

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

СТАХОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ЕДУАРДОВИЧ

УДК 616.62–006.6–085.28–089.8

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ
ІНВАЗИВНИХ ФОРМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук
Колеснік Олена Олександрівна,
Національний інститут раку МОЗ України,
головний науковий співробітник
науково-дослідного відділення
пухлин органів черевної порожнини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Костюк Олександр Григорович,
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри онкології, променевої
діагностики та променевої терапії

доктор медичних наук, професор
Колеснік Олексій Петрович,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри онкології
та онкохірургії

доктор медичних наук
Сакало Анатолій Валерійович,
ДУ «Інститут урології НАМН України», старший
науковий співробітник відділення онкоурології

Захист відбудеться «22» вересня 2021 року о 13 год 00 хв
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
при Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «19» серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Діагностика та лікування хворих на рак сечового міхура (PCM) залишається не вирішеною проблемою. Частота PCM збільшується з кожним роком у всьому світі. Майже 440 тис. нових випадків було діагностовано в 2020 р., ставлячи PCM на 7 місце за поширеністю у чоловіків серед інших новоутворень (European Network of Cancer Registries, 2020; Sung H., 2021). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, PCM складає 3–4 % в загальній онкологічній захворюваності та від 46 % до 72 % серед усіх новоутворень сечової системи (Sung H., 2021).

За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на PCM в Україні складає 11,1 на 100 тис. населення. Понад 50 % пацієнтів на момент діагностики мають III–IV стадію захворювання, а летальність до року складає майже 20 % (Федоренко З.П. та співавт., 2020).

М'язово-інвазивний PCM (MIPCM) є одним з найбільш інвалідизуючих та економічно витратних серед онкологічних захворювань. Проблема MIPCM лежить в площині його невисокої чутливості до променевої та хіміотерапії (Clark P., 2015). Наразі основним методом лікування MIPCM є хірургічний.

Впродовж десятиліть стандартом лікування були органозберігаючі операції – резекція стінки сечового міхура з пухлиною та трансуретральні резекції стінки сечового міхура. Радикальна цистектомія внаслідок відсутності ефективних методів відведення сечі мала обмежене використання (Bailey S., 2012; Стаховський Е.О., 2010). Розвиток пластичної та реконструктивної онкохірургії, в останні кілька десятиліть, сприяв розробці ефективних методів деривації сечі після цистектомії. Це дало змогу переглянути тактику лікування пізніх стадій MIPCM, впроваджуючи більш радикальні та складні оперативні втручання, які складаються з цистектомії та методик контрольованого або неконтрольованого відведення сечі. Слід зазначити, що розробка та оптимізація способів деривації сечі ще далека від вирішення, тому привертає увагу багатьох дослідників до цієї проблеми (Abdelaziz A., 2019). Причинами цього є відсутність чітко сформованих показань та протипоказань до проведення операції, складність оперативної техніки (де поєднуються знання урологів, абдомінальних хірургів, проктологів, гінекологів, судинних хірургів) та велика кількість післяопераційних ускладнень, за якими такі втручання посідають перше місце серед усіх післяопераційних ускладнень онкологічних операцій в урології (Brown K., 2017).

Аналіз світової літератури демонструє підвищений інтерес до проблеми комбінованого та хірургічного лікування MIPCM. Сучасна лікувальна тактика локалізованого MIPCM є стандартизованою та чітко регламентованою міжнародними керівними настановами NCCN Guidelines (Flaig, 2020). Втім, на відміну від локалізованої форми, для місцево-поширених та метастатичних форм MIPCM немає чітко сформульованої лікувально-діагностичної тактики.

Одним із перспективних напрямів наукових досліджень є пошук нових молекулярно-біологічних маркерів прогнозу перебігу захворювання, які б на діагностичному етапі допомагали клініцистам планувати проведення неoad'ювантної хіміотерапії та радикальних методів хірургічного лікування раніше і не витратити дорогоцінний час на органозберігаючу тактику, – метод, який, з одного боку, є завжди більш привабливим для пацієнта, але, на жаль, дуже рідко приводить до ремісії захворювання. Недостатньо вивченим є вплив імунного мікрооточення пухлини на прогноз захворювання. Прогностичне значення імунофенотипових факторів у контексті комбінованого лікування МІРСМ також залишається невизначеним.

Найпоширенішою проблемою є відсутність можливості комбінованого лікування хворих МІРСМ III–IV стадій, ускладнених профузними кровотечами з тампонадами сечового міхура, двобічним уретерогідронефрозом та хронічною нирковою недостатністю. Унаслідок цих ускладнень неoad'ювантна хіміотерапія (ХТ) може бути застосована тільки у 25 % хворих, з яких виражені побічні дії препаратів мають місце майже у 50 % пацієнтів (Singla N., 2016). Тобто, лікування ускладненого РСМ на пізніх стадіях не призводить до очікуваного позитивного результату, зумовлюючи безвихідь як для лікаря, так і для хворого. З іншого боку, зловживання нерадикальними методами оперативного лікування в клінічних ситуаціях, призводить до збільшення кількості занедбаних випадків хвороби. Це зумовлено відсутністю уніфікованого підходу до оцінки захворювання та патологічних змін, які воно спричиняє, тактики комплексного лікування, оптимальних методів хірургічного лікування, ефективних способів комбінованого лікування та профілактики ускладнень. Дебати з цього приводу тривають дотепер, про що свідчить велика кількість пропонувань методів лікування – від консервативної променевої, хіміо- та імунотерапії до широкого спектра оперативних втручань (Petrelli F., 2017). Тому, розробка оптимальної лікувальної тактики, для кожного хворого з важкими ускладненнями МІРСМ, забезпечить створення найбільш сприятливих фізичних, психічних і соціальних умов життя, підвищить якість життя та збільшить період загальної виживаності пацієнтів.

Перспективними напрямами потенційного покращення ефективності лікування МІРСМ є удосконалення реконструктивних методик хірургічного лікування (простатзберігаючої цистектомії, уретерокутанеостомії, методик трансректальної деривації сечі та ін.), розробка та вдосконалення програми швидкого відновлення після хірургічних втручань, спрямованої на зниження кількості ускладнень та прискорення реабілітації хворих на МІРСМ.

Таким чином, комплекс означених проблем оптимізації комбінованого лікування МІРСМ визначає актуальність теми наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом НДР Національного інституту раку: «Вдосконалити показання та тактику комплексного лікування хворих з місцево-поширеним та метастатичним раком сечового міхура» (шифр теми ВН.14.01.07.159-15, номер державної реєстрації 0115U000808; 2015–2017 рр.).

Мета дослідження: покращити безпосередні та віддалені результати лікування та якість життя хворих на інвазивний рак сечового міхура шляхом оптимізації підходів до комбінованого лікування та розробки нових реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз результатів виживаності хворих на МІРСМ та вивчити варіанти клінічного перебігу і особливості функціональних змін нирок та сечовивідних шляхів при різних варіантах поширення захворювання.

2. Вивчити гістологічні характеристики м'язово-інвазивних уротеліальних карцином та визначити роль патогістологічних та імунофенотипічних факторів (гістологічну структуру, дивергентне диференціювання, ентоз, лімфоїдні скупчення, інфільтрацію карциноми нейтрофілами та макрофагами, маркери PD-L1 і GLUT-1) на прогноз МІРСМ.

3. Провести порівняльний аналіз методик трансректальної, наскірної та трансуретральної деривації сечі та оцінити їх вплив на виживаність і якість життя хворих на МІРСМ.

4. Розробити нові та удосконалити існуючі методики реконструктивних операцій у хворих на МІРСМ (унілатеральна уретерокутанеостомія, модифікована простатзберігаюча радикальна цистектомія, трансректальний варіант деривації сечі – ілеосигморезервуар).

5. Провести порівняльний аналіз віддалених результатів простатзберігаючої цистектомії та оцінити якість життя хворих на МІРСМ в післяопераційному періоді порівняно з класичною радикальною цистектомією.

6. Розробити спосіб комбінованого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний МІРСМ із застосуванням циторедуктивної цистектомії та поліхіміотерапії (ПХТ).

7. Оцінити в рамках проведення рандомізованого дослідження онкологічну ефективність застосування розробленого методу комбінованого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний МІРСМ порівняно з ПХТ.

8. Дослідити безпосередні та віддалені результати виживаності хворих після застосування стандартної лімфаденектомії при виконанні циторедуктивної цистектомії у хворих на місцево-поширений та метастатичний МІРСМ.

9. Удосконалити та впровадити методику хірургії швидкого відновлення при радикальних та циторедуктивних оперативних втручаннях у хворих на МІРСМ.

10. Розробити алгоритм лікування хворих на локальний, місцево-поширений та метастатичний МІРСМ на основі розроблених методів комбінованого і хірургічного лікування з урахуванням факторів прогнозу.

