Близького Сходу: в Єгипті (13,2 на 100 тис.) та Туреччині (15,2 на 100 тис.). Найвищі показники смертності спостерігалися у Єгипті (7,8 на 100 тис.), Тунісі (5,2 на 100 тис.), Лівані (5,0 на 100 тис.) та Польщі (4,9 на 100 тис.) [95].

В Україні у 2021 р. було зареєстровано 3646 нових випадків РСМ (2980 у чоловіків і 666 у жінок). У структурі онкологічної захворюваності в Україні РСМ посідає 11-те місце (7-ме у чоловіків і 18-те — у жінок), показники захворюваності (світовий стандарт) становили 11,4 для чоловіків і 1,6 для жінок, показники смертності — 4,2 для чоловіків та 0,4 для жінок. Сьогодні в нашій країні на обліку перебувають більше 32 тис. хворих на РСМ, і дана нозологічна одиниця має тенденцію до збільшення, особливо у великих містах [11, 25, 27, 30].

Сайдакова О. Н. і співавт. (2020) провели аналіз динаміки захворюваності на РСМ в Україні за 10 років (з 2009 по 2018 рр.). Автори виявили стійке зростання захворюваності населення України на РСМ з дещо меншою інтенсивністю в 2014–2018 рр. проти 2009–2013 рр. (на 4,0 і 5,8 % відповідно). Темп збільшення абсолютних і відносних величин за 2009–2013 рр. та 2014–2018 рр. становив 15,0, 8,9 та 15,6, 10,7 %; за десять років — 11,8 та 21,7 % відповідно [27].

На Одещині в 2022 р. було зареєстровано 225 нових випадків РСМ. Показники захворюваності (світовий стандарт) становили 13,3 для чоловіків і 2,2 для жінок, показники смертності — 3,1 для чоловіків та 0,1 для жінок [25]. Слід зазначити, що Одеська область входить до п'ятірки лідерів із високої захворюваності на РСМ, відмічено достовірне зростання захворюваності в даному регіоні за період з 2009 по 2018 рр. [27, 30].

Імовірність виникнення злоякісних пухлин сечового міхура збільшується з віком, РСМ найчастіше зустрічається у людей похилого віку. Середній вік

пацієнтів, яким уперше в житті встановлено діагноз злоякісного новоутворення сечового міхура, дорівнює 73 рокам [115]. Пацієнти старше 55 років становлять близько 90 % усіх виявлених випадків, а понад 70 % випадків припадає на контингент 65-річних. Пік захворюваності у 30,5 % припадає на вікову групу 75–84 роки [61, 84, 94].

Жінки мають нижчі показники захворюваності. Чоловіки у 3–4 рази схильніші до розвитку РСМ, але при цьому рідше помирають від даної нозології. Шанс захворіти на РСМ у чоловічій популяції становить 1 до 26, а у жіночій — 1 до 90 [94, 95].

Рак сечового міхура — захворювання, безпосередньо пов'язане з активним курінням, на нього припадає приблизно 50 % випадків [93, 175]. Ризик розвитку РСМ зростає з тривалістю та інтенсивністю паління, сигарети з низьким вмістом смол також не зменшують ризик розвитку [175]. Ризик розвитку РСМ, пов'язаний з електронними сигаретами, наразі неадекватно оцінений як більш безпечний — у курців електронних сигарет в сечі також були виявлені канцерогени [57].

Професійний вплив ароматичних амінів, поліциклічних ароматичних вуглеводнів і хлорованих вуглеводнів є другим за значущістю фактором ризику РСМ, на який припадає близько 10 % усіх випадків. Вплив цього типу професійних шкідливостей відбувається в основному на промислових підприємствах, які переробляють фарбу, барвники, метал і нафтову продукцію [41, 72, 188].

Пухлини, обмежені слизовою оболонкою, і ті, які проникають у власну пластинку, класифікуються як стадії Ta і T1 відповідно до системи класифікації TNM [80]. Внутрішньоепітеліальні пухлини високого ступеня злоякісності, обмежені слизовою оболонкою, класифікуються як *carcinoma in situ* (CIS). Для всіх цих новоутворень можлива органозберігаюча тактика лікування, при якій першим етапом виконується ТУРСМ, яка може бути доповнена внутрішньоміхуровою ад'ювантною терапією. Пухлини слизової оболонки сечового міхура без наявності регіонарних і віддалених метастазів (стадія Ta/T1N0M0 за класифікацією TNM 8-ї редакції 2016 р.) об'єднані в одну підгрупу

МНІРСМ, який діагностується приблизно у 75 % пацієнтів при первинній діагностиці [86].

1.2. Стандарти діагностики

1.2.1. Клінічна картина захворювання. Найбільш характерним клінічним проявом пухлин сечового міхура є тотальна періодична гематурія. Даний симптом наявний не в усіх хворих на РСМ і не завжди свідчить про пухлину [154]. Однак безсимптомна макрогематурія зустрічається у 85 % хворих на РСМ [141]. Також виявилось, що макрогематурія пов'язана з вищою стадією захворювання порівняно з ситуацією, коли діагностується мікрогематурія [199].

Вважається, що наявність крові у сечі безумовно потребує своєчасного обстеження пацієнтів з метою виключення злоякісних пухлин нирок та сечовивідних шляхів. У зв'язку з цим деякі дослідники пропонують використовувати визначення домішок крові в сечі як метод скринінгу РСМ [71, 135].

1.2.2. Медична візуалізація. Методами медичної візуалізації є ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ).

1.2.2.1. Ультразвукове дослідження є скринінговим методом для виявлення пухлин сечового міхура, враховуючи безпечність дослідження для пацієнта. Однак можливості УЗД залежать від розміру та локалізації пухлини. Новоутворення сечового міхура менше 0,5 см, а також пухлини, локалізовані в ділянці шийки або верхівки органа, складні для розпізнавання при УЗД. З іншого боку, діагностична точність методу може досягати 95 % при пухлинах більше 0,5 см, що знаходяться на задній або бічній стінці сечового міхура [213]. Також цей діагностичний метод дає змогу діагностувати новоутворення нирок, виявити ознаки гідронефрозу, але не може виключити всі онкологічні потенційні причини

гематурії (наприклад, наявність уротеліальних пухлин верхніх сечовивідних шляхів — УПВСШ) [104].

1.2.2.2. Комп'ютерна томографія з екскреторною фазою та внутрішньовенна екскреторна урографія (ВЕУ) використовуються для діагностики папілярних пухлин у сечовивідних шляхах за допомогою виявлення дефектів наповнення та/або гідронефрозу [33, 53]. Внутрішньовенна екскреторна урографія досі може бути альтернативою, якщо КТ-урографія недоступна, але при м'язово-інвазивних пухлинах сечового міхура та УПВСШ КТ-урографія надає більше інформації (включаючи стан лімфатичних вузлів та інвазію у суміжні органи) [12, 152]. Також значну роль у діагностиці та встановленні заключного діагнозу відіграє КТ-онкоскринінг органів грудної клітки, очеревинного та заочеревинного просторів, який проводиться після морфологічної верифікації РСМ з метою стадіювання захворювання.

Проведення КТ-урографії після виявлення первинної пухлини сечового міхура дотепер є дискутабельним питанням через низьку частоту значущих результатів, які можна отримати [125, 133, 149]. Частота виявлення УПВСШ під час КТ-урографії досить низька (1,8 %), але зростає до 7,5 % при виявленні пухлин, розташованих у сечоміхуровому трикутнику, особливо множинних і групи високого ризику [149, 222].

1.2.2.3. Магнітно-резонансна томографія. Цей метод використовується для уточнення локальної стадії захворювання та оцінки паравезикальної клітковини, регіонарних лімфовузлів, навколишніх органів і систем. Є повідомлення, що точність МРТ при стадіюванні РСМ коливається від 60 до 85 %, а при локалізованому процесі — від 73 до 96 % [6].

Деякі переваги МРТ перед іншими методами дослідження відмічено внаслідок здатності до візуалізації тканин у різних площинах. У порівнянні з КТ, даний метод діагностики РСМ є більш інформативним у зв'язку з його роздільною здатністю і можливістю отримувати зображення верхівки сечового

міхура, сечоміхурового трикутника і прилеглих структур, таких як простата й сім'яні пухирці. Нещодавно була опублікована методологія стандартизованого опису внутрішньоміхурових новоутворень (Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]), виявлених під час МРТ малого таза у пацієнтів з підозрою на РСМ [148]. Перший систематичний огляд з 8 досліджень показав, що система оцінки РСМ за допомогою класифікації VI-RADS може точно диференціювати МНІРСМ від м'язово-інвазивного РСМ (МІРСМ) з високим рівнем достовірності [196]. Таким чином, сьогодні МРТ розглядається як метод вибору при стадіюванні злоякісних новоутворень малого таза.

Слід відмітити, що діагноз CIS не можна встановлювати лише за допомогою променевих методів візуалізації (КТ-урографія, УЗД, МРТ).

1.2.3. Цитологічне дослідження сечі. Дослідження випорожненої сечі або зразків промивної рідини сечового міхура на відлучені ракові клітини має високу чутливість і специфічність для виявлення уротеліальної низькодиференційованої карциноми (84 %), але низьку чутливість для високодиференційованих пухлин (16 %) [172].

Згідно з Клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) 2022 р., цитологічне дослідження сечі може бути корисним доповненням до процедури цистоскопії у пацієнтів з низькодиференційованими пухлинами. Чутливість виявлення CIS при цитологічному дослідженні сечі становить 28–100 % [199]. Точність цитологічного аналізу при прогнозуванні внутрішньоміхурового рецидиву МНІРСМ варіюється в широких межах [89, 113]. У багатоцентровому дослідженні, яке включало в себе 10 великих європейських клінічних центрів, цитологічний аналіз сечі був позитивним у 38–65 % випадків рецидивних новоутворень сечового міхура [123].

Інтерпретація результатів цитологічного дослідження сечі може бути ускладнена через низький рівень атипичних клітин у сечі, наявність інфекцій сечовивідних шляхів, конкрементів сечовивідних шляхів або якщо була

внутрішньоміхурова терапія в анамнезі, однак у досвідчених лікарів-цитологів специфічність методу перевищує 90 % [67, 73, 153, 206].

1.2.4. Цистоскопія. Попередній діагноз папілярного РСМ зрештою залежить від ендоскопічного дослідження сечового міхура і, при можливості, гістологічного дослідження тканини за допомогою біопсії холодними щипцями. Найчастіше CIS діагностується комбінацією цистоскопії, цитологічного дослідження сечі та гістологічної оцінки мультифокальних біопсій слизової оболонки сечового міхура [68].

Первинна цистоскопія здебільшого проводиться в амбулаторних умовах. Рекомендується використовувати гнучкий цистоскоп із попередньою внутрішньоуретральною інстиляцією анестетика, що забезпечує кращу переносимість процедури порівняно з дослідженням уретри та сечового міхура жорстким інструментом, особливо у чоловіків [45, 74, 106, 140].

Цистоскопія має певні обмеження, які впливають на точність виявлення РСМ. Стандартна цистоскопія виконується з використанням білого світла, при цьому можливо не візуалізувати пухлинні ураження слизової оболонки сечового міхура, які невидимі при даному освітленні.

До таких ситуацій належить, зокрема, неможливість точно визначити CIS, яка не діагностується майже у 20 % випадків, а також відрізнити доброякісні новоутворення від злоякісних, особливо у разі попередньо проведеної ТУРСМ або внутрішньоміхурової терапії [50]. Для усунення зазначених недоліків були розроблені додаткові ендоскопічні технології, які включають флуоресцентну цистоскопію (фотодинамічна діагностика — PDD), вузькосмугове зображення (NBI) і конфокальну лазерну ендомікроскопію. Хоча ці методи можуть збільшити точність цистоскопії, вони є інвазивними, досить дорогими і трудомісткими.

1.2.5. Трансуретральна резекція. Первинна ТУРСМ є найважливішим моментом стадіювання і лікування при МНІРСМ. Трансуретральну резекцію сечового міхура слід виконувати окремими етапами, обов'язково проводячи

оцінку адекватності резекції (візуально повна резекція, візуалізація м'яза на основі резекції) та наявності ускладнень, таких як кровотеча та перфорація [40, 101, 193]. Для досягнення доброго прогнозу необхідна повна резекція, яка може бути виконана методом фракціонування чи єдиним блоком (en-block) [139, 193]. Наслідком неадекватної ТУРСМ (залишкові або резидуальні пухлини та відсутність м'язового шару сечового міхура в препаратах) є раннє рецидивування та зниження стадії захворювання [83, 139, 224].

Нині у світі поширені два оперативні підходи до виконання ТУРСМ:

1. Часткова резекція за фракціями (окрема резекція екзофітної частини пухлини, дна сечового міхура і країв ділянки резекції з обов'язковим маркуванням м'язового шару і країв резекції) [101].

2. Резекція єдиним блоком з використанням монополярної або біполярної петлі, Thulium-YAG або Holmium-YAG лазера, яка можлива за невеликих екзофітних пухлин. Така оперативна методика дає змогу отримувати якісні гістологічні препарати з наявністю м'яза-детрузора у 96–100 % випадків [39, 64, 142, 193, 221].

Вибір методу залежить від розміру та розташування пухлини, а також від досвіду хірурга. Сьогодні немає чітких рекомендацій щодо вибору енергії, яка повинна бути використана для ТУРСМ. Опубліковані результати систематичного огляду 13 рандомізованих клінічних досліджень із загальною участю 2379 пацієнтів не показали переваг біполярної енергії над монополярною з точки зору ефективності та безпеки [65, 96, 144].

Наявність м'яза-детрузора у видаленому препараті вважається критерієм якості резекції та є обов'язковою (за винятком пухлин Ta LG/G1). Відсутність детрузора пов'язана зі значно більшим ризиком наявності резидуальної пухлини, раннього рецидиву та зниженням стадії утвору [83, 139, 224]. Також було показано, що хірургічний досвід може покращити результати ТУРСМ. Так, у кількох опублікованих ретроспективних дослідженнях хірургічний досвід впливав на ризик ускладнень, частоту рецидивів і рівень канцер-специфічної виживаності (КСВ) [124, 126, 160, 217].

Нерідко у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози виявляють пухлини сечового міхура. За умови, що ці пухлини мають екзофітний характер, вони невеликого розміру і малої кількості, доцільно видалити їх першим етапом, а потім виконати ТУР передміхурової залози [209, 219]. Сьогодні зберігається думка, що одночасна ТУРСМ і ТУР передміхурової залози не призводить до підвищення ризику рецидиву або прогресування РСМ [190].

Окремим питанням є оперативне лікування CIS. Ця патологія ендоскопічно може виявлятися у вигляді оксамитової червоної ділянки, що не відрізняється від запалення або взагалі може бути невидимою. Тому рекомендується виконувати біопсію всього підозрілого уротелію, при цьому фотодинамічна діагностика є корисним інструментом для прицільної біопсії за наявності обладнання. У пацієнтів з позитивним результатом цитологічного дослідження та нормальною слизовою оболонкою необхідно брати біопсію з трикутника, дна правої, лівої, передньої та задньої стінок сечового міхура [91, 185].

Залучення у пухлинний процес простатичного відділу уретри є поганим прогностичним фактором для рецидиву та прогресії РСМ. Palou J. P. et al. (2012) показали, що у 128 чоловіків з РСМ стадії T1G3 частота CIS у передміхуровій уретрі становила 11,7 % [91]. У зв'язку з цим EAU та інші співтовариства рекомендують біопсію простатичної уретри при локалізації пухлин у ділянці шийки даного органа, при рецидивах РСМ, позитивному цитологічному дослідженні сечі, за відсутності патології при контрольній цистоскопії (Клінічні рекомендації EAU 2022 р., NCCN 2023 р.).

Також одним із важливих факторів рецидиву та прогресії залишається можлива наявність резидуальної пухлини після первинної ТУРСМ у пацієнтів з МНІРСМ [186]. У 2018 р. було опубліковано систематичний огляд, що аналізує патогістологічні висновки понад 8400 пацієнтів з МНІРСМ групи високого ступеня злоякісності, де було продемонстровано, що ризик наявності резидуальної пухлини після ТУРСМ становить 51 %. Більшість залишкових утворень було виявлено у місці первинної локалізації пухлини [182, 191].

Нині основні урологічні спільноти рекомендують виконувати повторну ТУРСМ у таких випадках:

- якщо пухлина видалена не повністю;
- якщо при гістологічному дослідженні не виявлено м'язового шару детрузора (за винятком пухлин Ta LG/G1 та первинної CIS);
- при всіх пухлинах T1.

Ретроспективний аналіз опублікованих даних продемонстрував, що повторна ТУРСМ, виконана у періоді 14–42-ї доби після первинної резекції, забезпечує більш тривале безрецидивне та безпрогресивне виживання у порівнянні з результатами, отриманими при виконанні повторної ТУРСМ у пізнішому терміні — від 49-ї до 90-ї діб [76]. На підставі цих даних EAU у своїх клінічних рекомендаціях рекомендує при можливості виконання повторної ТУРСМ у терміні 2–6 тиж. після початкової резекції.

З усього вищесказаного можна зробити висновки, що повторна ТУРСМ може збільшити безрецидивне виживання та покращити результати комбінованого лікування МНІРСМ завдяки більш точному стадіюванню [13, 59, 136, 181, 184, 204, 208, 220, 225].

1.2.6. Морфологічне дослідження. Гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого при цистоскопії або ТУРСМ, є основним етапом у діагностиці та верифікації РСМ. Воно допомагає встановити морфологічний тип пухлини, а також визначити ступінь гістологічної градації раку, оцінити глибину інвазії стінки сечового міхура (категорія T), що має критичне значення для тактики подальшого лікування та прогнозу. Наявність або відсутність м'язової тканини в біоптаті, отриманому при ТУРСМ, відображає якість резекції сечового міхура.

У низці ретроспективних досліджень було показано, що глибина та ступінь інвазії в базальний шар власної пластинки слизової оболонки сечового міхура (підстадія T1) мають прогностичне значення [44, 226]. Використання даної методології рекомендовано класифікацією WHO 2016 р. [69]. Методи

підстадіювання T1 засновані або на мікрометричному (T1e та T1m), або на гістоанатомічному (T1a та T1b) принципах [157, 203].

У 2004 р. ВООЗ та Міжнародна спільнота урологічних патологій (ISUP) опублікували новий варіант класифікації пухлин сечовивідних шляхів і чоловічих статевих органів [226]. Гістологічна класифікація 2004 р. включала в себе три ступені градації уротеліальних карцином: папілярну уротеліальну неоплазію з низьким злякисним потенціалом (PUNLMP), папілярну уротеліальну карциному низького ступеня злякисності (Low Grade — LG) і папілярну уротеліальну карциному високого ступеня злякисності (High Grade — HG). Ця система також була включена до оновленої класифікації ВООЗ 2016 р. і збережена у наступній класифікації ВООЗ 2022 р. Вона забезпечує іншу стратифікацію пацієнтів між окремими категоріями порівняно з більш старою класифікацією ВООЗ 1973 р., у якій відрізнялися такі ступені диференціювання: Grade 1 (G1) — високодиференційована пухлина, Grade 2 (G2) — помірно диференційована пухлина, Grade 3 (G3) — низькодиференційована пухлина [157, 226].

Існує значна диференціація випадків МНІРСМ між ступенями градації системи ВООЗ 1973 р. та ВООЗ 2004/2016 рр., наприклад, збільшення кількості пацієнтів зі ступенем диференціації High Grade (класифікація ВООЗ 2004/2016 рр.) через міграцію до цієї категорії пацієнтів з більш сприятливою стадією G2 із класифікації ВООЗ 1973 р. (рис. 1.1) [167]. Згідно з багатоцентровим аналізом історій хвороб пацієнтів, частка пухлин, класифікованих як PUNLMP (класифікація ВООЗ 2004/2016 рр.), знизилася до дуже низького рівня за останнє десятиліття [44]. Отже, PUNLMP — це новоутворення, яке не має цитологічних ознак малігнізації, а нормальні клітини уротелію поєднуються в папілярні структури. Хоча ці пухлини мають незначний ризик прогресування, вони не є абсолютно доброякісними з тенденцією до рецидивування [155].

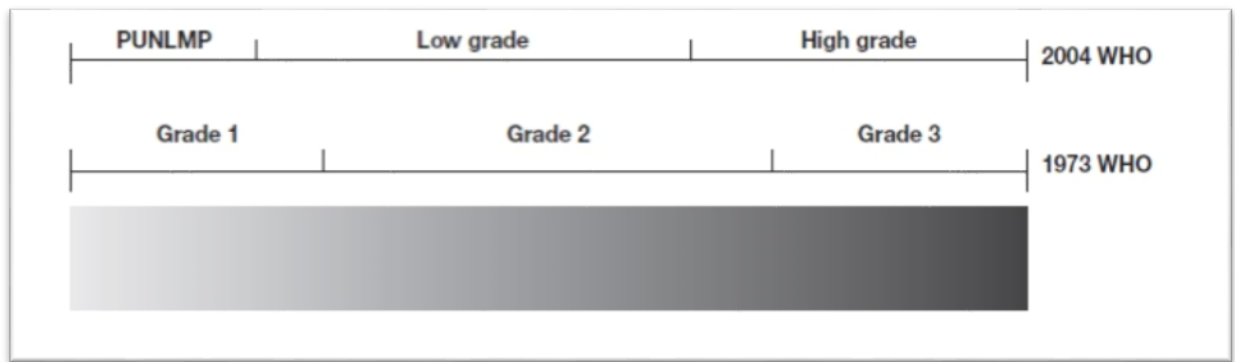


Рис. 1.1. Стратифікація пухлин згідно з системами класифікації ВООЗ 1973 р. та ВООЗ 2004/2016 рр.

Слід зазначити, що до класифікації ВООЗ 2004 р. також була включена підкласифікація плоских новоутворень слизової оболонки, в якій виділяють такі підтипи: уротеліальна проліферація невизначеного злоякісного потенціалу (плоске новоутворення без атипії або папілярних елементів); реактивна атипія (плоске новоутворення з атипією); атипія неясного генезу; дисплазія уротелію; уротеліальна *carcinoma in situ* (CIS)

Таким чином CIS — це плоска неінвазивна пухлина уротелію високого ступеня злоякісності, що характеризується своєю мультифокальністю з різними локалізаціями (сечовий міхур, верхні сечовивідні шляхи, протоки передміхурової залози та уретра). Без лікування більш ніж у половини пацієнтів із CIS відзначається прогресування у м'язово-інвазивний рак або регіонарне метастазування [214].

Опубліковані у 2016 р. систематичний огляд та метааналіз не продемонстрували клінічної переваги класифікації ВООЗ 2004/2016 рр. над класифікацією 1973 р. у прогнозуванні випадків рецидивів і прогресії. Нині існує думка, що доки прогностична цінність класифікації 2004 р. не буде підтверджена більшою кількістю проспективних досліджень, потрібно користуватися обома класифікаціями [167].

Перспективним напрямом у патоморфологічній діагностиці злоякісних пухлин сечового міхура потрібно вважати застосування молекулярно-біологічних маркерів з метою уточнення ступеня злоякісності та інвазійного потенціалу [5, 18,

28, 29, 34, 35]. Зокрема, доведено високу діагностичну інформативність визначення рівня експресії таких маркерів, як p53, Ki-67, CK20, C-erbB-2, VEGF, PCNA [2, 4, 16, 22, 34, 36].

Біологічна поведінка пухлини (швидкість зростання, ризик метастазування) визначається якісними та кількісними змінами в генетичному апараті. Незалежною інтегральною характеристикою, що описує сформований фенотип пухлини, є її проліферативна активність. Це один з найбільш широко використовуваних показників із тих, що дають змогу прогнозувати перебіг онкологічного захворювання. Він відіграє дві важливі клінічні ролі: предиктивну (визначення клінічного перебігу захворювання та ризиків метастазування) й описову (непряма характеристика поточного стану пухлини та її змін у відповідь на проведені лікування). Проліферативний індекс є незалежним прогностичним показником виникнення рецидиву та одним з факторів безрецидивної (БРВ) та безпрогресивної (БПВ) виживаності при найрізноманітніших новоутвореннях, а також передбачуваним маркером для визначення їхньої чутливості до хіміотерапії [8, 17, 18, 26]. Сьогодні існують високоінформативні імуногістохімічні маркери проліферації, і в першу чергу, до них належить антиген Ki-67, що експресується практично в усіх фазах мітотичного циклу і корелює зі ступенем диференціювання пухлинних клітин та стадією пухлини [60, 103, 166, 207]. Більш ніж у половини (66,3 %) пацієнтів з високим рівнем Ki-67 виникає рецидив захворювання протягом першого року після виконання ТУРСМ на відміну від групи з низьким рівнем цього маркера (25,3 % хворих). Таким чином, наявність високого рівня експресії Ki-67 сигналізує про можливий розвиток рецидиву найближчим часом [114, 147, 169].

Ядерний антиген Ki-67, вперше описаний Gerdes J. et al. (1983), є димерною молекулою, що складається з двох поліпептидних ланцюгів із загальною молекулярною масою 358 694 Da і завдовжки 3256 амінокислот, кодованих геном *MKi-67*, розташованим у людини на короткому плечі 10-ї хромосоми. Під час інтерфази білок визначається виключно в нуклеотидному матриксі, пов'язаному з хромосомами. В активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2 та M) відбувається

дисоціація матриксу та нуклеїнових кислот, експресія білка та його вміст у цитоплазмі зростають, особливо якщо клітина прогресує через синтетичну стадію; у фазі G₀ відбувається їхнє зменшення. Антиген Ki-67 швидко деградує у клітинах, що перейшли у непроліферативний стан, експресія антигена також відсутня у процесі репарації ДНК [163, 165, 171, 176].

Результати проведених досліджень свідчать про великий потенціал молекулярних маркерів як інструменту для діагностики, стадіювання, прогнозування клінічного перебігу, вибору оптимальної тактики лікування РСМ, пошуку нових ефективних лікарських препаратів. Проте сьогодні молекулярні методи все ще залишаються на стадії експериментальної розробки [170, 173].

1.3. Рекомендації щодо стратифікації пацієнтів за групами ризику рецидиву та прогресії

Провідні світові спільноти у сфері онкоурології пропонують стандартну класифікацію пацієнтів за трьома групами ризику [70, 86, 227]. Усі методології стратифікації пацієнтів за групами ризику ґрунтуються на кількох моделях розрахунку ризику рецидиву та прогресії, які, у свою чергу, базуються на результатах великих рандомізованих клінічних досліджень комбінованого лікування пацієнтів із МНІРСМ [10, 19, 23].

Основними моделями розрахунку ризиків є:

1. Модель оцінки Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) 2006/2016 рр.

Система оцінки EORTC базується на 6-ти важливих клінічних і патологічних характеристиках РСМ: кількість пухлин, розмір пухлини, частота розвитку рецидивів, стадія (T_a/T₁) та ступінь диференціювання пухлини (G₁/G₂/G₃ за класифікацією WHO 1973 р. або PUNLMP/LG/HG за класифікацією WHO 2004/2016 рр.), наявність супутньої CIS. Після визначення питомої ваги кожного фактора проводять сумарну оцінку ризику прогресування та розвитку рецидиву пухлини [162].

2. Модель оцінки Іспанської урологічної онкологічної групи (CUETO) для пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію.

Ця система бальної оцінки ґрунтується на оцінці семи прогностичних факторів: стать; вік; попередній статус рецидиву; кількість пухлин; категорія T; супутня CIS; градація диференціювання пухлини за ВООЗ 1973 р. [143, 202].

3. Модель оцінки EAU МНІРСМ 2021 р.

Модель оцінки від EAU в основному використовується для розрахунків ризику прогресії та базується відразу на обох класифікаціях ВООЗ — 1973 р. та 2004/2016 рр. Вона заснована на таких прогностичних факторах: категорія T, ступінь за класифікацією ВООЗ 1973 р., ступінь за класифікацією ВООЗ 2004/2016 рр., супутня CIS, кількість пухлин, розмір пухлини, вік пацієнта [85].

У своїй останній редакції класифікації пацієнтів за групами ризику EAU для зручності винесла в окремий підрозділ як додаткові фактори ризику:

- а) вік понад 70 років;
- б) множинні папілярні пухлини;
- в) діаметр пухлини більше 3 см.

Також слід зазначити, що хворі на папілярну уротеліальну неоплазію зі низьким зляжкісним потенціалом (PUNLMP) належать у цій редакції до пухлин низького ступеня зляжкісності (LG).

1.3.1. Група низького ризику. Європейська асоціація урологів нині до групи низького ризику включає пацієнтів з первинними поодинокими новоутвореннями стадії TaT1 розміром менше 3 см зі ступенем гістологічної градації G1 без супутньої CIS, якщо вік пацієнта менше 70 років, а також первинними пухлинами стадії Ta градації G1 з одним із додаткових факторів. Крім того, згадується, що згідно з гістологічною класифікацією ВООЗ 2004 р., папілярна карцинома низького ступеня зляжкісності (LG) відповідає високодиференційованому перехідно-клітинному раку (G1).

Американська урологічна асоціація (AUA) зараховує до групи низького ризику пацієнтів з первинними поодинокими пухлинними вогнищами розміром

до 3 см, які представлені неінвазивною уротеліальною карциномою низького ступеня злоякісності, а також папілярною уротеліальною неоплазією з низьким злоякісним потенціалом. Зазначимо, що в класифікації AUA використовується система гістологічної градації BOOЗ 2004 р., а система градації 1973 р. не згадується.

Таким чином, рекомендації щодо стратифікації груп низького ризику мають певні невідповідності між собою, що пов'язано, насамперед, із застосуванням тієї чи іншої системи гістологічної градації перехідно-клітинного раку.

1.3.2. Група проміжного ризику. За рекомендаціями EAU, група пацієнтів проміжного ризику включає випадки захворювання на МНІРСМ після виключення всіх факторів, що відповідають групам низького, високого і дуже високого ризику.

Так, AUA рекомендує зараховувати до цієї групи пацієнтів з неінвазивною уротеліальною карциномою низького ступеня злоякісності (стадія Та, градація LG), що рецидивувала протягом року після первинної ТУРСМ. Крім того, сюди належать як поодинокі пухлини стадії Та гістологічної градації LG розміром понад 3 см, так і з мультифокальним ростом, а також пухлини градації LG з локальною стадією Т1. До групи проміжного ризику включено і папілярну карциному уротелію стадії Та високого ступеня злоякісності (градація НG) розміром до 3 см.

Враховуючи те, що система гістологічної градації BOOЗ 2004 р. дотепер не має достатньої валідації, кращою є версія EAU.

1.3.3. Група високого ризику. Європейська асоціація урологів рекомендує включати до групи високого ризику всі випадки МНІРСМ стадії Т1 при низькодиференційованій формі гістологічної градації (G3/HG) за наявності або відсутності CIS, крім випадків, зарахованих до групи дуже високого ризику. Також до групи високого ризику належать пацієнти з такими формами МНІРСМ: пухлини стадії Та градації LG/G2 або пухлини стадії Т1 градації G1 без супутньої

CIS з трьома додатковими факторами; пухлини стадії Ta градації HG/G3 або пухлини стадії T1 градації LG без супутньої CIS з двома додатковими факторами; пухлини стадії T1 градації G2 без супутньої CIS з одним додатковим фактором.

Американська асоціація урологів рекомендує зараховувати до групи високого ризику пацієнтів з уротеліальними карциномами високого ступеня злоякісності, що поширюються на субепітеліальну сполучну тканину (T1). Пацієнти з рецидивними або мультифокальними пухлинами високого ступеня злоякісності стадії Ta, пацієнти з рецидивом після невдалої БЦЖ-терапії, а також пацієнти з будь-якими пухлинами, але за наявності супутньої CIS також належать до групи високого ризику. Крім того, всі інші гістологічні підтипи, відмінні від уротеліальної карциноми, випадки лімфоваскулярної інвазії та ураження простатичного відділу уретри визначаються класифікацією AUA як випадки з найбільш несприятливим прогнозом. У 2019 р. EAU виділила в групі пацієнтів високого ризику окрему підгрупу пацієнтів дуже високого ризику, а з 2021 р. включила цих пацієнтів до окремої групи.

Згідно з чинними клінічними рекомендаціями EAU 2023 р., до групи дуже високого ризику слід стратифікувати пацієнтів із новоутвореннями таких стадій, ступенів градації та додатковими клінічними факторами:

- а) стадія Ta градація G3/HG із супутньою CIS та 3-ма додатковими факторами;
- б) стадія T1 градація G2 із супутньою CIS та 2-ма додатковими факторами;
- в) стадія T1 градація G3/HG із супутньою CIS та 1-им додатковим фактором;
- г) стадія T1 градація G3/HG без супутньої CIS та 3-ма додатковими факторами.

У своїх клінічних рекомендаціях редакції 2021 р. до групи дуже високого ризику EAU також рекомендує стратифікувати пацієнтів із CIS у простатичному відділі уретри, рідкісними гістологічними підтипами МНІРСМ, а також випадки лімфоваскулярної інвазії. Слід зазначити, що змінилася парадигма щодо пацієнтів з рецидивним МНІРСМ — якщо у рекомендаціях EAU 2019 р. таких хворих

рекомендували стратифікувати до групи високого ризику, то тепер їх потрібно включати до групи згідно з іншими факторами [87].

Таким чином, усі наведені рекомендації сходяться в тому, що пухлини G3, незалежно від глибини інвазії епітеліального шару сечового міхура, мають найбільш агресивні властивості. Крім того, при розповсюдженні раку на субепітеліальну сполучну тканину помірно диференційовані пухлини мають найбільшу ймовірність рецидиву та прогресії.

Основним оперативним методом лікування МНІРСМ є трансуретральна резекція стінки сечового міхура. При гістологічному підтвердженні м'язово-неінвазивного характеру пухлинного процесу трансуретральна резекція починає вважатися не тільки діагностичною, а й радикальною оперативною процедурою, після якої визначаються показання до спостереження або ад'ювантного лікування, виходячи зі стратифікації пацієнта на одну з груп ризику. Для пацієнтів з пухлинами низького і середнього ризику прогноз рецидиву та прогресування є найбільш сприятливим, а при коректному й своєчасному проведенні ад'ювантного лікування показники 3- та 5-річної безрецидивної виживаності у цих пацієнтів можуть досягати відповідно 75 та 60 % [195].

Найбільш важливим і водночас досить суперечливим залишається питання ад'ювантної терапії та динамічного спостереження пацієнтів з МНІРСМ груп високого та дуже високого ризику.

1.4. Ад'ювантне лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику

Пацієнти з пухлинами сечового міхура групи високого ризику вважаються категорією, пов'язаною з високим ризиком рецидиву та прогресування після лікування у вигляді тільки трансуретральної резекції, при цьому частота рецидивів досягає 50–70 %, а частота прогресування пухлини — 25–50 % у перші три роки після операції. Що ще важливіше, незважаючи на проведення ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії, пацієнти групи високого ризику

МНІРСМ мають імовірність рецидиву та прогресування до 52 та 20 % відповідно через п'ять років [49].

Сьогодні внутрішньоміхурова імунотерапія БЦЖ згадується в основних клінічних рекомендаціях як найсучасніший метод ад'ювантного лікування хворих на МНІРСМ, особливо проміжного, високого і дуже високого ризику (рекомендації EAU 2023 р., AUA 2020 р., NCCN 2023 р.) (табл. 1.1).

Таблиця 1.1.

Рекомендації EAU 2023 р. щодо ад'ювантного лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику

Рекомендації	Рівень
Група низького ризику	
Проведення однократної внутрішньоміхурової інстиляції хіміопрепарату відразу після ТУРСМ	Сильний
Група проміжного ризику	
У всіх пацієнтів — або однорічне лікування повними дозами вакцини БЦЖ (індукція плюс 3-тижневі інстиляції через 3, 6 і 12 міс.) або інстиляції хіміопрепаратів (оптимальний графік невідомий), які рекомендуються не більше одного року	Сильний
Група високого ризику	
Внутрішньоміхурові інстиляції вакцини БЦЖ у повній дозі на один-три роки або радикальна цистектомія	Сильний
Група надвисокого ризику	
Розглянути радикальну цистектомію і запропонувати внутрішньоміхурові інстиляції вакцини БЦЖ у повній дозі на один-три роки пацієнтам, що відмовляються або є непридатними для радикальної цистектомії	Сильний

Окремою категорією є пацієнти з МНІРСМ дуже високого ризику, а також пацієнти з групи високого ризику, у яких БЦЖ-терапія виявляється невдалою (BCG failure). У такій ситуації рекомендовано виконання ранньої радикальної цистектомії з одним із видів деривації сечі, що робить лікування МНІРСМ вкрай складним [1, 3, 7, 9, 20, 21, 24, 31, 32, 37, 38, 87].

1.4.1. Ад'ювантна імунотерапія БЦЖ. Протипухлинний ефект туберкульозного інфекційного процесу відомий з 1929 р., коли Pearl R. за результатами вивчення аутопсійного матеріалу повідомив, що у хворих на туберкульоз значно рідше зустрічаються злоякісні пухлини в порівнянні з контрольною групою [158]. Вакцина БЦЖ була розроблена Calmette і Guérin як ослаблена *Mycobacterium bovis* для вакцинації проти туберкульозу [69]. Нарешті, Morales A. (1976) вперше застосував внутрішньоміхурові інстиляції БЦЖ при МНІРСМ [145].

Протипухлинний ефект внутрішньоміхурового введення вакцини БЦЖ пояснюється механізмами імунної відповіді організму. Вакцина БЦЖ стимулює імунну систему за допомогою лімфокін-активованих кілерів, БЦЖ-активованих кілерів, Т-лімфоцитів (CD4-хелпери та CD8-супресори) і моноцитів [82, 119, 198, 205]. Після контакту з БЦЖ імунною системою виділяються інтерлейкіни (речовини-індуктори), за рахунок чого запускається каскад запальних реакцій [88, 112, 201]. У результаті відбувається інфільтрація стінки сечового міхура нейтрофілами та макрофагами, які, у свою чергу, також виділяють цитокіни і викликають приплив Т-лімфоцитів. Таким чином, CD4⁺ Т-лімфоцити є основними ефекторами, що знищують клітини РСМ [150, 151].

Внутрішньоміхуровий курс інстиляцій вакцини БЦЖ зазвичай починають через 3–4 тиж. після виконання ТУРСМ — період реабілітації необхідний для загоєння ранової поверхні після видалення пухлини, що є засобом профілактики системних ускладнень лікування. Найчастіше проводиться так званий індукційний цикл із 6-ти послідовних тижневих введень БЦЖ, який вперше запропонував Morales A. (1976), а потім цю схему багаторазово підтверджували різні автори.

Ще з 1980-х років тривають дослідження, орієнтовані на порівняння ефективності єдиного індукційного курсу БЦЖ-терапії з іншими схемами введення вакцини в сечовий міхур. Чимало цих досліджень свідчать про необхідність підтримувальних циклів внутрішньоміхурової імунотерапії БЦЖ для досягнення оптимальної ефективності [49, 55, 56, 194].

Зокрема, оптимальну кількість інстиляцій під час циклу індукції та частоту підтримувальних інстиляцій було оцінено в рандомізованому клінічному дослідженні III фази NIMBUS, в якому взяли участь 345 пацієнтів. Аналіз результатів БРВ показав, що зменшена кількість інстиляцій БЦЖ-вакцини (3 інстиляції під час циклу індукції та 2 інстиляції через 3, 6 і 12 міс.) поступається за ефективністю стандартній схемі внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії (6 інстиляцій під час циклу індукції та 3 інстиляції через 3, 6 і 12 міс.) [218]. Крім того, L. Martinez-Pineiro et al. (2015) в ході дослідження CUETO, в яке було рандомізовано 398 пацієнтів, додатково вивчили ефективність одноразових підтримувальних інстиляцій вакцини БЦЖ, які проводилися через кожні 3 міс. протягом 3 років. Авторами були виявлені переваги підтримувального лікування, проведеного у такому режимі, порівняно із застосуванням лише індукційного циклу БЦЖ-терапії [138].

Досить велика кількість досліджень була присвячена порівнянню внутрішньоміхурової імунотерапії та внутрішньоміхурової хіміотерапії (ВМХТ). В опублікованому в 2004 р. метааналізі Vöhle A. et al. (2004) дійшли висновку, що крім індукційного циклу БЦЖ-терапії необхідне проведення, як мінімум, 12-місячного курсу підтримувальних інстиляцій для отримання результатів БРВ і БПВ, кращих ніж при ВМХТ [55].

У 3-х рандомізованих клінічних дослідженнях було порівняно ад'ювантну БЦЖ-терапію з внутрішньоміхуровими введеннями Епірубіцину в режимі монотерапії, Епірубіцину, Інтерферону (ІНФ) та Мітоміцину-С (ММС) у групах пацієнтів проміжного та високого ризику. У цих дослідженнях було підтверджено зниження ризику рецидивування МНІРСМ саме після проведення ад'ювантної БЦЖ-терапії у порівнянні з ВМХТ [52, 129, 130]. Malmström P. U. et al. (2009) в

метааналізі 9-ти рандомізованих клінічних досліджень, що включав 2820 пацієнтів, порівнювали ефективність БЦЖ-терапії та внутрішньоміхурової хіміотерапії ММС. Було продемонстровано значне зниження ризику рецидивування МНІРСМ після проведення ад'ювантної імунотерапії порівняно з ВМХТ. Також було зазначено, що ризик рецидиву у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію, знижувався на 32 % тільки при включенні до схеми імунотерапії курсу підтримувальних інстиляцій, без них ризик рецидиву, навпаки, збільшувався на 28 % [49, 117]. Результати опублікованих останніми роками п'яти великих метааналізів також свідчать про більшу ефективність БЦЖ-терапії у запобіганні рецидиву порівняно зі стандартною ВМХТ [47, 56, 97, 116].

Що ж до показників БПВ, то два великих метааналізи показали, що внутрішньоміхурова імунотерапія потенційно знижує ризик прогресування пухлини [55, 194]. У метааналізі EORTC було вивчено дані 4863 пацієнтів, включених до 24 рандомізованих клінічних досліджень. При медіані періоду спостереження 2,5 року пухлини прогресували у 9,8 % пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію, порівняно з частотою прогресій 13,8 % у контрольній групі (включала пацієнтів, яким проводилася тільки ТУРСМ, ТУРСМ та ад'ювантна ВМХТ або ТУРСМ у поєднанні з іншою імунотерапією) [130]. Навпаки, Malmström P. U. (2009) у своєму метааналізі та опублікований у 2020 р. Кохранівський огляд не змогли підтвердити будь-яких статистично значущих відмінностей в ефективності ад'ювантної ВМХТ та імунотерапії з точки зору БПВ, загальної виживаності (ЗВ) і КСВ. Враховуючи меншу кількість побічних ефектів, пов'язаних з хіміотерапією, цей метод внутрішньоміхурової терапії продовжує зберігати свою актуальність [49, 117].

1.4.2. Токсичність БЦЖ-імунотерапії. Негативним моментом внутрішньоміхурової імунотерапії з використанням вакцини БЦЖ є досить велика кількість побічних ефектів і небажаних явищ як під час індукційних інстиляцій, так і протягом циклів підтримувальної терапії (меншою мірою), порівняно з ВМХТ. Brausi M. et al. (2014) навели дані рандомізованого дослідження, одна з

частин якого була присвячена порівнянню безпеки застосування внутрішньоміхурової імунотерапії та хіміотерапії при МНІРСМ. Автори зробили висновок про те, що ад'ювантна БЦЖ-терапія була асоційована зі значно більшою частотою побічних ефектів, які можна розділити на локальні та системні [54, 110, 111, 189].

Локальні: симптоми нижніх сечовивідних шляхів; цистит та гранулематозні реакції з боку сечового міхура; гематурія; симптоматичний гранулематозний простатит; орхоепідидиміт.

Системні: загальне нездужання, підвищення температури; персистуюча гарячка (вище 38,5 °С понад 48 год); алергічні реакції (включаючи анафілактичний шок); БЦЖ-сепсис, артралгія та специфічний артрит.

Для зниження токсичності БЦЖ-терапії було запропоновано інстилювати зменшену дозу вакцини [98, 134]. У дослідженні CUETO порівнювали інстиляції однієї третини дози та повної дози БЦЖ і не виявили загальної різниці в ефективності. Одна третина стандартної дози БЦЖ може бути мінімально ефективною для пухлин проміжного ризику. Подальше зниження дози до однієї шостої призвело до зниження ефективності без зменшення токсичності [43].

У рандомізованому клінічному дослідженні EORTC-GU вивчався оптимальний режим дозування БЦЖ у пацієнтів із МНІРСМ різних груп ризику. В результаті не були виявлені відмінності між кількістю побічних ефектів вакцини БЦЖ, яка застосовувалася у повній дозі та 1/3 дози. Автори зробили висновок про те, що пацієнти з проміжним ризиком повинні отримувати підтримувальні інстиляції протягом 1 року, а за високого ризику — протягом 3 років [92].

1.4.3. Відсутність ефекту від БЦЖ-імунотерапії. Окремою категорією є пацієнти, які виявилися рефрактерними до внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії, або БЦЖ-терапія виявилася неефективною і розвинувся ранній рецидив після початкової відповіді (загальна категорія пацієнтів під назвою “BCG failure”). Вважається, що у пацієнтів з раннім рецидивом після БЦЖ-терапії показники виживаності дещо кращі, ніж у пацієнтів, рефрактерних до БЦЖ-терапії [58, 90,

102]. Лікувальні опції, які EAU рекомендує нині для пацієнтів з невдачею БЦЖ-терапії, представлені в табл. 1.2.

Таблиця 1.2.

**Рекомендації EAU 2023 р. щодо лікувальних опцій
у пацієнтів з невдачею БЦЖ-терапії**

Категорія	Лікувальна опція
БЦЖ-рефрактерність	1. Радикальна цистектомія. 2. Участь у клінічних випробуваннях. 3. Органозберігаючі методики
Рецидив Ta/T1 HG через 6 міс. або поява CIS через 12 міс.	1. Радикальна цистектомія або повторний курс БЦЖ. 2. Органозберігаючі методики
LG рецидив після БЦЖ-терапії первинної пухлини середнього ризик	1. Повторний курс БЦЖ або внутрішньоміхурової хіміотерапії. 2. Радикальна цистектомія

Слід зазначити, що тільки радикальна цистектомія (РЦ) має високий рівень доказової бази і дуже часто є опцією вибору у пацієнтів з МНІРСМ як у разі первинних пухлин високого ризику, так і за неефективності внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії. Виконання РЦ при МНІРСМ покращує точність стадіювання пухлин — вважається, що після цієї операції у 27–51 % пацієнтів відбувається міграція стадії до T2 порівняно з ТУРСМ [63, 156]. У деяких пацієнтів з МНІРСМ протягом часу спостерігається прогресування захворювання до м'язово-інвазивного рецидиву і ці хворі мають гірший прогноз, ніж при первинному МНІРСМ. У зв'язку з цим негайна РЦ показана тим пацієнтам, які мають дуже високий ризик прогресування захворювання [164, 200].

Звичайно ж, потенційну користь від РЦ необхідно порівнювати з періопераційними ризиками, супутніми захворюваннями та впливом на якість життя. Ключовими проблемами цієї операції є 90-денна смертність на рівні 2,3–

9 % і частота періопераційних ускладнень до 80 % [100, 223]. Крім того, фізична та соціальна якість життя пацієнтів після радикальної цистектомії значно скорочується. Також не варто забувати, що РСМ частіше зустрічається у людей похилого віку, більшість яких мають поганий коморбідний статус, зумовлений супутньою патологією [223].

Отже, існує явна необхідність розробки альтернативних методів збереження сечового міхура як для пацієнтів груп МНІРСМ високого та вкрай високого ризику, так і для пацієнтів, у яких БЦЖ-терапія виявилася неефективною. Особливо це твердження стосується пацієнтів, які не підходять для радикальної цистектомії внаслідок віку або наявності вираженої супутньої патології чи відмовляються від такого оперативного втручання.

На даний момент розробляється кілька напрямів органозберігаючої терапії другої лінії після невдалого внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування вакциною БЦЖ, але поки що занадто мало клінічних даних для внесення до рекомендацій з високим рівнем доказовості будь-якого з видів такої терапії:

а) внутрішньоміхурова цитотаксична хіміотерапія: Гемцитабін; Доцетаксел; Валрубіцин [46, 120, 121];

б) внутрішньоміхурова імунотерапія: Interferon alpha-2B, МСНА [78];

в) системна імунотерапія: Pembrolizumab [159];

г) генна терапія: Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3; CG0070; Nadofaragene firadenovec [51, 99];

д) апарат-асистована терапія: електрофорез хіміопрепаратів (ММС); радіочастотно індуктована термохіміотерапія — RITE (ММС); гіпертермічна хіміотерапія (ММС) [81, 107, 178].

1.4.4. Апарат-асистована хіміогіпертермія. Гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія — це апаратна методика, що застосовується для підвищення ефективності ВМХТ і вже показала обнадійливі результати в лікуванні пацієнтів з МНІРСМ. Механізм дії хіміопрепарату при стандартному «холодному» внутрішньоміхуровому введенні пояснюється руйнуванням

ракових клітин, що циркулюють у порожнині сечового міхура після ТУРСМ, а також ефектом хеморезекції — абляції резидуальної пухлинної тканини при неповному її видаленні. Великий метааналіз клінічних даних 3703 пацієнтів з 11-ти рандомізованих клінічних досліджень показав зниження ймовірності рецидиву пухлини протягом року на 44 % у пацієнтів, які отримували комбінацію ТУРСМ з хіміотерапією порівняно з лише оперативним лікуванням у вигляді ТУРСМ [211]. Проте, як вже було сказано вище, у пацієнтів групи високого ризику ад'ювантна внутрішньоміхурова імунотерапія вакциною БЦЖ є більш ефективною лікувальною опцією, тому застосування стандартної внутрішньоміхурової цитотоксичної монохіміотерапії у пацієнтів даної групи ризику на цей час не рекомендовано [56, 116, 117].

Метод гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії, згідно з чинними нині рекомендаціями, включає в себе циркуляцію цитостатика ММС у сечовому міхурі та одночасну гіпертермію (ГТ) стінки сечового міхура до 41–44 °С [146, 197]. Відомо, що підвищення температури пухлини понад 40 °С (до 44 °С) стимулює місцевий кровотік, що збільшує оксигенацію пухлинної тканини і, таким чином, може впливати на пухлинні клітини, особливо в тих ділянках пухлини, які погано перфузуються, перебувають у гіпоксії або мають низький рН тканин. Крім того, були описані інші непрямі ефекти ГТ, включаючи індукцію вторинної загибелі клітин через ушкодження судин усередині пухлини, підвищення вивільнення та експресії на поверхні пухлинних клітин стрес-індукованих молекул, у тому числі білків теплового шоку (HSP), що призводить до стимуляції імунокomпетентних ефекторних клітин [146]. Відомо, що ГТ сприяє прямому та непрямому ушкодженню ДНК [77], яке здатне посилити протиракову імунну відповідь, а також збільшує концентрацію та глибину проникнення хіміотерапевтичних агентів у тканини стінки сечового міхура, потенціює їхню дію на ракові клітини [212].

У дослідженнях, проведених на клітинній лінії РСМ *in vitro*, а також на амбулаторних тваринах, було показано, що ГТ збільшує цитотоксичність низки хіміопрепаратів, які використовуються для внутрішньовенної

хіміотерапії [187]. Пов'язано це з тим, що ГТ може підвищити проникність біошарів клітинної ліпідно-білкової мембрани. Крім того, було показано, що ГТ посилює транспорт лікарського засобу за рахунок ушкодження уротелію, що збільшує швидкість та глибину проникнення хіміопрепарату у стінку сечового міхура [108]. Також ГТ може викликати тимчасові зміни в цитоскелеті пухлинних клітин, що призводить до збільшення проникності мікросудин та відкриття пор між ендотеліальними клітинами [75]. Завдяки цим ефектам місцевої ГТ глибина проникнення у стінку сечового міхура такого цитостатика, як ММС, збільшується у 10 разів порівняно зі стандартною інстиляцією за нормальної температури в 21–24 °С (рис. 1.2).

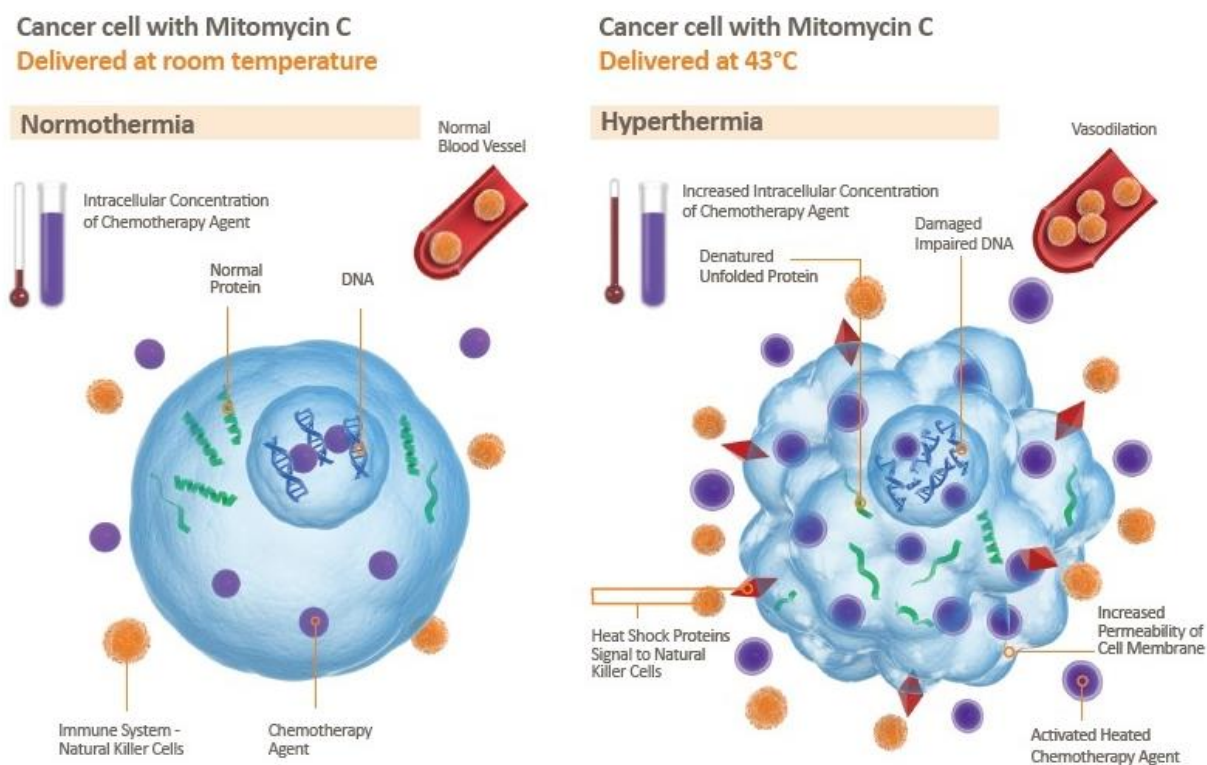


Рис. 1.2. Ефекти локальної гіпертермічної хіміотерапії Мітоміцином С (із сайту <https://combatcancer.com/brs-hivec/clinical-information/>)

Для нагріву сечового міхура доступні різні системи гіпертермії, включаючи мікрохвильове нагрівання за допомогою внутрішньоміхурової радіочастотної антени, вбудованої в катетер (RITE), кондуктивне нагрівання поза сечового

міхура (HIVEC) за допомогою системи рециркуляції рідини та зовнішнього джерела радіочастотної енергії.

До впровадження в клінічну практику HIVEC-терапії було опубліковано близько 20 досліджень ефективності радіочастотної індуктованої гіпертермії (RITE). Дослідження, проведені в умовах ад'ювантної терапії, показали безрецидивну виживаність у діапазоні від 53 до 91 % при тривалості спостереження 10–24 міс. [177, 178, 183, 210]. Три рандомізовані клінічні дослідження порівнювали лікування за допомогою RITE з внутрішньоміхуровою монохіміотерапією ММС або імунотерапією БЦЖ. Colombo et al. (2016) повідомили про значно кращу 24-місячну БРВ у пацієнтів, які отримували RITE, а БРВ у групі пацієнтів, які отримали курс хіміотерапії з RITE, була на рівні 82,9 %, у групі пацієнтів, яка отримала курс стандартних «пасивних» інстиляцій з ММС, 24-місячна БРВ досягла лише 42,5 % ($p=0,002$) [177]. Arends et al. (2016) порівняли результати лікування 190 пацієнтів із МНІРСМ проміжного і високого ризику. Одна група отримували ад'ювантну внутрішньоміхурову хіміогіпертермію за допомогою пристрою Synergo SB-TS 101, інша — ад'ювантний курс БЦЖ-терапії. Автори відмітили, що апаратна хіміогіпертермія є кращою за БЦЖ у пацієнтів з папілярними пухлинами (24-місячна БРВ відповідно становила 81,8 і 64,8 %; $p=0,02$) [183].

Tan W. S. et al. (2019) опублікували результати рандомізованого дослідження HVMN, в якому порівнювали лікування за допомогою радіочастотної хіміогіпертермії з використанням ММС із підігрівом за допомогою апарата Synergo (шеститижневі індукційні інстиляції з подальшими підтримувальними інстиляціями) з ад'ювантною терапією вакциною БЦЖ (індукційні інстиляції з підтримувальними курсами протягом одного року) у 104 пацієнтів з рецидивним МНІРСМ середнього та високого ризику. Аналіз результатів не виявив відмінностей як у повній відповіді на лікування через 3 міс., так і щодо виживаності без хвороби між двома досліджуваними групами [178]. Аналіз підгруп у цьому дослідженні показав, що пацієнти з CIS мали нижчу БРВ після проведення ад'ювантної хіміогіпертермії (коефіцієнт ризику (KR)=2,06),

тимчасом як пацієнти з папілярними пухлинами мали кращу БРВ після хіміогіпертермії (КР=0,50).

Попередні результати використання NIVЕС також продемонстрували перспективність цього методу [105]. Sousa et al. (2016) проводили ад'ювантну NIVЕС-терапію у пацієнтів з МНІРСМ середнього та високого ризику і повідомили, що дворічна кумулятивна частота рецидивів становила 12,5 % (95 % ДІ: 7,8–19,3 %) з найбільш раннім рецидивом через 7 міс. у одного з пацієнтів, який успішно пройшов повторне лікування за допомогою NIVЕС-терапії [179].

Проспективні випробування тривають в різних популяціях, результати цих клінічних досліджень наразі аналізуються. Дуже цікаві попередні результати підтверджують, що NIVЕС-терапія з ММС є цінним методом у популяції пацієнтів з МНІРСМ високого ризику [105], а також у пацієнтів, у яких проведена БЦЖ-терапія виявила свою неефективність [128].

У 2021 та 2022 рр. з'явилося більше публікацій про результати застосування NIVЕС-терапії у хворих на МНІРСМ саме високого ризику.

Zhao et al. (2021) опублікували систематичний огляд і метааналіз, у якому порівнювали хіміогіпертермію з БЦЖ-терапією у пацієнтів із МНІРСМ середнього та високого ризику. Метааналіз включав 5 публікації, в одній з яких аналізувалося застосування NIVЕС-терапії у пацієнтів виключно групи високого ризику МНІРСМ. Автори представили результати рандомізованого клінічного дослідження NIVЕС-НР, у якому 50 пацієнтів із МНІРСМ високого ризику були рандомізовані в однакові за чисельністю групи для отримання ад'ювантної БЦЖ-або NIVЕС-терапії. Медіана періоду спостереження дорівнювала 33,7 міс., БРВ через 24 міс. становила 86,5 % для пацієнтів із групи NIVЕС-терапії і 71,8 % для пацієнтів групи БЦЖ-терапії ($p=0,184$), а 24-місячна БРВ становила відповідно 95,7 і 71,8 % ($p=0,043$). Результати першого рандомізованого дослідження показують, що NIVЕС не була гіршою, ніж БЦЖ, за жодною з кінцевих точок клінічної ефективності [118].

У серпні 2021 р. група авторів з Іспанії оприлюднила первинні дані результатів багатоцентрового проспективного дослідження, проведеного з 2012

по 2020 рр., у якому 205 пацієнтів із МНІРСМ високого ризику отримували ад'ювантну хіміогіпертермію з препаратом ММС за допомогою системи COMBAT BRS [131]. У результаті однорічна БРВ становила 80,34 %, дворічна БРВ — 64,88 %, а однорічна та дворічна БПВ — 93,99 і 86,52 % відповідно. Автори відзначили добру переносимість даного виду терапії, у 68,58 % пацієнтів не було побічних ефектів, а серйозна токсичність відзначена лише у 2,7 %.

У 2022 р. з'явилася публікація про дворічні онкологічні результати, отримані в ході багатоцентрового дослідження NIVES-E. У цьому дослідженні було 557 пацієнтів, які раніше не отримували БЦЖ, 358 пацієнтів із цієї когорти мали пухлини низького ступіня диференціації (High Grade) згідно з класифікацією ВООЗ 2004 р. Через 12 і 24 міс. для пацієнтів, які раніше не отримували БЦЖ-терапію, БРВ становила 87,6 і 75,0 % відповідно, а БПВ через 12 і 24 міс. — 95,5 і 90,8 % відповідно [42].

Також були опубліковані попередні результати нерандомізованих досліджень з меншою кількістю хворих на МНІРСМ високого ризику, які отримували ад'ювантне лікування за допомогою NIVES-терапії. Річна БРВ становила 60,5; 67,5; 91,1 і 94,1 % відповідно [62, 66, 79, 109]. Найгірші результати БРВ були отримані в дослідженнях з великою кількістю пацієнтів, яким раніше проводили внутрішньоміхурове лікування БЦЖ.

Дотримуючись чинних рекомендацій EAU, гіпертермічну хіміотерапію можна розглядати у пацієнтів з МНІРСМ високого ризику, у яких попереднє внутрішньоміхурове лікування не допомогло (BCG failure), і у тих, хто не може або не хоче наражатись на радикальну цистектомію, проте як про ще один метод першої лінії лікування у пацієнтів групи високого ризику поки не йдеться. [87].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

До амбівалентного нерандомізованого обсерваційного когортного дослідження увійшли 107 пацієнтів з МНІРСМ високого ризику, які отримували в амбулаторному режимі ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію в період з 2015 по 2022 рр.

Етапи дисертаційної роботи виконувалися на таких базах:

1. Кафедра хірургії № 4 з курсом онкології ОНМедУ (клінічна база — хірургічне відділення Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ).

2. Кафедра роботизованої та ендоскопічної хірургії ОНМедУ (клінічна база — відділення ендоскопічної та онкологічної хірургії Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ).

3. Кафедра урології та нефрології ОНМедУ (клінічна база — КНП «Міська клінічна лікарня № 10»).

2.1.1. Дизайн дослідження. При формуванні груп були використані такі критерії включення:

- а) вік пацієнтів старше 18 років;
- б) згода пацієнта на проведення дослідження та обробку персональних даних;
- в) гістологічно підтверджений діагноз МНІРСМ високого ризику згідно з клінічними рекомендаціями EAU 2018 р.;
- г) стан функціонального статусу хворого за шкалою ECOG від 0 до 2 балів, за індексом Карновського від 100 до 50 %.

Критеріями виключення були:

- а) алергія на ММС;

б) будь-який стан, який був протипоказанням до застосування БЦЖ через 2–3 тиж. після ТУРСМ, а саме: травматична катетеризації сечового міхура, гематурія, стриктура уретри, симптомна інфекція сечовивідних шляхів, активний туберкульоз, раніше перенесений БЦЖ-сепсис, імуносупресія.

До моменту включення до дослідження всім пацієнтам була виконана ТУРСМ з подальшим гістологічним дослідженням видаленого новоутворення, що дало змогу остаточно стадіювати пухлинний процес та стратифікувати пацієнтів з МНІРСМ за групами ризику, критеріями EORT (глибина інвазії, діаметр пухлини, кількість пухлин, рецидивний характер, наявність супутньої карциноми *in situ*, ступінь диференціювання).

У дослідженні брали участь пацієнти, які були включені до групи високого ризику згідно з клінічними рекомендаціями EAU 2018 р. (рис. 2.1).

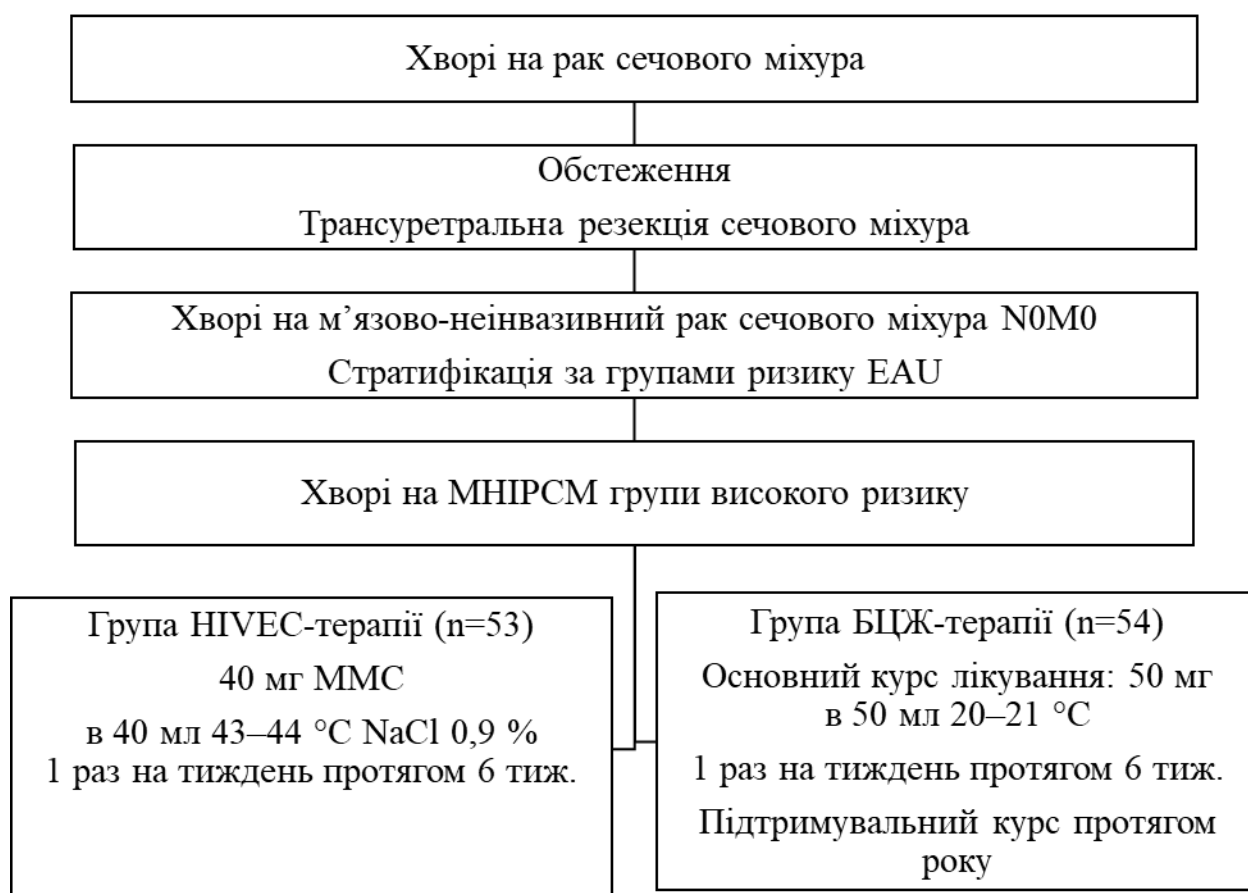


Рис 2.1. Блок-схема дизайну дослідження

Критеріями високого ризику МНІРСМ були будь-які з таких факторів: стадія pT1; ступінь диференціювання G3 (високого ступеня зляжкності); карцинома *in situ* (CIS); множинні, рецидивні пухлини стадії Ta, ступені диференціювання G1–G2/низького ступеня зляжкності розміром більше 3 см.

Усі пацієнти, що увійшли до дослідження, були розділені на дві групи залежно від методу ад'ювантного лікування: проспективна група внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміотерапії Мітоміцином С (група 1 НІВЕС-терапії), пацієнти якої отримували лікування з 2018 по 2022 рр., та група внутрішньоміхурової терапії вакциною БЦЖ (група 2 БЦЖ-терапії), пацієнти якої отримували лікування з 2015 по 2019 рр.

Протокол лікування пацієнтів групи 1 становив курс інстиляцій ММС у дозі 40 мг один раз на тиждень протягом 6 тиж. Інстиляції проводилися за допомогою системи для гіпертермічної хіміотерапії CombatBRSsystem V2.0, яка дає змогу екстравезикально нагрівати розчин хіміопрепарату до 41–43 °С і рециркулювати його протягом 60 хв при стабільному тиску зі швидкістю 200 мл/хв (Combat Medical, Уітхемптстед, Велика Британія).

Протокол лікування пацієнтів групи 2 включав інстиляції 50 мл розчину вакцини БЦЖ (ліофілізат, що містить від 2×10^8 до 8×10^8 життєздатних БЦЖ бактерій), температура якого становила 20–21 °С, один раз на тиждень у порожній сечовий міхур одноразовим уретральним катетером. Пацієнт мав витримувати час експозиції 1 год до акту сечовипускання. Основний курс лікування становив 6 щотижневих процедур. Усі пацієнти отримували підтримувальний курс терапії протягом 1 року.

2.1.2. Характеристика пацієнтів. Зі 107 включених у дослідження пацієнтів чоловіків було 84 (78,5 %), жінок — 23 (21,5 %). До групи НІВЕС-терапії було включено 40 (75,5 %) чоловіків і 13 (24,5 %) жінок, до групи БЦЖ-терапії — відповідно 44 (81,5 %) чоловіки та 10 (18,5 %) жінок (рис. 2.2). Статистичних відмінностей за статтю серед пацієнтів досліджуваних груп не зазначено ($p=0,449$; критерій χ^2).

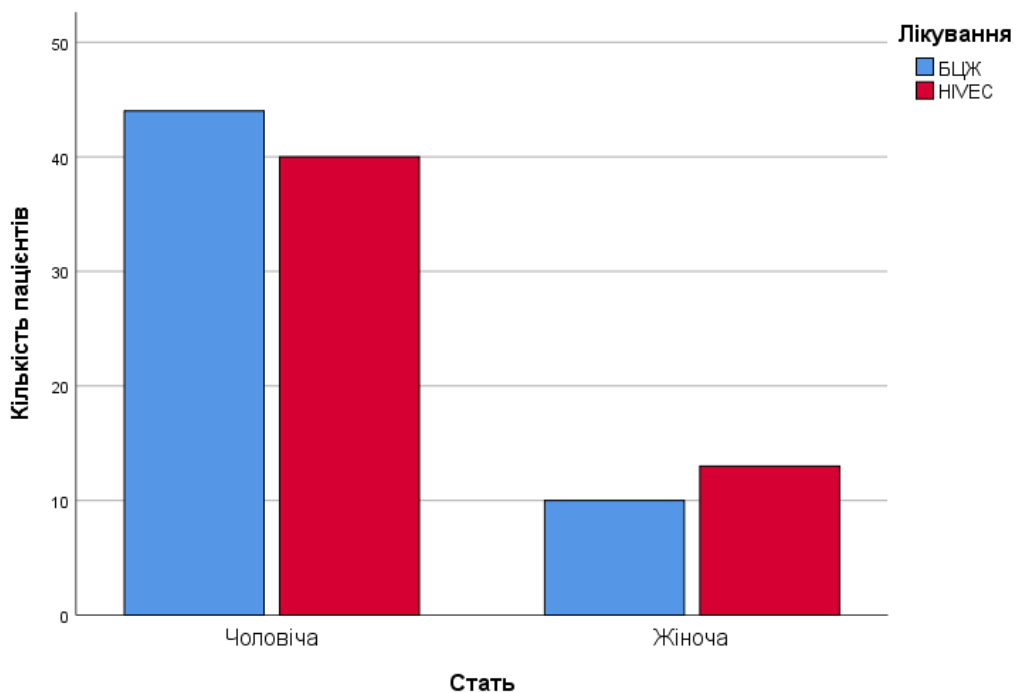


Рис. 2.2. Стать хворих, включених у дослідження

Середній вік хворих становив $64,95 \pm 12,20$ року (28–87 років), медіана — 67 років, інтерквартильний розмах — 58–74 роки. Розподіл хворих за віковими групами представлено на рис. 2.3.

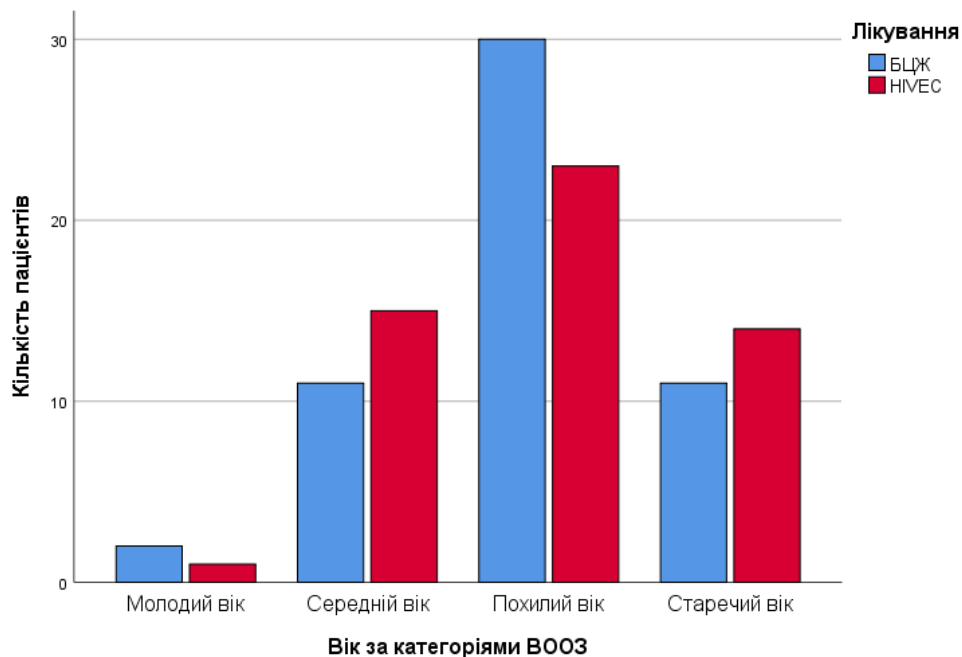


Рис. 2.3. Вік хворих, включених у дослідження

Середній вік хворих у групі НІВЕС-терапії становив $65,26 \pm 12,50$ років (37–85 років), медіана — 68 років, інтерквартильний розмах — 56–75,5 року.

Середній вік хворих у групі БЦЖ-терапії був $64,65 \pm 12,00$ років (28–87 років), медіана — 64 роки, інтерквартильний розмах — 58–74 роки.

При порівнянні середніх показників віку пацієнтів досліджуваних груп, статистичних відмінностей у групах не зазначено ($p=0,8$; t-критерій Стьюдента). З поданих даних видно, що у більшості хворих, включених у дослідження, вік становив 60–74 роки, але також слід зазначити, що 1/4 пацієнтів перебували у віковій категорії від 75 до 90 років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів за віковими категоріями ВООЗ, абс. (%)

Вік, років	Група НІВЕС-терапії, n=53		Група БЦЖ-терапії, n=54	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
До 44	1 (2)	—	1 (2)	1 (2)
44–59	13 (24)	2 (4)	10 (19)	1 (2)
60–74	20 (38)	3 (6)	23 (42)	7 (12)
75–90	6 (11)	8 (15)	10 (19)	1 (2)
Понад 90	—	—	—	—
Усього	40 (75)	13 (25)	44 (82)	10 (18)

Основною клінічною симптоматикою МНІРСМ досліджуваної когорти пацієнтів була макрогематурія, яка спостерігалася у 56 (52,3 %) пацієнтів, 27 (25,2 %) хворих звернулися за медичною допомогою зі скаргами на спастичні болі внизу живота й болісне сечовипускання. Часте сечовипускання та імперативні позиви були переважаючими симптомами у 24 (22,4 %) пацієнтів (табл. 2.2).

Основним симптомом захворювання в досліджуваних групах була періодична макрогематурія, що переважала в осіб похилого віку (60–74 роки) як у групі НІВЕС-терапії — 15 (28 %), так і у групі БЦЖ-терапії — 16 (30 %).

**Симптоматика м'язово-неінвазивного раку сечового міхура
у хворих порівнюваних груп, абс. (%)**

Симптом	Група HIVЕС-терапії, n=53		Група БЦЖ-терапії, n=54	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Макрогематурія	17 (32)	8 (15)	25 (46)	6 (11)
Странгурія	15 (28)		11 (20)	1 (2)
Дизурія	8 (15)	5 (10)	8 (15)	3 (6)

Прояви дизурії частіше спостерігалися у пацієнтів молодого та середнього віку, симптоматика «болючого сечового міхура» частіше турбувала осіб похилого віку, які страждають на супутню судинну патологію.

Ретельний збір анамнезу життя дає підстави стверджувати, що більшість пацієнтів протягом життя піддавалися впливу доведених факторів ризику РСМ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3.

Поширеність факторів ризику раку сечового міхура, абс. (%)

Фактор	Група HIVЕС-терапії, n=53		Група БЦЖ-терапії, n=54	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Куріння				
Курці	20 (38)	2 (4)	22 (40)	5 (9)
Які кинули	18 (34)	5 (9)	19 (35)	3 (6)
Що не курили	2 (4)	6 (11)	3 (6)	2 (4)
Професійні шкідливості				
Відмічені	15 (28)	2 (4)	18 (33)	3 (6)
Не відмічені	25 (47)	11 (21)	26 (48)	7 (13)

В обох групах продовжували курити на момент гістологічної верифікації діагнозу 42 (39 %) чоловіка та 7 (6 %) жінок (разом 45 % спостережень). Такими,

що кинули курити до моменту появи перших ознак захворювання, вважали себе 37 (35 %) чоловіків і 8 (16,6 %) жінок. У результаті в життєвому анамнезі куріння відіграло значну роль у 94 (80 %) хворих. Серед пацієнтів, які ніколи не курили, було 11 (18,3 %) жінок і всього 1 (1,7 %) чоловік. Статистичних відмінностей у показниках такого фактора шкідливості, як куріння, серед пацієнтів досліджуваних груп не відмічено ($p=0,56$; критерій χ^2).

До професійних шкідливостей було включено тривалі контакти з ароматичними вуглеводнями, продуктами їхнього згоряння, фарбами як на етапі виробництва, так і промислового використання. До шкідливих спеціальностей було зараховано: водіїв, механізаторів, шахтарів, робітників лакофарбових виробництв, працівників технічних сервісів, малярів, моряків, які працюють на нафтових танкерах. Статистичних відмінностей між групами дослідження за професійними шкідливостями також не відмічено ($p=0,46$; критерій χ^2).

2.1.3. Характеристики пухлинного процесу у досліджуваних пацієнтів.

Усі пацієнти, включені до дослідження, після ТУРСМ були стратифіковані за допомогою бальної системи підрахунку ризиків рецидивів і прогресування Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC). В усіх досліджуваних пухлинну патологію оцінювали за такими показниками: глибина інвазії, діаметр пухлини, ступінь її диференціювання, супутня CIS, кількість пухлин, частота рецидивування для пацієнтів, які раніше отримували лікування.

Для стадіювання пухлинного процесу використано класифікацію BOOЗ за системою TNM від 2017 р. (8-ма редакція).

У всіх 107 хворих, включених у дослідження, визначалася I стадія пухлинного процесу. На догоспітальному етапі ступінь інвазії оцінювався при УЗД, а також спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) та МРТ. Остаточний ступінь інвазії визначався при патогістологічному дослідженні видаленої пухлини після ТУРСМ. Із загальної кількості хворих, включених у дослідження, пухлини, які не проростають у власну пластинку (T_a), виявлено у 8 (7,5 %) пацієнтів, з інвазією в субепітеліальну основу (T₁) — у 99 (92,5 %) пацієнтів. У групі NIVES-

терапії у 3 (5,7 %) пацієнтів пухлини мали глибину інвазії T_a, у 50 (94,3 %) пацієнтів — T₁, у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно становили 5 (9,3 %) та 49 (90,7 %), (рис. 2.4). Статистичних відмінностей між показниками глибини інвазії у пацієнтів досліджуваних груп не виявлено ($p=0,479$; критерій χ^2).

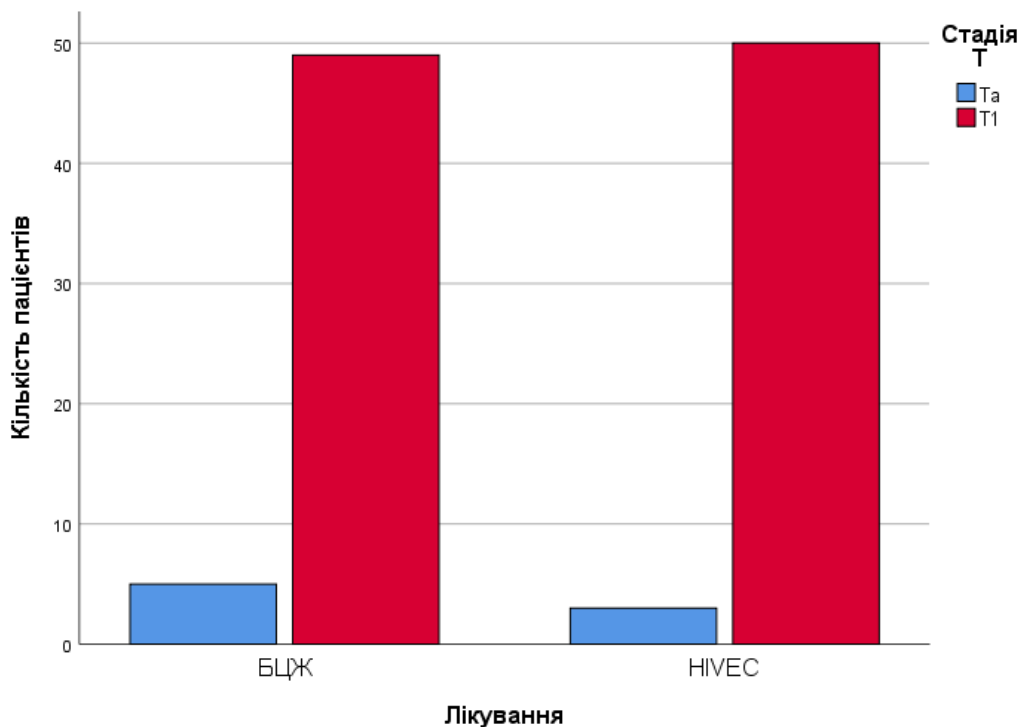


Рис. 2.4. Співвідношення показників глибини інвазії пухлин у пацієнтів досліджуваних груп

При аналізі розмірів загальної кількості пухлин у досліджуваних групах із застосуванням критеріїв EORTC у 52 (48,6 %) випадках діаметр пухлини був < 3 см, у 55 (51,4 %) хворих пухлина була ≥ 3 см.