Об'єкт дослідження: м'язово-інвазивний локалізований, поширений та метастатичний рак сечового міхура T2–4 N0–3 M0–1.

Предмет дослідження: безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше детально досліджено імунофенотип і імунне мікрооточення уротеліальних карцином в контексті перспективи розширення можливостей комбінованих методів лікування та асоціації з несприятливим прогнозом захворювання. Встановлено превалювання пухлин з низькою імуногенністю та порушенням механізмів рекрутування CD8⁺-лімфоцитів у пухлинні кластери (> 75 %).

Уперше при оцінці імунного мікрооточення виявлений асоціативний зв'язок між кількістю CD163⁺-макрофагів у м'язово-інвазивних карциномах та підвищенням їх кількості в перитуморозній стромі з несприятливим прогнозом та достовірним зменшенням термінів виживаності пацієнтів.

Уперше науково обґрунтовано новий спосіб комбінованого лікування хворих на місцево поширений та метастатичний МІРСМ, який передбачає виконання циторедуктивної цистектомії та застосування ад'ювантного режиму поліхіміотерапії.

Уперше в умовах рандомізованого дослідження визначено, що виконання тазової лімфаденектомії у хворих з регіонарним та віддаленим метастазуванням недоцільне через збільшення кількості периопераційних ускладнень при відсутності впливу на загальну 2-річну виживаність.

Уперше розроблено та науково обґрунтовано доцільність застосування модифікованої уретерокутанеостомії, яка сприяє зниженню кількості післяопераційних ускладнень раннього післяопераційного періоду більш ніж в 2 рази.

Уперше проведений порівняльний аналіз віддалених результатів модифікованої простатзберігаючої цистектомії, оцінена якість життя таких пацієнтів в післяопераційному періоді порівняно з класичною радикальною цистектомією.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику алгоритм лікування хворих на локальний, місцево-поширений та метастатичний МІРСМ, заснований на даних розроблених і удосконалених методик комбінованого і хірургічного лікування, з урахуванням молекулярних маркерів імунного мікрооточення пухлини.

Дослідженням доведено, що вибір тактики комбінованого лікування має базуватися на комплексній оцінці клінічної картини, факторів поширеності захворювання, патогістологічних та імуногістохімічних характеристиках уротеліальної карциноми, функціонального стану нирок на основі розробленого алгоритму вибору варіанта деривації сечі у пацієнтів з МІРСМ.

За результатами проведеного порівняльного аналізу методик трансректальної, наскірної та трансуретральної деривації сечі, розроблено алгоритм вибору методу деривації сечі у пацієнтів з МІРСМ.

Проведення циторедуктивної цистектомії дозволяє покращити якість життя пацієнтів порівняно з ПХТ за рахунок зниження показників больових відчуттів, загального здоров'я та підвищення показників психічного здоров'я.

Розроблена модифікована методика простатзберігаючої цистектомії значно підвищує соціальну реабілітацію хворих після радикальної цистектомії, якість життя пацієнтів за рахунок збереження сексуальної функції та утримання сечі.

Розроблена і впроваджена в клінічну практику методика модифікованої уретерокутанеостомії, може бути використана у пацієнтів як з локалізованими формами РСМ, де є протипоказання до проведення трансуретральних варіантів деривації сечі, так і у хворих із занедбанними формами РСМ, яким показано проведення цистектомії за життєвими показаннями. Методика, яка за рахунок відсутності «кишкового анастомозу» значно скорочує тривалість проведення операції, має меншу кількість інтраопераційних ускладнень при адекватних показниках якості життя пацієнта.

Вивчення місця лімфаденектомії при проведенні циторедуктивної цистектомії показало можливість відмовитися від проведення рутинної тазової лімфаденектомії для пацієнтів з поширеними та метастатичними формами МІРСМ, що приведе до зниження тривалості оперативного втручання та рівня інтраопераційних ускладнень, без погіршення показника виживаності цієї групи пацієнтів.

Розроблена та імплементована в практику мультимодальна програма хірургії швидкого відновлення для радикальної та циторедуктивної цистектомії сприяла покращенню ефективності лікування хворих на МІРСМ шляхом зменшення рівня периопераційних ускладнень та зменшення часу перебування хворих у стаціонарі.

Дослідження радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикомою за методикою Double U показало, що такий варіант відведення сечі має бути пріоритетним за локалізованого РСМ, без порушення функції нирок і верхніх сечовивідних шляхів та без ознак ураження шийки сечового міхура та простати.

Простатзберігаюча цистектомія з модифікацією уретроілеального анастомозу має використовуватися для молодих, умотивованих на збереження сексуальної функції пацієнтів.

При відмові пацієнта від нашкірних варіантів та за умови нормальної функції нирок можливо застосовувати трансректальні варіанти відведення сечі, пріоритетним з розроблених варіантів є уретроілеосигморезервуар.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, Тернопільського, Вінницького, Черкаського обласних клінічних онкологічних диспансерів, «Університетської клініки» Одеського національного університету, КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова, що засвідчено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Здобувач брав безпосередню участь у розробці та впровадженні методів діагностики та підходів до лікування МІРСМ, розробці та впровадженні патентованих методик у клінічну практику. Проводив хірургічні втручання за розробленими методиками, брав участь у заходах післяопераційної реабілітації хворих. Брав безпосередню участь у розробці та формуванні комп'ютерної бази даних обстеження та лікування хворих на МІРСМ. Здобувач провів збір, вивчення, аналіз і узагальнення клінічного матеріалу; збір ілюстративного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Провів збір, систематизацію та аналіз даних для статистичних розрахунків за допомогою стандартних методів описової та порівняльної статистики: розрахунки описової статистики сформованих груп, перевіряв їх на статистичну однорідність за обраними показниками із заданим рівнем статистичної значущості, з порівнянням характеристики груп хворих. Роботи, присвячені патоморфологічному аналізу, виконані за консультативно-методичної допомоги працівників патоморфологічної лабораторії «CSD Health Care».

Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем, самостійно сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів публікацій, матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації. Здобувачем підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ (Душанбе, 2010); 31rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (Berlin, 2011); Embracing excellence in prostate, bladder and kidney cancer (Barcelona, 2011); XII з'їзд онкологів України (Судак, 2011); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – 2013» (Харьков, 2013); 33rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU) (Vancouver, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю (для молодих вчених) «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2014); VI Щорічна міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 2015); XIII з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 2016); VII Міжнародній науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» (Київ, 2017); Україно-Польському симпозиумі «Урологія XXI століття» (Львів, 2017);

37th Congress of the Société International ed'Urologie, (Lisbon-2017); 33rd Annual EAU Congress (Copenhagen, 2018); 10th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer (Amsterdam, 2018); 19th Central European Meeting (Vienna, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 8, що індексуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science; підготовлено методичні рекомендації – 1; тези конференцій, конгресів та з'їздів – 21. Отримано 2 патенти України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 356 сторінках машинопису, складається з анотацій, вступу, огляду літератури, 5 розділів з результатами власного дослідження, аналізу й обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (347 джерел, з яких 100 кирилицею і 247 латиницею) та додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Клінічному аналізу підлягли 504 хворих на локалізований місцево-поширений та метастатичний м'язово-інвазивний РСМ, яким у 2008–2017 рр. в науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку проводилося обстеження та спеціалізоване лікування.

За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку (протокол № 74 від 22 вересня 2015 р., № 188/3 від 06 липня 2021 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Вік пацієнтів на момент госпіталізації в клініку – від 25 до 84 років, медіана становила 59 років; чоловіків було 452 (89,7 %), жінок – 52 (10,3 %), співвідношення 9:1. До досліджуваної групи були включені як первинні хворі, які склали більшу частину вибірки – 262 (51,9 %), так і пацієнти з рецидивним захворюванням – 242 (48,1 %) пацієнти (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віковими групами

Вік, років	Кількість хворих	
	n	%
25–50	87	17,3
51–60	176	34,9
61–70	186	36,9
71–84	55	10,9
Всього	504	100

В результаті комплексного обстеження (табл. 2) були встановлені стадії захворювання згідно з класифікацією TNM (6-те вид., 2002 р.).

Таблиця 2

Розподіл хворих на МІРСМ згідно з класифікацією TNM

Категорія	Кількість хворих	
	n	%
T 2	282	55,9
T 3	75	14,8
T 4	147	29,2
N 1–3	125	24,9
M 1	25	10,1

Хворих на МІРСМ згідно з клінічною класифікацією розподілено на 3 групи:

- локалізований МІРСМ – T2 N0 M0 – 257 (51 %);
- місцево-поширений МІРСМ – T2–4 N0–3 M0 – 222 (44 %);
- розповсюджений (або метастатичний) МІРСМ – T2–4 N1–3 M1 – 25 (5 %).