У групі NIVES-терапії у 23 (43,4 %) пацієнтів пухлини мали діаметр до 3 см, у 30 (56,6 %) пацієнтів — ≥ 3 см, у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно зафіксовано у 29 (53,7 %) та 25 (46,3 %) хворих (рис. 2.5). Статистичних відмінностей між показниками розміру пухлини у пацієнтів досліджуваних груп не виявлено ($p=0,286$; критерій χ^2).

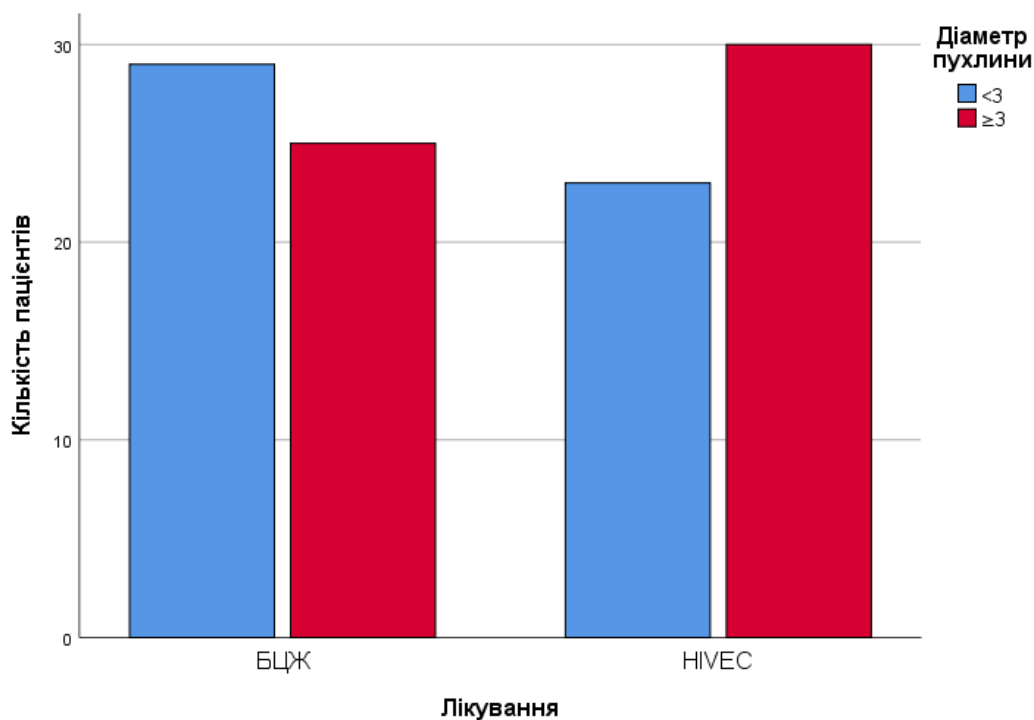


Рис. 2.5. Діаметр пухлин у пацієнтів досліджуваних груп

З-поміж загальної кількості пацієнтів 86 (80,4 %) мали первинні пухлини, у 21 (19,6 %) пацієнта був рецидивний характер захворювання, при цьому у 4 (19 %) з них частота рецидивів була більшою за один раз на рік. У групі HIVEC-терапії пацієнтів із первинними пухлинами було 40 (75,5 %), з рецидивними — 13 (24,5 %), із них 2 (3,8 %) мали більше одного рецидиву на рік. У групі БЦЖ-терапії відповідно було 46 (85,2 %) і 8 (14,8 %) пацієнтів з первинними та рецидивними новоутвореннями сечового міхура, у 2 (3,7 %) пацієнтів були рецидиви частіше одного разу на рік. Статистично достовірних відмінностей у досліджуваних групах за цими показниками не відмічалось ($p=0,206$; критерій χ^2), (рис. 2.6).

За кількістю пухлин усі випадки були поділені згідно з критеріями EORTC на такі підгрупи: одна пухлина, від двох до семи і більше семи пухлин. У загальній кількості пацієнтів одну пухлину було діагностовано у 61 (57 %) випадку, від 2 до 7 пухлин — у 46 (43 %) випадках, пацієнтів із кількістю пухлин більше 7-ми не було.

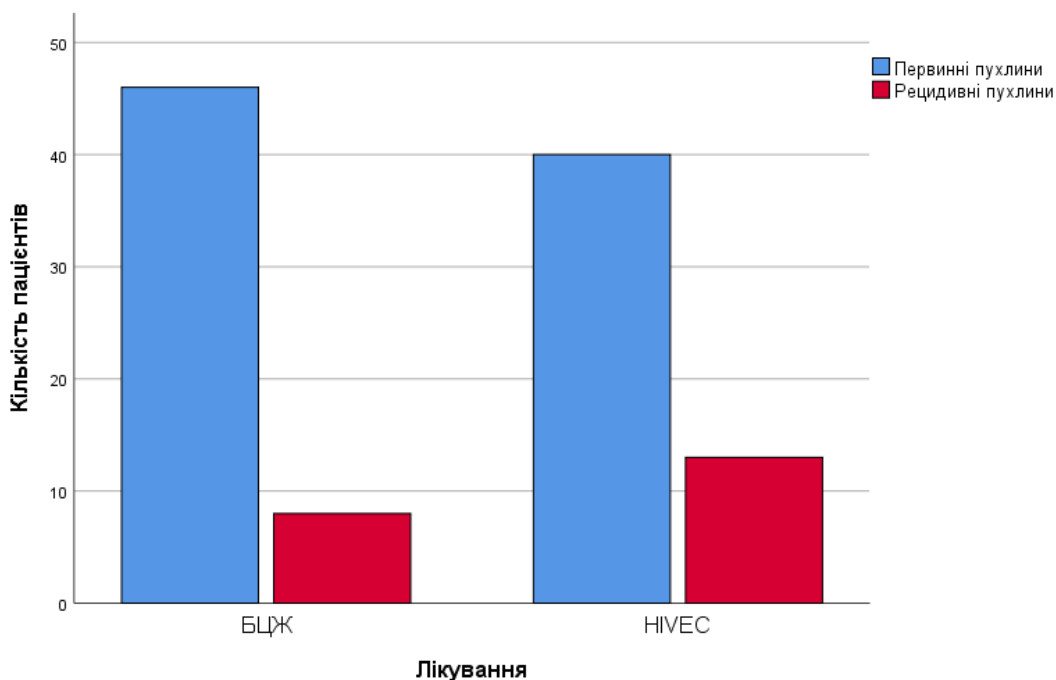


Рис. 2.6. Співвідношення первинних і рецидивних пухлин у пацієнтів досліджуваних груп

У групі HIVEC-терапії у 31-го (58,5 %) пацієнта діагностовано одну пухлину, у 22-х (41,5 %) пацієнтів — від 2-х до 7-ми пухлин; у групі БЦЖ-терапії кількість пацієнтів була відповідно 30 (55,6 %) та 24 (44,4 %), ці показники статистично не розрізнялися ($p=0,759$; критерій χ^2) (рис. 2.7).

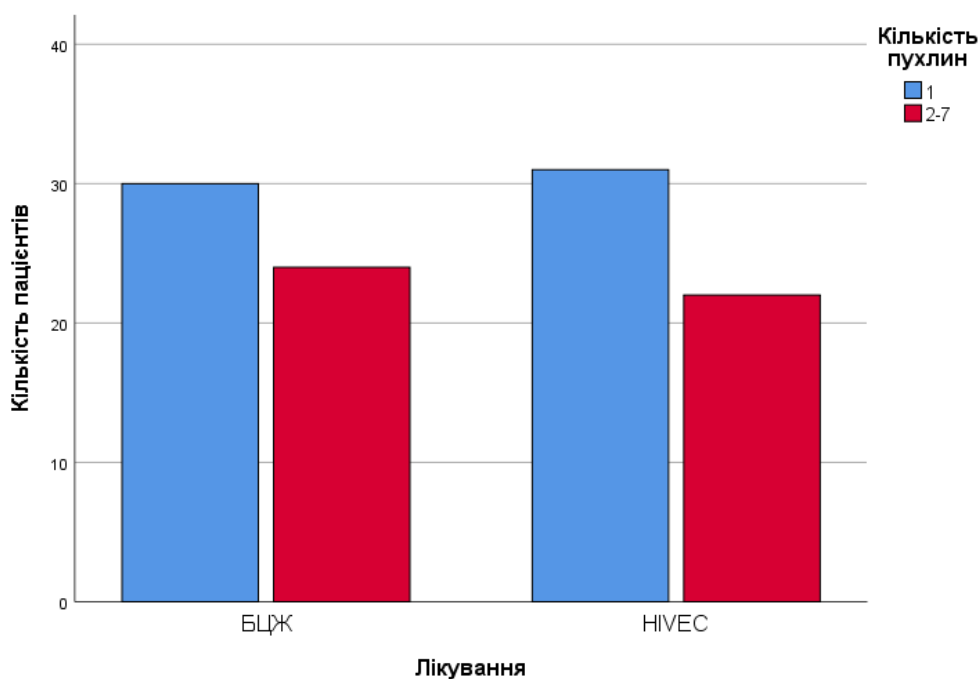


Рис. 2.7. Кількість пухлин у пацієнтів досліджуваних груп

CIS — плоска неінвазивна пухлина уротелію високого ступеня злоякісності, що характеризується своєю мультифокальністю з різними локалізаціями. Супутня CIS була виявлена у 21 (19,6 %) пацієнта із загальної кількості хворих, при цьому у групі HIVEC-терапії пацієнтів із CIS було 10 (18,9 %), у групі БЦЖ-терапії — 11 (20,4 %), показники статистично не відрізнялися ($p=0,845$; критерій χ^2), (рис. 2.8).

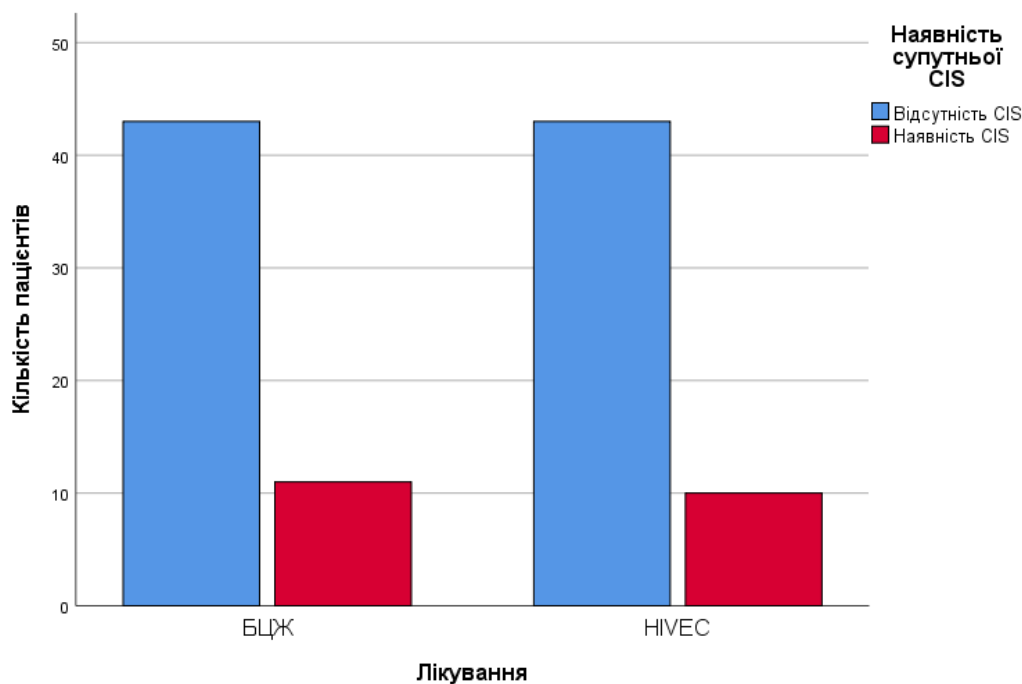


Рис. 2.8. Наявність супутньої карциноми *in situ* у пацієнтів досліджуваних груп

Диференціювання пухлини оцінювали у патогістологічній лабораторії ЦРВМ (УК) ОНМедУ з використанням гістологічних класифікацій WHO 1973 р. та 2004/2016 рр. Стекла та блоки препаратів пацієнтів, яким ТУРСМ виконано в інших лікувальних закладах, також досліджували у патогістологічній лабораторії ЦРВМ (УК) ОНМедУ. За наявності кількох новоутворень з різним ступенем диференціювання увагу спрямовували на низькодиференційовану пухлину з високим ступенем злоякісності.

У загальній кількості випадків не було діагностовано ізольованих пухлин зі ступенем диференціювання G1, новоутворення зі ступенем диференціювання G2 було виявлено у 52 (48,6 %) випадках, зі ступенем диференціювання G3 — у 55

(51,4 %) випадках. Згідно з класифікацією ВООЗ 2004 р., Low grade пухлин виявлено 54 (50,5 %), High grade пухлин — 53 (49,5 %).

У групі HIVEC-терапії у 24 (45,3 %) пацієнтів пухлини мали ступінь диференціювання G2, у 29-ти (54,7 %) — G3; у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно становили 28 (51,9 %) та 26 (48,1 %) випадків (рис. 2.9). Статистичних відмінностей між показниками ступеня диференціювання у пацієнтів досліджуваних груп не відмічено ($p=0,497$; критерій χ^2).

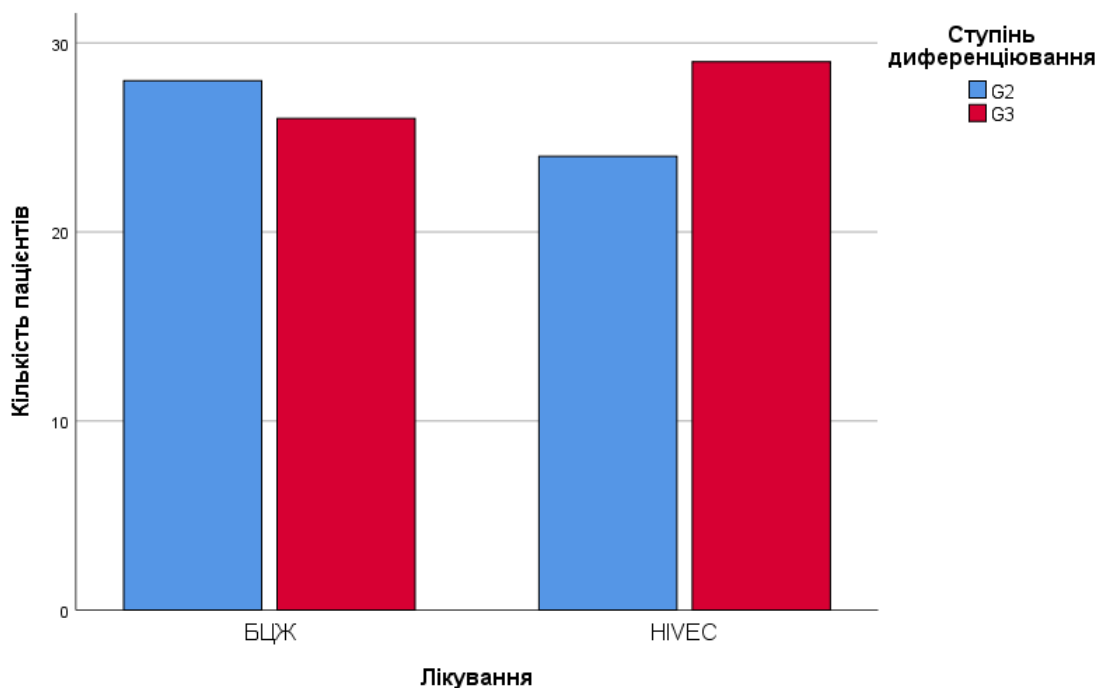


Рис. 2.9. Диференціювання пухлин у досліджуваних групах за класифікацією ВООЗ 1973 р.

Згідно з класифікацією ВООЗ 2004 р., у групі HIVEC-терапії у 24 (45,3 %) пацієнтів пухлини були низького потенціалу злоякісності, у 29 (54,7 %) — високого потенціалу злоякісності; у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно дорівнювали 30 (55,6 %) і 24 (44,4 %) випадки (рис. 2.10). Статистичних відмінностей між показниками ступеня диференціювання згідно з класифікацією ВООЗ 2004 р. також не було ($p=0,288$; критерій χ^2).

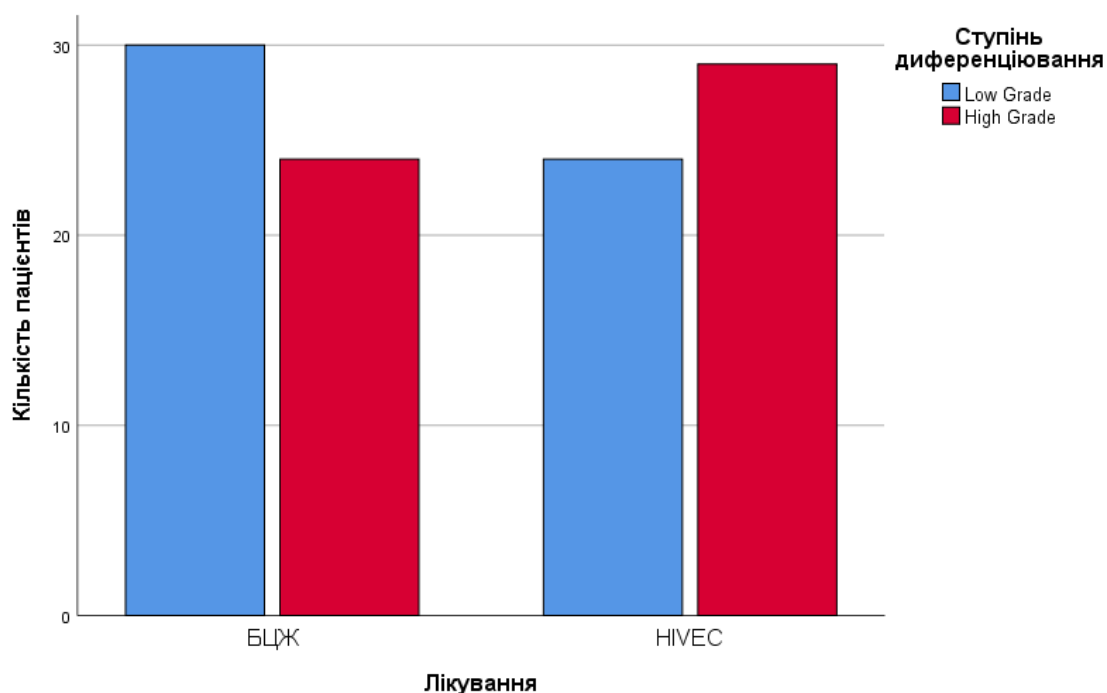


Рис. 2.10. Диференціювання пухлин у досліджуваних групах за класифікацією ВООЗ 2004 р.

Хоча локалізація пухлинних вогнищ на слизовій оболонці сечового міхура не входить до факторів ризику рецидивування та прогресування МНІРСМ відповідно до шкали EORTC, проте ця особливість пухлини є важливим фактором, що визначає технічні труднощі, які виникають при виконанні ТУРСМ, що може вплинути на радикальність оперативного втручання (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Локалізація пухлин сечового міхура, абс. (%)

Локалізація	Загальна вибірка, n=107	Група HIVEC- терапії, n=53	Група БЦЖ- терапії, n=54
Права стінка	31 (29,0)	19 (35,8)	12 (22,2)
Ліва стінка	24 (24,1)	11 (20,8)	13 (24,1)
Задня стінка	19 (17,8)	6 (11,3)	13 (24,1)
Шийка сечового міхура	4 (3,7)	1 (1,9)	3 (5,6)
Одна гемісфера	20 (18,7)	10 (19)	10 (18,5)
Обидві гемісфери	9 (8,4)	6 (11,3)	3 (5,5)

Аналіз даних, представлених у табл. 2.4, показує, що у переважній більшості випадків пухлини розташовувалися на бічних стінках сечового міхура. Слід зазначити, що як поодинокі пухлини, так і багатофокусні ураження, як правило, локалізувалися в межах однієї гемісфери сечового міхура — 98 (91,6 %) випадків, тимчасом як пухлинне ураження обох гемісфер спостерігалось значно рідше — у 9 (8,4 %) випадках.

При аналізі сумарно всіх даних не виявлено статистично достовірної відмінності в характеристиках пухлинного процесу та в демографічних показниках пацієнтів у порівнюваних групах, що доводить їхню повну порівнюваність та відповідність групі високого ризику EAU МНІРСМ згідно з критеріями EORTC (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

**Загальна характеристика груп дослідження
згідно з критеріями EORTC, абс. (%)**

Параметр	Група HIVEC-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p-value
Чоловіча стать	40 (75,5)	44 (81,5)	0,449
Жіноча стать	13 (24,5)	10 (18,5)	
Вік, років	65,26±12,5 (95 % ДІ: 61,96–68,79)	64,65±12,0 (95 % ДІ: 61,43–68,79)	0,83
Первинні	40 (75,5)	46 (85,2)	0,206
Рецидивні	13 (24,5)	8 (14,8)	
Ta	3 (5,7)	5 (9,3)	0,479
T1	50 (94,3)	49 (90,7)	
Одна	31 (58,5)	30 (55,6)	0,759
2–7	22 (41,5)	24 (44,4)	
< 3	23 (43,4)	29 (53,7)	0,286
≥ 3	30 (56,6)	25 (46,3)	
Супутня CIS	10 (18,9)	11 (20,4)	0,845
G2	24 (45,3)	28 (51,9)	0,497
G3	29 (54,7)	26 (48,1)	
Low grade	24 (45,3)	30 (55,6)	0,288
High grade	29 (54,7)	24 (44,4)	

2.2. Загальна характеристика методів обстеження

1. Загальноклінічні методи дослідження.
2. Лабораторні методи дослідження:
 - загальний аналіз крові;
 - загальний аналіз сечі;
 - біохімічний аналіз крові.
3. Ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура.
4. Спіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини та малого таза; заочеревинного простору.
5. Магнітно-резонансна томографія органів малого таза.
6. Цитологічне дослідження сечі.
7. Інструментальні методи дослідження:
 - уретроцистоскопія;
 - біопсія сечового міхура.
8. Гістологічне дослідження.
9. Імуногістохімічне дослідження.

2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження. Перед початком ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії пацієнти проходили фізикальне обстеження (опитування, збір анамнезу та виявлення супутніх захворювань, огляд, пальпація грудної клітки й ділянки серця, перкусія легень і серця, пальпація та перкусія органів черевної порожнини, пальцеве дослідження прямої кишки) та інструментальне дослідження (аускультация легень, серця, живота, антропометрія, термометрія, вимірювання артеріального тиску).

2.2.2. Лабораторні методи дослідження. Загальний аналіз крові виконували на гематологічному аналізаторі АВХ Micros 60 за стандартною методикою.

Біохімічний аналіз крові проводили за показаннями (загальний білок, креатинін, сечовина, загальний білірубін, прямий білірубін, АЛТ, АСТ) на біохімічному аналізаторі Respons 920.

Загальний аналіз сечі виконували на аналізаторі сечі CL-50 усім пацієнтам перед початком ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії, а також перед кожною внутрішньоміхуровою інстиляцією для оцінки динаміки запальної відповіді на внутрішньоміхурову терапію. Також загальний аналіз сечі проводили під час візиту протягом періоду спостереження перед ендоскопічним дослідженням.

Лабораторні методи дослідження надавали допоміжну інформацію для визначення показань і протипоказань до початку проведення ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії, а також за необхідності її переривання через виражені токсичні прояви. Загальний аналіз сечі виконували також під час періоду спостереження після закінчення індукційного курсу терапії 1 раз на 3 міс. для оцінки відстрочених запальних явищ та визначення показань і протипоказань для проведення динамічної ендоскопії.

2.2.3. Ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура. Дослідження виконувалося на апараті SonoScape S11, використовувалися конвексні датчики з частотою 3,5 та 5 МГц. Ультразвукове сканування нирок проводилося в положенні хворого лежачи на спині, животі та боці, протилежному боку дослідження, ультразвукове дослідження сечового міхура — на спині, під час фази повного наповнення та після спорожнення. Ультразвукове дослідження проводилося пацієнтам за показаннями перед початком внутрішньоміхурової ад'ювантної терапії, а також під час періоду спостереження із частотою 1 раз на 3 міс. За даними УЗД оцінювали можливі ознаки рецидиву, локалізацію та кількість новоутворень сечового міхура, наявність порушень уродинаміки.

2.2.4. Цитологічне дослідження сечі на атипіві клітини. Рідинну цитологію сечі виконували 1 раз на 3 міс. перед цистоскопією для виявлення раннього рецидиву злякисного новоутворення або нової первинної карциноми під

час спостереження за пацієнтами після лікування РСМ.

Результат оцінювався за такими референтними значеннями Паризької класифікації (версія 2016 р.):

- ND (Non diagnostic) — неінформативне дослідження;
- NHGUC (Negative for urothelial carcinoma) — негативний результат, тобто відсутність уротеліальної карциноми;
- AUC (Atypical urothelial cells) — атипові уротеліальні клітини;
- SHGUC (Suspicious for high grade urothelial carcinoma) — підозра на уротеліальну карциному високого ступеня злякисності;
- HGUC (High grade/G3 urothelial carcinoma) — уротеліальна карцинома високого ступеня злякисності.

2.2.5. Спіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини та малого таза і заочеревинного простору. Комп'ютерну томографію органів черевної порожнини та малого таза із включенням заочеревинного простору проводили з внутрішньовенним болюсним контрастуванням шляхом введення контрастного препарату автоматичним ін'єктором зі швидкістю 3 мл/с. З метою отримання артеріальної фази контрастування сканування виконували з 30-секундною затримкою з початку введення контрастного препарату, для отримання венозної фази контрастування сканування проводили з 80-секундною затримкою. Такий варіант внутрішньовенного введення контрастної речовини дає змогу отримати знімки всіх фаз контрастування, а саме артеріальної, венозної та відстроченої (екскреторної) фази. Комп'ютерну томографію виконували для оцінки регіонарного та віддаленого метастазування, а також для виключення синхронного пухлинного ураження верхніх сечовивідних шляхів перед початком ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії, потім 1 раз на 12 міс., а також при виявленні внутрішньоміхурового рецидиву або прогресії.

2.2.6. Магнітно-резонансна томографія органів малого таза. Магнітно-резонансну томографію органів малого таза із внутрішньовенним болюсним

контрастуванням шляхом введення контрастного препарату автоматичним ін'єктором зі швидкістю 3 мл/с виконували за показаннями у періоді спостереження. Показання для виконання МРТ сечового міхура були такі: наявність ймовірних ознак рецидиву при УЗД сечового міхура; у результатах цитограми аналізу сечі на атипові клітини; під час проведення уретроцистоскопії.

Дане дослідження виконувалося для підтвердження наявності внутрішньоміхурового рецидиву, визначення можливої інвазії рецидивної пухлини в м'язовий шар стінки сечового міхура, а також для оцінки регіонарного метастазування — можливої прогресії. Класифікацію виявлених новоутворень проводили за системою VI-RADS.

2.2.7. Ендоскопічне дослідження. Уретроцистоскопію проводили в період спостереження після закінчення основного курсу терапії за допомогою гнучкого та ригідного уретроцистоскопів фірм Karl Storz (Німеччина) та Olympus (Японія) з використанням внутрішньоуретрального введення лідокаїн-гелю («Катеджель»). У чоловіків уретроцистоскопію проводили під загальною анестезією. Для проведення уретроцистоскопії сечового міхура хворого укладали на операційному столі в літотомічне положення. Уретроцистоскопію виконували за стандартним алгоритмом з використанням оптичного обтуратора для огляду всіх відділів уретри, стінок сечового міхура, ділянки сечоміхурового трикутника (рис. 2.11).

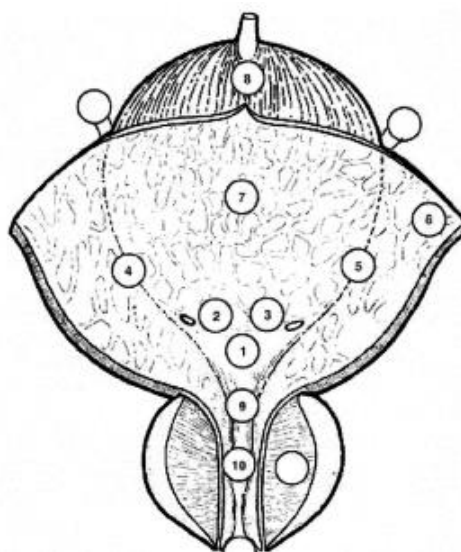


Рис. 2.11. Схема проведення діагностичної цистоскопії

При огляді враховували локалізацію та кількість пухлинних вогнищ, розміри новоутворення, за наявності ймовірних ознак рецидиву (рис. 2.12) виконували «холодну щипкову» біопсію стінки сечового міхура.



Рис. 2.12. Ендоскопічна картина патологічно зміненої слизової оболонки сечового міхура з підозрою на рецидив пухлини

За наявності явних ознак рецидиву (рис. 2.13) виконували трансуретральну резекцію — біопсію стінки сечового міхура (ТУР-біопсія).



Рис. 2.13. Ендоскопічна картина рецидиву пухлини сечового міхура

Хірургічне втручання виконували під загальною внутрішньовенною або перидуральною анестезією за допомогою монополярного або біполярного резектоскопа (Storz). Перед початком резекції вводили резектоскоп з оптичним обтуратором, потім виконували ревізію всієї поверхні сечового міхура відповідно до рекомендованої EAU діаграми. При цьому оцінювали макроскопічні характеристики пухлини, такі як розмір, вираженість ворсинчастості, розміри основи пухлини, зміна судинного малюнка слизової оболонки навколо основи. Крім цього, відзначалися ділянки патологічно зміненої слизової оболонки поза зоною пухлинного росту. Потім виконували ТУРСМ. Пухлини до 2 см у діаметрі резектували за допомогою техніки “En-bloc” з підлеглими шарами стінки сечового міхура (підслизовим і частиною м’яза-детрузора). Для цього використовували прямокутну петлю (каталожний номер 27040JBE130) для резектоскопа (рис. 2.14).

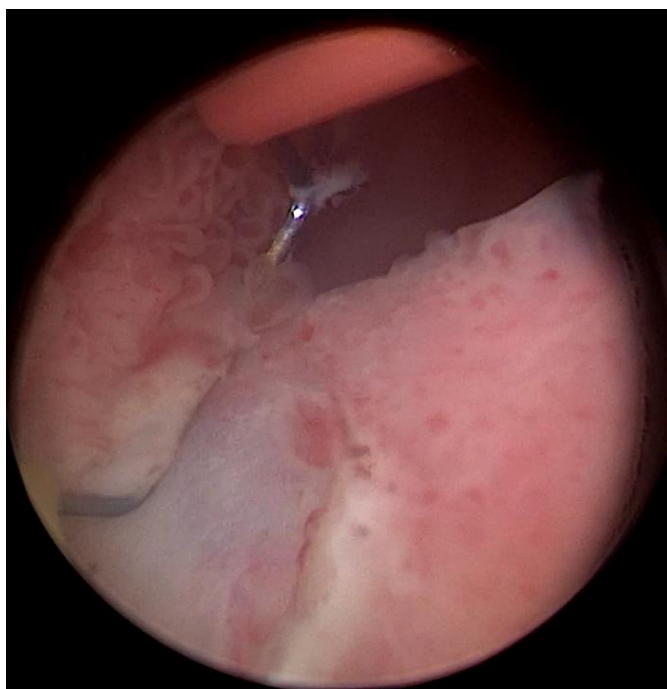


Рис. 2.14. Трансуретральна резекція пухлини сечового міхура за допомогою методики “En-bloc”

У деяких випадках для кращого диференціювання шарів стінки сечового міхура виконували гідравлічне препарування основи пухлини, для чого у підслизовий шар вводили фізичний розчин об’ємом 5 мл. Пухлини більшого розміру резектували фракційно, а саме: спочатку видаляли екзофітну частину

пухлини, потім основу пухлини з підслизовим і м'язовим шарами, а у випадках дуже широкої основи додатково резектували краї кратера резекції. За наявності патологічних змін слизової оболонки сечового міхура поза зоною пухлини виконували щипкову або петльову ТУР-біопсію всіх патологічно змінених ділянок. Потім здійснювався ретельний гемостаз шляхом коагуляції судин, що кровоточать. Сечовий міхур дренивали уретральним катетером Фолея 18–22 Ch з балоном ємністю 7–10 мл. Операційний матеріал маркували в хронологічному порядку і відправляли до патологоанатомічної лабораторії в окремих контейнерах для кожного етапу операції. Тривалість оперативного втручання становила від 15 до 45 хв і залежала від кількості, розмірів та локалізації пухлин.

2.2.8. Гістологічне дослідження. Обробку морфологічного матеріалу здійснювали автоматично за допомогою гістологічного процесора конвеєрної проводки Sakura Tissue-Tek R Xpress R x120 (Порадник з експлуатації гістологічного процесора конвеєрної проводки Sakura Tissue-Tek R Xpress R x120). Парафінові зрізи завтовшки 5–7 мкм, зроблені за допомогою роторного мікротома, фарбувалися гематоксилином та еозином за стандартною методикою.

Далі при гістологічному дослідженні враховувалися такі характеристики, як тип раку, ступінь гістопатологічної градації клітин за критеріями ВООЗ 1973 р. і ВООЗ 2004/2016 рр., наявність лімфоваскулярної інвазії м'яза-детрузора у зразках, інвазії в м'язовий шар, а також незвичних гістологічних форм раку, що було критерієм виключення з дослідження.

2.2.9. Імуногістохімічне дослідження. Експресію ядерного антигена Ki-67 визначали в тканині первинних і рецидивних пухлин тільки у пацієнтів з гістологічно підтвердженим рецидивом.

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл проти антигена Ki-67 (клон MIB-1, 1:100, Thermo Fisher Scientific, США). Антитіла розводили в розчиннику з фоновим відновним компонентом. Усі реакції супроводжувалися відповідними контрольними реакціями, в яких специфічні

антитіла були заміщені універсальним негативним контролем для комплексу первинних антитіл серії N9106-S (Thermo Fisher Scientific, США). Як мінімальну кількість проліферуючих клітин для оцінки було обрано фракцію 1000 пухлинних клітин для отримання репрезентативних результатів. Значення імуногістохімічних маркерів було виражене як відсоткова частина клітин пухлини з позитивним забарвленням. Індекс проліферативної активності було прийнято згідно з рекомендаціями St. Gallen Consensus 2017 р.: низькопроліферативна пухлина — рівень експресії Ki-67 < 14 %, середньопроліферативна — від 14 до 19 %, високопроліферативна — ≥ 20 %.

2.3. Методи лікування

У досліджувані групи включали лише тих пацієнтів, які отримали не менше 4 інстиляцій.

2.3.1. Методи лікування хворих групи гіпертермічної хіміоперфузії.

В основній групі для виконання внутрішньоміхурової ад'ювантної терапії застосовували систему у складі апарата Combat BRS-HIVEC для гіпертермічної хіміоперфузії з відповідним комплектом катетерів і лікувальним препаратом — Мітоміцин-С у дозуванні 40 мг. Курс лікування становив 6 тижневих інстиляцій.

Розчиняли ММС у 50 мл 0,9 % NaCl. Система катетерів з нагрівальною пластиною підключалась до нагрівального елемента апарата та до помпи апарата. Після обробки антисептичним розчином зовнішніх статевих органів у сечовий міхур встановлювали уретральний катетер з температурним датчиком та двома робочими каналами: один — для подачі теплого розчину від нагрівального елемента апарата, другий — для постійної аспірації розчину із сечового міхура. Після встановлення уретрального катетера у сечовий міхур і підключення до системи Combat BRS-HIVEC катетери з'єднувалися; всю систему катетерів заповнювали 50 мл 0,9 % NaCl. Розчин хіміопрепарату інстилювали до сечового міхура і за допомогою помпи апарата для хіміоперфузії протягом години

перфузували крізь нагрівальну пластину до сечового міхура з постійною температурою 43–44 °С протягом 40–60 хв при стабільному тиску зі швидкістю 200 мл/хв. Усі інстиляції проводилися за допомогою системи CombatBRSsystem V2.0, яка використовувалася згідно з інструкціями розробника (Combat Medical, Уїтхемпстед, Велика Британія) (рис. 2.15).



Рис. 2.15. Проведення інстиляції Мітоміцину-С за допомогою апарата Combat BRS HIVEC®

У пацієнтів з ускладненим перебігом хвороби (наявність зменшеного об'єму сечового міхура, виражена запальна реакція) спочатку вводили до порожнього сечового міхура з експозицією 5 хвилин 50 мл 10% розчину ДМСО, який виступав як речовина-пенетрант для хіміопрепарату [14, 15, 137, 192]. Після евакуації з сечового міхура розчину ДМСО проводили інстиляцію розчину ММС зі зменшеним часом хіміоперфузії. Це рішення дало змогу забезпечити безпеку проведення процедури без зменшення ефективності дії методу (Спосіб

ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122302 Україна : А61К 31/407, А61К 31/10, А61М 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № а 201902325 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19. 4 с.).

2.3.2. Методика лікування хворих групи БЦЖ-терапії. За відсутності протипоказань, не раніше ніж через 4–6 тиж. після ТУРСМ починався індукційний курс БЦЖ-терапії, який включав інстиляції розчину вакцини БЦЖ (ліофілізат, що містить від 2×10^8 до 8×10^8 життєздатних БЦЖ) об'ємом 50 мл, розчинених у фізрозчині, при температурі 20–21 °С, один раз на тиждень у сечовий міхур, після спорожнення його через одноразовий уретральний катетер. Час експозиції препарату до акту сечовипускання становив щонайменше 60 хв. Основний курс лікування — 6 щотижневих процедур.

Усі пацієнти отримували підтримувальний курс терапії протягом 1 року (до 2017 р. підтримувальний курс терапії проводився за схемою 6 щомісячних інстиляцій у перші півроку, потім 3 щотижневі інстиляції через 12 міс. від індукційного курсу, після 2017 р. — за схемою 3 щотижневих інстиляції у 3, 6 та 12-й місяць).

2.4. Оцінка профілю безпеки методів ад'ювантного лікування

2.4.1. Оцінка небажаних явищ під час проведення терапії. Безпеку проведеного ад'ювантного лікування аналізували під час основного курсу терапії за допомогою оцінки характеру та частоти розвитку небажаних явищ. Вплив одноразової післяопераційної інстиляції на розвиток побічних ефектів внутрішньоміхурової хіміотерапії встановити не було можливим у зв'язку з дією у цей період таких важливих факторів, як оперативне лікування та перебіг післяопераційного періоду. Для оцінки місцевих і системних побічних ефектів внутрішньоміхурової терапії використовували шкалу оцінки небажаних явищ СТСАЕ версії 5.0, розроблену Національним інститутом раку США (рис. 2.16).

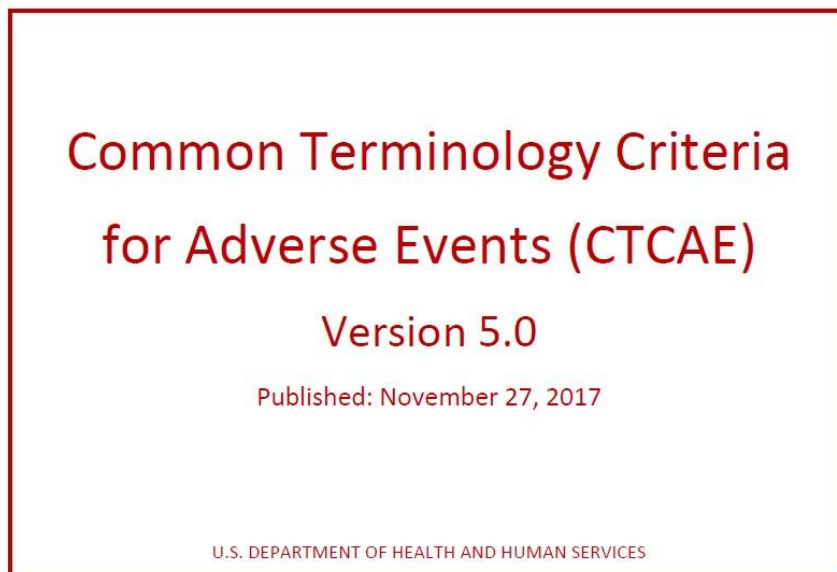


Рис. 2.16. Шкала оцінки небажаних явищ СТСАЕ версії 5.0

Кінцеві точки безпеки включали тип, частоту, тяжкість небажаних явищ відповідно до критеріїв СТСАЕ. При кожному візиті в період спостереження оцінювався розвиток віддалених ускладнень, специфічних для кожного виду терапії.

2.4.2. Оцінка якості життя хворих. Переносимість ад'ювантного лікування, що було проведене, аналізували у ході основного курсу терапії за допомогою оцінки якості життя пацієнтів. Дослідження якості життя хворих проводилося за допомогою двох типів анкетувань, які найбільш повно відповідають вимогам оцінки якості життя онкологічних хворих. Перше анкетування проводили з використанням сучасної версії опитувальника Європейської організації з вивчення і лікування раку EORTC QLQ-30 MHPSCM (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer NMIBC24), яка офіційно затверджена групою з вивчення якості життя EORTC і дозволена для застосування в наукових дослідженнях (табл. 2.6).

Опитувальник QLQ-30 NMIBCМ

UKRAINIAN

**EORTC QLQ - NMIBC24**

Пацієнти іноді повідомляють про наявність у них таких симптомів або проблем. Будь ласка, вкажіть, якою мірою Ви відчували ці симптоми або проблеми протягом минулого тижня. Будь ласка, дайте відповідь, обвівши цифру, що найкраще відповідає Вашій ситуації.