Досліджуваній групі хворих проводили наступні методи лікування:

- оперативне лікування – 49 хворих;
- комбіноване лікування – 178 хворих;
- хіміотерапевтичне лікування – 69 хворих.

Відповідно до завдань було заплановано і проведено два ретроспективних і три проспективних дослідження. Найчисельнішим був ретроспективний аналіз залучених пацієнтів з оцінкою вихідних параметрів, комплексного обстеження та результатів лікування.

Дослідження 1: Ретроспективний аналіз клінічних характеристик, функціональних змін в сечовивідних шляхах та результатів виживаності хворих на МІРСМ (рис. 1).



Рис. 1. Схематичний розподіл пацієнтів у дослідженні

Критерії виключення з дослідження:

- неуротеліальна карцинома;
- поверхневі форми раку сечового міхура;
- пацієнти віком до 18 років.

Дослідження 2: Вивчення патоморфологічних характеристик та імунного мікрооточення м'язово-інвазивних уротеліальних карцином: від оцінки до прогнозу (рис. 2).



Рис. 2. Дизайн дослідження патоморфологічних та імунологічних прогностичних ознак перебігу МІРСМ

Після урахування всіх критеріїв включення і виключення з дослідження до дослідної групи було внесено 41 пацієнта. Проаналізовано мікрооточення пухлини і зв'язок різних імуногістохімічних маркерів з віддаленими результатами виживаності пацієнтів після радикального лікування. В досліджуваній групі вивчали патогістологічні характеристики м'язово-інвазивних уротеліальних карцином (поширеність за TNM, наявність *carcinoma in situ* (CIS) і дивергентне диференціювання пухлини) та визначали прогностичні показники. Крім того, продемонстрована прогностична значущість таких ознак: кількість мітозів, ентоз, інфільтрація строми поліморфноядерними лейкоцитами та наявність третинних лімфоїдних утворень. Проведений аналіз імунофенотипу уротеліальних карцином та його прогностична значущість. Вивчена прогностична значущість оцінки пухлино-асоційованих макрофагів та вивчено експресії GLUT-1 та PD-L1 та їх зв'язок з імунним мікрооточенням м'язово-інвазивних уротеліальних карцином.

Дослідження 3: Розробка та модифікація реконструктивних методик хірургічного лікування інвазивних пухлин сечового міхура. В цьому дослідженні проводився порівняльний аналіз ефективності:

- модифікованої уретерокутанеостомії в лікуванні пацієнтів з МІРСМ (n=89) та оцінка якості життя пацієнтів порівняно із стандартною методикою деривації сечі за Брікером (n=97);

- вдосконаленої методики простатзберігаючої цистектомії у 34 пацієнтів з локалізованим МІРСМ порівняно з методикою радикальної цистпростатектомії (n=22);
- розробленої методики ілеосигморезервуара у 22 пацієнтів порівняно з іншою трансректальною методикою деривації сечі - Майнц ІІ (n=71).

Дослідження 4: Рандомізоване дослідження циторедуктивної цистектомії в комбінованому лікуванні поширених і метастатичних форм МІРСМ. Для проспективного аналізу хворих рандомно розподілено на дві групи: до основної групи включено 178 хворих на місцево-поширений чи метастатичний РСМ, яким проводилась циторедуктивна цистектомія з подальшою паліативною ПХТ за схемою Гемцитабін/Цисплатин; до контрольної групи включено 69 хворих на місцево-поширений чи метастатичний РСМ, яким проведено стандартну паліативну ПХТ схемою Гемцитабін/Цисплатин з мінімальним об'ємом оперативного втручання (нефростомії, епіцистостомії) для покращення ниркової функції, за аналогічною схемою. Дизайн дослідження представлено на рисунку 3.

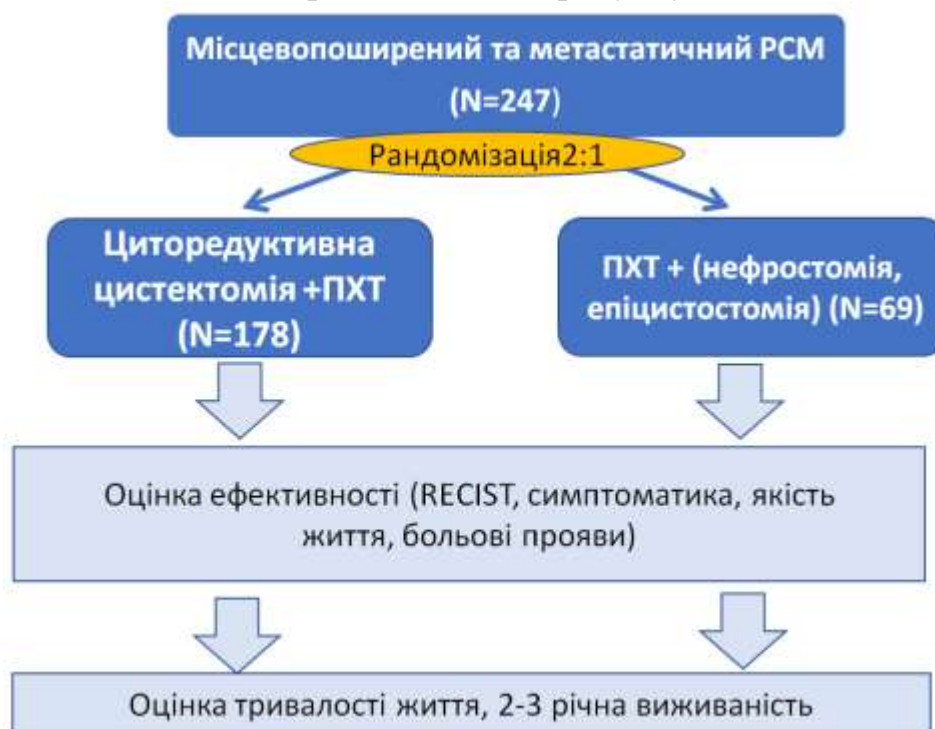


Рис. 3. Дизайн проспективного рандомізованого дослідження ефективності циторедуктивної цистектомії порівняно з стандартом (ПХТ) для місцево-поширеного та метастатичного РСМ

При дослідженні ролі циторедуктивної цистектомії було проведено визначення об'єму циторедукції. В дослідження було проспективно включено 36 пацієнтів з віддаленим метастатичним ураженням (M1) та/або поширенням метастазів РСМ на регіонарні лімфатичні вузли групи загальної здухвинної вени (N3).

Всі пацієнти були випадково розподілені на 2 групи по 18 хворих, яким було проведено циторедуктивну цистектомію з лімфаденектомією та без видалення лімфатичних вузлів. В дослідженні вивчали місце лімфаденектомії у пацієнтів, яким проводили цистектомію за вимушеними показаннями. Дизайн цього аналізу наведений на рисунку 4.



Рис. 4. Дизайн проспективних рандомізованих досліджень: А – вивчення ефективності лімфаденектомії при поширених та метастатичних формах РСМ; Б – вивчення мультимодального підходу хірургії швидкого відновлення при циторедуктивній цистектомії

Дослідження 5: Оптимізація методики хірургії швидкого відновлення при радикальних та циторедуктивних оперативних втручаннях у хворих на MIPCM. Для імплементації мультимодальної програми хірургії швидкого відновлення (МПХШВ) проведення цистектомії з деривацією в ілеонеорезервуар за розробленою в клініці методикою Double U. Ефективність нової методики вивчали порівняно з підбраною групою хворих (n=42), яким проводили цистектомію з такою самою деривацією, але не застосовували МПХШВ. Після вивчення ефективності такого підходу проведено проспективне дослідження використання МПХШВ для пацієнтів, яким була показана циторедуктивна цистектомія. В дослідження було проспективно набрано пацієнтів, яких рандомізовано на дві групи: у першій вивчали ефективність МПХШВ; у другій лікування проводилось без підходів, що застосовуються в протоколі, та за стандартною методикою ведення пацієнтів. Графічно дизайн цього дослідження викладений на рисунку 4. Для оцінки якості життя ми використовували опитувальник SF-36, розроблений в Центрі вивчення медичних результатів США, наразі широко розповсюджений і оцінюваний як золотий стандарт якості життя, пов'язаної із здоров'ям.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програмного забезпечення Excel 2010 та SPSS. Оцінка розподілу неперервних даних у групі виконана за побудовою діаграм розподілу, за критерієм Lilliefors (у групах більше 50 досліджень) та з допомогою Shapiro-Wilks Wtest (у групах менше 50 досліджень).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використовуючи комплексне обстеження у хворих на МІРСМ, яке передбачало вивчення локальних змін в сечовому міхурі (СМ), сечостатевої системі та організмі в цілому, було встановлено ряд змін, характерних для МІРСМ. Їх аналіз проводили залежно від розповсюдженості процесу (табл. 3).

Таблиця 3

Анатомо-функціональні зміни в нирках та сечовивідних шляхах при МІРСМ

Показник	РСМ, n (%)		
	локалізований, n=257	місцево- поширений, n=222	метастатичний, n=25
Уретерогідронефроз	51 (19,8)	134 (60,3)	14 (56,0)
Зморщена нирка	0 (0,0)	3 (1,4)	1 (4,0)
Хронічна ниркова недостатність	40 (15,5)	106 (42,9)	18 (7,3)
Мікרוцист	6 (2,3)	39 (17,5)	15 (60,0)
Мегацист	8 (3,1)	11 (4,95)	2 (8)
Нориця сечового міхура	1 (0,3)	8 (3,6)	3 (12,0)
Сечокам'яна хвороба	4 (1,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

МІРСМ обумовив порушення уродинаміки верхніми сечовивідними шляхами та мав вплив на функцію нирок. Так, при локалізованих м'язово-інвазивних формах МІРСМ відмічається до 20 % порушення уродинаміки верхніми сечовими шляхами, за рахунок обструкції інтрамурального або інфравезикального відділу сечовипускного каналу. Хронічна ниркова недостатність, спричинена змінами сечовивідних шляхів, відмічається майже у 50 % пацієнтів при поширених та метастатичних формах МІРСМ. Отже, кожний другий хворий на МІРСМ має скомпрометовану функцію нирок і відповідно не може отримувати хіміотерапію на початку лікування.

При дослідженні гістологічних характеристик м'язово-інвазивних уротеліальних карцином було показано, що 62 % досліджених пухлин мали ознаки дивергентного гістологічного диференціювання з наявністю 2–4 варіантів будови в межах пухлини; 35,7 % мали плоскоклітинне диференціювання, наявність якого була асоційована з несприятливим прогнозом ($p=0,039$) (рис. 5).

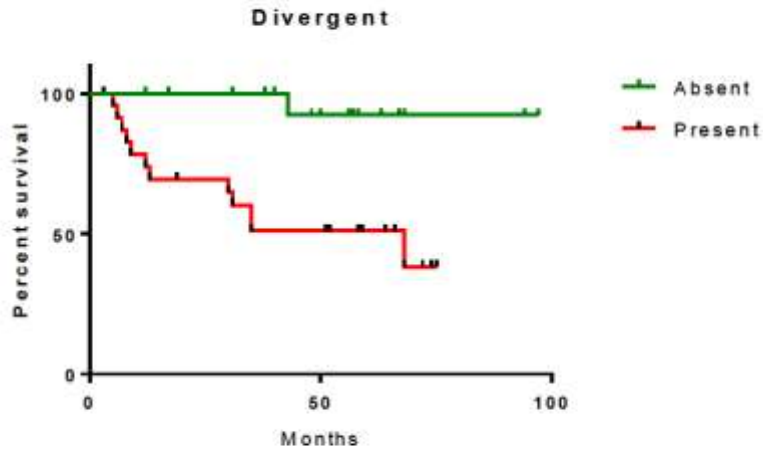


Рис. 5. Криві виживаності хворих залежно від присутності або відсутності ознак дивергентного диференціювання уротеліальних карцином

Дослідження M-1 та M-2 макрофагів як маркерів прогнозу показало за результатами аналізу кривих Каплана-Мейера, що відсоток та загальна виживаність пацієнтів при низькій інфільтрації карциноми M2-макрофагами була значно вищою, порівняно з випадками щільної інфільтрації CD163⁺-клітинами (p=0,029).

Аналогічно, порівнюючи кількість макрофагів у пухлинних кластерах хворих, які вижили, та у померлих пацієнтів було визначено майже 3-кратну (рис. 6) різницю кількості CD163⁺-клітин в пухлинних кластерах (p<0,001), та більш ніж 1,5-кратну різницю в перитуморозній стромі (p=0,029). Інфільтрація макрофагами показала високу прогностичну значущість: виразна інфільтрація карцином M2-макрофагами була асоційована з несприятливим прогнозом та зниженням виживаності пацієнтів з МІ-УК (рис. 7).

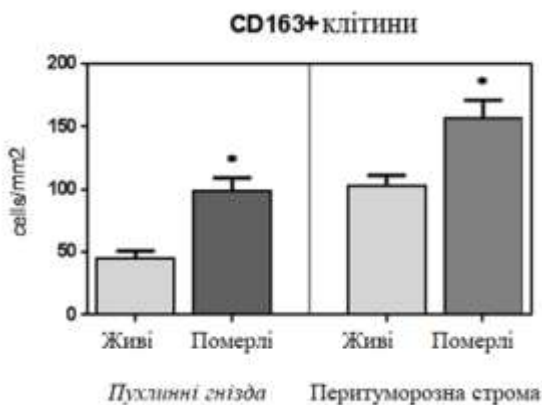


Рис. 6. Зв'язок між кількістю пухлино-асоційованих макрофагів та виживаністю пацієнтів

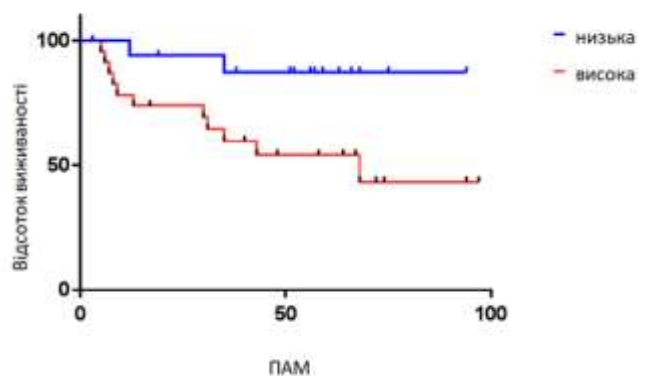


Рис. 7. Криві виживаності пацієнтів з м'язово-інвазивними уротеліальними карциномами залежно від кількості макрофагів у межах пухлинних кластерів та перитуморозній стромі

Загалом, досліджуючи імунофенотип уротеліальних карцином, було встановлено превалювання пухлин з низькою імуногенністю та порушенням механізмів рекрутування CD8⁺-лімфоцитів у пухлинні кластери. Лише 26,2 % карцином були високоімуногенними.

Одним з результатів вивчення імунологічних маркерів МІРСМ було визначення експресії PD-L1 і GLUT-1. МІРСМ демонстрував високу експресію GLUT-1, вираженість якої була асоційована з експресією PD-L1, ступенем інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами та M2-макрофагами на тлі втрати експресії PTEN. Проте, експресія PD-L1 і GLUT-1 не впливали на загальну виживаність пацієнтів з м'язово-інвазивними уротеліальними карциномами (рис. 8).

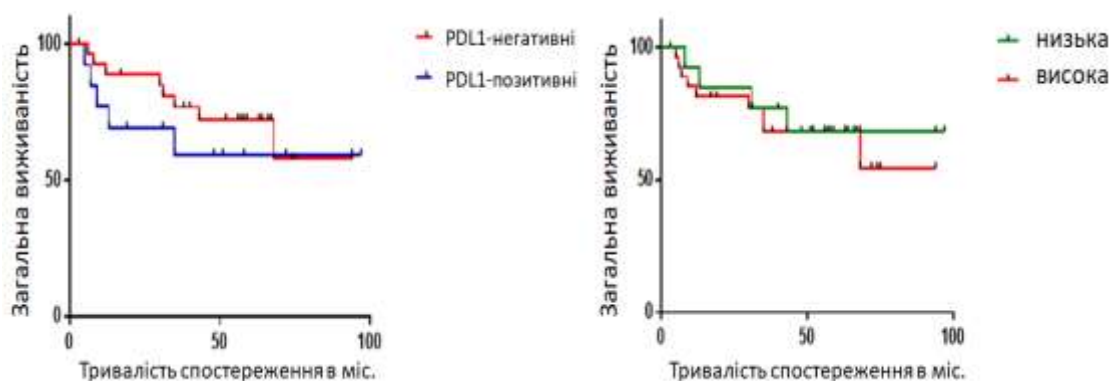


Рис. 8. Загальна виживаність (за Капланом-Мейером) у хворих з уротеліальними карциномами залежно від експресії: А – PD-L1; Б – GLUT-1

Виявлені результати невисокої імуногенності МІРСМ дають розуміння відсутності значних успіхів в застосуванні нових імунотерапевтичних агентів для лікування МІРСМ і ще раз підкреслюють важливість пошуку нових маркерів, які допоможуть обрати найефективнішу терапевтичну тактику. Враховуючи те, що критеріями виключення з досліджуваної групи була хіміотерапія на доопераційному етапі, буде доцільно рекомендувати пацієнтам з підвищеним вмістом M2-макрофагів в пухлинних кластерах та перитуморозній стромі орієнтуватися на комплексне лікування із застосуванням ХТ в неoad'ювантному режимі.