Протягом минулого тижня:	Зовсім ні	Трохи	Сильно	Дуже сильно
31. Чи доводилося Вам часто мочитися протягом дня?	1	2	3	4
32. Чи доводилося Вам часто мочитися вночі?	1	2	3	4
33. Коли Ви відчували потребу помочитися, чи доводилося Вам поспішати до туалету?	1	2	3	4
34. Чи було Вам важко виспатися, оскільки вночі доводилося часто вставати, щоб помочитися?	1	2	3	4
35. Чи бувало Вам складно вийти з дому, оскільки Ви відчували потребу бути поблизу туалету?	1	2	3	4
36. Чи траплялося у Вас мимовільне сечовипускання (підтікання сечі)?	1	2	3	4
37. Чи був у Вас біль або відчуття печіння під час сечовипускання?	1	2	3	4
38. Чи бувала у Вас лихоманка (підвищена температура)?	1	2	3	4
39. Чи почувалися Ви хворими або чи було у Вас погане самопочуття?	1	2	3	4
40. Чи важко було Вам організувати своє життя через повторювані процедури з лікування сечового міхура (виконання цистоскопії або інстиляції)?	1	2	3	4
41. Чи непокоїлися Ви через повторювані процедури з лікування сечового міхура (виконання цистоскопії або інстиляції)?	1	2	3	4
42. Чи непокоїлися Ви про стан свого здоров'я в майбутньому?	1	2	3	4
43. Чи непокоїлися Ви про результати обстежень та аналізів?	1	2	3	4
44. Чи непокоїлися Ви про можливі лікувальні процедури в майбутньому?	1	2	3	4
45. Чи було у Вас відчуття здуття живота?	1	2	3	4
46. Чи турбували Вас гази (метеоризм)?	1	2	3	4

Будь ласка, перейдіть на наступну сторінку

UKRAINIAN				
Протягом минулих 4 тижнів:	Зовсім ні	Трохи	Сильно	Дуже сильно
47. Якою мірою Вас цікавив секс?	1	2	3	4
48. Якою мірою Ви були сексуально активними (зі статевим актом або без нього)?	1	2	3	4
49. Тільки для чоловіків: Чи були у Вас труднощі з досягненням або підтриманням ерекції?	1	2	3	4
50. Тільки для чоловіків: Чи були у Вас проблеми з еякуляцією (наприклад, «суха еякуляція», тобто коли при еякуляції не виділялося сперми або виділялося дуже мало сперми)?	1	2	3	4
Будь ласка, відповідайте на наступні 4 запитання, лише якщо Ви були сексуально активними протягом минулих 4 тижнів:	Зовсім ні	Трохи	Сильно	Дуже сильно
51. Чи почувалися Ви незручно через сексуальну близькість?	1	2	3	4
52. Чи непокоїлися Ви про те, що можете заразити свого партнера (партнерку) під час статевого контакту лікарським засобом, який Ви отримували для лікування сечового міхура?	1	2	3	4
53. Якою мірою секс приносив Вам задоволення?	1	2	3	4
54. Тільки для жінок: Чи відчували Ви сухість у піхві або інші проблеми під час статевого акту?	1	2	3	4
© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Study Group, усі права застережено.				

Ця версія опитувальника високочутлива, застосовується у пацієнтів незалежно від виду онкологічного захворювання. Сучасна 3-тя версія включає 30 питань і складається з 5 функціональних шкал: фізична функція, рольова функція, когнітивна функція, емоційна функція та соціальна функція; шкал симптоматики: втома, нудота/блювання та біль; шкали загального статусу здоров'я; 6 одиночних пунктів — безсоння, втрата апетиту, запор, пронос, диспное, фінансові труднощі.

Друге анкетування проводили за допомогою опитувальника FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) з модулем BL (шкала функціональної оцінки лікування РСМ; версія 4). Анкетування складається з чотирьох модулів за основними напрямками: фізичний стан, соціальні/родинні

стосунки, емоційний стан, функціональний стан, а також містить додаткові питання з проблем сечовиділення і утримання сечі, функції кишечника, сексуальної функції (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Опитувальник FACT-BL

FACT-BL (Version 4)						
<p>Нижче наводиться перелік тверджень, які, на думку інших людей, що мають таке ж саме захворювання, є важливими. Будь ласка, обведіть кружком або позначте лише один номер у рядку, щоб вказати, наскільки кожне з тверджень відповідало Вашій ситуації протягом <u>останніх 7 днів</u>.</p>						
<u>ФІЗИЧНИЙ СТАН</u>		Зовсім не відповідало	Трохи відповідало	Певною мірою відповідало	Значною мірою відповідало	Дуже відповідало
GF1	Відчуваю відсутність енергії.....	0	1	2	3	4
GF2	Мене нудить.....	0	1	2	3	4
GF3	Через мій фізичний стан мені важко здійснювати свої функції в родині.....	0	1	2	3	4
GF4	У мене бувають болі.....	0	1	2	3	4
GF5	Мене турбує побічний вплив лікування.....	0	1	2	3	4
GF6	Почуваюся хворим (-ою).....	0	1	2	3	4
GF7	Я змушений (-а) проводити більше часу у ліжку.....	0	1	2	3	4
<u>СОЦІАЛЬНІ/РОДИННІ СТОСУНКИ</u>		Зовсім не відповідало	Трохи відповідало	Певною мірою відповідало	Значною мірою відповідало	Дуже відповідало
GS1	Я відчуваю тісний зв'язок зі своїми друзями.....	0	1	2	3	4
GS2	Я отримую емоційну підтримку від своєї родини.....	0	1	2	3	4
GS3	Я отримую підтримку від своїх друзів.....	0	1	2	3	4
GS4	Моя родина прийняла мою хворобу такою, яка вона є.....	0	1	2	3	4
GS5	Ми вільно можемо говорити про мою хворобу в нашій родині.....	0	1	2	3	4
GS6	Я відчуваю тісний зв'язок зі своїм партнером (або особою, яка є моєю головною опорою).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Незалежно від теперішнього рівня Вашої статевої активності, будь ласка, дайте відповідь на наступне запитання. Якщо Ви не бажаєте відповідати на нього, будь ласка, зробіть відмітку у цій клітині <input type="checkbox"/> і переходьте до наступного розділу.</i>					
GS7	Я задоволений (-а) своїм статевим життям.....	0	1	2	3	4

FACT-BI (Version 4)

Будь ласка, обведіть кружком або позначте лише один номер у рядку, щоб вказати, наскільки кожне з тверджень відповідало Вашій ситуації протягом останніх 7 днів.

<u>ЕМОЦІЙНИЙ СТАН</u>		Зовсім не відповідало	Трохи відповідало	Певною мірою відповідало	Значною мірою відповідало	Дуже відповідало
GE1	Мені сумно.....	0	1	2	3	4
GE2	Я вважаю, що я впевнено справляюся зі своєю хворобою.....	0	1	2	3	4
GE3	Я втрачаю надію в боротьбі зі своєю хворобою.....	0	1	2	3	4
GE4	Я нервую.....	0	1	2	3	4
GE5	Мене хвилює думка про смерть.....	0	1	2	3	4
GE6	Мене хвилює те, що мій стан може погіршитися.....	0	1	2	3	4

<u>ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН</u>		Зовсім не відповідало	Трохи відповідало	Певною мірою відповідало	Значною мірою відповідало	Дуже відповідало
GF1	Я в змозі працювати (в тому числі виконувати домашню роботу).....	0	1	2	3	4
GF2	Моя робота (в тому числі домашня) приносить мені задоволення.....	0	1	2	3	4
GF3	Я можу насолоджуватися життям..	0	1	2	3	4
GF4	Я прийняв/прийняла мою хворобу такою, яка вона є.....	0	1	2	3	4
GF5	Я сплю добре.....	0	1	2	3	4
GF6	Я отримую задоволення від того, що я звик (-ла) робити на дозвіллі .	0	1	2	3	4
GF7	Я задоволений (-а) станом свого життя (якістю свого життя) на даний час.....	0	1	2	3	4

FACT-BI (Version 4)

Будь ласка, обведіть кружком або позначте лише один номер у рядку, щоб вказати, наскільки кожне з тверджень відповідало Вашій ситуації протягом останніх 7 днів.

<u>ДОДАТКОВІ ПИТАННЯ</u>		Зовсім не відповідало	Трохи відповідало	Певною мірою відповідало	Значною мірою відповідало	Дуже відповідало
BL1	Мені важко контролювати виділення сечі	0	1	2	3	4
C2	Я втрачаю у вазі	0	1	2	3	4
C3	Я контролюю свій кишечник	0	1	2	3	4
BL2	Сечовиділення частіші, ніж звичайно	0	1	2	3	4
C5	У мене діарея	0	1	2	3	4
C6	Я маю добрий апетит	0	1	2	3	4
C7	Мені подобається, як виглядає моє тіло	0	1	2	3	4
BL3	Я відчуваю печіння під час сечовиділення	0	1	2	3	4
BL4	Я зацікавлений (-а) в інтимних стосунках	0	1	2	3	4
BL5	(Тільки для чоловіків) Я спроможний досягати ерекції та утримувати її	0	1	2	3	4
Q2	Чи маєте Ви вивід стоми? Ні ___ Так ___ Якщо так, будь ласка, дайте відповідь стосовно кожного з наступних двох тверджень: ↓					
C8	Я соромлюся свого виводу стоми ..	0	1	2	3	4
C9	Мені важко доглядати за своїм виводом стоми	0	1	2	3	4

2.5. Моніторинг хворих

Кожні три місяці усім хворим проводили УЗД сечового міхура, цитологічне дослідження сечі, а також цистоскопію, а КТ виконували під час скринінгового візиту, потім раз на рік або за клінічними показаннями. При ендоскопічній підозрі на рецидив пухлини або при позитивному результаті цитологічного дослідження проводили «холодну щипкову» біопсію сечового міхура. Трансуретральну резекцію сечового міхура проводили, якщо при цистоскопії виявляли пухлину або була підозра на можливий рецидив раку за даними УЗД, цитології сечі або цистоскопії.

У разі виявлення рецидиву захворювання встановлювалася стадія (pT) пухлини. Появу м'язової інвазії пухлини ($\geq T2a$), регіонарних (N+) або віддалених метастазів (M+) розцінювали як прогресування процесу.

2.6. Статистична обробка даних

Онкологічні результати оцінювалися за даними безрецидивної виживаності (БРВ), безпрогресивної виживаності (БПВ), канцер-специфічної виживаності (КСВ) та загальної виживаності (ЗВ). Показники розраховувалися через 12, 24 та 36 міс. спостереження.

Безрецидивна виживаність визначалася як час від закінчення основного курсу внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування до гістологічно підтвердженого рецидиву пухлини в сечовому міхурі. Безпрогресивна виживаність визначалася як час від закінчення основного курсу внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування до гістологічно підтвердженого діагнозу МІРСМ або радіологічних ознак метастатичного захворювання. Первинними ключовими цілями дослідження були БРВ і БПВ, вторинними ключовими цілями — КСВ і ЗВ.

Розподіл кількісних змінних перевірявся методом Колмогорова–Смирнова. Порівняльний аналіз кількісних параметричних показників у порівнюваних

групах проводився з використанням t-критерію для двох незалежних вибірок. Параметричні величини представлені середнім арифметичним зі стандартним відхиленням і довірчим інтервалом. Статистичну обробку непараметричних даних проводили методами непараметричної статистики з використанням U-критерію Манна–Уїтні та тесту Вілкоксона. Непараметричні величини представлені медіаною з довірчим інтервалом. Категоріальні величини порівнювали, використовуючи χ^2 -тест. Номінальні та порядкові змінні представлені у вигляді відсотків.

Для отримання оцінок БРВ, БПВ, КСВ і ЗВ використовувався метод Каплана–Мейєра. На першому етапі було створено функцію виживання (наявність чи відсутність результату залежно від часу), побудовано криві для БРВ, БПВ, КСВ та ЗВ. Далі проводився уніваріантний аналіз порівняння кривих виживання залежно від різних факторів, які порівнювалися за допомогою log-rank тесту. Для аналізу потенційних факторів ризику рецидивування та прогресування використовували регресійну модель пропорційних ризиків Кокса. На першому етапі в модель включалися фактори, які могли вплинути на функцію виживання, далі за допомогою методики “backward” визначали фактори, які найбільшою мірою впливали на функцію виживання. Після цього проводили оцінку тесту відношення правдоподібності та інтерпретацію коефіцієнтів.

Для розрахунку статистичних показників використовувалася програма IBM SPSS Statistics for Windows (version 28.0, license number: 8VHCOJ4SWTANT8W3AATVBHOOBMICU6KR5TKGQ42AU948MQM2ZK8FTSG Z8XI6VKD4WP9UKFRKGVVHA7WRA92I9RERFJBVRXW2UU3WK23).

Значення $p \leq 0,05$ вважалося показником статистичної значущості.

2.7. Забезпечення вимог біоетики

В українському законодавстві правові й етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лі-

карських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.).

Усі дослідження проводилися відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини та людської гідності у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 2008 р. (протокол № 135А засідання Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету від 07.03.2019 р.). Участь хворих у дисертаційному дослідженні здійснювалась на підставі письмової згоди, використовувалися лише зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

В арсеналі лікаря є уніфікований клінічний протокол медичної допомоги хворим на МНІРСМ, де чітко прописані стандарти допомоги онкологічним хворим із цією патологією. Зазначена кратність введення препаратів та їхні разові дози були обрані у зв'язку з тим, що в зарубіжній та вітчизняній літературі (EAU 2019 р.; AUA 2018 р.) запропоновано аналогічні режими ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії. Питання щодо проведення підтримувального курсу терапії при гіпертермічній хіміоперфузії на етапі дослідження не мало високого ступеня доказовості. Коли ми розпочали впровадження HIVEC-терапії, не було чітких рекомендацій щодо протоколу лікування, тому нами проведено індукційний курс аналогічно алгоритмам внутрішньоміхурових введень ММС. У зарубіжних публікаціях лікування пацієнтів за допомогою HIVEC-терапії також не має чітких рекомендацій щодо підтримувальної терапії, все залежить від рішень дослідника і досвіду установи.

Матеріали даного розділу відображені у таких публікаціях:

1. Hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C in high risk non-muscle invasive bladder cancer patients / Lysenko V., Chystiakov R., Stavnychy O., Rosha L. *Global congress on bladder cancer : Congress abstracts, Madrid, 20–21 September 2018. Madrid, 2018. P. 14.*

2. Intravesical hyperthermic chemotherapy with mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer, initial experience in a single center / Kostyev F. I., Chystiakov R. S., Lysenko V. V., Stavnychy O. S., Rosha L. G. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів: матеріали VIII міжнародного конгресу спілки онкоурологів України СОУУ-2019, Київ, 11–13 квіт. 2019 р. *Урологія*. 2019. Т. 23, № 1 (88). С. 78.

3. Chystiakov R. Prospects for the use of the method of intravesical hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer [Electronic resource]. *ScienceRise: Medical Science*. 2021. Vol. 41, № 2. P. 22–27. Mode of access: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.228185>.

4. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 136303 Україна : А61К 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № и 201902326 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 12.08.2019, Бюл. № 15. 4 с.

5. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 141161 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № и 201908988 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 25.03.2020, Бюл. № 6. 4 с.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ АД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ

Медіана часу періоду спостереження в групі HIVEC-терапії становила 28 міс. (розмах 8–46 міс.), у групі БЦЖ-терапії медіана часу періоду спостереження дорівнювала 34 міс. (розмах 9–68 міс.), ($p > 0,05$).

Повторна трансуретральна резекція сечового міхура (ре-ТУРСМ) у періоді з 4-го по 6-й тиждень після першої операції була виконана 13 пацієнтам із групи HIVEC-терапії та 10 пацієнтам із групи БЦЖ-терапії ($p = 0,45$; критерій χ^2). Необхідність у повторних ТУРСМ була викликана відсутністю м'язового шару в патогістологічному препараті та підозрою на наявність резидуальних пухлинних тканин після першого трансуретрального втручання. Негайні однократні внутрішньоміхурові інстиляції хіміопрепарату після виконання ТУРСМ були проведені 15 пацієнтам із групи HIVEC-терапії та 6 пацієнтам із групи БЦЖ-терапії ($p = 0,025$; критерій χ^2).

Пацієнтам, які отримали індукційний курс внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії, обов'язково був рекомендований підтримувальний курс БЦЖ-терапії протягом року. До 2017 р. пацієнти отримували в перші 6 міс. одноразові щомісячні інстиляції БЦЖ, а також 3 щотижневих внутрішньоміхурових інстиляції на 12-й місяць після початку лікування. Після 2017 р. схема підтримувальної терапії була змінена згідно з новими клінічними рекомендаціями EAU. Пацієнти отримували 3 щотижневих внутрішньоміхурових інстиляції раз на квартал протягом року. Переважна більшість пацієнтів — 34 (63 %) особи, отримали повний курс підтримувальної терапії, 12 (22 %) пацієнтів — 6 внутрішньоміхурових підтримувальних інстиляцій, 4 (7,5 %) пацієнти — отримали 3 внутрішньоміхурові підтримувальні інстиляції та 4 (7,5 %) відмовилися від продовження внутрішньоміхурового введення вакцини БЦЖ.

У групі внутрішньоміхурової хіміогіпертермії 5 пацієнтам групи надвисокого ризику (підгрупа високого ризику згідно з рекомендаціями EAU 2020 р.) був проведений підтримувальний курс внутрішньоміхурового введення ММС

щомісячно протягом півроку після основного індукційного курсу.

У подальший аналіз не було включено 7 пацієнтів, які перервали лікування після першої чи другої інстиляцій: 2 з них входили до групи HIVEC-терапії та 5 — до групи БЦЖ-терапії. Шеститижневі курси терапії повністю не були завершені через розвиток побічних ефектів лікування у 4 (8,7 %) пацієнтів із групи хіміогіпертермії (один пацієнт отримав 4 сеанси інстиляцій, 3 пацієнти — по 5 сеансів), у групі БЦЖ-терапії 13 (26 %) пацієнтів не пройшли повний курс лікування (7 із них отримали 4 сеанси інстиляцій, 6 пацієнтів — по 5 сеансів), ($p=0,005$). У 8 (17,4 %) пацієнтів першої групи та 18 (36 %) пацієнтів другої групи графік інстиляцій одноразово зміщувався на тиждень через помірні прояви місцевої токсичності, двічі доводилося змінювати графік лікування у 2 (4,3 %) та 8 (16 %) пацієнтів відповідно ($p<0,05$). Середня кількість сеансів лікування під час індукційного курсу у групі HIVEC-терапії становила $5,89\pm 0,37$ (95 % ДІ: 5,77–5,98), у групі БЦЖ-терапії — $5,59\pm 0,74$ (95 % ДІ: 5,37–5,78), ($p=0,011$).

3.1. Аналіз рівня коморбідності пацієнтів

Максимальну кількість супутніх патологій з боку різних органів і систем було відзначено у групі БЦЖ-терапії — 265 %, у групі HIVEC-терапії цей показник сягав 255 % (у зв'язку з наявністю в одного пацієнта кількох супутніх захворювань загальна сума сягнула більше 100 %). Якщо аналізувати кількісні показники, то більше всього в досліджуваних групах було пацієнтів, які перебували на обліку у суміжних спеціалістів з приводу одного, двох чи трьох супутніх захворювань. У групі БЦЖ-терапії було 4 пацієнти зі значною кількістю супутньої патології — у трьох по 6 супутніх захворювань, у одного — 7.

Тільки 27,5 % чоловіків групи HIVEC-терапії були здорові або мали 1 супутнє захворювання, від 2 до 3 захворювань мала найбільша кількість пацієнтів чоловічої статі у цій групі — 50 %, решта чоловіків (22,5 %) — понад 4 супутніх патологій. У групі БЦЖ-терапії відповідно 22,7 % чоловіків були здорові

або мали 1 супутнє захворювання, 2–3 захворювання мали 50 % пацієнтів чоловічої статі, більше 4 супутніх захворювань мали 27,3 % чоловіків.

Серед жінок досліджуваних груп відносно здоровими виявилось по 1 пацієнтці, але якщо у групі БЦЖ-терапії переважала кількість жінок з 2–3 супутніми патологіями (60 %), то у групі НІВЕС-терапії більшість пацієток мали 3–4 супутніх захворювання (54 %). Статистичних відмінностей у кількості супутньої патології у пацієнтів досліджуваних груп не виявлено ($p=0,954$; критерій U Манна–Уїтні).

Серед клінічно значущої супутньої патології переважали: серцево-судинні захворювання (у групі НІВЕС-терапії — 162,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 163 %); хвороби органів дихання (у групі НІВЕС-терапії — 20,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 14,5 %), патологія периферичних судин (у групі НІВЕС-терапії — 15 %, у групі БЦЖ-терапії — 26 %), порушення обміну речовин (у групі НІВЕС-терапії — 13 %, у групі БЦЖ-терапії — 15 %), а також мали місце первинно множинні синхронні та метахронні злоякісні новоутворення (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

**Якісна характеристика супутньої патології
у пацієнтів досліджуваних груп, абс. (%)**

Захворювання	Група НІВЕС-терапії		Група БЦЖ-терапії	
	Чоловіки, n=40	Жінки, n=13	Чоловіки, n=44	Жінки, n=10
ІХС	24 (45)	11 (20)	35 (65)	9 (16,5)
ГХ	31 (58)	12 (23)	28 (52)	9 (16,5)
Аритмія	5 (9)	4 (7,5)	4 (7,5)	3 (5,5)
ХОЗЛ	7 (13)	4 (7,5)	5 (9)	3 (5,5)
ОА	—	2 (4)	5 (9)	1 (2)
ВХНК	3 (5,5)	3 (5,5)	4 (7,5)	4 (7,5)
ВХ	7 (13)	1 (2)	4 (7,5)	—
ЦД	5 (9)	2 (4)	7 (13)	1 (2)
ДГПЗ	7 (13)	—	12 (22)	—

Захворювання	Група HIVЕС-терапії		Група БЦЖ-терапії	
	Чоловіки, n=40	Жінки, n=13	Чоловіки, n=44	Жінки, n=10
Анемія	3 (5,5)	—	5 (9)	—
ЗНУ	3 (5,5)	1 (2)	3 (5,5)	1 (2)

Примітки:

1. ІХС — ішемічна хвороба серця.
2. ГХ — гіпертонічна хвороба.
3. ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень.
4. ОА — облітеруючий артеріт.
5. ВХНК — варикозна хвороба нижніх кінцівок.
6. ВХ — виразкова хвороба.
7. ЦД — цукровий діабет.
8. ДГПЗ — доброякісна гіперплазія передміхурової залози.
9. ЗНУ — злоякісне новоутворення.

Цілком природно, що кількість вираженої супутньої патології зростала з віком пацієнтів. Різниця у кількості супутньої патології у пацієнтів середнього та похилого віку більш виражена серед хворих жіночої статі, а відмінність у їхній кількості серед пацієнтів похилого та старечого віку більш значна в осіб чоловічої статі.

На додаток до аналізу супутньої патології було оцінено загальний статус пацієнтів за допомогою індексу фізичної активності Карновського та за шкалою функціонального стану ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (табл. 3.2).

**Оцінка фізичної активності та функціонального стану хворих
на рак сечового міхура залежно від методів лікування, абс. (%)**

Індекс Карновського, %	Група НІВЕС-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	Шкала ECOG, бали	Група НІВЕС-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54
90	14 (26,4)	9 (16,7)	0	14 (26,4)	7 (13,0)
80	18 (34)	20 (37)	1	26 (49,1)	30 (55,6)
70	8 (15,1)	8 (14,8)			
60	10 (18,9)	10 (18,5)	2	13 (24,5)	17 (31,5)
50	3 (5,7)	7 (13)			

За шкалою ECOG більшість пацієнтів мали задовільну функціональну активність 0–1 бал (у групі НІВЕС-терапії таких хворих було 75,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 68,6 %), що відповідало індексу нормальної фізичної активності за шкалою Карновського 90–70 % (відповідна кількість пацієнтів: у групі НІВЕС-терапії — 75,5 %, БЦЖ-терапії — 68,5 %). Однак варто зазначити, що в обох групах була велика кількість пацієнтів із незадовільними показниками функціональної та фізичної активності (у групі НІВЕС-терапії — 24,5 %, у групі БЦЖ-терапії — 31,5 %). Ці значення корелюють з показниками віку та кількістю супутньої патології у пацієнтів досліджуваних груп та погіршуються в осіб похилого й старечого віку з великою кількістю супутніх захворювань.

Показники індексу Карновського та шкали ECOG у пацієнтів досліджуваних груп статистично не відрізнялися ($p=0,220$ та $p=0,134$ відповідно; критерій U Манна–Уїтні).

3.2. Порівняльний аналіз показників виживаності пацієнтів досліджуваних груп

3.2.1. Результати безрецидивної виживаності. Усього було зафіксовано 35 рецидивів РСМ протягом 36 міс. спостереження. Рецидив пухлини зареєстровано

у 10 пацієнтів, що отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію, та у 23 пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію. Частота рецидивів значно відрізнялася між двома групами (22,6 і 42,6 % відповідно, $p=0,028$). Різниця між показниками БРВ була достовірно вищою в групі НІВЕС-терапії у періодах 12 та 36 міс. після закінчення курсу індукційної терапії:

- а) 12-місячна БРВ: 94,2 % НІВЕС-терапія; 77,8 % БЦЖ-терапія (КР 0,32; 95 % ДІ: 0,13–0,80; $p=0,02$);
- б) 24-місячна БРВ: 79,1 % НІВЕС-терапія; 66,1 % БЦЖ-терапія (КР 0,86; 95 % ДІ: 0,48–1,55; $p=0,24$);
- в) 36-місячна БРВ: 77,4 % НІВЕС-терапія; 57,4 % БЦЖ-терапія (КР 0,48; 95 % ДІ: 0,24–0,96; $p=0,04$).

Аналіз БРВ за Капланом–Мейером для двох стратегій ад'ювантного лікування показано на рис. 3.1.

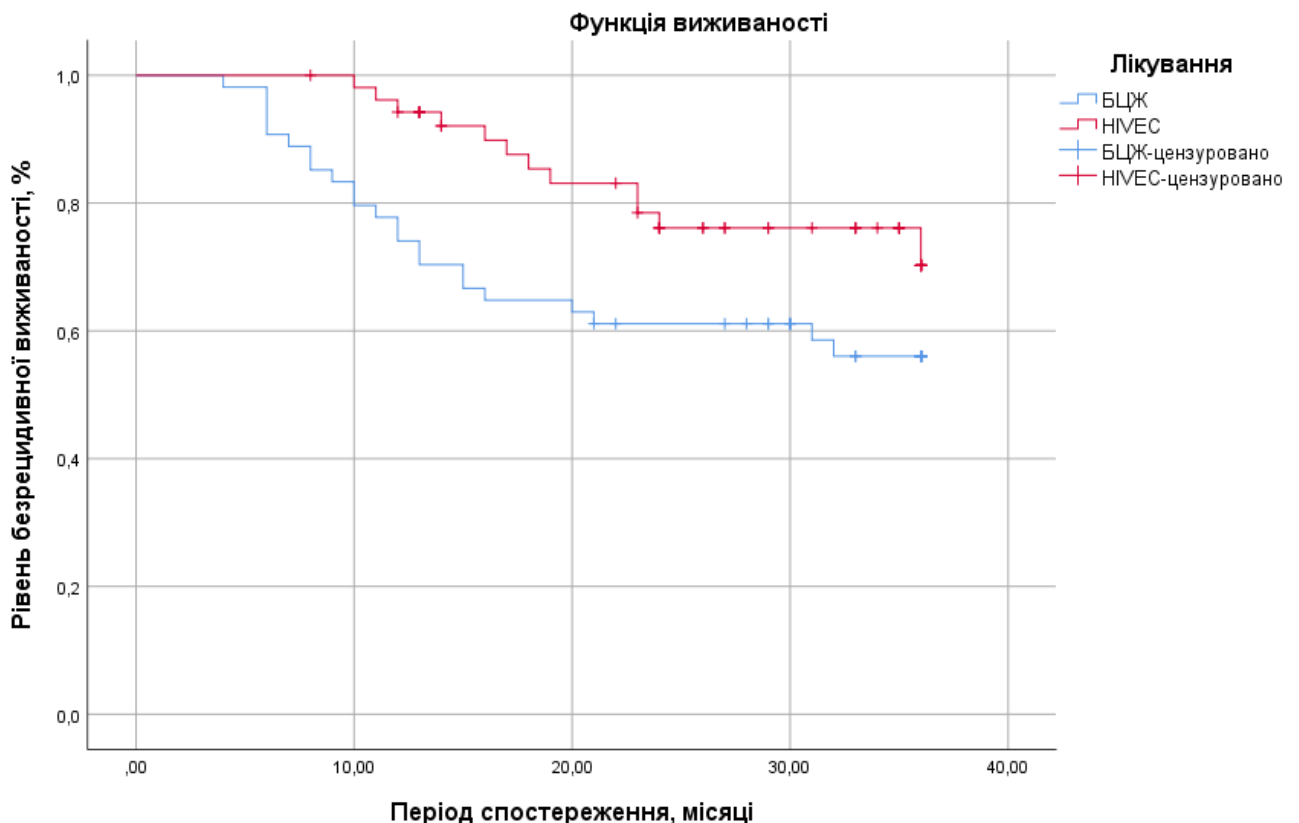


Рис. 3.1. Криві Каплана–Мейєра показників безрецидивної виживаності хворих досліджуваних груп

Середній час до виникнення рецидиву у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію, був значно вищим, ніж у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію: 31,5 міс. (95 % ДІ: 29,1–34,0) проти 26,0 міс. (95 % ДІ: 22,7–29,3) відповідно (Log Rank тест; $p=0,034$).

Рецидивна пухлина, супутня CIS, низький ступінь диференціювання, внутрішньоміхурове лікування вакциною БЦЖ і кількість проведених циклів терапії були незалежними прогностичними факторами ризику виникнення рецидиву пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

**Аналіз факторів ризику виникнення рецидиву
за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса**

Параметр	Одноваріантний			Багатоваріантний		
	КР	95 % ДІ	p-value	КР	95 % ДІ	p-value
Чоловіки	1,432	0,593–	0,424			
Жінки		3,455				
Колишній	1,632	0,481–	0,432			
курець		5,543				
Курець	1,105	0,317–	0,876			
		3,847				
Первинні		1,304–			1,398–	
Рецидивні	2,624	5,280	0,007	3,055	6,675	0,005
Та		0,314–				
T1	1,311	5,470	0,710			
Одна		0,843–				
2–7	1,640	3,193	0,145			
<3	0,932	0,480–	0,834			
≥3		1,808				

Параметр	Одноваріантний			Багатоваріантний		
	КР	95 % ДІ	p-value	КР	95 % ДІ	p-value
Супутня CIS	4,541	2,301– 8,959	<0,001	3,428	1,587– 7,404	0,002
Low grade High grade	2,436	1,193– 4,974	0,015	1,664	0,751– 3,687	0,209
HIVES БЦЖ	1,445	1,019– 2,049	0,039	1,754	1,190– 2,584	0,004
Кількість інстиляцій	0,589	0,377– 0,920	0,020	0,808	0,506– 1,291	0,373

Примітки:

1. КР — коефіцієнт ризику.
2. ДІ — довірчий інтервал.
3. HIVES — гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія.
4. БЦЖ — бацила Кальмета–Герена.
5. CIS — карцинома *in situ*.

3.2.2. Результати безпрогресивної виживаності. Усього було зафіксовано 15 випадків прогресувань захворювання РСМ протягом 36 міс. спостереження. Прогресія пухлини була зареєстрована у 4 пацієнтів, що отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію і у 11 пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію. Частота випадків прогресії захворювання достовірно відрізнялася між двома групами (відповідно 20,4 і 7,5 %; $p=0,05$; критерій χ^2).

Показники БПВ у групах спостереження статистично не відрізнялись в періодах 12, 24 та 36 міс. після закінчення курсу індукційної терапії:

- а) 12-місячна БПВ: 100 % HIVES-терапія; 92,5 % БЦЖ-терапія (КР 0,39; 95 % ДІ: 0,09–1,73; $p=0,25$),
- б) 24-місячна БПВ: 93,1 % HIVES-терапія; 82,9 % БЦЖ-терапія (КР 1,38;

95 % ДІ: 0,70–2,75; $p=0,35$).

в) 36-місячна БПВ: 92,5 % HIVEC-терапія; 79,6 % БЦЖ-терапія (КР 0,38; 95 % ДІ: 0,12–1,19; $p=0,10$).

Незважаючи на те, що частота прогресії у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію, була достовірно вищою, ніж у пацієнтів, що отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію, середній час до прогресії достовірно не відрізнявся: 32,0 міс. (95 % ДІ: 29,7–34,3) проти 34,7 міс. (95 % ДІ: 33,5–35,9), відповідно (Log Rank тест; $p=0,084$).

Аналіз БПВ за допомогою методу Каплана–Мейєра для двох ад'ювантних лікувальних стратегій зображено на рис. 3.2.

Рецидивна пухлина, супутня CIS, і низький ступінь диференціювання були незалежними прогностичними факторами ризику прогресії пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса (табл. 3.4).

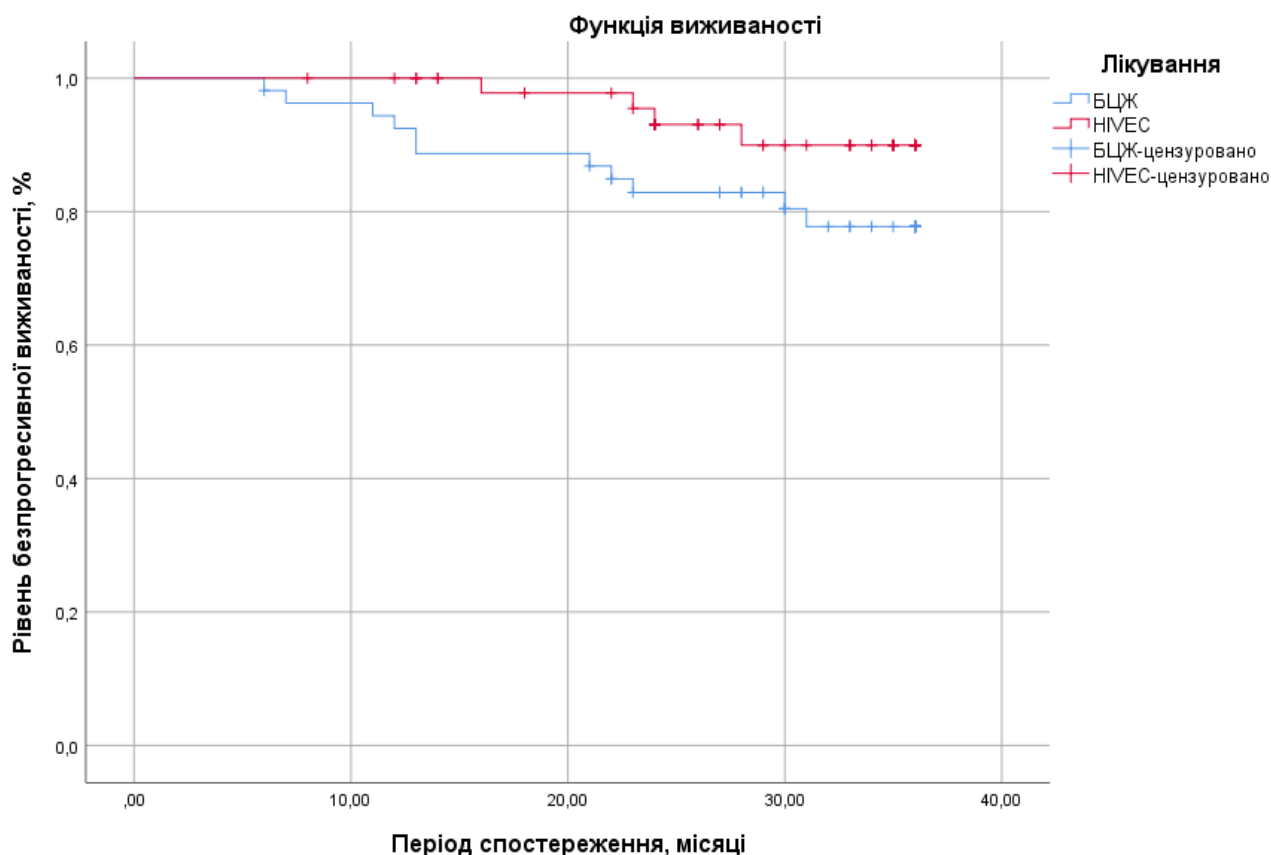


Рис. 3.2. Криві Каплана–Мейєра показників безпрогресивної виживаності хворих досліджуваних груп

**Аналіз факторів ризику розвитку прогресії
за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса**

Параметр	Одноваріантний			Багатоваріантний		
	КР	95 % ДІ	p-value	КР	95 % ДІ	p-value
Чоловіки Жінки	1,324	0,629– 2,789	0,460			
Не курив Колишній курець Курець	— 2,341 2,655	— 0,428– 12,808 0,816– 8,633	0,326 0,105			
Первинні Рецидивні	1,391	0,320– 2,604	0,005	1,204	0,096– 2,822	0,025
Та Т1	1,047	0,138– 7,965	0,965			
Одна 2–7	1,461	0,530– 4,030	0,464			
<3 ≥3	0,149	0,155– 1,329	0,454			
Супутня CIS	2,121	1,097– 3,436	0,001	1,710	0,616– 3,442	0,002
Low grade High grade	2,775	1,540– 4,650	0,006	2,224	0,798– 12,477	0,022
HIVES БЦЖ	1,624	0,916– 2,880	0,097			
Кількість інстиляцій	0,647	0,334– 1,254	0,197			

Примітки:

1. КР — коефіцієнт ризику.
2. ДІ — довірчий інтервал.

3. NIVЕС — гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія.
4. БЦЖ — бацила Кальмета–Герена.
5. CIS — карцинома *in situ*.

3.2.3. Результати загальної та канцер-специфічної виживаності. За час спостереження усього було зафіксовано 19 летальних випадків. У групі NIVЕС-терапії померло 7 пацієнтів, у групі БЦЖ-терапії — 12 смертей. Дванадцятимісячна ЗВ становила 98,1 % для пацієнтів групи хіміогіпертермії та 100 % для пацієнтів групи БЦЖ-терапії, 24-місячна ЗВ — 90 та 87 % відповідно.

Під час спостереження ЗВ статистично не відрізнялася і становила 86,8 % у групі хіміогіпертермії та 77,8 % у групі БЦЖ-терапії (КР 0,83; 95 % ДІ: 0,33–2,12; $p=0,67$). Середній час до смерті також статистично не відрізнявся: 33,7 міс. (95 % ДІ: 32,0–35,4) проти 33,5 міс. (95 % ДІ: 32,1–34,9) відповідно (Log Rank тест; $p=0,458$), (рис. 3.3).

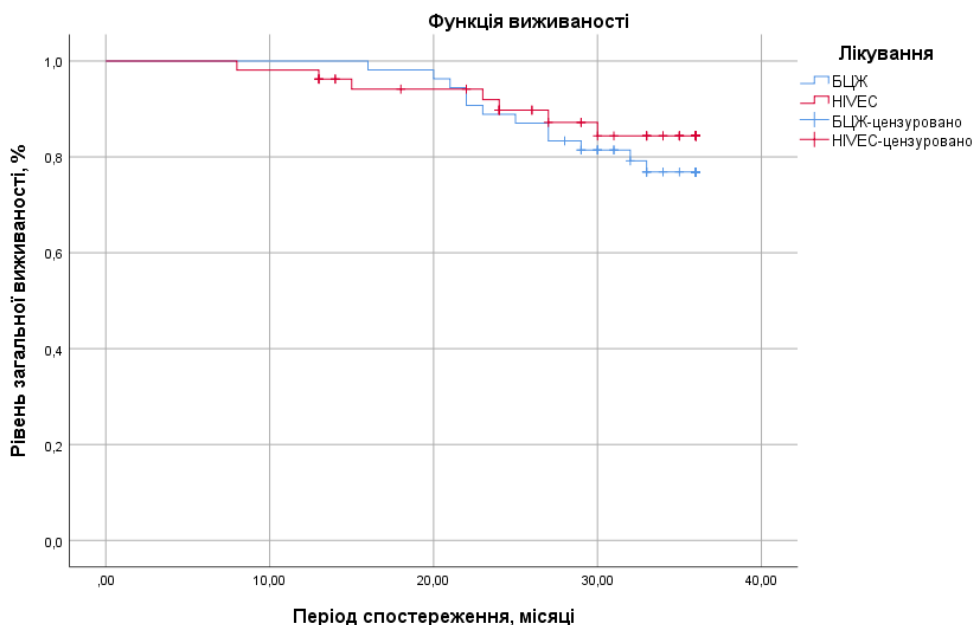


Рис. 3.3. Криві Каплана–Мейєра показників загальної виживаності хворих досліджуваних груп

Усього було зафіксовано 6 смертей через РСМ протягом 36 міс. спостереження (у групі хіміогіпертермії — 2; у групі БЦЖ-терапії — 4); 12-місячна КСВ становила 100 % для обох груп, 24-місячна КСВ — 94,5 % для пацієнтів групи

НІВЕС-терапії і 93,2 % для пацієнтів групи БЦЖ-терапії (рис. 3.4).

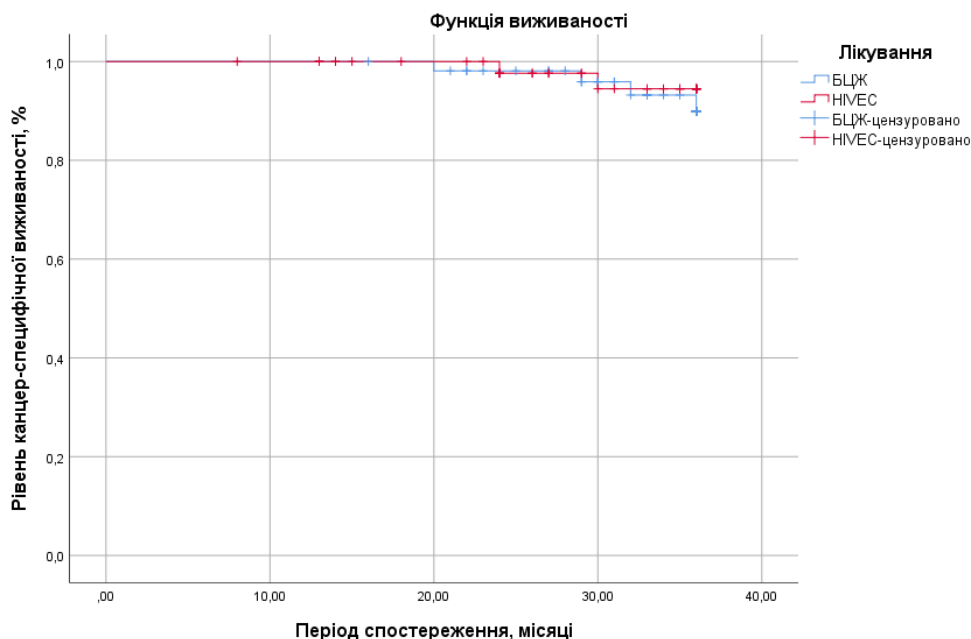


Рис. 3.4. Криві Каплана–Мейєра показників канцер-специфічної виживаності хворих досліджуваних груп

Показники КСВ під час 36 міс. спостереження також статистично не відрізнялися і становили 96,2 % у групі хіміогіпертермії та 92,6 % у групі БЦЖ-терапії (КР 0,42; 95 % ДІ: 0,12–1,10; $p=0,58$). Середній час до смерті від РСМ також статистично не відрізнявся: 35,5 міс. (95 % ДІ: 34,9–36,2) проти 35,4 міс. (95 % ДІ: 34,6–36,2) відповідно (Log Rank тест; $p=0,624$).

3.3. Оцінка імуногістохімічних характеристик лікувального патоморфозу м'язово-неінвазивного раку сечового міхура

У разі виявлення рецидиву в періоді спостереження після внутрішньоміхурової ад'ювантної терапії пацієнтам виконували повторну ТУРСМ і проводили імуногістохімічне дослідження експресії ядерного антигена — маркера клітинної проліферації Ki-67 у рецидивних пухлинах і зразках тканини пухлин, отриманих під час первинної ТУРСМ до початку ад'ювантного лікування. В усіх пацієнтів пухлини до ад'ювантного лікування були з високим проліферативним потенціалом за даними експресії Ki-67, у групі гіпертермічної

хіміоперфузії середній показник рівня цього маркера становив $66,56 \pm 8,45$ (95 % ДІ: 61,12–71,32), у групі БЦЖ-терапії — $66,34 \pm 11,22$ (95 % ДІ: 60,52–69,56); $p=0,56$). Після проведеного внутрішньоміхурового лікування в рецидивних пухлинах цей показник дорівнював $10,75 \pm 6,56$ (95 % ДІ: 6,80–15,12) та $32,40 \pm 13,95$ (95 % ДІ: 26,45–36,48) відповідно. Різниця отриманих показників рівня експресії ядерного антигена Ki-67 у рецидивних пухлинах після ад'ювантного лікування була статистично значущою ($p < 0,001$), (рис. 3.5).

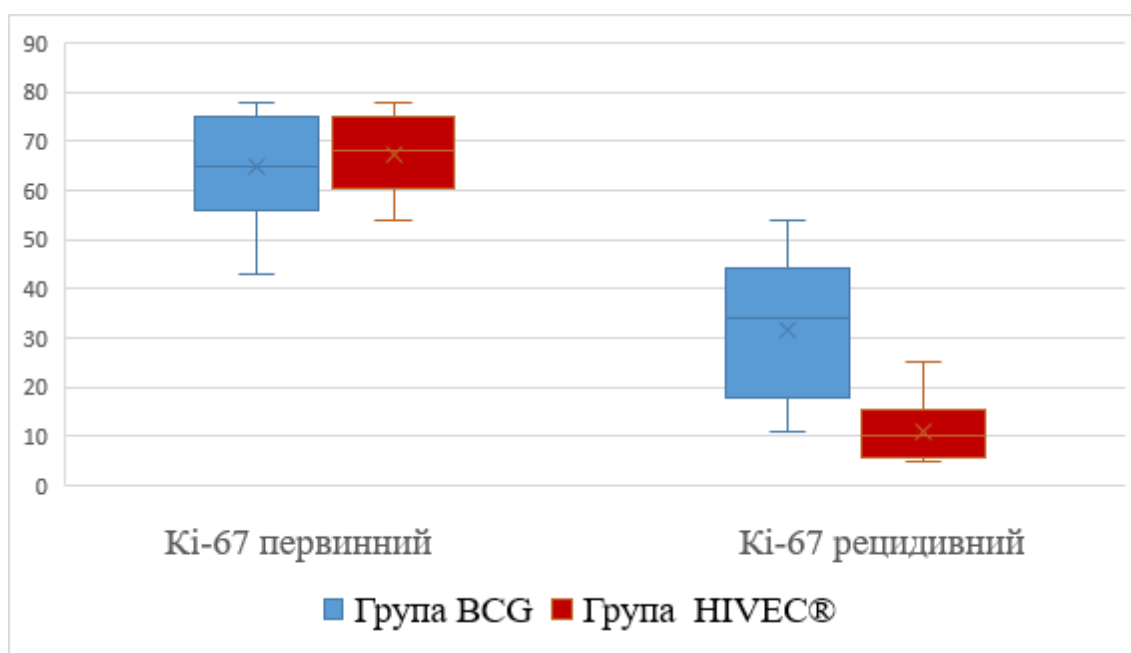


Рис. 3.5. Рівні експресії ядерного антигена Ki-67 у первинних та рецидивних пухлинах у пацієнтів досліджуваних груп

Після ад'ювантного лікування в групі NIVEC-терапії у 6 (66,6 %) пацієнтів в рецидивних пухлинах спостерігалось зниження експресія маркера Ki-67 нижче 14 %, у 2 (22,2 %) випадках рівень експресії був у діапазоні від 14 до 19 %. На рис. 3.6 приведено приклад імуногістохімічного дослідження лікувального патоморфозу у хворого П., 74 років: *a* — первинна пухлина, рівень експресії 62 %. (Збільшення $\times 200$); *б* — рецидивна пухлина у того ж пацієнта після проведеної внутрішньоміхурової ад'ювантної гіпертермічної хіміотерапії, рівень експресії 18 %. (Збільшення $\times 200$).

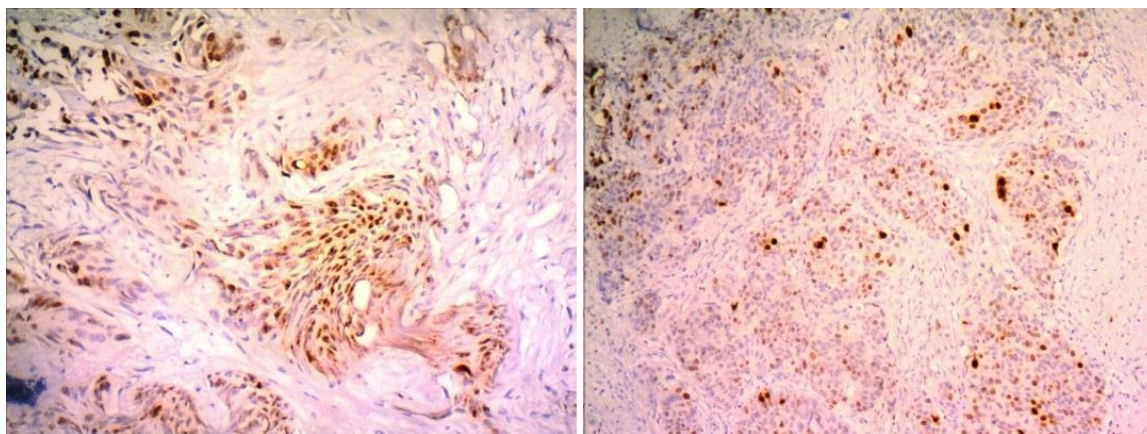
*a**б*

Рис. 3.6. Імуногістохімічне дослідження експресії антигена Ki-67 в пухлинній тканині уротеліальної карциноми сечового міхура

У групі БЦЖ-терапії після проведеного ад'ювантного лікування експресія маркера Ki-67 $\geq 20\%$ у рецидивних пухлинах спостерігалась у 16 (66,7%) пацієнтів, у 3 (14,3%) випадках експресія була в межах від 14 до 19%, у 4 (19%) — рівень експресії був менше 14%. На рис. 3.7 приведено приклад імуногістохімічного дослідження лікувального патоморфозу у хворого М., 72 років: *a* — первинна пухлина, рівень експресії 78%. (Збільшення $\times 200$); *б* — рецидивна пухлина у того ж пацієнта після проведеної внутрішньоміхурової ад'ювантною БЦЖ-терапії, рівень експресії 44%. (Збільшення $\times 200$).

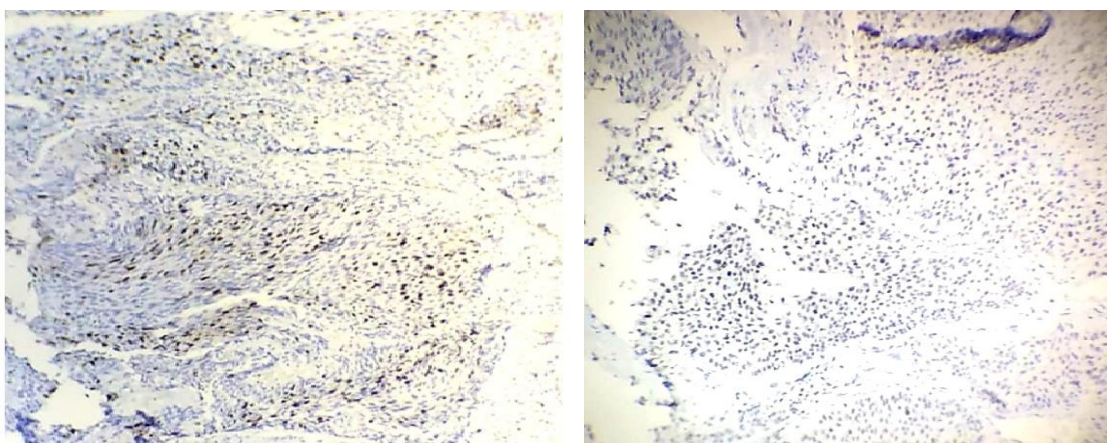
*a**б*

Рис. 3.7. Імуногістохімічне дослідження експресії антигена Ki-67 у пухлинній тканині уротеліальної карциноми сечового міхура

У табл. 3.5 представлено порівняння основних характеристик первинних та рецидивних пухлин у пацієнтів досліджуваних груп згідно з критеріями EORTC та числове значення експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 для кожного рецидивного випадку. Якщо провести порівняльний аналіз, то основні біологічні характеристики пухлини змінювалися доволі пропорційно під впливом ад'ювантної терапії в незалежності від типу внутрішньоміхурового лікування. Проте досить суттєва різниця відмічена між кількістю випадків CIS у пацієнтів з рецидивними пухлинами після ад'ювантного лікування — у групі хіміогіпертермії цей показник відносно всіх випадків рецидивів виявився нижчим ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5.

**Основні характеристики первинних і рецидивних пухлин
у пацієнтів з рецидивами після проведеної ад'ювантної БЦЖ терапії**

Випадок	ТУРСМ до лікування						ТУРСМ після лікування					
	Т (стадія пухлини)	Кількість пухлин	Діаметр пухлини	Ступінь градації	CIS	Ki-67	Т (стадія пухлини)	Кількість пухлин	Діаметр пухлини	Ступінь градації	CIS	Ki-67
	БЦЖ-терапія											
1	T1	>1	≥3	High		57	T1	>1	<3	Low		18
2	T1	>1	<3	High	+	76	T2	1	≥3	High	+	34
3	T1	>1	<3	Low		65	T1	1	<3	Low		14
4	T1	>1	<3	Low		63	T1	1	<3	Low		19
5	T1	>1	<3	High	+	74	T2	1	≥3	High	+	44
6	T1	1	<3	High		67	T2	1	<3	High		45
7	Ta	>1	≥3	High	+	73	T1	1	<3	Low	+	38
8	T1	1	≥3	High	+	54	T1	1	≥3	Low	+	33
9	T1	1	≥3	High		78	T2	1	<3	High		48
10	T1	1	<3	High		80	T2	1	<3	High		40
11	T1	>1	<3	Low		64	T1	1	<3	Low		44

Випадок	ТУРСМ до лікування						ТУРСМ після лікування					
	Т (стадія пухлини)	Кількість пухлин	Діаметр пухлини	Ступінь градації	CIS	Ki-67	Т (стадія пухлини)	Кількість пухлин	Діаметр пухлини	Ступінь градації	CIS	Ki-67
	БЦЖ-терапія											
11	T1	>1	<3	Low		64	T1	1	<3	Low		44
12	T1	1	≥3	Low		55	T1	1	<3	Low		12
13	T1	>1	<3	High	+	78	T2	>1	<3	High	+	44
14	T1	1	<3	Low	+	60	T1	1	<3	Low	+	43
15	T1	>1	≥3	High		62	T1	1	<3	High		32
16	T1	>1	≥3	Low	+	74	T1	>1	<3	Low		25
17	T1	>1	<3	High	+	54	T2	1	<3	High	+	41
18	T1	>1	<3	Low		43	T1	1	<3	Low		11
19	T1	1	<3	High	+	76	T1	1	<3	High	+	53
20	T1	1	≥3	High		64	T1	1	<3	High		18
21	T1	1	<3	Low		48	T1	1	<3	Low		11
22	T1	>1	<3	Low		64	Ta	1	<3	Low		20
23	T1	>1	<3	Low		62	T1	1	<3	Low		34
	HIVES-терапія											
1	T1	1	≥3	High	+	68	T1	1	<3	Low		10
2	T1	>1	≥3	High		62	T2	>1	<3	Low		17
3	T1	1	≥3	High	+	74	T2	1	≥3	High	+	19
4	T1	>1	≥3	High		59	T1	1	<3	Low		6
5	T1	>1	<3	Low		54	T1	>1	<3	Low		5
6	T1	>1	<3	High	+	76	T2	>1	<3	High	+	20
7	T1	>1	≥3	High	+	67	T1	1	<3	Low		7
8	T1	>1	≥3	Low	+	78	T1	1	<3	Low		10
9	T1	1	≥3	High		68	T1	1	<3	Low		5
10	T1	>1	<3	High	+	78	T2	>1	<3	Low		22
11	T1	1	≥3	High	+	72	T1	1	<3	Low	+	12
12	T1	>1	≥3	High		58	T1	1	<3	Low		8

Рівень експресії Ki-67 у рецидивних пухлинах після проведеної БЦЖ-терапії виявився достовірним фактором ризику розвитку внутрішньоміхурового

рецидиву в аналізі з використанням регресійної моделі ризиків Кокса (КР 1,06; 95 % ДІ: 1,01–1,11; $p=0,021$).

Із 7 радикальних цистектомій, проведених з приводу рецидивних пухлин у групі пацієнтів, які отримували ад'ювантну БЦЖ-терапію, 4 (17,4 %) цистектомії були виконані з приводу м'язово-інвазивного рецидиву РСМ і 3 (13 %) цистектомії з приводу рецидиву, рефрактерного до лікування, за допомогою вакцини БЦЖ. Паліативна системна хіміотерапія була проведена 2 (9 %) пацієнтам похилого віку з рецидивом у сечовому міхурі та метастазуванням у регіонарні лімфовузли. Також одному (4 %) пацієнту похилого віку з рефрактерним до БЦЖ рецидивом був проведений курс паліативної дистанційної променевої терапії. Паліативні ендоскопічні циторедуктивні та симптоматичні ТУРСМ проводилися в обох досліджуваних групах пацієнтів з пізніми нем'язово-інвазивними рецидивами РСМ, які відмовлялися від іншого лікування. У групі пацієнтів, які отримували курс ад'ювантної БЦЖ-терапії, у 4 (17,4 %) випадках пізнього рецидиву з вкрай низьким рівнем експресії Ki-67 було проведено повторний курс БЦЖ-терапії (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Методи лікування хворих з рецидивними пухлинами після основного курсу ад'ювантної терапії, абс. (%)

Лікувальна опція	Група НІВЕС-терапії, n=12	Група БЦЖ-терапії, n=23
Радикальна цистектомія	2 (17)	7 (30,4)
Внутрішньоміхурова БЦЖ	—	4 (17,4)
Системна хіміотерапія	1 (8)	2 (9)
Внутрішньоміхурова НІВЕС	7 (58)	6 (26)
Променева терапія	1 (8)	1 (4)
Паліативна ТУРСМ	1 (8)	3 (13)

У групі хіміогіпертермії радикальна цистектомія була виконана у 2 (11) пацієнтів з м'язово-інвазивними рецидивами РСМ, ще у 2 випадках пацієнти похилого віку з вираженою супутньою патологією з м'язово-інвазивними рецидивами пухлини віддали перевагу паліативній системній хіміотерапії та паліативній зовнішній променевої терапії.

У групі БЦЖ-терапії 6 пацієнтам і 7 пацієнтам у групі HIVEC-терапії (з низьким рівнем експресії маркера Ki-67) проводили курс хіміогіпертермії HIVEC як другу або повторну лінію внутрішньоміхурової терапії. Для цих хворих внутрішньоміхурова гіпертермічна хіміоперфузія була альтернативою радикальній цистектомії. Повторних рецидивів у цій підгрупі не виявлено. Спостереження триває. Також можливою резервною другою лінією органозберігаючої терапії для пацієнтів групи HIVEC-терапії при розвитку м'язово-неінвазивного рецидиву РСМ залишалася внутрішньоміхурова БЦЖ-терапія.

Таким чином, введення в клінічну практику ще однієї терапевтичної опції для внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику дало нам змогу в більшій кількості випадків провести органозберігаюче лікування у цієї категорії хворих. Також метод хіміогіпертермії був альтернативою РЦ при виникненні м'язово-неінвазивного рецидиву після первинного лікування, що допомагало якомога довше зберігати сечовий міхур, навіть після рецидиву внаслідок HIVEC-терапії, завдяки низьким показникам проліферативної активності клітин рецидивної пухлини.

Матеріали даного розділу відображені у таких публікаціях:

1. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122312 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костев, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № а 201908992 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 12.10.2020, Бюл. № 19. 4 с.

2. The impact of different adjuvant intravesical therapy methods on tumor biology in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [Electronic resource] / Kostyev F., Bondar O., Chystiakov R., Lysenko V., Stavnychy O.,

Varbanets V. *Central European Journal of Urology*. 2021. Vol. 74, № 4. P. 496–502.
Mode of access: <https://doi.org/10.5173/cej.2021.0122>

3. Використання маркера проліферативної активності Ki-67 в аналізі ефективності ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Бондар О. В., Лисенко В. В., Ставничий О. С. *XIV з'їзд онкологів та радіологів України* : матеріали з'їзду, Київ, 30 верес. — 2 жовт. 2021 р. Київ, 2021. С. 214–215.

4. Костєв Ф. І., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. Ад'ювантна хіміогіпертермія м'язово-неінвазивного раку сечового міхура високого ризику — можлива альтернатива BCG? *Конгрес асоціації урологів України* : матеріали конгресу, Київ, 17–19 черв. 2021 р. Київ, 2021. С. 21.

5. Prognostic value of the Ki-67 proliferative activity marker for the analysis of the adjuvant treatment efficacy in patients with non-muscle invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Stavnychy O., Varbanets V. *41st Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Dubai, 10–14 November, 2021. Dubai, 2021. P. 99–100.

6. Трирічний досвід застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії в пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Бондар О. В., Лисенко В. В., Варбанець В. О. *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 2. С. 64–70.
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283254>

7. Hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin C vs. BCG for patients with high-risk non-invasive bladder cancer: medium-term experience of a single center in Ukraine / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Varbanets V. *43rd Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Istanbul, 11–14 October 2023. *SIU Journal*. 2023. P. 131.

РОЗДІЛ 4

ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОГІПЕРТЕРМІЇ У ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ЄМНІСТЮ СЕЧОВОГО МІХУРА

У групі хіміогіпертермії у 16 (30,2 %) пацієнтів зі зниженою ємністю сечового міхура внаслідок неодноразових або великих за обсягом ТУРСМ, згідно з розробленою нами методикою, проводили сеанс гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії з ММС і попереднім введенням розчину ДМСО до сечового міхура. Наявність зниження ємності сечового міхура нижче 200 мл визначали на основі скарг пацієнтів на полакiурію малими порціями та підтверджували при УЗД сечового міхура. Середня ємність сечового міхура у пацієнтів підгрупи з ДМСО становила (184,0±8,6) мл. Усім пацієнтам виконували титрацію дози речовини-пенетрату для забезпечення кращої переносимості. Перша інстиляція проводилася з попереднім введенням 50 мл 5 % розчину ДМСО, у подальших інстиляціях концентрацію розчину ДМСО доводили до 10 %. Час сеансу інстиляції скорочувався залежно від можливості пацієнта витримати знаходження розчину хіміопрепарату у сечовому міхурі до виникнення сильного позиву до сечовипускання, в середньому час сеансу інстиляції у підгрупі з попереднім введенням ДМСО становив (40,4±4,8) хв (95 % ДІ: 38,1–42,8), діапазон 32–48 хв, у підгрупі без введення ДМСО він був достовірно вищим: (57,1±3,1) хв (95 % ДІ: 56,1–58,1), діапазон 51–60 хв ($p=0,013$). У підгрупі з попереднім введенням ДМСО 2 пацієнти з 4-ї групи NIVES не закінчили повний індукційний курс хіміогіпертермії (один пацієнт отримав 4 сеанси інстиляцій, 1 пацієнт — 5 сеансів).

У цій складній для проведення внутрішньоміхурових інстиляцій підгрупі характеристики пухлин у пацієнтів відповідали підгрупі надвисокого ризику згідно з рекомендаціями EAU 2019 р. щодо стратифікації пацієнтів з МНІРСМ у групи ризику (табл. 4.1).

**Характеристики пухлин у пацієнтів групи HIVEC-терапії
залежно від додавання диметилсульфоксиду, абс. (%)**

Параметр	Підгрупа з ДМСО, n=16	Підгрупа без ДМСО, n=37
Чоловіки	11 (68,8)	29 (78,4)
Жінки	5 (31,3)	8 (21,6)
Вік	72,25±11,70 (95 % ДІ: 66,44– 77,37)	62,24 ±11,70 (95 % ДІ: 58,65– 66,11)
Первинні	5 (31,3)	35 (94,6)
Рецидивні	11 (68,8)	2 (5,4)
Ta	1 (6,3)	2 (5,4)
T1	15 (94,3)	35 (94,6)
Одна	5 (31,3)	26 (70,3)
2–7	11 (68,6)	11 (29,7)
<3	8 (50,0)	15 (40,5)
≥3	8 (50,0)	22 (59,5)
Супутня CIS	5 (31,3)	5 (13,5)
G2		23 (62,2)
G3	16 (100)	14 (37,8)
Low grade		22 (59,5)
High grade	16 (100)	15 (40,5)

Аналізуючи дані табл. 4.1, потрібно відмітити, що пацієнти зі зниженою ємністю сечового міхура були в основному більш похилого віку і більшість з них до цього вже отримували лікування з приводу МНІРСМ.

4.1. Аналіз показників виживаності пацієнтів групи гіпертермічної хіміоперфузії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду

За час спостереження у підгрупі, яка отримувала гіпертермічну хіміоперфузію з ДМСО, було зареєстровано 6 випадків рецидивів і 3 випадки прогресування захворювання (відповідно з 12-и та 4-х у загальній групі НІВЕС-терапії). Хоча частота рецидивів була достовірно вищою в підгрупі з ДМСО ($p < 0,05$; критерій χ^2), показники БРВ за 36 міс. періоду спостереження пацієнтів, які отримували додатково ДМСО внутрішньоміхурово, достовірно не відрізнялись від інших у пацієнтів групи НІВЕС-терапії за час спостереження після закінчення курсу індукційної терапії: 83,8 і 62,5 % відповідно (КР 0,12; 95 % ДІ: 0,13–1,28; $p = 0,41$). Середній час до рецидиву був також співставним серед пацієнтів досліджуваних підгруп: 32,8 міс. (95 % ДІ: 29,9–35,6) і 28,6 міс. (95 % ДІ: 23,9–33,2) відповідно (Log Rank тест; $p = 0,107$), (рис. 4.1).

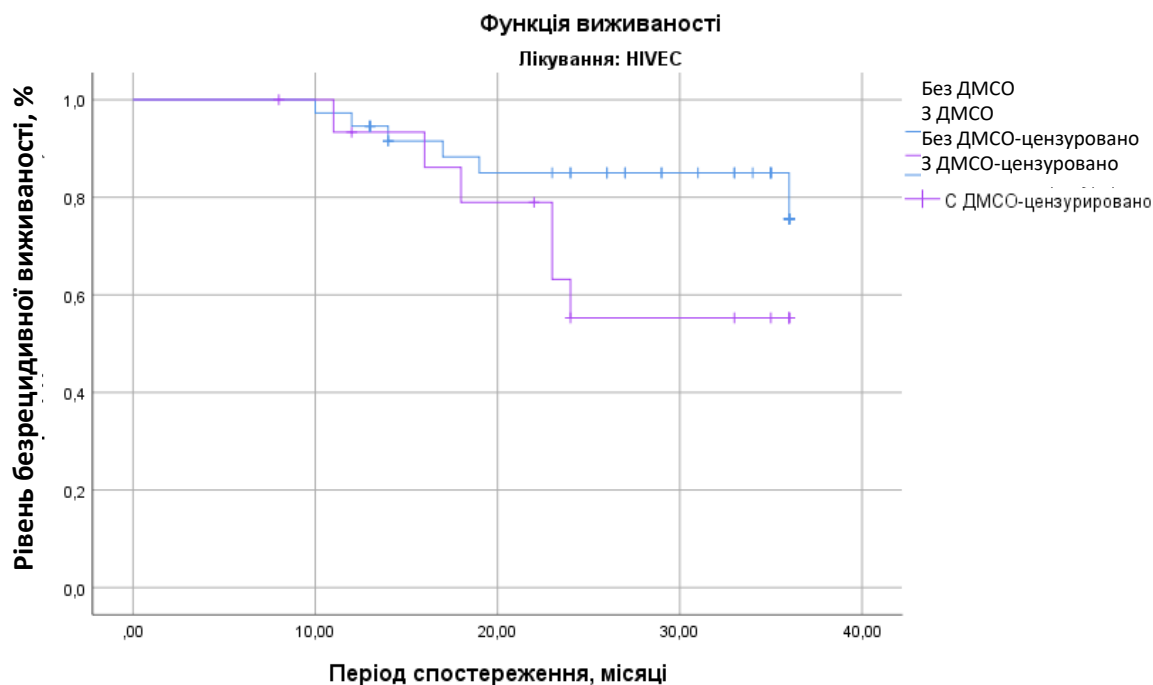


Рис. 4.1. Криві Каплана–Мейєра показників безрецидивної виживаності пацієнтів групи НІВЕС-терапії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду

Показники БПВ пацієнтів, які отримували інстиляції ДМСО перед початком хіміогіпертермії, також достовірно не відрізнялись від даних інших пацієнтів групи NIVЕС-терапії за час спостереження після закінчення курсу індукційної терапії: 80,0 і 95,3 % відповідно (КР 0,15; 95 % ДІ: 0,02–1,427; $p=0,1$). Середній час до прогресії також був співставним серед пацієнтів досліджуваних підгруп: 33,0 міс. (95 % ДІ: 29,8–36,2) та 35,6 міс. (95 % ДІ: 34,7–36,4) відповідно (Log Rank тест; $p=0,107$), (рис. 4.2).

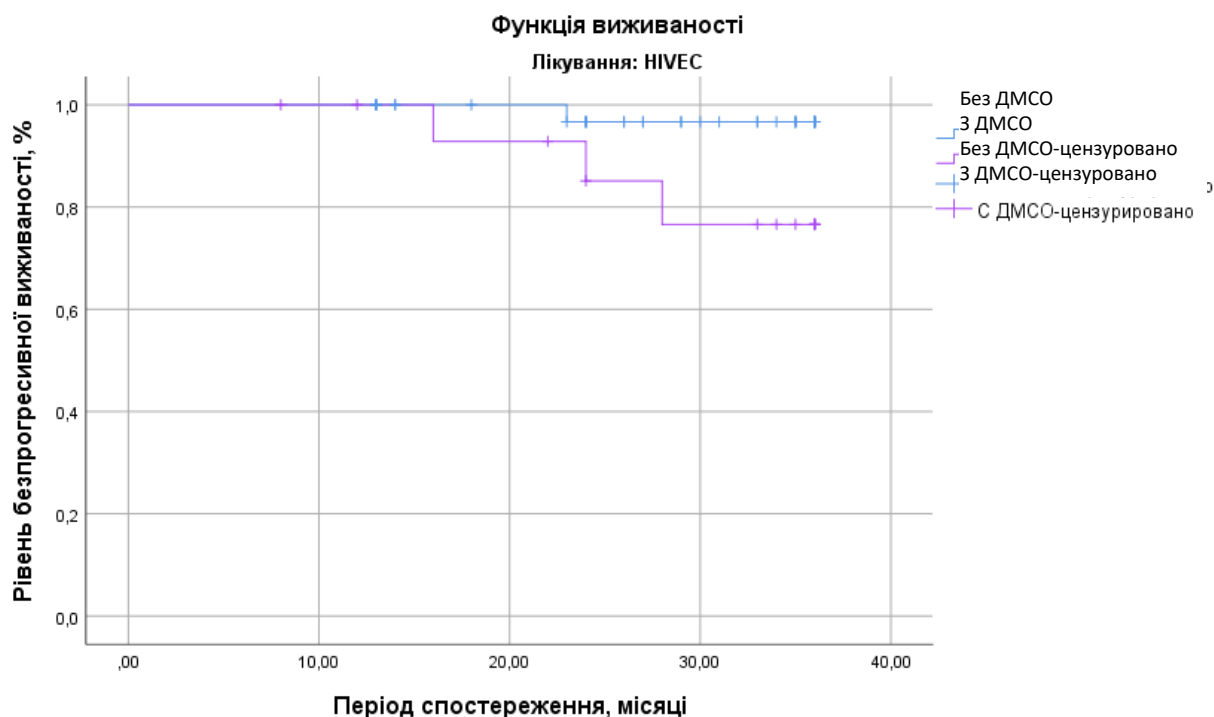


Рис. 4.2. Криві Каплана–Мейєра показників безпрогресивної виживаності пацієнтів групи NIVЕС-терапії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду

У підгрупі NIVЕС-терапії з додаванням ДМСО померли 3 пацієнти, в підгрупі без попереднього введення ДМСО було зафіксовано 4 летальних випадки за період спостереження. Загальна виживаність під час спостереження статистично не відрізнялася і становила 81,3 % у підгрупі хіміоперфузії з ДМСО та 89,2 % у підгрупі монохіміогіпертермії (КР 0,63; 95 % ДІ: 0,14–2,84; $p=0,55$). Середній час до смерті також статистично не відрізнявся: 32,5 міс. (95 % ДІ: 28,5–36,5) і 34,2 міс. (95 % ДІ: 32,5–35,9) відповідно (Log Rank тест; $p=0,548$), (рис. 4.3).

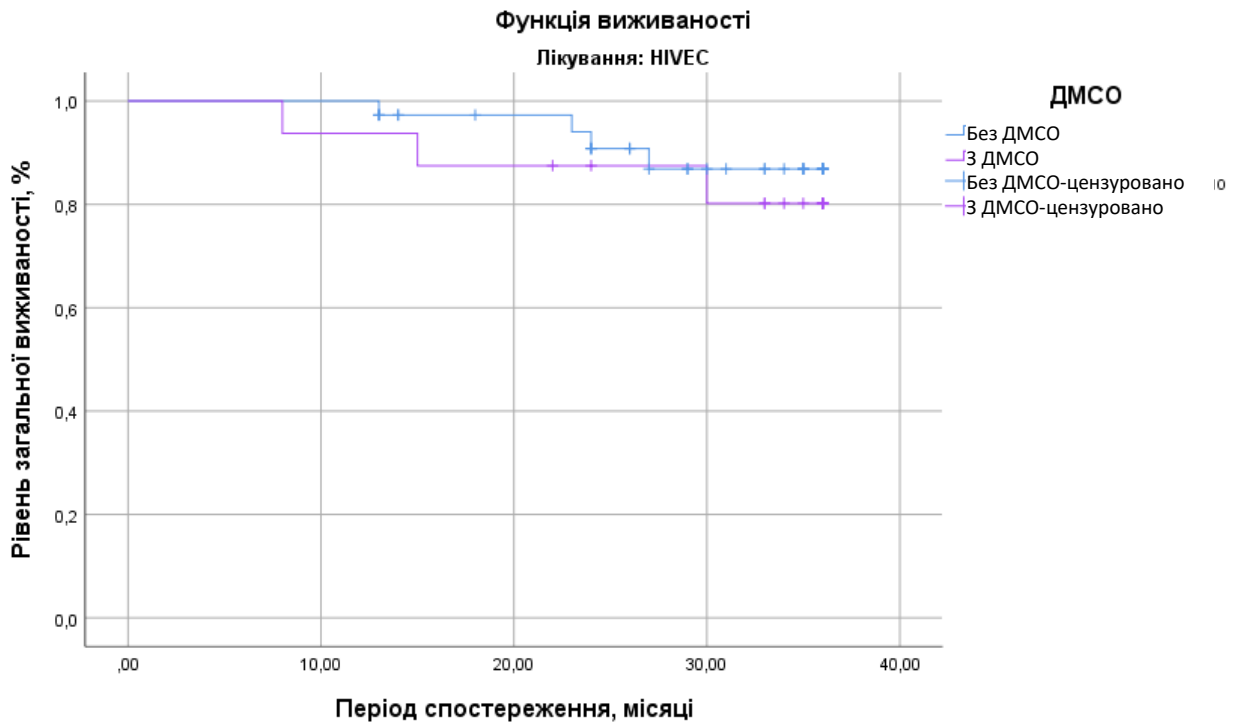


Рис. 4.3. Криві Каплана–Мейєра показників загальної виживаності пацієнтів групи NIVЕС-терапії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду

Усього було зафіксовано по 1 смерті через РСМ протягом 36 міс. спостереження у кожній з підгруп. Показники КСВ під час 36 міс. спостереження статистично не відрізнялися і становили 93,8 % у підгрупі NIVЕС-терапії з ДМСО та 97,3 % у підгрупі монокіміотерапії (КР 0,53; 95 % ДІ: 0,03–8,59; $p=0,66$). Середній час до смерті від РСМ також статистично не відрізнявся: 35,5 міс. (95 % ДІ: 34,6–36,4) і 35,6 міс. (95 % ДІ: 34,8–36,4) відповідно (Log Rank тест; $p=0,651$), (рис. 4.4).

Отримані дані свідчать про те, що додавання речовини-пенетрату до схеми лікувальної інстиляції у пацієнтів з обмеженими можливостями витримати повний сеанс хіміоперфузії, дає змогу отримати онкологічні результати, подібні до результатів групи повноцінного лікування. Усі пацієнти в підгрупі NIVЕС-терапії з попереднім введенням ДМСО були надвисокого ризику рецидивування та прогресії, на відміну від підгрупи монокіміотерапії, де лише 11 (29,7 %) з 37

пацієнтів були зараховані до підгрупи надвисокого ризику. Цей фактор також пояснює досить високі абсолютні показники випадків рецидивів і прогресій у підгрупі з ДМСО.

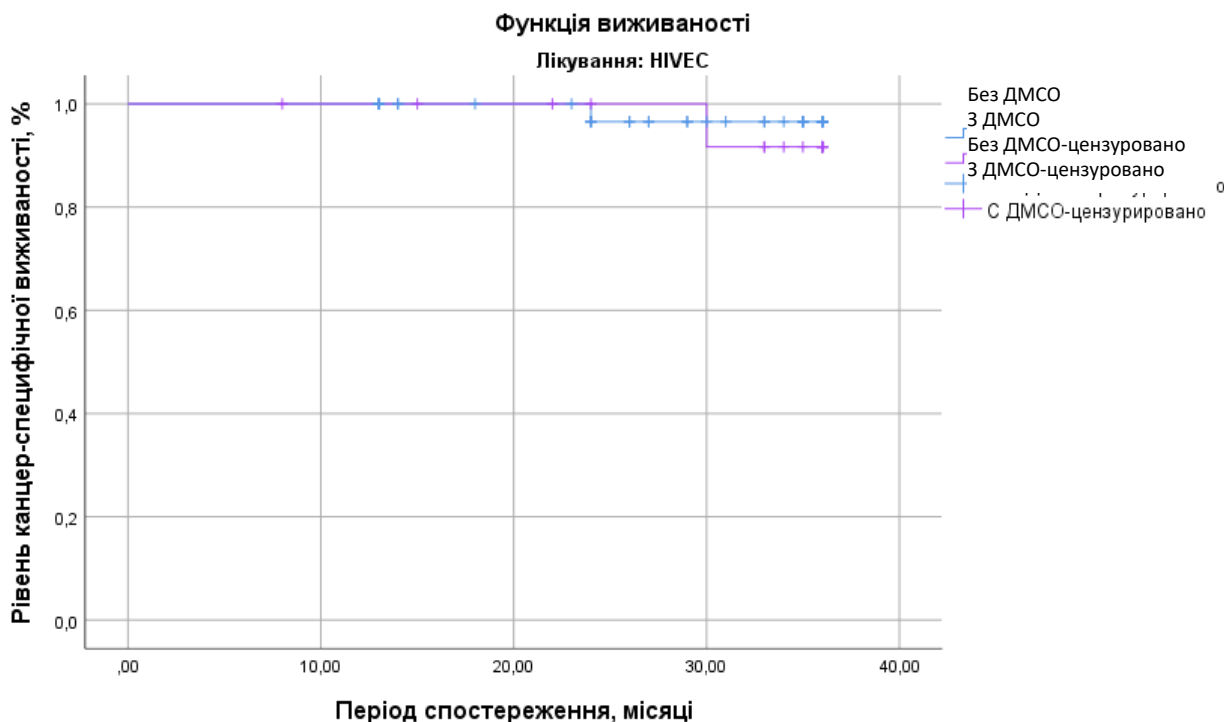


Рис. 4.4. Криві Каплана–Мейєра показників канцер-специфічної виживаності пацієнтів групи NIVES-терапії залежно від додавання до схеми лікування диметилсульфоксиду

Завдяки проведенню модернізованого за рахунок попереднього введення ДМСО курсу внутрішньоміхурової хіміогіпертермії, біологія рецидивних пухлин виявилася досить сприятливою (низький рівень експресії маркера Ki-67; відсутність CIS; Low Grade стадія диференціації). Це сприяло у трьох випадках проведенню повторних курсів гіпертермічної хіміоперфузії, а у двох випадках м'язово-інвазивних рецидивів, враховуючи відсутність ознак лімфаденопатії та метастазів, наявність місцевих симптомів, пов'язаних з низькою ємністю сечового міхура, була виконана радикальна рятувальна цистектомія.

4.2. Порівняльна оцінка профілю безпеки досліджуваних методів ад'ювантного внутрішньоміхурового лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура

4.2.1. Оцінка якості життя пацієнтів досліджуваних груп. Дослідження якості життя хворих проводили за допомогою анкетувань QLQ-30 з модулем NMIBC24 і FACT-BL. Отримані показники аналізували за допомогою стандартних методів статистичної обробки даних з використанням програмного забезпечення SPSS v. 28 із встановленими пакетами обробки анкетувань QLQ і FACT-BL. Пацієнти заповнювали опитувальники перед початком лікування, а також перед початком кожної внутрішньоміхурової інстиляції. Враховуючи, що кількість циклів і проміжок часу між ними в групах були різними, за весь курс лікування для кожного пацієнта відбиралася мода балів із відповідей на питання з анкет. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням U-критерію Манна–Уїтні й тесту Вілкоксона, порівнюючи медіанні показники балів для пацієнтів із досліджуваних груп.

4.2.1.1. Результати анкетування хворих за допомогою опитувальника EORTC QLQ-30. Згідно з проведеним анкетуванням EORTC QLQ-30, кращий рівень якості життя пацієнтів з МНІРСМ високого ризику був при проведенні ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії Мітоміцином-С, особливо за фізичним станом, рівнем соціальної адаптації пацієнтів (рольова функція), показниками інтоксикації — симптомів втоми, нудоти/блювання, больового синдрому, втрати апетиту, діареї, а також щодо грошових витрат (табл. 4.2).