Частиною ретроспективного дослідження бази даних пацієнтів з МІРСМ було проведення мультифакторного аналізу визначення прогностичних факторів несприятливого прогнозу на виживаність пацієнтів. Перед проведенням мультифакторного аналізу за допомогою однофакторного аналізу були визначені показники, які мали статистично достовірний зв'язок між загальною виживаністю пацієнтів з МІРСМ.

Для вирішення такого завдання у віддаленому післяопераційному періоді проаналізовано 389 пацієнтів, які звернулися на контрольний огляд. Середній вік цієї групи склав 58,8 років, що відповідає середньому віку нашої досліджуваної групи. Середній період спостереження за даною групою хворих склав $(35,9 \pm 30,6)$ міс. Результати монофакторного аналізу представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Моноваріантний аналіз демографічних, клінічних та патоморфологічних характеристик і загальної виживаності

Клініко-патоморфологічний фактор	Категорія	Кількість, n (%)	p
Вік, років	>65	202 (51,9)	< 0,001
	≤ 65	187 (48,1)	
Стать	чол.	351 (90,3)	0,23
	жін.	38 (9,7)	
Стадія T	T2	163 (55,9)	<0,005
	T3	112 (28,8)	
	T4	114 (29,2)	
Статус лімфатичних вузлів	N1	78 (79,9)	<0,001
	N0	311 (20,1)	
Гістологічний тип	уротеліальна	239 (69,5)	0,25
	дивергентна	150 (30,5)	
<i>Carcinoma in situ</i>	так	115 (29,5)	0,24
	ні	274 (70,5)	
Хронічна ниркова недостатність	так	124 (31,9)	0,05
	ні	265 (68,2)	
Уретерогідронефроз	так	156 (40,1)	0,5
	ні	233 (59,9)	
Паління	так	295 (76,1)	0,81
	ні	94 (23,9)	

В однофакторному аналізі основними значимим параметрами стали вік понад 65 років ($p < 0,001$), стадія захворювання за TNM ($p < 0,005$) та статус ураження видалених лімфатичних вузлів. Тенденцію до статистично значимого впливу мала наявність хронічної ниркової недостатності – 124 (31,9 %) з $p=0,15$ відповідно. Відповідно до зазначеного було побудовано криві виживаності Каплана-Мейера для основних значимих факторів: віку, стадії захворювання та статусу лімфатичних вузлів. Після визначення факторів на монофакторному аналізі, було проведено мультифакторний аналіз впливу зазначених факторів на виживаність. Узагальнені дані представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Мультифакторний регресійний аналіз впливу клініко-морфологічних факторів на виживаність хворих з МІРСМ

Параметр	ВР	95 % ДІ	p
Вік понад 65 років	2,971	1,550–5,673	0,001
Ураження лімфатичних вузлів	2,234	1,223–3,970	0,009
Хронічна ниркова недостатність	1,604	0,878–2,917	1,124
T3–4	0,551	0,167–1,872	0,36

Як бачимо, після проведення мультифакторного аналізу наявності хронічної ниркової недостатності (ХНН) на доопераційному етапі втратила статичну достовірність, що може бути обумовлено різними підходами до лікування таких пацієнтів, з урахуванням хірургічних підходів та варіантів деривації сечі після цистектомії, проведення або відмову від курсів ПХТ в післяопераційному періоді, що безпосередньо залежало від відновлення ниркової функції після проведення цистектомії або пункційної нефростомії.

Пацієнти, молодші за 65 років, частіше мали менш поширене захворювання і відповідно їх функціональні зміни були меншими, як у пацієнтів віком понад 65 років. З віком також відбувається збільшення частоти супутньої патології, що логічно результує менший період виживаності пацієнтів після проведення радикальної або циторедуктивної цистектомії.

Високий відсоток анатомо-функціональних змін у пацієнтів з МІРСМ, що можуть стати перешкодою проведення ПХТ на доопераційному етапі вказав на необхідність оптимізації існуючих та розробки нових реконструктивно-пластичних операцій.

Серед основних розробок та модифікацій необхідно виділити три основні: розробка модифікованої уретерокутанеостоми (УКС); модифікація методу ілеосигмозервуара; оптимізація методики простатзберігаючої цистектомії при формування ілеонеоцисторезервуара за методикою клініки Double-U.

Розроблений в рамках наукової роботи спосіб уретерокутанеостомії пройшов клінічне випробовування в клінічних умовах на 20 пацієнтах з місцево-поширеними формами РСМ, опісля був запатентований і активно застосовується в практиці на рівнях з більш популярними, але і технічно більш складними методиками деривації сечі.

Методика модифікованої уретерокутанеостомії полягає в тому, що після проведення радикальної цистектомії правий та лівий сечоводи відсікають в передміхуровому їх відділі, після цього мобілізують нижню половину правого сечоводу (рис. 9).



Рис. 9. А – вивільнення правого сечоводу, після його пересічення в малому тазові; Б – вивід обох сечоводів через брижу товстої кишки

Вище правих здухвинних судин, заочеревинно, в брижі сигмоподібної кишки, у напрямку до її основи, формується ретроперитонеальний канал, дистальний отвір якого знаходиться на відстані 1–2 см від правої, латеральної стінки сигмоподібної кишки. У створений канал інвагінують та проводять правий сечовід. Лівий сечовід проводять заочеревинно під сигмоподібною кишкою і виводять у основі брижі сигмоподібної кишки, а ділянці промоторіума та інвагінують у створений канал брижі поряд з правим сечоводом (див. рис. 9 Б).

Потім дистальний кінець каналу брижі сигмоподібної кишки окремими швами фіксують до парієтальної очеревини каналу черевної стінки (рис. 10). Одним з важливих моментів переводу сечоводів є його розміщення без перекруту та згинів для адекватної уродинаміки (вигляд правильно сформованої уростоми зображений на рисунках 10 Б та 10 В).

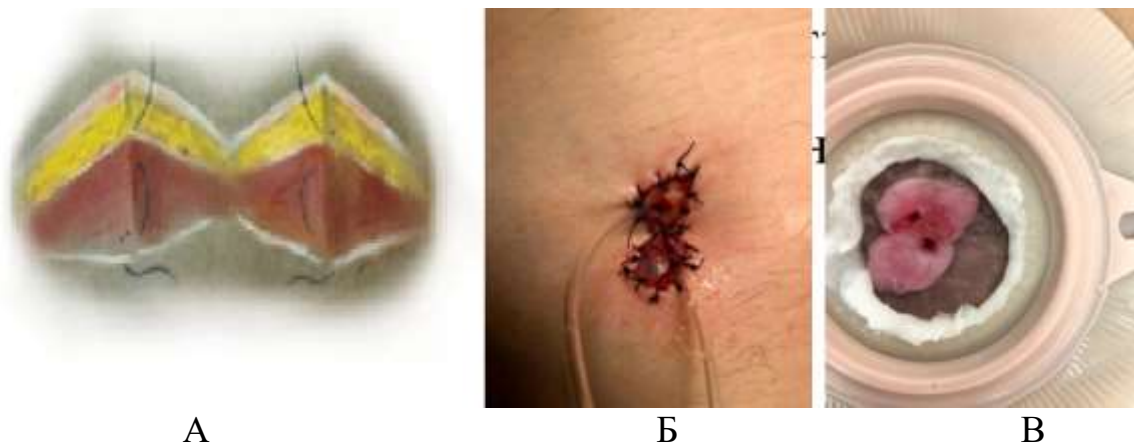


Рис. 10. А – фіксація брижі товстого кишечника біля УКС; Б – вигляд правильно сформованої уростоми з шинуючими катетерами через тиждень та через 1 міс. (В) після операції

Ефективність даного варіанта деривації вивчена у 89 пацієнтів з МІРСМ. Серед віддалених післяопераційних ускладнень найчастішими були стенозування кутанеостоми ($n=16$, 18 %) та динамічна непрохідність ($n=18$, 20 %). При стенозі спочатку використовували метод нефростомії (праворуч $n=10$, зліва $n=6$), що потім виправляли проведенням реанастомозу в 6 випадках, та проведення операції Брікера у 3 пацієнтів. Повторного стенозування після реанастомозу не відмічали. Всі випадки ілеусу купірувалися консервативно. Вивчаючи ефективність нової методики, її порівняли з іншим варіантом нашкірної деривації – операції Брікера. В такому аналізі взяло участь 120 пацієнтів з МІРСМ, розподілених на дві групи за варіантом деривації: уретерокутанеостома або Брікер. Група Брікер була підібрана таким чином, щоб на доопераційному етапі не було статистично достовірних відмінностей за основними параметрами (рис. 11 А). За результатами такого порівняння відзначено основні переваги методу формування УКС над Брікером, а саме в зниженні рівня післяопераційних ускладнень, тривалості операції та частоти періопераційних ускладнень (рис. 11 Б).