**Оцінка якості життя хворих на рак сечового міхура під впливом
ад'ювантного лікування за допомогою опитувальника QLQ-30
м'язово-неінвазивного раку сечового міхура**

Показник	Група НІВЕС-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p- value
	Мода Медіана шкал, бали		
Шкала анкетування*			
Фізична функція (ФФ)	83 83 (95 % ДІ: 83–83)	83 67 (95 % ДІ: 67–83)	0,000
Рольова функція (РФ)	83 83 (95 % ДІ: 83–92)	83 67 (95 % ДІ: 50–83)	0,000
Когнітивна функція (КФ)	100 83 (95 % ДІ: 83–100)	100 83 (95 % ДІ: 67–100)	0,616
Емоційна функція (ЕФ)	92 92 (95 % ДІ: 83–92)	92 83 (95 % ДІ: 75–92)	0,993
Соціальна функція (СФ)	80 80 (95 % ДІ: 80–83)	87 80 (95 % ДІ: 73–87)	0,926
Шкали симптоматики**			
Втома	33 33 (95 % ДІ: 33–33)	44 44 (95 % ДІ: 44–44)	0,000
Нудота/блювання	0 0 (95 % ДІ: 0–0)	17 17 (95 % ДІ: 17–33)	0,002
Біль	0 0 (95 % ДІ: 0–17)	17 33 (95 % ДІ: 17–33)	0,003
Диспное	0 0 (95 % ДІ: 0–33)	0 0 (95 % ДІ: 0–33)	0,483
Безсоння	0 0 (95 % ДІ: 0–0)	0 0 (95 % ДІ: 0–0)	0,443

Показник	Група NIVЕС-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p- value
	Мода Медіана шкал, бали		
Втрата апетиту	0 0 (95 % ДІ: 0–33)	33 33 (95 % ДІ: 33–33)	0,007
Запор	0 0 (95 % ДІ: 0–33)	0 0 (95 % ДІ: 0–0)	0,279
Діарея	0 0 (95 % ДІ: 0–0)	33 33 (95 % ДІ: 33–33)	0,000
Фінанси	33 33 (95 % ДІ: 33–33)	67 67 (95 % ДІ: 67–67)	0,026
Загальна якість життя	83 67 (95 % ДІ: 50–83)	67 67 (95 % ДІ: 50–67)	0,043

Примітки:

1. * — Високі бали за основними шкалами відображають більш високі показники якості життя.
2. ** — Високі бали за шкалами симптоматики відображають більш низькі показники.

При порівнянні медіанних показників фізичної та рольової шкали дані пацієнтів із групи БЦЖ-терапії виявилися гіршими, ніж у пацієнтів із групи NIVЕС-терапії. При детальному аналізі параметрів у обох групах були пацієнти з дуже низькими балами за шкалою фізичної функції, а при вивченні бази даних саме ці пацієнти не пройшли увесь курс терапії або робили тривалу перерву в лікуванні. При аналізі відповідей шкали рольової функції, незважаючи на однакові моди балів, медіани відповідей статистично розрізняються. Це є доказом того, що більшість пацієнтів краще перенесли саме внутрішньоміхурову хіміоперфузію (рис. 4.5, 4.6).

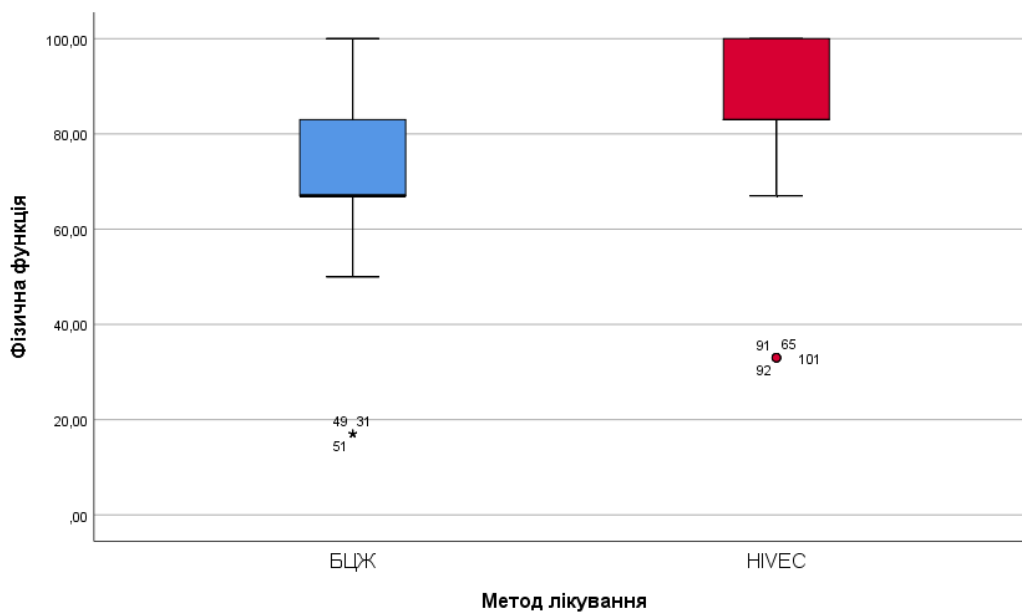


Рис. 4.5. Результати оцінки фізичної функції

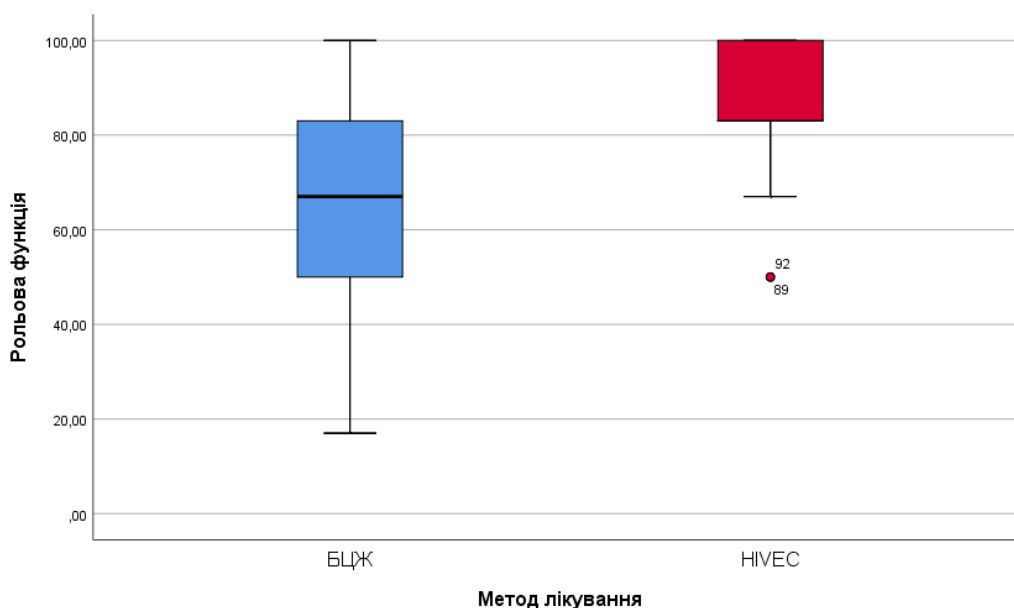


Рис. 4.6. Результати оцінки рольової функції

За емоційною шкалою медіани спостереження однакові в обох групах, але детальна оцінка всіх відхилень показала, що у групі NIVEC-терапії були пацієнти з менш вираженими відхиленнями в емоційній сфері. Така ж сама ситуація з показниками соціальної функції в досліджуваних групах — медіани спостереження виявились однаковими в обох групах, але пацієнти, які отримували внутрішньоміхурову хіміотерапію, були краще соціалізовані

під час курсу терапії і більш вільно почували себе в суспільстві.

При оцінці загальної шкали «Якість життя» медіанні показники виявилися однаковими в групах дослідження, але дана шкала не є інтегральною, тому при інтерпретації даних необхідно оцінювати додаткові параметри цієї шкали, а також враховувати показники, отримані за всіма шкалами анкетування (рис. 4.7).

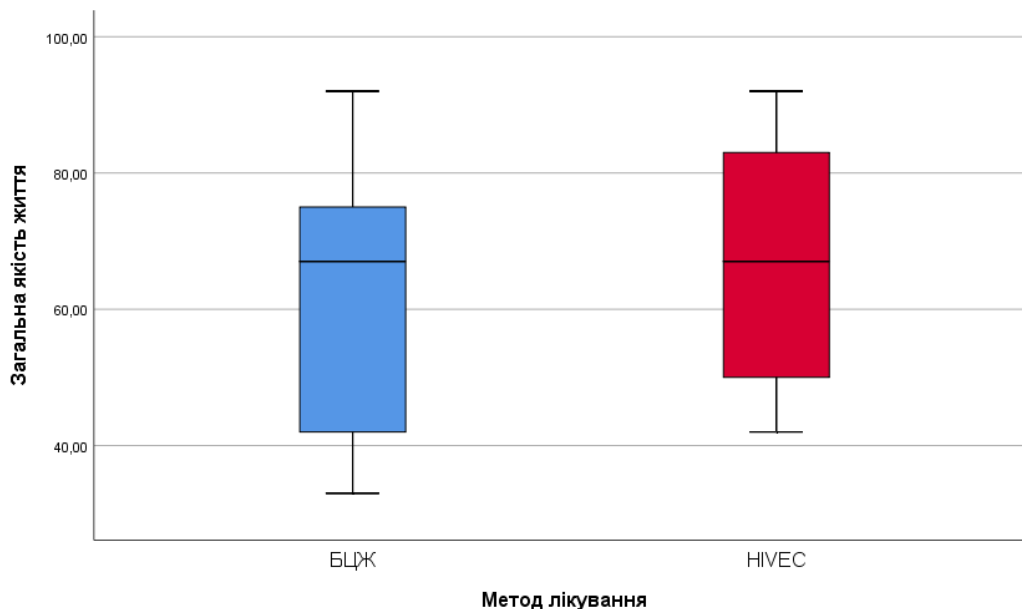


Рис. 4.7. Результати оцінки загальної якості життя

За симптоматичною шкалою «Втома», «Нудота», «Біль» і «Втрата апетиту» розкид показників у гіршу сторону спостерігається більше серед пацієнтів групи 1, що свідчить про більш виражені симптоми інтоксикації у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову БЦЖ-терапію. Такі результати пояснюються тим, що хоча обидва види лікування є методами локального впливу, проте механізм дії вакцини БЦЖ полягає у розвитку вираженого запалення, яке, як будь-який вид запалення, має багато системних ефектів. Звичайно, якщо порівнювати системну хіміотерапію та лікування вакциною БЦЖ, то інтоксикаційних симптомів буде набагато більше у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, але в нашому випадку локальна хіміогіпертермія майже не продемонструвала системних побічних ефектів (рис. 4.8).

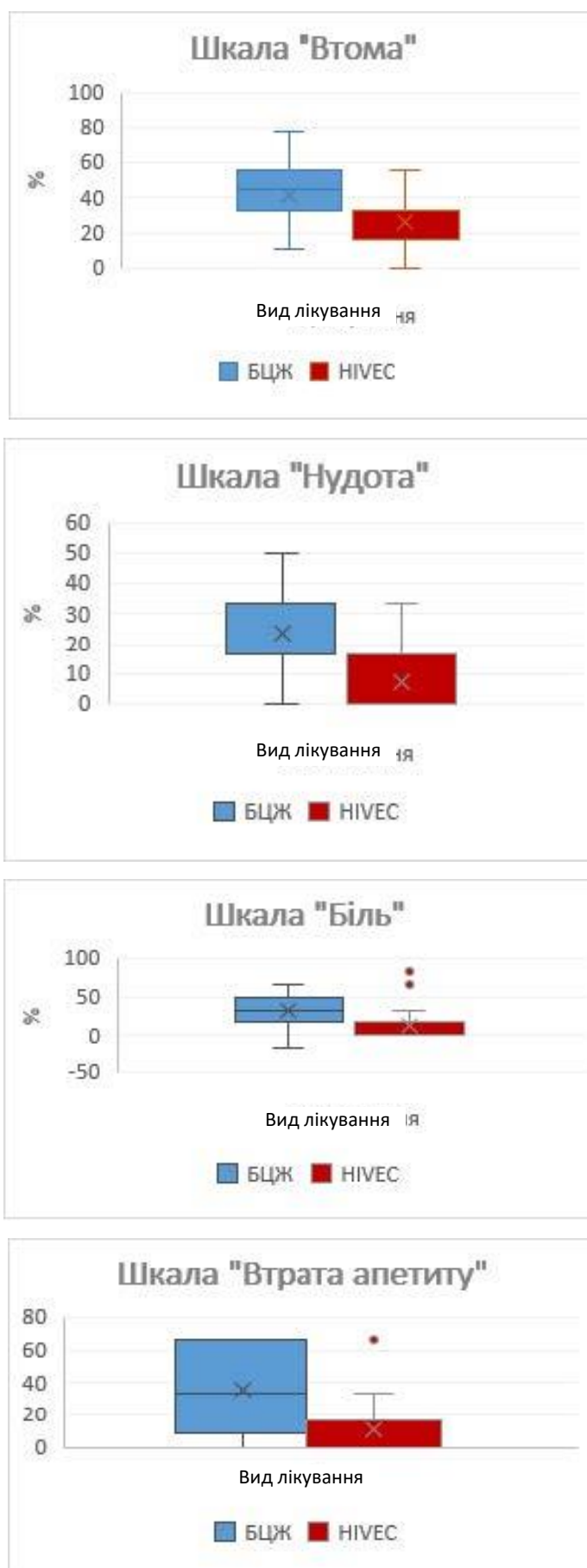


Рис. 4.8. Результати анкетування за додатковими шкалами QLQ-30

За пізнавальною шкалою (питання стосувалися зацікавленості в книгах, перегляді телевізійних програм), а також за симптомами задишки, порушення сну, запору не виявлено статистично значущих відмінностей серед пацієнтів обох груп.

4.2.1.2. Результати анкетування пацієнтів за допомогою опитувальника FACT-BL. За сукупними даними аналізу стану пацієнтів із застосуванням анкети FACT-BL було підтверджено кращий рівень якості життя у пацієнтів, які отримували в ад'ювантному режимі внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію (рис. 4.9).

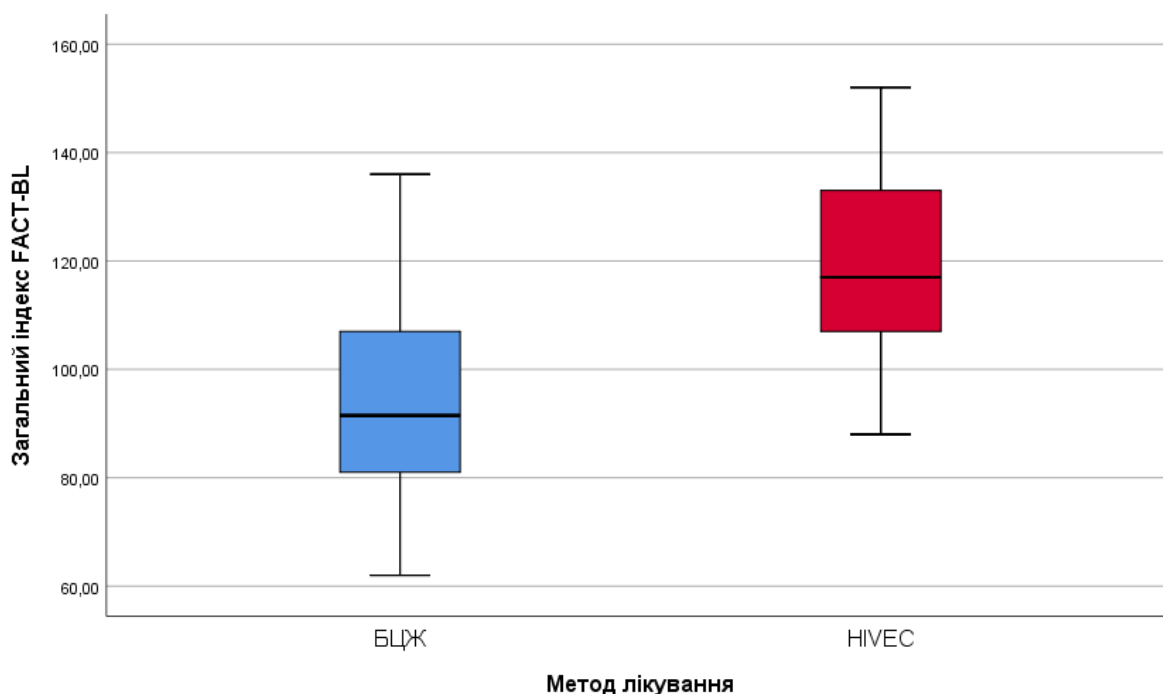


Рис. 4.9. Загальний індекс анкети FACT-BL

При порівнянні медіанних показників основних шкал цієї анкети не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами лише за шкалами емоційного добробуту та функціонального стану. Також при аналізі додаткових шкал анкети FACT-BL визначено, що медіани показників функціонування шлунково-кишкового тракту (за симптомами діареї, зниження маси тіла) в обох групах однакові, але при детальній оцінці балів максимальні відхилення в бік гірших показників виявлено серед пацієнтів групи БЦЖ-терапії (табл. 4.3).

Оцінка якості життя хворих на рак сечового міхура під впливом ад'ювантного лікування за допомогою опитувальника FACT-BL

Показник	Група HIVEC-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p-value
	Мода Медіана шкал, бали		
Шкала анкетування			
Фізичний стан (ФС)	27 25 (95 % ДІ: 25–27)	22 20,5 (95 % ДІ: 20–22)	0,000
Соціальний стан (СС)	28 23 (95 % ДІ: 21–25)	24 19 (95 % ДІ: 17–21)	0,014
Емоційний стан (ЕС)	19 19 (95 % ДІ: 19–21)	18 18,5 (95 % ДІ: 18–21)	0,712
Функціональний стан (ФС)	16 17 (95 % ДІ: 17–18)	14 15 (95 % ДІ: 14–16)	0,566
Додаткові шкали			
Сечовипускання	9 9 (95 % ДІ: 8–10)	6 6 (95 % ДІ: 5–6)	0,005
Зниження маси тіла	6 6 (95 % ДІ: 5–7)	5 5 (95 % ДІ: 4–6)	0,456
Рак сечового міхура	43 36 (95 % ДІ: 30–37)	36 29 (95 % ДІ: 24–30)	0,014
Загальний індекс FACT-BL	114 117 (95 % ДІ: 114–128)	88 91 (95 % ДІ: 88–102)	0,001

При порівнянні медіанних показників шкал фізичного та соціального стану дані пацієнтів із групи HIVEC-терапії виявилися статистично кращими, ніж у пацієнтів із групи БЦЖ-терапії. Ці дані корелюють з показниками анкети EORTC QLQ-30 — у базі даних опитувальника FACT-BL також були пацієнти з дуже

низькими балами за шкалою «Фізичний стан», які мали труднощі з переносимістю внутрішньоміхурової терапії (рис. 4.10, 4.11).

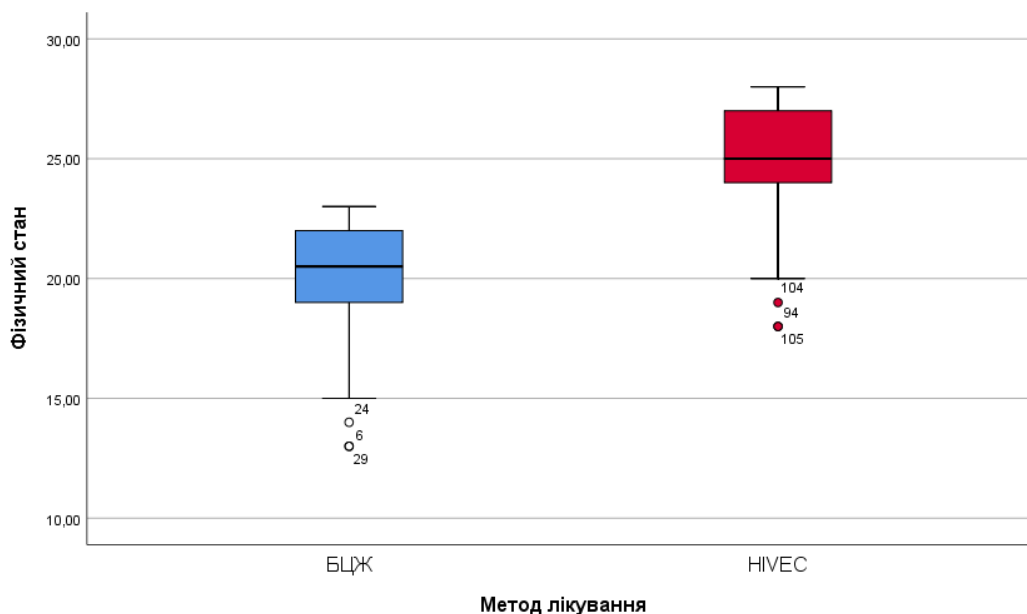


Рис. 4.10. Шкала «Фізичний стан»

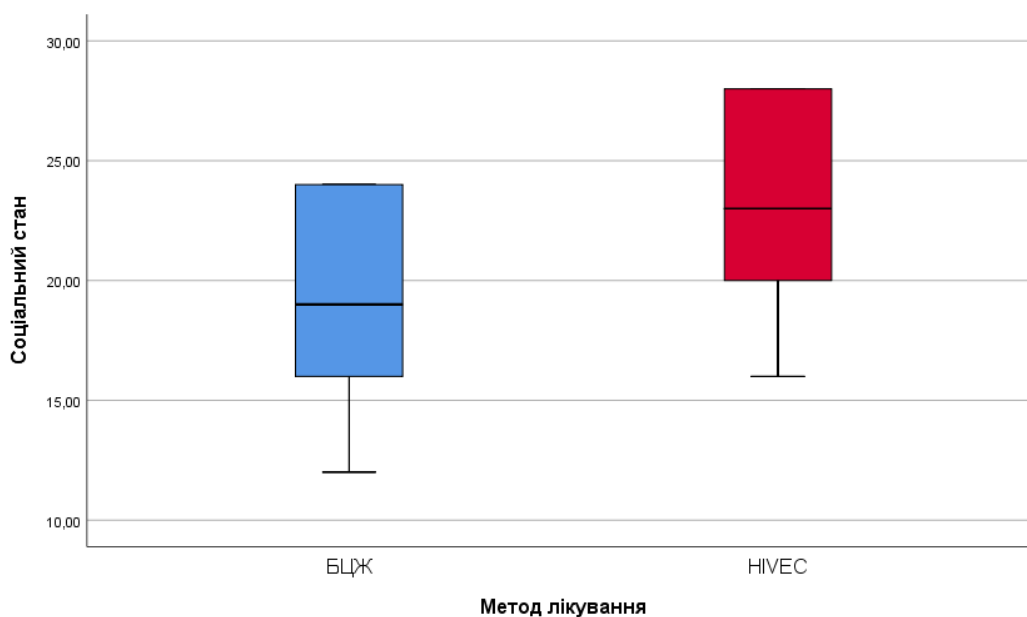


Рис. 4.11. Шкала «Соціальний стан»

Оцінка якості життя пацієнтів саме за специфічними додатковими шкалами анкети FACT-BL, які безпосередньо стосуються хворих на РСМ, показала достовірну перевагу методу внутрішньоміхурової хіміогіпертермії над БЦЖ-

терапією щодо збереження у пацієнтів нормальної якості сечовипускання під час індукційного курсу лікування, що позитивно позначається на можливості перенести весь курс терапії (рис. 4.12).

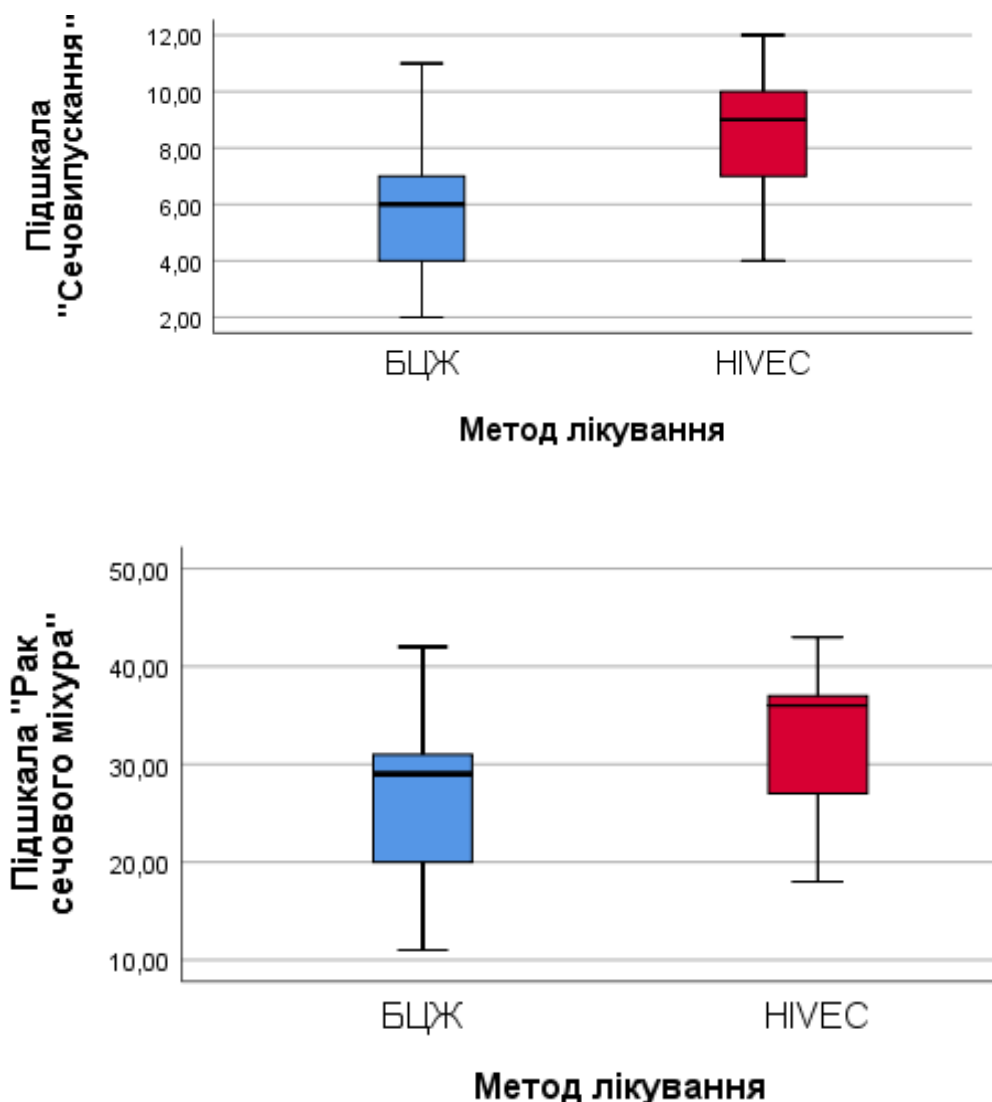


Рис. 4.12. Додаткові шкали анкети FACT-BL

Аналізуючи усі показники разом, можна зробити висновок, що у пацієнтів, які отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію, відзначався більш високий рівень якості життя в порівнянні з даними пацієнтів групи БЦЖ-терапії, що пов'язано з великою кількістю побічних ефектів і, відповідно, з більш високим рівнем токсичності БЦЖ-терапії.

4.2.2. Оцінка небажаних явищ та ускладнень лікування у пацієнтів досліджуваних груп. Усім пацієнтам перед початком ад'ювантного лікування, перед кожною внутрішньоміхуровою інстиляцією, після закінчення лікування, а також при візитах спостереження аналізували рівень лейкоцитурії та еритроцитурії за допомогою загального аналізу сечі.

Незначний рівень (до 40 елементів у полі зору) безсимптомного підвищення лейкоцитів та еритроцитів у сечі до розрахунку не брали, враховуючи проведене трансуретральне оперативне втручання до початку внутрішньоміхурового лікування. Помірний рівень підвищення формених елементів крові у сечі (50–100 у полі зору) розцінювали як неінфекційний цистит I ступеня у разі підвищення рівня лейкоцитурії та як гематурію I ступеня при підвищенні рівня еритроцитурії. При підвищенні рівня формених елементів крові у сечі понад 100 у полі зору проводили кореляцію з іншими симптомами та присвоювали ступінь небажаних явищ згідно зі СТСАЕ.

Внутрішньоміхурову ад'ювантну терапію не починали, поки рівень лейкоцитурії та еритроцитурії не ставав нижче 40 елементів у полі зору. Для цього пацієнти приймали уроантисептики й антибактеріальну терапію згідно з результатами бактеріального посіву сечі з антибіотикограмою. При розвитку небажаних явищ під час циклу лікування всі пацієнти отримували відповідне антибактеріальне й уроантисептичне лікування, а також симптоматичну терапію за показаннями. В основному антибактеріальна терапія проводилася короткими курсами по 7–10 днів препаратами фторхінолонової групи, уроантисептичну терапію проводили більш тривалими курсами від 14-го до 21-го дня препаратами нітрофуранової групи, симптоматична терапія найчастіше включала прийом блокаторів $\alpha 1$ -адренорецепторів, антагоністів холінергічних рецепторів, а також нестероїдних протизапальних засобів.

Усього в групах спостереження під час індукційного курсу лікування було зафіксовано 268 небажаних явищ (НЯ). Серед них 236 НЯ, асоційованих з проведенням внутрішньоміхурової терапії, і саме за цими небажаними явищами був проведений порівняльний аналіз між групами.

У 24 (45 %) пацієнтів з групи НІВЕС-терапії було зареєстровано 78 НЯ (середня кількість $3,25 \pm 0,80$). У 12 пацієнтів зареєстровано по 2 НЯ, у 6 пацієнтів — по 3, у 4 — по 3. У більшості пацієнтів — 19 (79 %), НЯ були I та II ступеня, серед них найпоширенішими дизурія — 20 (7,5 %), спазми сечового міхура — 21 (8 %), біль у сечовивідних шляхах — 13 (5 %).

При аналізі впливу ДМСО на переносимість НІВЕС-терапії можна відмітити, що кількість та частота розвитку основних НЯ I–II ступеня в підгрупі пацієнтів з попередніми інстиляціями ДМСО співставна кількості НЯ у підгрупі монохіміогіпертермії. У 9 (56 %) пацієнтів з підгрупи ДМСО було зафіксовано 31 НЯ (середня кількість $3,4 \pm 0,6$), у підгрупі монохіміотерапії у 15 (40 %) пацієнтів було зареєстровано 47 НЯ (середня кількість $3,1 \pm 0,5$). Найпоширенішими НЯ у підгрупі з ДМСО були: дизурія 9 (29 %), біль у сечовивідних шляхах 8 (26 %), спазми сечового міхура 7 (23 %), у підгрупі монохіміотерапії — спазми сечового міхура 14 (30 %), дизурія 11 (23 %), гематурія 7 (15 %), неінфекційний цистит 6 (13 %). Також у двох пацієнтів підгрупи монохіміотерапії було по два випадки специфічної алергічної реакції на введення ММС у вигляді вугрового висипу, який було купіровано за допомогою протиалергійних препаратів.

З поміж 6 тяжких випадків НЯ III–IV ступеня, зареєстрованих у загальній групі НІВЕС-терапії, у пацієнтів з попереднім введенням ДМСО було зафіксовано 2 випадки болю у сечовивідних шляхах III ступеня тяжкості. У групі монохіміотерапії було виявлено по 1 випадку таких НЯ III ступеня: сечоміхурові спазми, гематурія, неінфекційний цистит, біль у сечовивідних шляхах (табл. 4.5).

Отримані результати, ймовірно, були досягнуті завдяки протизапальним і антигістамінним властивостям ДМСО, які забезпечують ліпшу переносимість хіміогіпертермії у разі ускладненого проведення внутрішньоміхурових інстиляцій. Використання модифікованої схеми НІВЕС з ММС дало змогу отримати повний індукційний курс лікування тим хворим, які мали відносні

протипоказання до внутрішньоміхурової терапії, та збільшити час експозиції ММС у сечовому міхурі під час сеансу хіміоперфузії.

Було зареєстровано 164 НЯ, асоційованих з внутрішньоміхуровим лікуванням, у 28 (51 %) пацієнтів з групи БЦЖ-терапії (середня кількість $5,9 \pm 1,2$). У 2 пацієнтів зареєстровано по 2 НЯ, у 14 — по 3, у 8 — по 3, у 4 — по 4, у 2 — по 5. У більшості пацієнтів — 18 (33 %) осіб, НЯ були I та II ступеня, серед яких найпоширеніші: дизурія — 27 (10 %), спазми сечового міхура — 37 (14 %), гарячка — 25 (9 %), неінфекційний цистит — 29 (11 %).

У 4 пацієнтів були прояви специфічних небажаних явищ, пов'язаних саме з проведенням внутрішньоміхурової терапії: під час індукційного курсу зафіксовано два випадки БЦЖ-орхоепідидиміту, один випадок симптоматичного гранулематозного простатиту та один випадок БЦЖ-сепсису. Виникнення цих НЯ призвело до припинення індукційного курсу терапії та призначення амбулаторного і, за необхідності, стаціонарного лікування за показаннями. Також виникнення таких специфічних явищ було протипоказанням до введення БЦЖ у майбутньому, тому пацієнти не змогли отримати підтримувальний курс БЦЖ-терапії.

При порівнянні частоти НЯ I–II ступеня було виявлено достовірно більшу кількість випадків гарячки, сечоміхурових спазмів, неінфекційного циститу в групі БЦЖ-терапії (критерій χ^2), (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Характеристика небажаних явищ I і II ступенів
при ад'ювантному лікуванні хворих на рак сечового міхура, абс. (%)**

Небажане явище	Група HIVEC-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p-value
Ступінь I			
Гарячка	2 (0,6)	17 (6)	<0,001

Небажане явище	Група НІВЕС-терапії, n=53	Група БЦЖ-терапії, n=54	p-value
Ступінь I			
Сечоміхурові спазми	11 (4)	25 (8)	0,005
Гематурія	6 (2)	8 (3)	0,592
Дизурія	20 (6)	27 (9)	0,201
Неінфекційний цистит	5 (2)	18 (6)	0,003
Усього	44 (14,6)	95 (32)	
Ступінь II			
Гарячка	1 (0,3)	8 (3)	0,016
Сечоміхурові спазми	9 (3)	11 (4)	0,653
Гематурія	3 (1)	3 (1)	-
Біль у сечовивідних шляхах*	10 (3)	12 (4)	0,668
Неінфекційний цистит	3 (1)	11 (4)	0,024
Усього	26 (8,3)	45 (16)	

Примітка. * Згідно з класифікацією СТСАЕ, дизурія II–IV ступеня трактується як біль у сечовивідних шляхах.

Кількість НЯ III ступеня, таких як гарячка та інфекція сечовивідних шляхів, була значно більшою у групі БЦЖ-терапії, також у цій групі було по одному випадку цих же небажаних явищ IV ступеня (табл. 4.5).

Характеристика небажаних явищ III і IV ступенів при ад'ювантному лікуванні хворих на рак сечового міхура, абс. (%)

Небажане явище	Група HIVEC-терапії, n=53		Група БЦЖ-терапії, n=54	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Гарячка	0	0	5	1
Сечоміхурові спазми	1	0	4	0
Гематурія	1	0	1	0
Біль у сечовивідних шляхах*	3	0	4	0
Неінфекційний цистит	1	0	4	1
Усього	6	0	18	2

Примітка. * Згідно з класифікацією СТСАЕ, дизурія II–IV ступенів трактується як біль у сечовивідних шляхах.

Якщо порівнювати кількість НЯ, зафіксованих у досліджуваних групах після проведення кожного сеансу внутрішньоміхурових інстиляцій, то можна відмітити такі закономірності: у групі БЦЖ-терапії кількість НЯ збільшувалась до 4-го сеансу інстиляцій, що пов'язано з підвищенням імунної відповіді на введення вакцини БЦЖ, у групі хіміогіпертермії кількість НЯ була приблизно однаковою після кожного сеансу інстиляції. В обох групах кількість НЯ знижувалась наприкінці циклу індукції за рахунок відмови від продовження внутрішньоміхурової терапії у пацієнтів з великою кількістю або тяжкими ступенями НЯ (рис. 4.13).

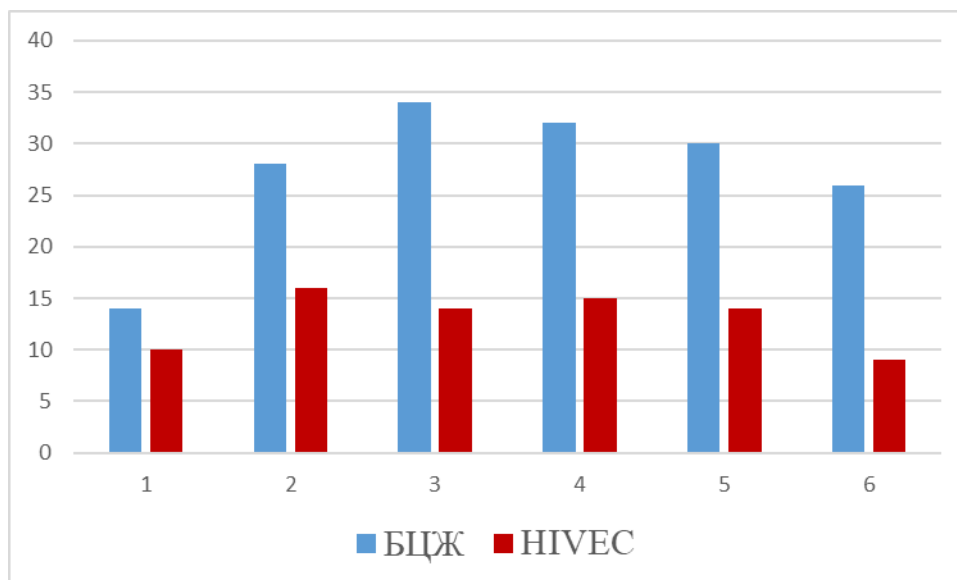


Рис. 4.13. Порівняння кількості небажаних явищ під час кожного сеансу внутрішньоміхурових інстиляцій

Кореляційний аналіз між частотою НЯ та кількістю циклів внутрішньоміхурових інстиляцій, які отримали пацієнти під час курсу індукційної терапії, виявив сильний взаємозв'язок між кількістю (кореляція Пірсона 0,882; $p=0,01$), ступенем розвитку у пацієнта НЯ (кореляція Пірсона 0,365; $p<0,05$) та можливістю перенести повний цикл терапії. Природно, що пацієнти з великою кількістю НЯ найчастіше не могли перенести повний цикл індукційної внутрішньоміхурової терапії.

Також була проведена оцінка серйозних ускладнень внутрішньоміхурової терапії за весь період спостереження, які призводили до повторних госпіталізацій та виконання екстрених дренуючих (симптоматичних) або реконструктивних операцій. У групі БЦЖ-терапії було 3 випадки розвитку стенозу вічка лівого сечовода з розвитком лівостороннього гідронефрозу, один випадок розвитку стенозу вічка правого сечовода з розвитком правобічного гідронефрозу та один випадок білатеральної обструктивної уропатії на тлі розвитку мікроцисту. Також було відзначено розвиток 5 випадків значного зниження ємності сечового міхура на тлі проведення внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії у пацієнтів, які мали неодноразові трансуретральні резекції сечового міхура в анамнезі. У групі НІВЕС-терапії було зафіксовано 2 випадки стенозу вічка лівого сечовода з

розвитком лівостороннього гідронефрозу у пацієнтів з рецидивними пухлинами, які отримували курс внутрішньоміхурової хіміогіпертермії також після кількох ТУРСМ. Звичайно, такі пізні ускладнення складно пов'язати безпосередньо з проведенням саме внутрішньоміхурової терапії, оскільки великі неодноразові трансуретральні резекції, особливо в ділянці шийки сечового міхура та сечоміхурового трикутника, можуть і самостійно призводити до розвитку стенозів вічок сечоводів. Однак більшість таких ускладнень у пацієнтів групи БЦЖ-терапії, незважаючи на переважання в групі хіміогіпертермії пацієнтів з неодноразовими ТУРСМ (8 пацієнтів з рецидивними пухлинами проти 13 відповідно) може бути зумовлено все ж саме дифузною запальною відповіддю в стінці сечового міхура на введення БЦЖ-вакцини.

Таким чином, можливість перенести повний цикл лікування ад'ювантної терапії без втрати якості життя є одним з критеріїв переваги методу лікування хворих. Дані аналізу вікових відмінностей, загального статусу та супутньої патології свідчать про те, що група пацієнтів, включених у дослідження, відрізнялася загальною коморбідністю, що поєднується з літнім віком, та, звичайно, впливає на можливість перенести заплановане лікування. При виборі методу ад'ювантної терапії хворих на МНІРСМ потрібно керуватися не тільки онкологічною ефективністю, але брати до уваги й переносимість методу та можливість отримати повний лікувальний курс, особливо у літніх пацієнтів із супутньою патологією.

Матеріали даного розділу відображені у таких публікаціях:

1. Якість життя у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура, що отримують внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Ткаченко О. І., Лисенко В. В. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології : матеріали науково-практичної конференції, Дніпро, 3–4 жовт. 2019 р. *Урологія*. Т. 23. № 3 (90). 2019. С. 334–335.

2. Вплив ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії на якість життя пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура. [Електронний ресурс] / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 7–8. С. 47–52. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.7-8.47>.

3. Comparative assessment of the quality of life of patients with non-muscleinvasive bladder cancer during adjuvant intravesical treatment [Електронний ресурс] / Kostyev F. I., Sokolov V. N., Bondar O. V., Chystiakov R. S. *German International Journal of Modern Science*. 2021. Т. 1, № 4. С. 32–37. <https://doi.org/10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37>.

4. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122302 Україна : А61К 31/407, А61К 31/10, А61М 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № а 201902325 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19. 4 с.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Пошук шляхів поліпшення переносимості та підвищення безпеки протипухлинного лікування без погіршення онкологічних результатів є одним із пріоритетів сучасної онкології.