Показник	УКС, n = 60	Брікер, n = 60	p
Вік, роки M±SD (95% CI)	62,1 ± 9,1 (37 - 80)	60,1 ± 8,8 (37 - 78)	t-test; p = 0,2
Тривалість захв., міс M±SD (95% CI)	19,2 ± 24,9 (1 - 108)	15,4 ± 18,3 (1 - 60)	Wilcoxon; p = 0,4
Стать: чол, n=111 (%) жін, n=9 (%)	54 (90) 6 (10)	57 (95) 3 (5)	$\chi^2 = 1,08$ p = 0,3
ECOG, бали M±SD (95% CI)	1,4 ± 0,6 (0 - 3)	1,4 ± 0,7 (0 - 3)	Wilcoxon; p = 0,9
T:			
2a-3a, n (%)	3 (5,0)	2 (3,3)	$\chi^2 = 0,2$;
3b-4, n (%)	57 (90,0)	58 (96,7)	p = 0,6
N			
-, n (%)	40 (66,7)	34 (56,7)	$\chi^2 = 1,27$;
+, n (%)	20 (33,3)	26 (43,3)	p = 0,3
M			
-, n (%)	54 (90,0)	55 (91,7)	$\chi^2 = 0,1$;
+, n (%)	6 (10,0)	5 (8,3)	p = 0,7
УГН, n (%)	82 (68,3)	69 (57,5)	$\chi^2 = 3,01$;
- однобічний	22	19	p = 0,08
- двобічний	30	25	

А

Показник	УКС, n = 60	Брікер, n = 60	p
Тривалість операції, хв M±SD (95% CI)	187 ± 73 (120 - 230)	237 ± 49 (160 - 330)	Wilcoxon; p < 0,01
Об'єм крововтрати, мл M±SD (95% CI)	571,6 ± 530,4 (50 - 1500)	522,1 ± 287,7 (50 - 1300)	t-test; p = 0,64
Ускладнення раннього п/о періоду, n (%)	7 (11,7)	16 (26,7)	$\chi^2 = 4,35$; p = 0,04
П/о ліжко-день M±SD (95% CI)	7,2 ± 2,5 (4 - 17)	9,9 ± 4,4 (5 - 28)	Wilcoxon; p < 0,01
Періопераційна летальність, n (%)	1 (1,7)	1 (1,7)	$\chi^2 = 0$; p = 1

Б

Рис. 11. Узагальнені дані доопераційних (А) та периопераційних (Б) показників у групах

Після визначення ефективності розробленої методики було вивчено якість життя у 20 пацієнтів з УКС, де контрольну групу склали пацієнти з МІРСМ, яким виконували радикальну цистектомію з деривацією за Брікером (n=20). Результати лікування оцінювали за допомогою опитувальників SF-36 з якості життя через 3 міс. після проведеної операції та порівнювали їх з доопераційними показниками. Результати порівняння представлені на рисунку 12.

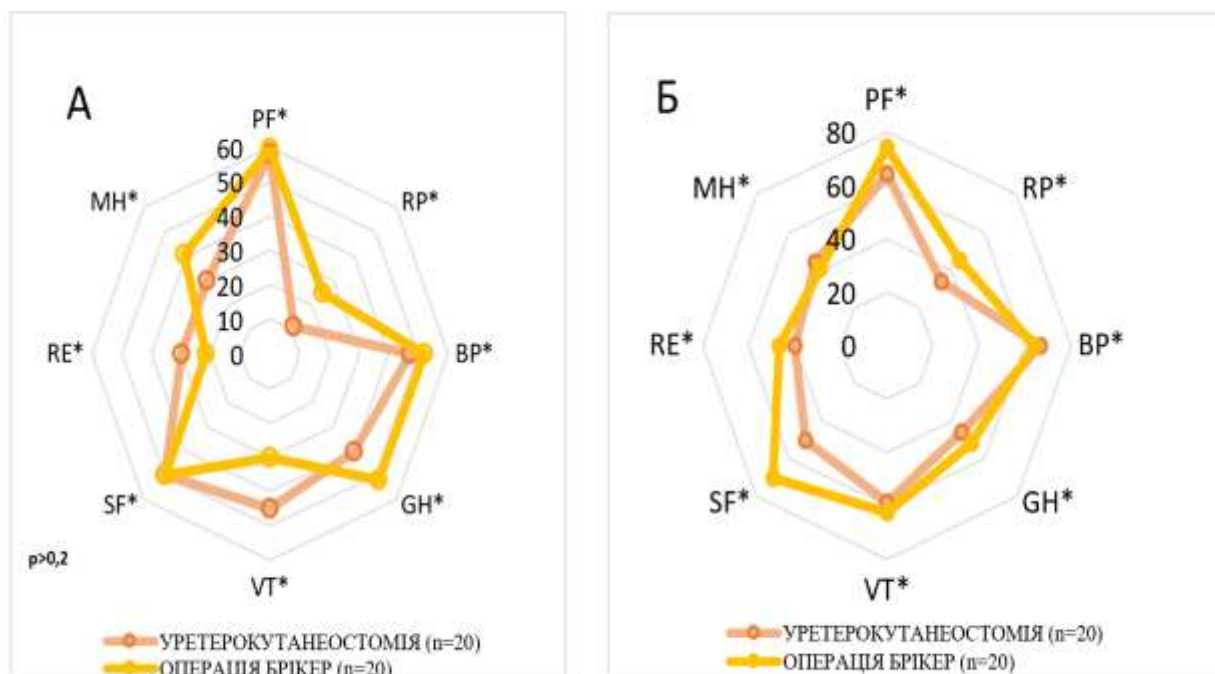


Рис. 12. Узагальнені результати порівняння показників якості життя до початку лікування (А) та через 3 міс. після проведеної операції (Б)

В результаті цього аналізу не встановлено статистично достовірної різниці між досліджуваними групами, що дозволяє нам стверджувати про високу ефективність розробленої методики УКС, адже показана перевага останньої над методикою Брікер в зниженні частоти післяопераційних ускладнень, зменшенні перебування пацієнтів в стаціонарі та зниженні тривалості операції за референтних показників якості життя.

Модифікована УКС залишається надійним варіантом відведення сечі для пацієнтів із занедбаними та метастатичними формами МІРСМ, яким проводиться втручання за життєвими показаннями.

Ще одним з розроблених методів деривації сечі був оригінальний метод трансректального відведення сечі – ілеосигморезервуар (ІСР). Після проведення радикальної цистектомії та заочеревинного переміщення сечоводів, виведення в черевну порожнину на рівні промоторіуму, виконується резекція ділянки клубової кишки на протязі 30 см, попередньо відступивши від Баугіневої заслінки на 30–40 см, цілісність тонкого кишковика відновлюється анастомозом за типом «кінець в кінець» (рис. 13). Проксимальні дві третини резектованого трансплантата складаємо вдвоє по типу літери «П» та детубуляризуємо, медіальні краї детубуляризованої частини трансплантата зшиваємо між собою (рис. 14).



Рис. 13. Резекція 30 см клубової кишки та відновлення прохідності ШКТ

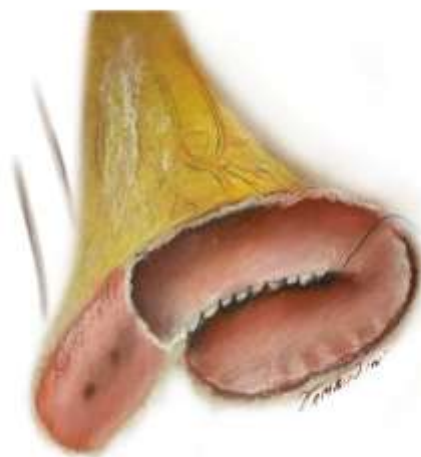


Рис. 14. Складання детубуляризованої частини кондуїту у вигляді букви «П» зшиваючи медіальні краї кишки між собою

Наступним етапом проводиться розтин сигмоподібної кишки уздовж тенії на довжину сформованого тонкокишкового трансплантата та між медіальними краями ілеального трансплантата і сигмоподібної кишки накладаємо анастомоз «бік в бік» (рис. 15). Обидва сечоводи дренируємо та анастомозуємо по типу «кінець в бік» з недетубуляризованою частиною кишкового трансплантата, дистальний кінець якого ушиваємо дворядним швом. Латеральний край сигмоподібної кишки та ілеального трансплантата анастомозуємо дворядним швом, формуючи таким чином ілеосигморезервуар (рис. 16).



Рис. 15. Розтин сигмоподібної кишки вздовж тенії та анастомоз «бік в бік» з ілеальним трансплантатом



Рис. 16. Анастомоз сечоводів з недетубуляризованою частиною трансплантата та формуванням ілеосигморезервуара

Результати лікування 22 пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування із застосуванням методики ІСР, було порівняно з результатами застосування трансректальної методики Майнц II (МП II). Порівняльний аналіз інтраопераційних ускладнень показав статистично достовірну різницю показника кровотечі понад 1000 мл на користь ІСР (табл. 6).