Вибір лікувального агента суттєво впливає на переносимість ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії після виконаного ендоскопічного оперативного втручання з приводу МНІРСМ і, відповідно, на якість життя цих пацієнтів під час проведення терапії. Потрібно враховувати час початку ад'ювантної терапії, обсяг виконаної резекції, особливо у пацієнтів з рецидивними пухлинами, у яких ємність сечового міхура вже знижена, а також звертати увагу на вік пацієнтів і кількість супутніх захворювань. Усі ці фактори можуть впливати на переносимість лікування та на можливість проведення повноцінного шеститижневого індукційного курсу ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії.

Проблема дефіциту вакцини БЦЖ для внутрішньоміхурових інстиляцій, а також останнім часом і дефіциту Мітоміцину-С, здається, загострилася під час пандемії COVID-19, тому пошук розв'язання проблем, пов'язаних з оптимізацією інтравезикальної хіміотерапії, є надзвичайно важливим. Загалом терапія за допомогою пристроїв набула популярності, незважаючи на відсутність повноцінної доказової бази та остаточно затверджених клінічних рекомендацій.

Терапія МНІРСМ на основі гіпертермії набирає популярності, вона є привабливою альтернативою для зростання ефективності внутрішньоміхурової хіміотерапії шляхом підвищення проникності клітинної мембрани з метою сприяння більш високому проникненню лікарського засобу в сечовий міхур, а також для прямого токсичного ефекту теплової енергії. Крім того, вивільнення білка теплового шоку з ракових клітин шляхом хіміогіпертермії може активувати адаптивну відповідь Т-клітин.

Найбільш поширеним застосуванням хіміогіпертермії сьогодні є ад'ювантне лікування після повної ТУРСМ з наміром зменшити ймовірність рецидивування

та прогресування пухлини. Однак абляційний підхід також використовується як у випадках неoad'ювантного лікування первинної екзофітної пухлини великих розмірів, так і при резидуальній пухлині після ТУРСМ, а також для первинної або рецидивної CIS [211].

Наразі більшість нових препаратів для пацієнтів з МНІРСМ випробовується в популяції, яка не реагує на ад'ювантну БЦЖ-терапію (так звана VCG failure). Попередні результати лікування за допомогою інгібіторів імунних контрольних точок і нових препаратів для внутрішньоміхурової терапії, таких як надофараген фіраденовек, виглядають багатообіцяючими як для пацієнтів з CIS, так і для хворих з виключно папілярними новоутвореннями сечового міхура [99].

При плануванні нашого дослідження, наявність CIS вважалася критерієм виключення для проведення внутрішньоміхурової хіміогіпертермії, тому метою нашої роботи було також простежити вплив CIS на БРВ та БПВ у пацієнтів з МНІРСМ високого ризику. Якщо аналізувати результати нашого дослідження, наявність CIS виявилася незалежним предиктором у багатофакторному аналізі, також пацієнти з CIS мали дещо кращі результати БРВ при лікуванні за допомогою хіміогіпертермії (КР=4,03; $p=0,02$) у порівнянні з БЦЖ-терапією (КР=5,05; $p<0,01$). Plata A. et al. (2021) у нещодавній публікації щодо досвіду проведення хіміогіпертермії в Іспанії також зробили висновок, що пацієнти без наявності CIS, які отримують підтримувальні курси терапії HIVEC MMC, мають кращі показники БРВ та БПВ, ніж пацієнти з наявною CIS [131].

Результати нашого дослідження демонструють, що БРВ для пацієнтів групи HIVEC-терапії через 12 і 24 міс. становила 94,2 і 76,1 % відповідно, а БПВ для цієї ж групи пацієнтів через 12 і 24 міс. — 100,0 і 93,1 % відповідно. Ці дані корелюють з висновками інших авторів про досить високу ефективність HIVEC-терапії у пацієнтів із МНІРСМ високого ризику. Дані про частоту прогресування, яка була досягнута в нашому дослідженні, співставні з результатами, отриманими Brummelhuis et al. (2021) на основі тривалого досвіду застосування радіочастотної гіпертермії в поєднанні з внутрішньоміхуровою хіміотерапією [132]. Подібними є показники БПВ пацієнтів групи HIVEC-терапії, вони еквівалентні результатам,

отриманим при лікуванні вакциною БЦЖ з проведенням довгострокових підтримувальних курсів [178, 189].

У нашій клінічній практиці ад'ювантна гіпертермічна хіміоперфузія з системою Combat BRS виявилась альтернативою БЦЖ-терапії для пацієнтів з МНІРСМ високого ризику в умовах дефіциту вакцини БЦЖ, особливо це стосується хворих з рецидивними пухлинами після проведеної БЦЖ-терапії. У 21-го зі 107 пацієнтів на момент включення у наше дослідження пухлина була рецидивною. З-поміж 13 пацієнтів з рецидивними пухлинами, які були включені до групи НІВЕС-терапії, 8 хворих раніше отримували БЦЖ-терапію, що виявилась неефективною, а 5 пацієнтів — внутрішньоміхурову «пасивну» хіміотерапію. У групі БЦЖ-терапії пацієнти з рецидивними пухлинами попередньо отримували лише внутрішньоміхурову «пасивну» хіміотерапію.

Рецидивний характер захворювання виявився одним із предикторів ризику рецидивування та прогресування поряд з CIS і ступенем диференціації в багатофакторному аналізі за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса. Після проведеного ад'ювантного лікування в усіх 8 пацієнтів з групи БЦЖ-терапії, які були включені до дослідження з рецидивними пухлинами, виникли повторні рецидиви, 6 з цих пацієнтів отримали як органозберігаюче лікування другої лінії курс хіміогіпертермії. У групі НІВЕС-терапії із 13 пацієнтів з рецидивними пухлинами у 5-и виникли повторні рецидиви, але у трьох пацієнтів патогістологічні характеристики їхніх пухлин дали змогу провести повторний курс хіміогіпертермії після виконання ТУРСМ з приводу рецидивних пухлин як органозберігаюче лікування. Це дало можливість зберегти сечовий міхур у пацієнтів цієї складної для лікування підгрупи у 53 % випадків повторних рецидивів.

Здатність перенести повний курс внутрішньоміхурової терапії є важливим фактором у виборі лікування, що також може вплинути на онкологічні результати.

Marquette et al. (2020) повідомили, що пацієнти, які отримували НІВЕС-терапію, продемонстрували відмінний профіль переносимості. Жодний пацієнт не мав побічних ефектів вище III або IV ступеня, але 2 пацієнти з 22-х припинили

лікування раніше через недостатню ємність сечового міхура та витік рідини для інстиляції [215]. Sousa et al. (2016) у своїй статті про NIVЕС-терапію з використанням системи COMBAT BRS повідомили, що 158 зі 160 інстиляцій було виконано успішно (98,7 %). Більшість побічних ефектів були легкими та зникали самостійно. Протягом усього дослідження не повідомлялося про токсичність вище III ступеня. Найпоширенішими побічними явищами були індукований ММС неінфекційний цистит (у двох випадках), спазм сечового міхура (у двох випадках), тазовий біль і гематурія (в одному випадку) [179].

Недавні результати ретроспективного аналізу з використанням NIVЕС для змішаної популяції, яка не реагувала на БЦЖ-терапію, також є обнадійливими з додатковою перевагою кращого профілю безпеки порівняно з системною терапією [79].

У нашому дослідженні 24 (45 %) хворих з групи NIVЕС-терапії повідомили про побічні ефекти під час лікування, найпоширенішими з яких були дизурія, спазми сечового міхура та біль у сечовивідних шляхах. Наші дані про частоту побічних ефектів узгоджуються з опублікованими результатами досліджень у пацієнтів із МНІРСМ високого ризику, які отримували ад'ювантну NIVЕС-терапію і у яких більшість небажаних явищ були I–II ступеня. Небажані явища призвели до припинення лікування у 4 (8,7 %) пацієнтів з групи хіміогіпертермії, в опублікованих результатах досліджень, присвячених переносимості NIVЕС-терапії, частота припинення лікування через небажані явища сягає від 4 до 28 % [42, 48, 62, 66, 79, 109, 131, 180].

Також слід відмітити, що група NIVЕС-терапії мала значно меншу частоту небажаних явищ порівняно з групою БЦЖ-терапії. Небажані явища I–II ступеня були зареєстровані у 72 (27 %) випадках у групі хіміогіпертермії порівняно зі 142 (53 %) випадками у групі БЦЖ-терапії. Небажані явища III ступеня спостерігалися у 2 (4 %) пацієнтів у групі NIVЕС-терапії порівняно з 8 (15 %) пацієнтами групи БЦЖ-терапії, і саме в цій групі у двох пацієнтів були випадки небажаних явищ IV ступеня.

При порівнянні результатів між групами середня кількість лікувальних

інстиляцій індукційного курсу в групі NIVЕС-терапії ($5,78 \pm 0,57$; 95 % ДІ: 5,24–5,88) виявилася достовірно більшою ($p=0,041$), ніж у групі БЦЖ-терапії ($5,02 \pm 1,40$; 95 % ДІ: 5,59–5,93). Кількість внутрішньоміхурових інстиляцій індукційного курсу є предиктором ризику внутрішньоміхурового рецидиву при багатофакторному аналізі БРВ за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса ($KP=0,59$; $p=0,02$). Також згідно з проведенням нами кореляційним аналізом, пацієнти з великою кількістю небажаних явищ найчастіше не могли перенести повний цикл індукційної внутрішньоміхурової терапії. Статистично значуща більша кількість побічних ефектів лікування у вигляді різних інтоксикаційних симптомів у групі БЦЖ-терапії значно погіршувала якість життя і змушувала пацієнтів відмовлятися від повноцінного курсу терапії, а це насамкінець впливає на онкологічні результати. Завдяки меншій частоті небажаних явищ у групі NIVЕС-терапії більше пацієнтів завершили індукційний цикл інстиляцій ММС, що привело до кращих онкологічних результатів та кращої БРВ у пацієнтів цієї групи.

Ще одним лікувальним фактором, який також впливає на онкологічні результати лікування, є часова експозиція знаходження лікарської речовини в сечовому міхурі на кожному циклі. Середній час інстиляції пацієнтам вакцини БЦЖ ($54,0 \pm 8,7$ хв.; 95 % ДІ: 51,05–56,36) був нижче середнього часу проведення процедури гіпертермічної хімотерапії ($59,0 \pm 3,0$ хв.; 95 % ДІ: 58,04–59,75), при цьому повний час проведення NIVЕС-терапії не витримували тільки пацієнти з вираженим зниженням ємності сечового міхура після кількох трансуретральних резекцій з приводу рецидивних пухлин. Хоча отримані результати статистично не відрізнялись ($p=0,111$), слід наголосити, що сама технологія процедури NIVЕС дає змогу досить чітко програмувати час проведення хіміогіпертермії, а також контролювати рівень наповнення та рівномірний одночасний контакт лікувального агента з усіма відділами сечового міхура протягом цього часу. Пацієнти не завжди можуть перенести повну експозицію лікувального препарату під час сеансу хіміогіпертермії, тому онкологічні показники у таких хворих нами були покращені за рахунок попереднього введення ДМСО як фармопровідника лікарського засобу без погіршення профілю безпеки.

Вищезазначене досягається завдяки тому, що підібрані оптимальна часова концентрація хіміопрепарату, режим введення речовини-пенентрату та хіміопрепарату і постійна хіміоперфузія засобу, який протягом години має постійну температуру 43–43 °С, забезпечують:

- вищу залишкову концентрацію хіміопрепарату в стінці сечового міхура після евакуації з нього лікарської суміші;
- більш тривалий контакт хіміопрепарату з пухлиною;
- більш глибоке проникнення препарату в шари стінки сечового міхура, збільшення прямого цитотоксичного ефекту хіміопрепарату, активацію місцевої протипухлинної відповіді.

Також завдяки місцевій внутрішньоміхуровій гіпертермії у поєднанні з попереднім введенням речовини-пенентрату диметилсульфоксиду, у деяких випадках це може дати змогу зменшити стандартну дозу хіміопрепарату для внутрішньоміхурової хіміоперфузії, роблячи цей метод більш безпечним і економічно вигідним.

У нашому дослідженні ми також спробували з'ясувати, яким чином гіпертермічна хімотерапія впливає на імунофенотип МНІРСМ.

Отримані нами дані з визначення фенотипу пухлин до початку ад'ювантної терапії узгоджуються з висновками більшості дослідників, які також наголошують щодо наявності кореляції рівня експресії Ki-67 зі стадією та ступенем злоякісності [114, 147, 169].

У дослідженні, що включало 332 пацієнта з МНІРСМ сечового міхура, Ding W. et al. (2014) виявили гіперекспресію Ki-67 і тісний зв'язок онкомаркера з більш агресивними проявами онкологічного процесу, як-от: мультифокальний ріст, супутня CIS, більш висока стадія диференціювання пухлини, а також більший ризик прогресування за таблицями EORTC [127]. У нашій роботі високий рівень експресії Ki-67 також корелює з високим ступенем злоякісності та стадією процесу, враховуючи, що дослідження проводилося у пацієнтів груп високого та вкрай високого ризику стратифікації EORTC. Так, при визначенні експресії Ki-67 у первинних пухлинах у пацієнтів з рецидивами ми отримали, що у 100 %

випадків рівень експресії маркера проліферації відповідав високопроліферативній пухлині.

При аналізі змін рівня проліферативних можливостей пухлинних клітин після ад'ювантного внутрішньоміхурового лікування ми отримали достовірно різні результати в групах порівняння — рівень експресії Ki-67 у рецидивних пухлинах пацієнтів групи HIVEC-терапії значно знизився порівняно з первинними, у групі БЦЖ-терапії такого значного зниження не спостерігалось ($p < 0,001$). При порівнянні характеристик первинних пухлин в обох групах не було різниці між рівнями експресії Ki-67, але була статистично достовірна різниця в експресії цього маркера у клітинах рецидивних пухлин на користь пацієнтів групи хіміогіпертермії ($p < 0,001$).

Для 37 % хворих, у яких в рецидивних пухлинах була виявлена низька експресія маркера Ki-67 (6 пацієнтів у групі БЦЖ-терапії і 7 пацієнтів у групі HIVEC-терапії), внутрішньоміхурова гіпертермічна хіміоперфузія була альтернативою радикальній цистектомії. Серед пацієнтів групи HIVEC-терапії повторне органозберігаюче внутрішньоміхурове лікування було проведено у 58 % хворих з рецидивними пухлинами (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Методи лікування хворих з рецидивними пухлинами після основного курсу ад'ювантної терапії, абс. (%)

Лікувальна опція	Група HIVEC-терапії, n=12	Група БЦЖ-терапії, n=23
Радикальна цистектомія	2 (17)	7 (30,4)
Внутрішньоміхурова БЦЖ	—	4 (17,4)
Системна хіміотерапія	1 (8)	2 (9)
Внутрішньоміхурова HIVEC	7 (58)	6 (26)
Променева терапія	1 (8)	1 (4)
Паліативна ТУРСМ	1 (8)	3 (13)

He Y. et al. (2018) провели системний метааналіз досліджень, у якому намагалися оцінити прогностичну цінність маркера Ki-67 у пацієнтів з МНІРСМ

після ТУРСМ та внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії. Результати метааналізу показали, що експресія Ki-67 не мала статистично значущого зв'язку з БРВ, але була суттєво пов'язана з БПВ. Надекспресія Ki-67 була фактором ризику прогресії [168]. У нашому дослідженні під час аналізу факторів ризику для БРВ і БПВ за допомогою моделі регресійного ризику Кокса показники експресії Ki-67 після ад'ювантної БЦЖ-терапії виявилися як фактором ризику внутрішньоміхурового рецидиву (КР 1,06; 95 % ДІ: 1,01–1,11; $p=0,021$), так і, більшою мірою, ризиком розвитку прогресії (КР 1,21; 95 % ДІ: 1,04–1,20; $p=0,002$). Низький рівень експресії Ki-67 у рецидивних пухлинах після ад'ювантної хіміогіпертермії навпаки, вказує на те, що вони мали низький проліферативний потенціал, що позитивно впливало на показники БРВ і БПВ у пацієнтів, які отримали курс НІВЕС-терапії.

Цей феномен швидше за все пов'язаний з різницею у механізмі дії досліджуваних лікарських засобів. Механізм дії нагрітого до 43 °С Мітоміцину С в основному полягає у прямому цитотоксичному ефекті на пухлинні клітини у вигляді лінійної зупинки росту в М і S фазах клітинного циклу, короткочасному зниженні синтезу РНК, тривалому зниженні синтезу ДНК та ушкодженні системи репарації ДНК [146]. Механізм протипухлинної дії вакцини БЦЖ полягає у формуванні місцевої імунної відповіді у слизовому та підслизовому шарах сечового міхура. Це реалізується шляхом посилення функцій CD4+ і CD8+ лімфоцитів, природних кілерів, макрофагів і дендритних клітин у підслизовому шарі, що, у свою чергу, сприяє посиленню локального протипухлинного імунітету [161].

Рівень експресії ядерного антигена Ki-67 як у первинних, так і в рецидивних пухлинах може стати додатковим критерієм лікувального патоморфозу та прогностичним фактором при виборі методу ад'ювантного лікування у пацієнтів з первинним та рецидивним МНІРСМ (Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122312 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № а 201908992 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 12.10.2020, Бюл. № 19. 4 с.).

На основі дослідження рівня ядерного антигена Ki-67 у первинних та рецидивних пухлинах МНРСМ нами розроблено лікувальну тактику для пацієнтів на МНРСМ групи високого ризику (рис. 5.1).

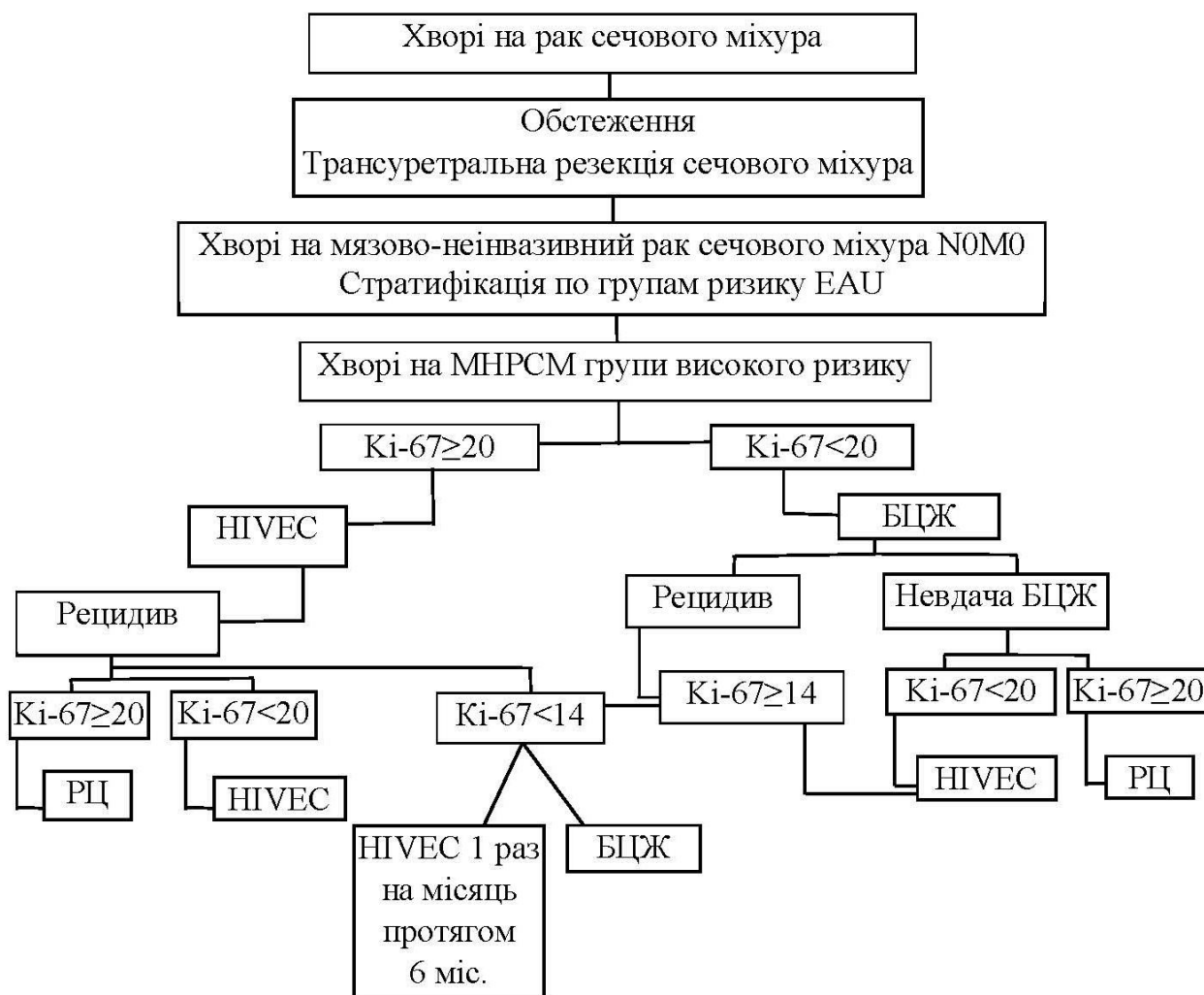


Рис. 5.1. Лікувальна тактика у хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура групи високого ризику залежно від рівня експресії ядерного антигена Ki-67

Лікувальна тактика розроблена нами на підставі вивчення імуногістохімічного фенотипу проліферативної активності пухлини та його змін як критерію лікувального патоморфозу під впливом ад'ювантної терапії першої лінії, дає змогу проводити чітку стратифікацію ризику виникнення рецидивів і

прогресії МНІРСМ високого ризику, що має критичне значення для підвищення канцероспецифічних показників виживання пацієнтів. Рівень експресії ядерного антигена Ki-67 є надійним маркером оцінки ефективності органозберігаючого внутрішньоміхурового лікування:

1. При експресії маркера Ki-67 у первинних пухлинах у пацієнтів груп помірною і високою ризику на рівні 20 % і вище лікувальною опцією вибору є проведення внутрішньоміхурової ад'ювантної хіміогіпертермії, при експресії Ki-67 нижче 20 % можливе проведення ад'ювантної БЦЖ-терапії у пацієнтів цих груп.

2. Для рецидивних пухлин у разі невдачі ад'ювантної терапії відповідно до критеріїв Європейської асоціації урологів (BCG failure пухлини) при рівні Ki-67 менше 20 % опцією вибору є проведення хіміогіпертермії, при рівні експресії Ki-67 ≥ 20 % рекомендовано виконання радикальної цистектомії. При виникненні віддаленого рецидиву після повного курсу БЦЖ-терапії можливе проведення гіпертермічної хіміотерапії у пацієнтів з рівнем експресії Ki-67 14 % і вище, повторний курс БЦЖ-терапії можливий у разі низькоагресивної пухлини.

3. У разі виникнення рецидиву після проведення гіпертермічної хіміотерапії, якщо рівень маркера Ki-67 ≥ 20 %, рекомендовано виконання радикальної цистектомії, при рівні експресії нижче 20 % — повний повторний курс хіміогіпертермії, при вкрай низькоагресивних рецидивних пухлинах — курс БЦЖ-терапії, а також можливе проведення хіміогіпертермії в підтримувальному режимі — одна процедура на місяць протягом 6 міс.

Спосіб лікування за допомогою методу гіпертермічної хіміоперфузії та алгоритм лікувальної тактики залежно від рівня експресії маркера Ki-67 опубліковані у таких інформаційних листах:

1. Спосіб лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику / Ф. І. Костев, О. В. Бондар, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, О. С. Ставничий ; Одеський національний медичний університет. Київ :

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с.

2. Ад'ювантна лікувальна тактика у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура / Ф. І. Костєв, О. В. Бондар, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, О. С. Ставничий ; Одеський національний медичний університет. Київ : УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове розв'язання актуального наукового завдання щодо забезпечення комбінованого лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура групи високого ризику за умов впровадження альтернативного ад'ювантного лікуванні вакциною БЦЖ методу — гіпертермічної хіміоперфузії, що здатен покращити онкологічні показники виживаності, знизити частоту рецидивування, позитивно вплинути на профіль безпеки хворих.

1. Виявлені та оцінені за відношеннями шансів впливу клінічно-значущих факторів ризику перебігу патології в групах лікування методами NIVES-терапії та БЦЖ-терапії: серцево-судинної системи — 162,5 та 163 % відповідно; органів дихання — 20,5 та 14,5 % відповідно; периферичних судин — 15 та 26 % відповідно; обміну речовин — 13 та 15 % відповідно, а також за індексом фізичної активності — 75,5 та 68,5 % відповідно, що підтверджує однорідність груп хворих, обраних амбівалентним нерандомізованим обсерваційно-когортним дослідженням.

2. При порівняльному аналізі основних факторів ризику рецидивування і прогресування пухлин характеристики пацієнтів були співставними в групах ад'ювантного лікування NIVES-терапії та БЦЖ-терапії за такими критеріями: глибина інвазії T_a — 5,7 %, T₁ — 94,3 % та T_a — 9,3 %, T₁ — 90,7 % відповідно (p=0,48); кількість пухлин: одна — 58,5 %, від двох до семи — 41,5% та 55,6 і 44,4 % відповідно (p=0,76); супутня CIS — 18,9 та 20,4 % відповідно (p=0,85); гістогенез пухлин: G₂ — 45,3 %, G₃ — 54,7 % та G₂ — 51,9 %, G₃ — 48,1 % відповідно (p=0,50); потенціал злоякісності: низького рівня — 45,3 %, високого рівня — 44,4 % та 55,6 і 44,4 % відповідно (p=0,29), притому що рівень первісних рецидивних пухлин становив 24,5 та 14,8 % відповідно (p=0,21).

Рецидивна пухлина, супутня CIS, і низький ступінь диференціювання були незалежними прогностичними факторами ризику рецидиву і прогресії пухлини.

3. Впроваджений спосіб лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику методом гіпертермічної

внутрішньоміхурової хіміоперфузії забезпечує трирічну безрецидивну виживаність хворих на рівні 77,4 %; застосування вакцини БЦЖ — 57,4 % (КР 0,48; 95 % ДІ 0,24–0,96; $p=0,04$). Середній термін до виникнення рецидиву становив: у групі лікування HIVES — 31,5 міс. (95 % ДІ: 29,1–34,0); у групі лікування вакциною БЦЖ — 26,0 міс. (95 % ДІ: 22,7–29,3), Log Rank тест: $p=0,034$; при медіані терміну спостереження за пацієнтами в групах 28 та 34 міс. відповідно.

4. Доведено, що ад'ювантне лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику із застосуванням гіпертермічної хіміоперфузії у 3,3 раза рідше призводить до виникнення небажаних явищ III–IV ступеня тяжкості під час циклу індукційної терапії у порівнянні з застосуванням внутрішньоміхурової вакцини БЦЖ, що покращує якість життя хворих під час лікування ($p=0,043$), притому що хворі отримували достовірно різну кількість лікувальних сеансів — $5,89 \pm 0,37$ та $5,59 \pm 0,74$ відповідно ($p=0,011$). Додаткові інстиляції фармакопрепарату Диметилсульфоксиду при виконанні процедури внутрішньоміхурової хіміотерапії Мітоміцином С забезпечують високий рівень комплаєнтності (92 % хворих отримали повний курс лікування) і дають змогу скоротити час сеансу інстиляцій без втрати ефективності лікування для пацієнтів, які обмежені часом експозиції хіміопрепарату.

5. Встановлено вплив гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії на зниження проліферативної активності рецидивних пухлин, яка зменшується у 6,5 раза за оцінкою рівня експресії ядерного антигена Ki-67 ($p<0,001$), що є критерієм лікувального патоморфозу та фактором впливу на вибір лікувальної тактики. Таким чином, дослідження цього маркера при рецидивному перебігу захворювання дає можливість здійснити персоналізований підхід до зміни лікувальної тактики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування гіпертермічної хіміоперфузії у пацієнтів групи надвисокого ризику з високими показниками рівня експресії маркера клітинної проліферації є ефективною та безпечною лікувальною опцією першої лінії внутрішньоміхурової терапії.

2. Комбінація Диметилсульфоксиду та внутрішньоміхурової хіміотерапії покращує як онкологічні результати лікування, так і якість життя у пацієнтів, що обмежені часом експозиції хіміопрепарату.

3. За неефективності БЦЖ-терапії рекомендовано проведення HIVEC-терапії у пацієнтів, що не підлягають виконанню радикальної цистектомії.

4. Проведення апарат-асистованої внутрішньоміхурової хіміотерапії дає змогу контролювати час експозиції та концентрацію розчину хіміопрепарату в сечовому міхурі пацієнта.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз результатів радикальних оперативних втручань у хворих на рак сечового міхура за 5 років / Стусь В. П. та ін. *Здоров'є мужчини*. 2017. № 2. С. 127.
2. Бойко С. О. Прогнозування перебігу раку сечового міхура на основі клінічних, морфологічних та імуногістохімічних методів дослідження : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Інститут урології та нефрології АМН України. Київ, 2000. 19 с.
3. Борис Б. Ю. Комбіноване лікування хворих на поверхневий рак сечового міхура з використанням імуноотропних препаратів : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Інститут урології АМН України. Київ, 2006. 20 с.
4. Визначення молекулярно-генетичних маркерів апоптозу в уротелії у хворих на рак сечового міхура / Комаревцев В. М. та ін. *Лікарська справа*. 2007. № 4. С. 25–7. (q)
5. Вміст ІЛ-1В, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α та IFN- γ у пухлинах раку сечового міхура залежно від ступеня гістологічної диференціації злоякісних пухлин [Електронний ресурс] / Дмитрик В. та ін. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2019. Вип. 3. С. 23–6.
6. Гаврилук О. М., Головка Т. С., Стаховський О. Е. Магнітно-резонансна томографія в комплексній променевої діагностиці раку сечового міхура. *Клінічна онкологія*. 2017. № 3. С. 45–51.
7. Гарагатий І. А. Ортотопічна неоцистопластика: морфофункціональне обґрунтування вибору способу хірургічного втручання : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.06 / Інститут урології АМН України. Київ, 2008. 41 с
8. Геноміка раку сечового міхура : (огляд) / Сулаєва О. М. та ін. *Фізіологічний журнал*. 2020. Т. 66, № 2/3. С. 83–92.

9. Деривация мочи после цистэктомии / Стаховский Э. А. и др. *Онкология*. 2010. Т. 12, № 1 (43). С. 61–6.

10. Доцільність виконання цистектомії при лікуванні тяжких ускладнень раку сечового міхура / Е. О. Стаховський та ін. *Клінічна хірургія*. 2006. № 7. С. 50–3.

11. Епідеміологічні особливості раку сечового міхура в Україні / Возіанов О. Ф. та ін. *Урологія*. 2004. Т. 8, № 1. С. 30–2.

12. Комплексна променева діагностика в оцінці ускладнень у хворих на рак сечового міхура після радикальної цистектомії та ілеонеоцистопластики в ранній післяопераційний період / Головка Т. С. та ін. *Клінічна онкологія*. 2017. № 1. С. 55–8.

13. Костюк О. Г. Морфологічне обґрунтування нових способів лікування поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.03.01, 14.01.07 / МОЗ України ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2012. 32 с.

14. Костюк О. Г. Способи покращання фармакокінетики протипухлинних хіміопрепаратів у лікуванні поверхневого раку сечового міхура. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2011. № 10 (1). С. 75–8.

15. Костюк О. Г. Способи попередження дилюції хіміопрепарату в лікуванні поверхневого раку сечового міхура. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2014. № 3. С. 68–71

16. Люлько А. В., Молчанов Р. Н., Шпонька И. С. Оценка экспрессии маркеров клеточного цикла и межклеточной адгезии у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. *Урологія*. 2012. Т. 16, № 1. С. 52–60.

17. Мальцев А. В. Органозберігаюча та органозамісна хірургія в комбінованому лікуванні раку сечового міхура : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.07 / Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. Донецьк, 2013. 36 с.

18. Маньковська О. С. Епігенетичні та експресійні маркери пухлин сечостатевої системи : автореф. дис.... канд. біол. наук : 03.00.03 / Національна

академія наук України ; Інститут молекулярної біології і генетики. Київ, 2021. 22 с.

19. Ткачов А. О. Місце віртуальної СКТ-цистоскопії в діагностичному алгоритмі раку сечового міхура : автореф. дис. ... канд. мед. наук / АМН України ; Інститут раку. Київ, 2008. 19 с.

20. Моніторинг запобігання рецидиву поверхневого раку сечового міхура / Р. В. Савчук та ін. *Здоровье мужчины*. 2016. № 1. С. 146–8.

21. Ніколаєв А. С. Інтраопераційна і лімфотропна імунопрофілактика рецидиву поверхневих форм раку сечового міхура вакциною БЦЖ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Інститут урології та нефрології АМН України. Київ, 2000. 18 с

22. Одарченко С. П. Сучасні тенденції у лікуванні раку сечового міхура. *Здоровье мужчины*. 2014. № 4. С. 124–6.

23. Пошкодження гена p53 при перехідноклітинному раку сечового міхура [Електронний ресурс] / Возіанов О. Ф. та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2005. № 3. С. 91–4.

24. Прогностические маркеры рецидивирования и прогрессии неинвазивного уротелиального рака мочевого пузыря / Титов Е. В. и др. *Український радіологічний журнал*. 2019. Т. 27, № 3. С. 193–7.

25. Радикальная цистэктомия: сравнительная оценка периоперационных показателей у пациентов с осложненным и неосложненным послеоперационным периодом / Возіанов С. А. и др. *Здоровье мужчины*. 2017. № 2. С. 100–4.

26. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Федоренко З. П. та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 24* / АМН України ; Інститут раку. Київ, 2023. 145 с.

27. Рак мочевого пузыря: факторы риска и прогностические маркеры : (обзор лит.) / Сулаева О. Н. и др. *Клінічна хірургія*. 2019. Т. 86, № 11/12. С. 78–84.

28. Рак сечового міхура: особливості епідеміології та показників спеціалізованої допомоги хворим / Н. О. Сайдаковата ін. *Медичні перспективи*. 2021. 26, № 2. С. 173–80.

29. Соматична мутація R248C (742 C>T) гена FGFR3 за раку сечового міхура [Електронний ресурс] / Міщук Я. М. та ін. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2016. Т. 18. С. 239–41.

30. Специфические мутации гена *ip/i53* в уротелии мочевого пузыря у лиц, проживающих в загрязненных *sup137/supCs* регионах Украины / Возианов А. Ф. и др. *Журнал Академії медичних наук України*. 1999. № 5 (3). С. 402–12.

31. Стан організації онкологічної допомоги хворим зі злякисними новоутвореннями чоловічих сечостатевих органів в Україні / Федоренко З. П. та ін. *Клінічна онкологія*. 2017. № 3. С. 39–44.

32. Стаховський О. Е. Мультимодальна програма швидкого відновлення хворих на рак сечового міхура після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком. *Урологія*. 2019. № 22 (1). С. 53–9.

33. Стьопушкін С. П. Особливості цистектомії за життєвими показаннями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Інститут урології АМН України. Київ, 2006. 18 с.

34. Федевич В. С. Генотипи генів VEGF, TNF- α та TNF- β у хворих раком сечового міхура в стадії T1N0M0 та їх зв'язок зі ступенем неоплазії пухлини [Електронний ресурс]. *Урологія*. 2017. Т. 21, № 4. С. 58–61.

35. Федевич В. С., Борис Ю. Б., Макух Г. В. Поліморфізм генів VEGF у хворих на рак сечового міхура [Електронний ресурс] / *Здоров'я чоловіка*. 2016. № 3. С. 179–180.

36. Юрах А. О. Прогнозування клінічного перебігу уротеліального раку сечового міхура за допомогою молекулярного та імуногістохімічного аналізу регуляторів клітинного циклу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Інститут урології АМН України. Київ, 2006. 20 с.

37. Яковлев П. Г. Радикальна цистектомія в режимі монотерапії в лікуванні хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 11/12). С. 76–9.

38. Яковлев П. Г., Ключин Д. А. Рятівна радикальна цистектомія після органозберігального лікування хворих на недиференційований рак сечового

міхура: місце в лікувальному алгоритмі та результати виживаності. *Запоріжський медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 5. С. 688–93.

39. “En bloc” resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study / R. Hurlle et al. *Urology*. 2016. Vol. 90. P. 126–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.004> (date of access: 13.09.2023).

40. A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor / C. Anderson et al. *Journal of Urology*. 2016. Vol. 196, No. 4. P. 1014–20. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.151> (date of access: 13.09.2023).

41. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men / J. S. Colt et al. *Occupational and environmental medicine*. 2014. Vol. 71, No. 10. P. 667–74. URL: <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-102056> (date of access: 03.09.2023).

42. A Multicenter Study of 2-year Outcomes Following Hyperthermia Therapy with Mitomycin C in Treating Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: HIVEC-E / W. P. Tan et al. *Bladder Cancer*. 2022. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.3233/blc-220026> (date of access: 17.10.2023).

43. A Multicentre, Randomised Prospective Trial Comparing Three Intravesical Adjuvant Therapies for Intermediate-Risk Superficial Bladder Cancer: Low-Dose Bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus Very Low-Dose Bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus Mitomycin C / A. Ojea et al. *European Urology*. 2007. Vol. 52, No. 5. P. 1398–1406. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.062> (date of access: 26.09.2023).

44. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage / van Rhijn B. W. G. et al. *European Urology*. 2012. Vol. 61, No. 2. P. 378–84. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.026> (date of access: 13.09.2023).

45. A prospective randomized controlled trial of irrigation “bag squeeze” to manage pain for patients undergoing flexible cystoscopy / Berajoui M. B. et al. *Journal of Urology*. 2020. Vol. 204, No. 5. P. 1012–18. URL: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001139> (date of access: 12.09.2023).

46. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guérin therapy / Barlow L. et al. *BJU International*. 2009. Vol. 104, No. 8. P. 1098–02. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08543.x> (date of access: 26.09.2023).

47. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer / Shelley M. D. et al. *BJU International*. 2001. Vol. 88, No. 3. P. 209–16. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x> (date of access: 26.09.2023).

48. Adverse events of hyperthermic intravesical chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer patients / Thomsen J. A. et al. *Scandinavian Journal of Urology*. 2021. Vol. 55, No. 4. P. 281–86. URL: <https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1938664> (date of access: 17.10.2023).

49. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer / Malmström P.-U. et al. *European Urology*. 2009. Vol. 56, No. 2. P. 247–56. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038> (date of access: 14.09.2023).

50. An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round delphi survey, and a consensus meeting / Teoh J. Y.-C. et al. *European Urology*. 2020. Vol. 78, No. 4. P. 546–69. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.059> (date of access: 13.09.2023).

51. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive Non-Muscle-invasive bladder cancer: Interim results / Packiam V. T. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018. Vol. 36, No. 10. P. 440–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.07.005> (date of access: 26.09.2023).

52. Bacillus Calmette-Guérin Is Superior to a Combination of Epirubicin and Interferon- α 2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder

Cancer. A Prospective, Randomized, Nordic Study / Duchek M. et al. *European Urology*. 2010. T. 57, № 1. C. 25–31. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.038> (дата звернення: 26.09.2023).

53. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results / Trinh T. W. et al. *Abdominal radiology*. 2017. Vol. 43, No. 3. P. 663–71. URL: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1249-6> (date of access: 04.09.2023).

54. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladder cancer — a follow-up five years after the start of treatment / Danielsson G. et al. *Scandinavian Journal of Urology*. 2018. Vol. 52, No. 5-6. P. 377–84. URL: <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1538162> (date of access: 26.09.2023).

55. Böhle A., Bock P. R. Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004. Vol. 63, No. 4. P. 682–86. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.11.049> (date of access: 26.09.2023).

56. Böhle A., Jocham D., Bock P. R. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Mitomycin C For Superficial Bladder Cancer: A Formal Meta-Analysis of Comparative Studies on Recurrence and Toxicity. *Journal of Urology*. 2003. Vol. 169, No. 1. P. 90–5. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64043-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64043-8) (date of access: 26.09.2023).

57. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review / Bjurlin M. A. et al. *European urology oncology*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.02.004> (date of access: 03.09.2023).

58. Characteristics and Outcomes of Patients with Clinical T1 Grade 3 Urothelial Carcinoma Treated with Radical Cystectomy: Results from an International Cohort / Fritsche H.-M. et al. *European Urology*. 2010. Vol. 57, No. 2. P. 300–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.024> (date of access: 26.09.2023).

59. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer / Dalbagni G. et al. *European Urology*. 2009. Vol. 56, No. 6. P. 903–10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.005> (date of access: 13.09.2023).

60. Clinicopathological and prognostic value of ki-67 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Tian Y. et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, No. 7. P. e0158891. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158891> (date of access: 13.09.2023).

61. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old / Comp erat E. et al. *Virchows archiv*. 2015. Vol. 466, No. 5. P. 589–94. URL: <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1739-2> (date of access: 03.09.2023).

62. Comparing adverse effects, short term outcomes, and cost implications of hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin-C and intravesical bacillus Calmette–Guerin instillation (Moscow-I strain) in the management of intermediate and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer / Thyavihally Y. et al. *Urology Annals*. 2021. P. 0. URL: https://doi.org/10.4103/ua.ua_139_20 (date of access: 17.10.2023).

63. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy / Moschini M. et al. *BJU International*. 2015. Vol. 117, No. 4. P. 604–10. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13146> (date of access: 26.09.2023).

64. Comparison of detrusor muscle sampling rate in monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumor: a randomized trial / Teoh J. Y.-C. et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 24, No. 5. P. 1428–34. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5700-7> (date of access: 13.09.2023).

65. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison / Sugihara T. et al. *Journal of Urology*. 2014. Vol. 192, No. 5. P. 1355–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.100> (date of access: 13.09.2023).

66. Conductive hyperthermic chemotherapy versus electromotive drug administration of mitomycin C as intravesical adjuvant treatment of patients with

intermediate or high-risk non-muscle invasive bladder cancer / Melgarejo Segura M. T. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.10.019> (date of access: 17.10.2023).