Таблиця 6

Інтраопераційні ускладнення в групах порівняння

Ускладнення	МП II, n=71	ІСР, n=22	Статистична оцінка
Кровотеча понад 1000 мл, n (%)	11 (15,4)	3 (13,6)	$\chi^2=0,016$; p=0,89
Травма сусідніх органів, n (%)	2 (2,8)	0	$\chi^2=0,19$; p=0,57
Тривалість операції, (M ± SD (95 % CI) хв	307 ± 111 (196–418)	273 ± 95 (178–368)	Mann-Whitney U-test; p=0,51

Серед післяопераційних ускладнень в групах порівняння варто звернути увагу на відсутність газового рефлюксу в групі ІСР, що був основною причиною розвитку ХНН з часом, та значно більшу кількість розвитку метаболічного ацидозу в групі Майнц II (табл. 7).

Післяопераційні ускладнення в групах порівняння

Ускладнення	МП II, n=71	ICP, n=22
Газовий рефлюкс в нирку, n (%)	12 (16,9)	0 (0,0)
Метаболічний ацидоз, n (%)	20 (28,1)	2 (9,0)
Загострення хронічного пієлонефриту, n (%)	17 (23,9)	3 (13,6)
Хронічна ниркова недостатність, n (%)	19 (26,7)	1 (4,5)
Всього, n	68	6
Статистична оцінка	$\chi^2=2,377$; $p=0,498$	

Ілеосигморезервуар покращує антирефлюксний захист верхніх сечовивідних шляхів за рахунок створення та виведення недетубуляризованої частини ілеального транспланта поперечно по відношенню до резервуара. Це надає можливість створення «широких» уретероілеоанастомозів та запобігання порушення уродинаміки по верхніх сечовивідних шляхах, а наявність рівня сечі в недетубуляризованому ілеальному трансплантаті попереджає виникнення кишково-сечовідного рефлюксу, що забезпечує профілактику загострення пієлонефриту та хронічної хвороби нирок.

При обстеженні в динаміці через 3 та 12 міс., після операції, відмічено перевагу показників функціонування ілеосигморезервуара порівняно із формуванням сигморектального резервуара за методикою МП II.

При проведенні сигмометрії, ємність аугументованої сигмоподібної кишки після ICP була збільшена у середньому ($770 \pm 41,3$) (730–810) мл. через 3 міс. після операції. Через 12 міс. ємність резервуара сягала ($1030 \pm 61,0$) (970–1090) мл. Порівняно із МП II, де об'єм резервуара сягав у середньому ($765 \pm 46,2$) (720–810) мл і був сталим. Динаміка зміни об'єму резервуарів наведена на рисунку 17. При проведенні сигмометрії через 3 міс. після операції у зрілій аугументованій сигмоподібній кишці після формування ICP базальний тиск, в середньому, тримався від ($15 \pm 2,8$) (12–18) см водного стовпчика при наповненні резервуара від 300 до 900 мл. Найбільша позначка тиску у резервуарі сягнула від ($28 \pm 3,9$) (24–32) см водного стовпчика при наповненні резервуара до 1100 мл. При МП II середній тиск у резервуарі в середньому тримався ($35 \pm 12,7$) (22–48) см водного стовпчика, а найвищим було коливання ($53 \pm 2,0$) (51–55) см водного стовпчика, що і пояснює високу частоту газових рефлюксів в нирку та висхідних інфекцій сечових шляхів з розвитком ниркової недостатності, що наочно представлено на рисунку 18.

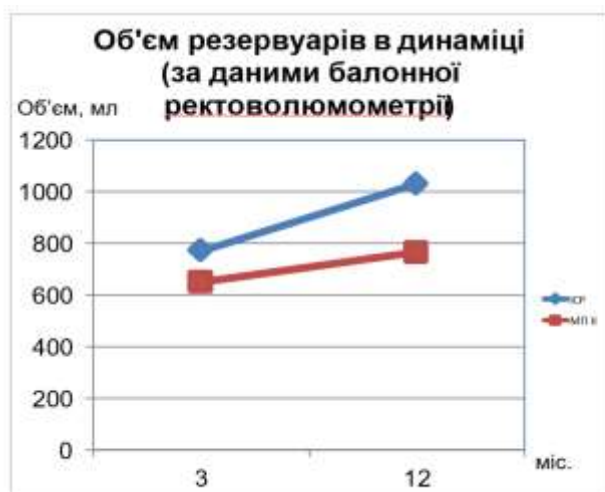


Рис. 17. Порівняння об'ємів сечових резервуарів через 3 та 12 міс. після МП II та ІСР

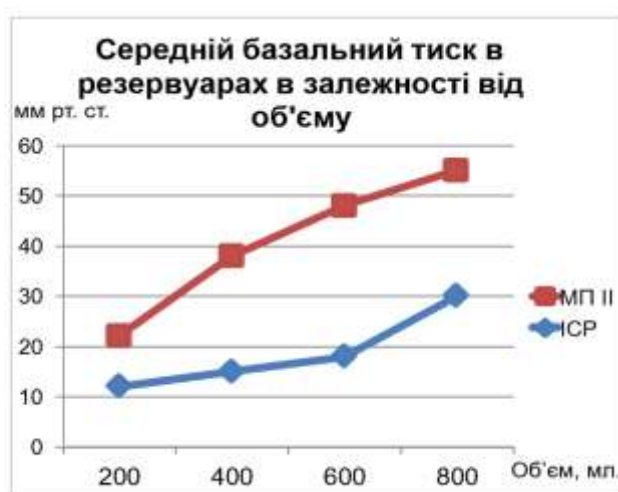


Рис. 18. Порівняльна характеристика рівнів базального тиску залежно від об'єму наповнення резервуарів через 3 міс. після МП II та ІСР

Частота сечовипускання/дефекації протягом доби, як одна з основних властивостей якості життя, оцінена через 3 міс. після операції (табл. 8).

Таблиця 8

Частота сечовипускання/дефекації протягом доби через 3 та 12 міс. після МП II та ІСР

Після операції, міс.	МП II, n=93	ІСР, n=22	Статистична оцінка
3	1,5 год [1; 3]	2,5 год [2; 4]	Mann-Whitney U-test; p=0,39
12	2,0 год [1; 3]	3,5 год [2; 5]	Mann-Whitney U-test; p=0,42

Отримані в нашому дослідженні дані свідчать про клінічну ефективність нового методу трансректального відведення сечі з формуванням ІСР, що дозволяє уникнути проявів метаболічного ацидозу, збільшити об'єм сечового резервуара, при цьому зменшивши рівень базального тиску в ілеосигморезервуарі, що призводив до післяопераційних газових рефлюксів в нирку, які, в свою чергу, спонукали розвиток пієлонефриту та хронічної хвороби нирок. ІСР зменшує частоту актів сечовипускання/дефекації порівняно з ректосигморезервуаром.

Простатзберігаюча цистектомія стала ще однією з реконструктивних хірургічних методик, що потребувала модифікацій з метою покращення результатів лікування пацієнтів з МІРСМ. Модифікація методики полягала в наступному: під час ретроградного видалення сечового міхура капсулу простати з сім'яними міхурцями та нервово-судинними пучками залишають

інтактними. Після видалення сечового міхура, простату розсікають на 12 год умовного циферблата годинника до верхівки та видаляють краніальну частину простати, залишаючи її капсулу лише на дорсальній поверхні (рис. 19). Між краями розсіченої простати на сформованим неорезервуаром за методикою Double U формують анастомоз окремими вікріловими швами. Завдяки клиноподібній формі анастомозу вдається розширити простатичну частину уретри та сформувати задовільну її прохідність (рис. 20).