67. Cowan M. L., Rosenthal D. L., VandenBussche C. J. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathology*. 2017. Vol. 125, No. 6. P. 427–34. URL: <https://doi.org/10.1002/cncy.21843> (date of access: 12.09.2023).

68. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial / van der Madelon N. M. et al. *Journal of Urology*. 2010. Vol. 183, No. 1. P. 76–80. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.150> (date of access: 12.09.2023).

69. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree / Oettinger T. et al. *Tubercle and Lung Disease*. 1999. Vol. 79, No. 4. P. 243–50. URL: <https://doi.org/10.1054/tuld.1999.0206> (date of access: 16.09.2023).

70. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline / Chang S. S. et al. *Journal of Urology*. 2016. Vol. 196, No. 4. P. 1021–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049> (date of access: 13.09.2023).

71. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation / Rodgers M. et al. *Health technology assessment*. 2006. Vol. 10, No. 18. URL: <https://doi.org/10.3310/hta10180> (date of access: 03.09.2023).

72. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes / Koutros S. et al. *Environment international*. 2020. Vol. 135. P. 105346. URL: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105346> (date of access: 03.09.2023).

73. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. an interobserver multicenter analysis / Raitanen M.-P. et al. *European Urology*. 2002. Vol. 41, No. 3. P. 284–9. URL: [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00006-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00006-4) (date of access: 12.09.2023).

74. Does increasing hydrostatic pressure (“bag squeeze”) during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study / Gunendran T. et al. *Urology*. 2008. Vol. 72, No. 2. P. 255–8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.02.072> (date of access: 12.09.2023).

75. Effect Of Hyperthermia On The Cytotoxicity Of 4 Chemotherapeutic Agents Currently Used For The Treatment Of Transitional Cell Carcinoma Of The Bladder: An In Vitro Study / van der Heijden A. G. et al. *Journal of Urology*. 2005. Vol. 173, No. 4. P. 1375–80. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000146274.85012.e1> (date of access: 27.09.2023).

76. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study / Grimm M.-O. et al. *Journal of Urology*. 2003. Vol. 170, No. 2. P. 433–7. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0> (date of access: 13.09.2023).

77. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies / Mantso T. et al. *Seminars in Cancer Biology*. 2016. Vol. 37–38. P. 96–105. URL: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.03.004> (date of access: 26.09.2023).

78. Efficacy and Safety of MCNA in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer at High Risk for Recurrence and Progression after Failed Treatment with bacillus Calmette-Guérin / Morales A. et al. *Journal of Urology*. 2015. Vol. 193, No. 4. P. 1135–43. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.109> (date of access: 26.09.2023).

79. Efficacy of HIVEC in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who are contraindicated to BCG and in patients who fail BCG-therapy / Doisy L. et al. *International Journal of Hyperthermia*. 2021. Vol. 38, No. 1. P. 1633–8. URL: <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.2002435> (date of access: 17.10.2023).

80. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? / Bertero L. et al. *Virchows archiv*. 2017. Vol. 472, No. 4. P. 519–31. URL: <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2276-y> (date of access: 03.09.2023).

81. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes / Racioppi M. et al. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5134-7> (date of access: 26.09.2023).

82. Elevations of Cytokines Interleukin-1, Interleukin-2 and Tumor Necrosis Factor in the Urine of Patients after Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy / Böhle A. et al. *Journal of Urology*. 1990. Vol. 144, No. 1. P. 59–64. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39366-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39366-7) (date of access: 26.09.2023).

83. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor / Kramer M. W. et al. *World Journal of Urology*. 2015. Vol. 33, No. 12. P. 1937–43. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1568-6> (date of access: 13.09.2023).

84. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer / Burger M. et al. *European urology*. 2013. Vol. 63, No. 2. P. 234–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033> (date of access: 03.09.2023).

85. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel / Sylvester R. J. et al. *European Urology*. 2021. Vol. 79, No. 4. P. 480–8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033> (date of access: 14.09.2023).

86. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) — 2019 update / Babjuk M. et al. *European urology*. 2019. Vol. 76, No. 5. P. 639–57. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016> (date of access: 03.09.2023).

87. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / Babjuk M. et al. *European Urology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010> (date of access: 14.09.2023).

88. Evaluation of local immune response after intravesical bacille Calmette-Guérin treatment for superficial bladder cancer / Patard J.-J. et al. *BJU International*. 1996. Vol. 78, No. 5. P. 709–14. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.01928.x> (date of access: 26.09.2023).

89. Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection / Dimashkieh H. et al. *Cancer cytopathology*. 2013. Vol. 121, No. 10. P. 591–7. URL: <https://doi.org/10.1002/cncy.21327> (date of access: 04.09.2023).

90. Failure to achieve a complete response to induction BCG-therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer / Lerner S. P. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009. Vol. 27, No. 2. P. 155–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.11.033> (date of access: 26.09.2023).

91. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus calmette-guérin / Palou J. et al. *European Urology*. 2012. Vol. 62, No. 1. P. 118–25. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029> (date of access: 13.09.2023).

92. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance / Oddens J. et al. *European Urology*. 2013. Vol. 63, No. 3. P. 462–72. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039> (date of access: 26.09.2023).

93. Freedman N. D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011. Vol. 306, No. 7. P. 737. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142> (date of access: 03.09.2023).

94. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Sung H. et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–49. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21660> (date of access: 03.09.2023).

95. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita / Teoh J. Y.-C. et al. *European urology*. 2020. Vol. 78, No. 6. P. 893–906. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.006> (date of access: 03.09.2023).

96. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across t / Mariappan P. et al. *BJU International*. 2011. Vol. 109, No. 11. P. 1666–73. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10571.x> (date of access: 13.09.2023).

97. Han R. F., Pan J. G. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006. Vol. 67, No. 6. P. 1216–23. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014> (date of access: 26.09.2023).

98. Has A 3-Fold Decreased Dose Of Bacillus Calmette-Guerin The Same Efficacy Against Recurrences And Progression Of T1G3 And Tis Bladder Tumors Than The Standard Dose? Results Of A Prospective Randomized Trial / Martínez-Piñeiro J. A. et al. *Journal of Urology*. 2005. Vol. 174, No. 4 Part 1. P. 1242–7. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa> (date of access: 26.09.2023).

99. Hassler M. R., Shariat S. F., Soria F. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette–Guerin failure. *Current Opinion in Urology*. 2019. Vol. 29, No. 3. P. 239–46. URL: <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000593> (date of access: 26.09.2023).

100. Hautmann R. E., de Petriconi R. C., Volkmer B. G. Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complication Rate. *Journal of Urology*. 2010. Vol. 184, No. 3. P. 990–4. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037> (date of access: 26.09.2023).

101. Herr H. W., Donat S. M. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU International*. 2008. Vol. 102, No. 9b. P. 1242–6. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07966.x> (date of access: 13.09.2023).

102. Herr H. W., Milan T. N., Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing Non-Muscle-invasive bladder cancer: A prospective cohort outcomes study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015. Vol. 33, No. 3. P. 108.e1–108.e4. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.020> (date of access: 26.09.2023).

103. High Ki-67 Immunohistochemical Reactivity Correlates With Poor Prognosis in Bladder Carcinoma / Luo Y. et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95, No. 15. P. e3337. URL: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003337> (date of access: 13.09.2023).

104. Hilton S., Jones L. P. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surgical oncology clinics of north america*. 2014. Vol. 23, No. 4. P. 863–910. URL: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.06.001> (date of access: 03.09.2023).

105. HIVEC HR: Chemohyperthermia with mitomycin C vs BCG for high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Preliminary results from a randomized controlled trial / González Padilla D. A. et al. *European Urology Supplements*. 2019. Vol. 18, No. 1. P. e768-e770. URL: [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(19\)30563-9](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(19)30563-9) (date of access: 29.09.2023).

106. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial / Krajewski W. et al. *Quality of Life Research*. 2017. Vol. 26, No. 3. P. 625–34. URL: <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1493-1> (date of access: 12.09.2023).

107. Huncharek M., Kupelnick B. Impact of Intravesical Chemotherapy Versus BCG Immunotherapy on Recurrence of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *American Journal of Clinical Oncology*. 2003. Vol. 26, No. 4. P. 402–7. URL: <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000026911.98171.c6> (date of access: 26.09.2023).

108. Hyperthermia Improves Solubility of Intravesical Chemotherapeutic Agents / Grimberg D. C. et al. *Bladder Cancer*. 2020. Vol. 6, No. 4. P. 461–70. URL: <https://doi.org/10.3233/blc-200350> (date of access: 26.09.2023).

109. Hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin-C for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients / Conroy S. et al. *BJUI Compass*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1002/bco2.203> (date of access: 17.10.2023).

110. Incidence and Treatment of Complications of Bacillus Calmette-Guerin Intravesical Therapy in Superficial Bladder Cancer / Lamm D. L. et al. *Journal of Urology*. 1992. Vol. 147, No. 3 Part 1. P. 596–600. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37316-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37316-0) (date of access: 26.09.2023).

111. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guérin: results from European Organisation / Oddens J. R. et al. *BJU International*. 2016. Vol. 118, No. 3. P. 423–8. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13474> (date of access: 26.09.2023).

112. Induction of bacillus-Calmette- Guérin -activated killer cells from human peripheral blood mononuclear cells against human bladder carcinoma cell lines in vitro / Thanhäuser A. et al. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 1993. Vol. 37, No. 2. P. 105–11. URL: <https://doi.org/10.1007/bf01517042> (date of access: 26.09.2023).

113. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder / Karakiewicz P. I. et al. *BJU international*. 2006. Vol. 97, No. 5. P. 997–1001. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06036.x> (date of access: 04.09.2023).

114. Intensity of nuclear staining for ki-67, p53 and survivin as a new prognostic factor in non-muscle invasive bladder cancer / Stec R. et al. *Pathology & Oncology Research*. 2019. Vol. 26, No. 2. P. 1211–19. URL: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00678-1> (date of access: 13.09.2023).

115. International variations in bladder cancer incidence and mortality / Chavan S. et al. *European urology*. 2014. Vol. 66, No. 1. P. 59–73. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.001> (date of access: 03.09.2023).

116. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials / Shelley M. D. et al. *BJU International*. 2004. Vol. 93, No. 4. P. 485–

90. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x> (date of access: 26.09.2023).

117. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer / Schmidt S. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011935.pub2> (date of access: 26.09.2023).

118. Intravesical Chemohyperthermia vs. Bacillus Calmette-Guerin Instillation for Intermediate- and High-Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Zhao H. et al. *Frontiers in Surgery*. 2021. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.775527> (date of access: 29.09.2023).

119. Intravesical Evans Strain BCG Therapy: Quantitative Immunohistochemical Analysis of the Immune Response within the Bladder Wall / Prescott S. et al. *Journal of Urology*. 1992. Vol. 147, No. 6. P. 1636–42. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37668-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37668-1) (date of access: 26.09.2023).

120. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer / Jones G. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009294.pub2> (date of access: 26.09.2023).

121. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer / Cockerill P. A. et al. *BJU International*. 2015. Vol. 117, No. 3. P. 456–62. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13088> (date of access: 26.09.2023).

122. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis / Palou J. et al. *International Urology and Nephrology*. 2001. Vol. 33, No. 3. P. 485–9. URL: <https://doi.org/10.1023/a:1019507104741> (date of access: 26.09.2023).

123. Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry / Turco P. et al. *Acta cytologica*. 2011. Vol. 55, No. 2. P. 193–6. URL: <https://doi.org/10.1159/000320861> (date of access: 04.09.2023).

124. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients / Picozzi S. C. M. et al.

International Urology and Nephrology. 2012. Vol. 44, No. 5. P. 1325–33. URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0183-3> (date of access: 13.09.2023).

125. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? / C. Goessl et al. *Journal of urology*. 1997. Vol. 157, No. 2. P. 480–1. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65180-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65180-2) (date of access: 04.09.2023).

126. Jancke G., Rosell J., Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology*. 2013. Vol. 48, No. 3. P. 276–83. URL: <https://doi.org/10.3109/21681805.2013.864327> (date of access: 13.09.2023).

127. Ki-67 is an independent indicator in Non-Muscle invasive bladder cancer (NMIBC); Combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC / Ding W. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014. Vol. 32, No. 1. P. 42.e13–42.e19. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.05.004> (date of access: 17.10.2023).

128. Long-term efficacy of hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer / Pijpers O. M. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.07.019> (date of access: 29.09.2023).

129. Long-term Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin versus Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent TaT1 Tumours without Carcinoma In Situ: A Subgroup Analysis of the Prospective, Randomised FinnBladder I Study with a 20-Year Follow-up / Järvinen R. et al. *European Urology*. 2009. Vol. 56, No. 2. P. 260–5. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.009> (date of access: 26.09.2023).

130. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder / Sylvester R. J. et al. *European Urology*. 2010. Vol. 57, No. 5. P. 766–73. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.024> (date of access: 26.09.2023).

131. Long-Term Experience with Hyperthermic Chemotherapy (HIVEC) Using Mitomycin-C in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Spain / A. Plata et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, No. 21. P. 5105. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10215105> (date of access: 29.09.2023).

132. Long-Term Experience with Radiofrequency-Induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer / Brummelhuis I. S. G. et al. *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 3. P. 377. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers13030377> (date of access: 17.10.2023).

133. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary / Holmäng S. et al. *Journal of urology*. 1998. Vol. 160, No. 1. P. 45–8. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63024-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63024-6) (date of access: 04.09.2023).

134. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer / Martínez-Pinheiro J. A. et al. *BJU International*. 2002. Vol. 89, No. 7. P. 671–80. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02722.x> (date of access: 26.09.2023).

135. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men / Messing E. M. et al. *Cancer*. 2006. Vol. 107, No. 9. P. 2173–9. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.22224> (date of access: 03.09.2023).

136. Long-term outcomes from re-resection for high-risk Non-Muscle-invasive bladder cancer: a potential to rationalize use / Gordon P. C. et al. *European Urology Focus*. 2019. Vol. 5, No. 4. P. 650–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.004> (date of access: 13.09.2023).

137. Long-term outcomes of intravesical dimethyl sulfoxide/heparin/hydrocortisone therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome / Lim Y. N. et al. *International Urogynecology Journal*. 2016. Vol. 28, No. 7. P. 1085–9. URL: <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3232-0> (date of access: 17.10.2023).

138. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-Muscle-invasive

Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013 / Martínez-Piñeiro L. et al. *European Urology*. 2015. Vol. 68, No. 2. P. 256–62. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.040> (date of access: 26.09.2023).

139. Mariappan P., Zachou A., Grigor K. M. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European Urology*. 2010. Vol. 57, No. 5. P. 843–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.05.047> (date of access: 13.09.2023).

140. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? / Aaronson D. S. et al. *BJU International*. 2009. Vol. 104, No. 4. P. 506–10. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08417.x> (date of access: 12.09.2023).

141. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer / Ramirez D. et al. *BJU international*. 2015. Vol. 117, No. 5. P. 783–6. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13345> (date of access: 03.09.2023).

142. Migliari R., Buffardi A., Ghabin H. Thulium laser endoscopic en bloc enucleation of nonmuscle-invasive bladder cancer. *Journal of Endourology*. 2015. Vol. 29, No. 11. P. 1258–62. URL: <https://doi.org/10.1089/end.2015.0336> (date of access: 13.09.2023).

143. Molecular Grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC Risk Scores Are Predictive in Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer / van Rhijn B. W. G. et al. *European Urology*. 2010. Vol. 58, No. 3. P. 433–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.043> (date of access: 14.09.2023).

144. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial / Venkatramani V. et al. *Journal of Urology*. 2014. Vol. 191, No. 6. P. 1703–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.004> (date of access: 13.09.2023).

145. Morales A., Eidinger D., Bruce A. W. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology*. 1976. Vol. 116,

No. 2. P. 180–2. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6) (date of access: 16.09.2023).

146. Multhoff G., Habl G., Combs S. E. Rationale of hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging. *International Journal of Hyperthermia*. 2016. Vol. 32, No. 4. P. 455–63. URL: <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1152632> (date of access: 26.09.2023).

147. Multi-Institutional validation of the predictive value of ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer / Margulis V. et al. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2009. Vol. 101, No. 2. P. 114–9. URL: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn451> (date of access: 13.09.2023).

148. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (vesical imaging-reporting and data system) / Panebianco V. et al. *European urology*. 2018. Vol. 74, No. 3. P. 294–306. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.029> (date of access: 04.09.2023).

149. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor / Palou J. et al. *Journal of urology*. 2005. Vol. 174, No. 3. P. 859–61. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d> (date of access: 04.09.2023).

150. Neutrophil Granulocytes Are Required for Effective Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy of Bladder Cancer and Orchestrate Local Immune Responses / Suttman H. et al. *Cancer Research*. 2006. Vol. 66, No. 16. P. 8250–7. URL: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1416> (date of access: 26.09.2023).

151. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy / Brandau S. et al. *International Journal of Cancer*. 2001. Vol. 92, No. 5. P. 697–702. URL: [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20010601\)92:5%3C697::aid-ijc1245%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20010601)92:5%3C697::aid-ijc1245%3E3.0.co;2-z) (date of access: 26.09.2023).

152. Nolte-Ernsting C., Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *European radiology*. 2006. Vol. 16, No. 12.

P. 2670–86. URL: <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0386-z> (date of access: 04.09.2023).

153. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology / Meilleroux J. et al. *Cancer Cytopathology*. 2018. Vol. 126, No. 6. P. 430–6. URL: <https://doi.org/10.1002/cncy.21999> (date of access: 12.09.2023).

154. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers / Bangma C. H. et al. *European urology*. 2013. Vol. 64, No. 1. P. 41–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.036> (date of access: 03.09.2023).

155. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? / Hentschel A. E. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020. Vol. 38, No. 5. P. 440–8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.10.002> (date of access: 13.09.2023).

156. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder / May M. et al. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2011. Vol. 45, No. 4. P. 251–7. URL: <https://doi.org/10.3109/00365599.2011.562235> (date of access: 26.09.2023).

157. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / ed. by Eble J. N., Sauter G., Epstein J., Sesterhenn I. International Agency for Research on Cancer. Lyon : IARC Press, 2004. 26 p.

158. Pearl R. Cancer And Tuberculosis*. *American Journal of Epidemiology*. 1929. Vol. 9, No. 1. P. 97–159. URL: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121646> (date of access: 16.09.2023).

159. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of NMIBC unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study / Balar A. V. et al. *The Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22, No. 7. P. 919–30. URL: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00147-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00147-9) (date of access: 26.09.2023).

160. Perioperative outcomes of transurethral resection for T1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria / Bebane S. et al. *World Journal of Urology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03765-8> (date of access: 13.09.2023).

161. Pettenati C., Ingersoll M. A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2018. Vol. 15, No. 10. P. 615–25. URL: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0055-4> (date of access: 17.10.2023).

162. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials / Sylvester R. J. et al. *European Urology*. 2006. Vol. 49, No. 3. P. 466–77. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031> (date of access: 14.09.2023).

163. Proctor I., Stoeber K., Williams G. H. Biomarkers in bladder cancer. *Histopathology*. 2010. Vol. 57, No. 1. P. 1–13. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03592.x> (date of access: 13.09.2023).

164. Prognosis of Muscle-Invasive Bladder Cancer: Difference between Primary and Progressive Tumours and Implications for Therapy / Schrier B. P. et al. *European Urology*. 2004. Vol. 45, No. 3. P. 292–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.10.006> (date of access: 26.09.2023).

165. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers / Habuchi T. et al. *Urology*. 2005. Vol. 66, No. 6. P. 64–74. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.065> (date of access: 13.09.2023).

166. Prognostic markers in invasive bladder cancer: FGFR3 mutation status versus P53 and KI-67 expression: a multi-center, multi-laboratory analysis in 1058 radical cystectomy patients / Mertens L. S. et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022. Vol. 40, No. 3. P. 110.e1–110.e9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.10.010> (date of access: 13.09.2023).

167. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 world health organization grading classification systems in Non-Muscle-invasive bladder cancer: a european association of urology non-muscle invasive bladder cancer

guidelines panel systematic review / Soukup V. et al. *European Urology*. 2017. Vol. 72, No. 5. P. 801–13. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.015> (date of access: 13.09.2023).

168. Prognostic value of ki67 in BCG-treated non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review / He Y. et al. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8, No. 4. P. e019635. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019635> (date of access: 17.10.2023).

169. Prognostic value of p53 and ki-67 expression in intermediate-risk patients with nonmuscle-invasive bladder cancer receiving adjuvant intravesical mitomycin C therapy / Seo H. K. et al. *Urology*. 2010. Vol. 76, No. 2. P. 512.e1–512.e7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.04.040> (date of access: 13.09.2023).

170. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors / Pfister C. et al. *Human Pathology*. 1999. Vol. 30, No. 11. P. 1350–5. URL: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(99\)90067-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90067-9) (date of access: 13.09.2023).

171. Proliferation in human bladder carcinoma measured by Ki-67 antibody labelling: its potential clinical importance / Bush C. et al. *British Journal of Cancer*. 1991. Vol. 64, No. 2. P. 357–60. URL: <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.306> (date of access: 13.09.2023).

172. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer / Yafi F. A. et al. *Urologic oncology: seminars and original investigations*. 2015. Vol. 33, No. 2. P. 66.e25–66.e31. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.008> (date of access: 04.09.2023).

173. Prospective evaluation of ki-67 labeling in predicting the recurrence and progression of superficial bladder transitional cell carcinoma / Blanchet P. et al. *European Urology*. 2001. Vol. 40, No. 2. P. 169–75. URL: <https://doi.org/10.1159/000049768> (date of access: 13.09.2023).

174. Quality of life in patients after radical cystectomy with modified ureterocutaneostomy and Bricker urinary diversion / Stakhovskiy O. E. et al. *Exp. oncology*. 2020. Vol. 42(3). P. 224–7.

175. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies / van Osch F. H. et al. *International journal of epidemiology*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 857–70. URL: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044> (date of access: 03.09.2023).

176. Quintero A. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *Journal of Clinical Pathology*. 2006. Vol. 59, No. 1. P. 83–8. URL: <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.022939> (date of access: 13.09.2023).

177. Radiofrequency-Induced Thermo-Chemotherapy Effect (Rite) for Non Muscle Invasive Bladder Cancer Treatment: Current Role and Perspectives / Colombo R. et al. *Urologia Journal*. 2016. Vol. 83, No. 2_suppl. P. 7–17. URL: <https://doi.org/10.5301/uro.5000197> (date of access: 29.09.2023).

178. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial / Tan W. S. et al. *European Urology*. 2019. Vol. 75, No. 1. P. 63–71. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.005> (date of access: 26.09.2023).

179. Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-NMIBC / Sousa A. et al. *International Journal of Hyperthermia*. 2016. Vol. 32, No. 4. P. 374–80. URL: <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1142618> (date of access: 29.09.2023).

180. Recirculating hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C (HIVEC) versus BCG in NMIBC: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial / Guerrero-Ramos F. et al. *World Journal of Urology*. 2022. Vol. 40, No. 4. P. 999–1004. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-022-03928-1> (date of access: 29.09.2023).

181. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously

thought / Palou J. et al. *World Journal of Urology*. 2018. Vol. 36, No. 10. P. 1621–7. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2299-2> (date of access: 13.09.2023).

182. Repeat transurethral resection in Non-Muscle-invasive bladder cancer: a systematic review / Cumberbatch M. G. K. et al. *European Urology*. 2018. Vol. 73, No. 6. P. 925–33. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.014> (date of access: 13.09.2023).

183. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer / Arends T. J. H. et al. *European Urology*. 2016. Vol. 69, No. 6. P. 1046–52. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.006> (date of access: 27.09.2023).

184. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer / Hashine K. et al. *Urology Annals*. 2016. Vol. 8, No. 1. P. 10. URL: <https://doi.org/10.4103/0974-7796.163798> (date of access: 13.09.2023).

185. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Retrospective analysis of 173 Japanese cases / Hara T. et al. *International Journal of Urology*. 2009. Vol. 16, No. 3. P. 293–8. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02241.x> (date of access: 13.09.2023).

186. Role of restaging transurethral resection for T1 Non-Muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Naselli A. et al. *European Urology Focus*. 2018. Vol. 4, No. 4. P. 558–67. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.011> (date of access: 13.09.2023).

187. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study / Tan W. P. et al. *International Journal of Hyperthermia*. 2020. Vol. 37, No. 1. P. 854–60. URL: <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1780328> (date of access: 26.09.2023).

188. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines / Pesch B. et al. *International archives of*

occupational and environmental health. 2013. Vol. 87, No. 7. P. 715–24. URL: <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0916-3> (date of access: 03.09.2023).

189. Side Effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG / Brausi M. et al. *European Urology*. 2014. Vol. 65, No. 1. P. 69–76. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.021> (date of access: 26.09.2023).

190. Significance of Bladder Biopsies in Ta,T1 Bladder Tumors: A Report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group / van der Meijden A. et al. *European Urology*. 1999. Vol. 35, No. 4. P. 267–71. URL: <https://doi.org/10.1159/000019859> (date of access: 13.09.2023).

191. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with NMIBC treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin / Baltacı S. et al. *BJU International*. 2015. Vol. 116, No. 5. P. 721–6. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13102> (date of access: 13.09.2023).

192. Strategies to Get Drugs across Bladder Penetrating Barriers for Improving Bladder Cancer Therapy / S. Wang et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, no. 2. P. 166. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020166> (date of access: 03.12.2023).

193. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour / Suarez-Ibarrola R. et al. *BJU International*. 2018. Vol. 123, No. 4. P. 646–50. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.14557> (date of access: 13.09.2023).

194. Sylvester R. J., van der Meijden A. P. M., Lamm D. L. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Meta-analysis of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Journal of Urology*. 2002. Vol. 168, No. 5. P. 1964–70. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64273-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64273-5) (date of access: 26.09.2023).

195. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? / Sylvester R. J. et al. *European Urology*. 2016. Vol. 69, No. 2. P. 231–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050> (date of access: 14.09.2023).

196. Systematic review and meta-analysis of vesical imaging-reporting and data system (VI-RADS) inter-observer reliability: an added value for muscle invasive bladder cancer detection / Del Giudice F. D. et al. *Cancers*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 2994. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12102994> (date of access: 04.09.2023).

197. Tan W. S., Kelly J. D. Intravesical device-assisted therapies for non-muscle-invasive bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2018. Vol. 15, No. 11. P. 667–85. URL: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0092-z> (date of access: 26.09.2023).

198. T-Cell Subsets Required for Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer / Ratliff T. L. et al. *Journal of Urology*. 1993. Vol. 150, No. 3. P. 1018–23. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35678-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35678-1) (date of access: 26.09.2023).

199. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern pathology*. 2009. Vol. 22, S2. P. S53–S59. URL: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.193> (date of access: 03.09.2023).

200. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Nonmuscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma / Kamat A. M. et al. *Journal of Urology*. 2006. Vol. 175, No. 3. P. 881–5. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00423-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00423-4) (date of access: 26.09.2023).

201. The Effects of Recombinant Human Interferon-Gamma on a Panel of Human Bladder Cancer Cell Lines / Hawkyard S. et al. *Journal of Urology*. 1991. Vol. 145, No. 5. P. 1078–81. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38538-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38538-5) (date of access: 26.09.2023).

202. The EORTC Tables Overestimate the Risk of Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin: External Validation of the EORTC Risk Tables / Fernandez-Gomez J. et al.

European Urology. 2011. Vol. 60, No. 3. P. 423–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033> (date of access: 14.09.2023).

203. The genitourinary pathology society update on classification of variant histologies, T1 substaging, molecular taxonomy, and immunotherapy and PD-L1 testing implications of urothelial cancers / Compérat E. et al. *Advances in Anatomic Pathology*. 2021. Vol. 28, No. 4. P. 196–208. URL: <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000309> (date of access: 13.09.2023).

204. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin / Gontero P. et al. *BJU International*. 2015. Vol. 118, No. 1. P. 44–52. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13354> (date of access: 13.09.2023).

205. The induction of bacillus-Calmette-Guérin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells / Thanhäuser A. et al. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 1995. Vol. 40, No. 2. P. 103–8. URL: <https://doi.org/10.1007/bf01520291> (date of access: 26.09.2023).

206. The Paris System for Reporting Urinary Cytology / ed. by D. L. Rosenthal, E. M. Wojcik, D. F. I. Kurtycz. Cham : Springer International Publishing, 2016. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22864-8> (date of access: 12.09.2023).

207. The prognostic value of E-cadherin and Ki-67 compared to standard histopathologic examination in Non-Muscle invasive bladder cancer / Harsanyi S. et al. *Bratislava Medical Journal*. 2020. Vol. 121, No. 06. P. 444–9. URL: https://doi.org/10.4149/bll_2020_072 (date of access: 13.09.2023).

208. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial / Eroglu A. et al. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 698–704. URL: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01581-0> (date of access: 13.09.2023).

209. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and

meta-analysis / Sari Motlagh R. et al. *BJU International*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.15146> (date of access: 13.09.2023).

210. The Role of a Combined Regimen With Intravesical Chemotherapy and Hyperthermia in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review / Lammers R. J. M. et al. *European Urology*. 2011. Vol. 60, No. 1. P. 81–93. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.04.023> (date of access: 29.09.2023).

211. The role of device-assisted therapies in the management of non-muscle invasive bladder cancer : A systematic review / Carando R. et al. *Progrès en Urologie*. 2020. Vol. 30, No. 6. P. 322–31. URL: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.03.005> (date of access: 26.09.2023).

212. The role of hyperthermia as a treatment for non-muscle invasive bladder cancer / Bahouth Z. et al. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015. Vol. 16, No. 2. P. 189–98. URL: <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1126515> (date of access: 26.09.2023).

213. The role of imaging in the investigation of painless hematuria in adults / O'Regan K. N. et al. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*. 2009. Vol. 30, No. 4. P. 258–70. URL: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2009.03.006> (date of access: 03.09.2023).

214. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder / Epstein J. I. et al. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1998. Vol. 22, No. 12. P. 1435–48. URL: <https://doi.org/10.1097/00000478-199812000-00001> (date of access: 13.09.2023).

215. Tolérance de la thermo-chimiothérapie par HIVEC® chez les patients réfractaires au BCG / Marquette T. et al. *Progrès en Urologie*. 2020. Vol. 30, No. 1. P. 35–40. URL: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.11.001> (date of access: 17.10.2023).

216. Transperitoneal uretercutaneostomy with use of mesosigmoid colon peritoneum in patients with bladder cancer after radical cystectomy / Stakhovskiy O. E. et al. *Wiadomości Lekarskie (Poland)*. 2020. Vol. 73(5). P. 988–93.

217. Transurethral resection of bladder tumors: next-generation virtual reality training for surgeons / Neumann E. et al. *European Urology Focus*. 2019. Vol. 5, No. 5. P. 906–11. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.04.011> (date of access: 13.09.2023).

218. Treatment of High-grade Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS” / Grimm M.-O. et al. *European Urology*. 2020. Vol. 78, No. 5. P. 690–8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.066> (date of access: 26.09.2023).

219. Tsivian A., Shtricker A., Sidi A. A. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or A safe timesaver? *Journal of Urology*. 2003. Vol. 170, No. 6. P. 2241–3. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000096273.64448.e7> (date of access: 13.09.2023).

220. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer / Bishr M. et al. *Canadian Urological Association Journal*. 2014. Vol. 8, No. 5-6. P. 306. URL: <https://doi.org/10.5489/cuaj.1514> (date of access: 13.09.2023).

221. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating primary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? A randomized prospective study / Zhang X.-R. et al. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2015. Vol. 33, No. 10. P. 517–23. URL: <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3913> (date of access: 13.09.2023).

222. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups / Millán-Rodríguez F. et al. *Journal of urology*. 2000. Vol. 164, No. 4. P. 1183–7. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67137-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67137-6) (date of access: 04.09.2023).

223. Utilization and Outcomes of Radical Cystectomy for High-grade Non-Muscle-invasive Bladder Cancer in Elderly Patients / Parker W. P. et al. *Clinical*

Genitourinary Cancer. 2018. Vol. 16, No. 1. P. e79-e97. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.011> (date of access: 26.09.2023).

224. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies / Brausi M. et al. *European Urology*. 2002. Vol. 41, No. 5. P. 523–31. URL: [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00068-4) (date of access: 13.09.2023).

225. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach / Otto W. et al. *International Urology and Nephrology*. 2016. Vol. 49, No. 3. P. 431–7. URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1491-9> (date of access: 13.09.2023).

226. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs / International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, 2016. 400 p.

227. Woldu S. L., Bagrodia A., Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International*. 2017. Vol. 119, No. 3. P. 371–80. URL: <https://doi.org/10.1111/bju.13760> (date of access: 13.09.2023).

ДОДАТОК А

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вплив ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії на якість життя пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура. [Електронний ресурс] / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 7–8. С. 47–52. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.7-8.47>. (Здобувачем зібрано та проаналізовано клінічні матеріали, отримані на базі Університетської клініки, розроблено дизайн дослідження та підготовлено матеріали для написання статті.)

2. Comparative assessment of the quality of life of patients with non-muscleinvasive bladder cancer during adjuvant intravesical treatment [Електронний ресурс] / Kostyev F. I., Sokolov V. N., Bondar O. V., Chystiakov R. S. *German International Journal of Modern Science*. 2021. Т. 1, № 4. С. 32–37. <https://doi.org/10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37>. (Здобувачем зібрані та проаналізовані клінічні матеріали дослідження, виконана статистична обробка матеріалів та написання статті.)

3. Chystiakov R. Prospects for the use of the method of intravesical hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer [Electronic resource]. *ScienceRise: Medical Science*. 2021. Vol. 41, № 2. P. 22–27. Mode of access: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.228185>.

4. The impact of different adjuvant intravesical therapy methods on tumor biology in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [Electronic resource] / Kostyev F., Bondar O., Chystiakov R., Lysenko V., Stavnychyi O., Varbanets V. *Central European Journal of Urology*. 2021. Vol. 74, № 4. P. 496–502. Mode of access: <https://doi.org/10.5173/cej.2021.0122> (Здобувач брав участь у розробці дизайну дослідження, виконав збір та аналіз клінічного матеріалу, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку статті до друку.)

5. 3-year experience of hyperthermic intravesical chemotherapy use in patients with high risk non-muscular-invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Bondar O., Lysenko V., Varbanets V. *Medicni Perspektivi*. 2023. Vol. 28 (2). P. 64–70. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283254>. (Здобувач брав участь у розробці дизайну дослідження, виконав збір та аналіз клінічного матеріалу, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку статті до друку.)

6. Hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C in high risk non-muscle invasive bladder cancer patients / Lysenko V., Chystiakov R., Stavnychy O., Rosha L. *Global congress on bladder cancer : Congress abstracts*, Madrid, 20–21 September 2018. Madrid, 2018. P. 14. (Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)

7. Intravesical hyperthermic chemotherapy with mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer, initial experience in a single center / Kostyev F. I., Chystiakov R. S., Lysenko V. V., Stavnychy O. S., Rosha L. G. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів : матеріали VIII міжнародного конгресу спілки онкоурологів України СОУУ-2019, Київ, 11–13 квіт. 2019 р. *Урологія*. 2019. Т. 23, № 1 (88). С. 78. (Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації, електронний та паперовий постери для доповіді.)

8. Якість життя у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура, що отримують внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію / Чистяков Р. С., Костев Ф. І., Ткаченко О. І., Лисенко В. В. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології : матеріали науково-практичної конференції, Дніпро, 3–4 жовт. 2019 р. *Урологія*. Т. 23. № 3 (90). 2019. С. 334–335. (Здобувачем проаналізована якість життя пацієнтів досліджуваних груп, підготовлені тези для публікації.)

9. Використання маркера проліферативної активності Ki-67 в аналізі ефективності ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Бондар О. В., Лисенко В. В., Ставничий О. С. *XIV з'їзд онкологів та радіологів України: матеріали з'їзду*, Київ, 30 верес. — 2 жовт. 2021 р. Київ, 2021. С. 214–215. *(Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та презентація для очної доповіді.)*

10. Костєв Ф. І., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. Ад'ювантна хіміогіпертермія м'язово-неінвазивного раку сечового міхура високого ризику — можлива альтернатива BCG? *Конгрес асоціації урологів України* : матеріали конгресу, Київ, 17–19 черв. 2021 р. Київ, 2021. С. 21. *(Здобувачем зібрано клінічний матеріал та проаналізовані результати лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та презентація для очної доповіді.)*

11. Prognostic value of the Ki-67 proliferative activity marker for the analysis of the adjuvant treatment efficacy in patients with non-muscle invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Stavnychy O., Varbanets V. *41st Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Dubai, 10–14 November, 2021. Dubai, 2021. P. 99–100. *(Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)*

12. Hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin C vs. BCG for patients with high-risk non-invasive bladder cancer: medium-term experience of a single center in Ukraine / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Varbanets V. *43rd Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Istanbul, 11–14 October 2023. *SIU Journal*. 2023. P. 131. *(Здобувачем виконано аналіз результатів лікування пацієнтів, підготовлені тези для публікації та електронний постер для доповіді.)*

13. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 136303 Україна : А61К 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № u 2019 02326 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 12.08.2019, Бюл. № 15. 4 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

14. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 141161 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № u 2019 08988 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 25.03.2020, Бюл. № 6. 4 с. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

15. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122312 Україна : G01N 33/50 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, Л. Г. Роша. № a 201908992 ; заявл. 29.07.2019 ; опубл. 12.10.2020, Бюл. № 19. 4 с. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

16. Спосіб ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура : пат. 122302 Україна : А61К 31/407, А61К 31/10, А61М 31/00, А61Р 35/00 / Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко. № a 201902325 ; заявл. 06.03.2019 ; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19. 4 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

17. Спосіб лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В., Ставничий О. С. Одеський національний медичний університет. Київ : УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

18. Ад'ювантна лікувальна тактика у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура / Костєв Ф. І., Бондар О. В., Чистяков Р. С., Лисенко В. В., Ставничий О. С. Одеський національний медичний університет. Київ : УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ ; МОЗ України, 2021. 6 с. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні алгоритму лікувальної тактики.)*

ДОДАТОК Б

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C in high risk non-muscle invasive bladder cancer patients / Lysenko V., Chystiakov R., Stavnychy O., Rosha L. *Global congress on bladder cancer : Congress abstracts, Madrid, 20–21 September 2018. Madrid, 2018. P. 14. (Форма участі — стендова доповідь.)*

2. Intravesical hyperthermic chemotherapy with mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer, initial experience in a single center / Kostyev F. I., Chystiakov R. S., Lysenko V. V., Stavnychy O. S., Rosha L. G. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів : матеріали VIII міжнародного конгресу спілки онкоурологів України СОУУ-2019, Київ, 11–13 квіт. 2019 р. *Урологія*. 2019. Т. 23, № 1 (88). С. 78. (Форма участі — стендова доповідь.)

3. Якість життя у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура, що отримують внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Ткаченко О. І., Лисенко В. В. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології : матеріали науково-практичної конференції, Дніпро, 3–4 жовт. 2019 р. *Урологія*. Т. 23. № 3 (90). 2019. С. 334–335. (Форма участі — тези доповіді.)

4. Використання маркера проліферативної активності Ki-67 в аналізі ефективності ад'ювантного лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику / Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Бондар О. В., Лисенко В. В., Ставничий О. С. *XIV з'їзд онкологів та радіологів України: матеріали з'їзду, Київ, 30 верес. — 2 жовт. 2021 р. Київ, 2021. С. 214–215. (Форма участі — усна доповідь.)*

5. Костєв Ф. І., Чистяков Р. С., Лисенко В. В. Ад'ювантна хіміогіпертермія м'язово-неінвазивного раку сечового міхура високого ризику — можлива альтернатива BCG? *Конгрес асоціації урологів України* : матеріали конгресу, Київ, 17–19 черв. 2021 р. Київ, 2021. С. 21. (Форма участі — усна доповідь.)

6. Prognostic value of the Ki-67 proliferative activity marker for the analysis of the adjuvant treatment efficacy in patients with non-muscle invasive bladder cancer / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Stavnychy O., Varbanets V. *41st Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Dubai, 10–14 November, 2021. Dubai, 2021. P. 99–100. (Форма участі — стендова доповідь.)

7. Hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin C vs. BCG for patients with high-risk non-invasive bladder cancer: medium-term experience of a single center in Ukraine / Chystiakov R., Kostyev F., Lysenko V., Bondar O., Varbanets V. *43rd Congress of the Société Internationale d'Urologie* : Abstract book, Istanbul, 11–14 October 2023. *SIU Journal*. 2023. P. 131. (Форма участі — стендова доповідь.)

ДОДАТОК В

ПАТЕНТИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА ВІНАХІД









ДОДАТОК Д

ІНФОРМАЦІЙНІ ЛИСТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 88- 2021

Випуск з проблеми
«Урологія»
Підстава рецензія експерта з групи
експертів МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
УРОЛОГІЯ

**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИМ
РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА ВИСОКОГО РИЗИКУ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ**

А В Т О Р И:

д.мед.н., проф. Ф.І. Костев
д.мед.н., доц. О.В. Бондар
асист. Р.С. Чистяков
к.мед.н., В.В. Лисенко
к.мед.н. О.С. Ставнічий

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 89- 2021

Випуск з проблеми
«Урологія»
Підстава рецензія експерта з групи
експертів МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
УРОЛОГІЯ

АД'ЮВАНТНА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ПАЦІЄНТІВ З
М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.мед.н., проф. Ф.І. Костев
д.мед.н., доц. О.В. Бондар
асист. Р.С. Чистяков
к.мед.н., В.В. Лисенко
к.мед.н. О.С. Ставничий

м. Київ