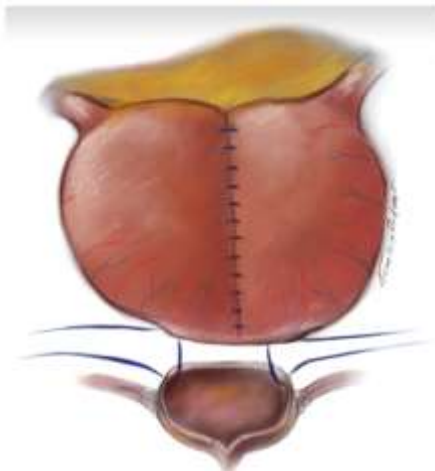


Рис. 19. Дорсальна частина простатичної капсули та розріз верхівки на 12 год умовного циферблата

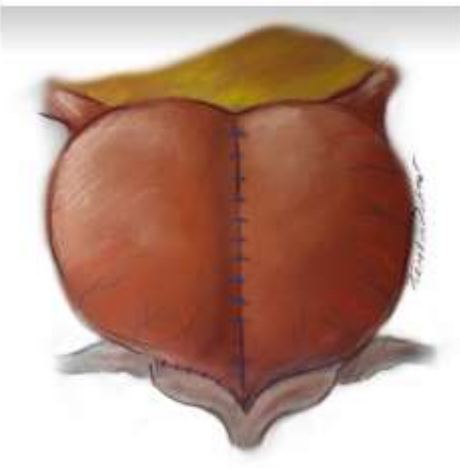


Рис. 20. Фінальний вигляд сформованого анастомозу

За пропонованою методикою було прооперовано 34 пацієнтів чоловічої статі, середній вік ($52,7 \pm 9,7$) років, що увійшли в досліджувану групу. Середній термін спостереження склав ($17,2 \pm 8,7$) міс. Контрольну групу склали 21 пацієнти чоловічої статі, середній вік ($54,2 \pm 9,4$) років, яким була виконана радикальна цистектомія за стандартною методикою з видаленням сечового міхура, передміхурової залози, сім'яних міхурців, простатичного відділу уретри, дистальних відділів обох сечоводів, паравезикальної клітковини та ділянки вісцеральної очеревини, що вкриває сечовий міхур. Середній термін спостереження склав ($21,2 \pm 9,8$) міс.

Через 3 міс. після оперативного втручання усім пацієнтам проведено контрольне обстеження з обов'язковим визначенням ступеня порушення еректильної функції та утримання сечі. Результати представлені в таблиці 9.

Таблиця 9

**Утримання сечі та еректильна функція
у хворих на РСМ залежно від виду цистектомії**

Вид цистектомії	Нічне нетримання сечі, n (%)	Денне нетримання сечі, n (%)	Еректильна дисфункція, n (%)	ПЕФ-5, балів
Простатзберігаюча, n=34	4 (11,7)	1 (2,9 %)	6 (17,6)	$16,1 \pm 4,5$
Радикальна, n=22	18 (81,8)	2 (9,1)	18 (81,8)	$7,3 \pm 2,4$

Аналіз представлених даних показує, що простатзберігаюча цистектомія є перспективним методом органозберігаючого лікування у пацієнтів з інвазивним РСМ. Значно кращі показники денного та нічного утримання сечі, низький відсоток еректильної дисфункції та відповідно вищий рівень якості життя визначає простатзберігаючу цистектомію одним з найбільш прийнятних варіантів лікування хворих на інвазивний РСМ. Однак вирішальне значення має правильний відбір пацієнтів для проведення простатзберігаючої ЦЕ.

Вивчення ролі цистектомії в комбінованому лікуванні місцево-поширеного та метастатичного МІРСМ проводилось в рандомізованому дослідженні, де пацієнтів розподілено на групу цистектомії з поліхіміотерапією (n=247) та групу поліхіміотерапії з паліативною хірургією (нефростомії, цистостомії), в яку увійшло 69 хворих з місцево-поширеним та метастатичним РСМ, котрі отримували ПХТ за Гемцитабін/Цисплатин: Гемцитабін в дозі 1000 мг/м² в 1-й, 8-й день і Цисплатин 70 мг/м² – 2-й день; у випадках інтермітуючої ХНН, пацієнтам проводилася моно ХТ – Гемцитабін 1000 мг/м², у 6 (8,7 %) хворих проводилася редукція дози залежно від рівня клубочкової фільтрації.

З метою оцінки онкологічної ефективності лікування місцево-поширеного та метастатичного РСМ, проведено аналіз загальної виживаності хворих обох груп дослідження в термін від 3 до 48 міс. (рис. 21).

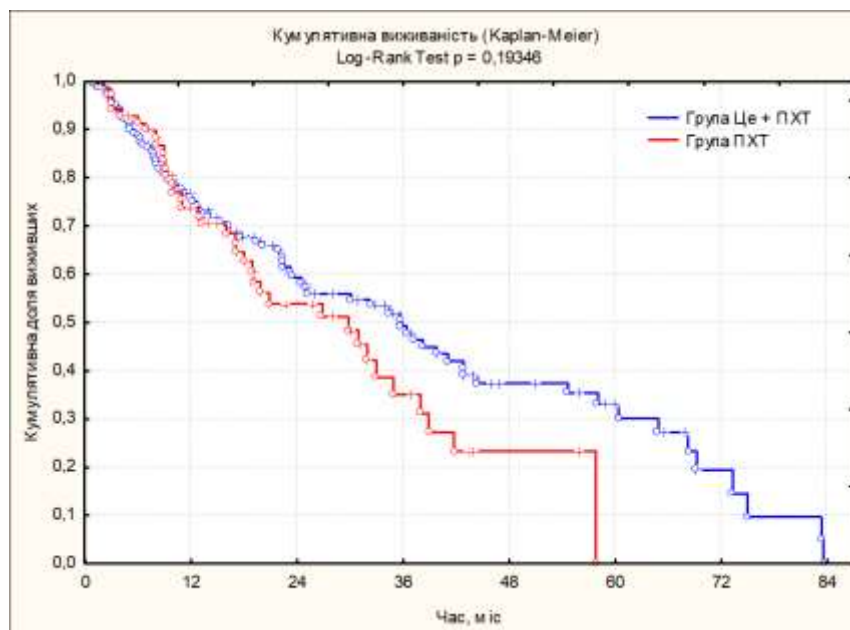


Рис. 21. Загальна кумулятивна виживаність пацієнтів групи цистектомії з ПХТ та паліативної ПХТ, n=247 (p=0,19)

При аналізі показників загальної виживаності хворих встановлено, що в групі пацієнтів, яким проведено цистектомію з ПХТ, вона була вищою, ніж в групі паліативної ПХТ, однак не досягла статистично значимого рівня (Log-Rank test, p=0,19) (табл. 10).

Порівняльна характеристика онкологічних результатів проведення циторедуктивної цистектомії з ПХТ та паліативної ПХТ, n=247

Показник виживаності	Група хворих		Достовірність; p
	цистектомії з ПХТ, n=178	паліативної ПХТ, n=69	
Загальна 2-річна, %	59,6	49,8	0,19
Загальна 3 річна, %	54,8	37,5	0,19
Медіана, міс.	35,7	28,1	0,19

У хворих з місцево поширеними та метастатичними формами РСМ, показники якості життя є одними з найважливіших в оцінці стану пацієнта. Функціональні порушення органів та систем призводять до різкого зниження показників фізичного та психічного здоров'я, які, в свою чергу, можуть бути вирішальними в успішному лікуванні цієї когорти пацієнтів. З іншого боку, інвазивні та місцево-поширені форми РСМ за симптоматичними проявами, до яких відносять больовий синдром, гематурію та навіть гемотампонади сечового міхура, різко знижують якість життя пацієнтів. Ми провели дослідження якості життя хворих в групах до проведення лікування та змогли проаналізувати первинні результати, отримані у хворих через 3 міс. після початку лікування (циторедуктивна цистектомія з ПХТ та ПХТ).

Якість життя хворих оцінювали за опитувальником SF-36 до початку лікування (рис. 22, 23, табл. 11) і через 3 міс. після. Цей період вважається достатнім для адаптації пацієнтів після проведеного лікування.

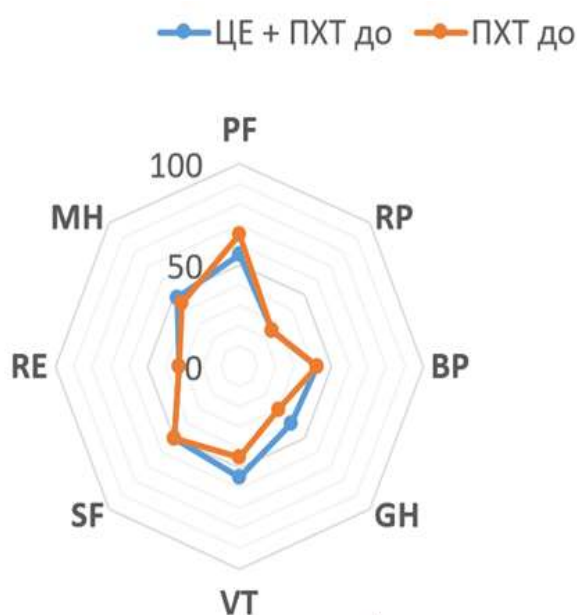


Рис. 22. Показники якості життя хворих перед спеціальним лікуванням за опитувальником SF-36



Рис. 23. Показники якості життя хворих у досліджуваних групах після лікування за опитувальником SF-36

**Показники якості життя хворих
до початку лікування за опитувальником SF-36**

Показник якості життя	Цистектомія з ПХТ, n=96 Me [25 %,75 %]	Паліативна ПХТ, n=43 Me [25 %,75 %]	Достовірність Mann-Whitney U test; p
PF – фізичне функціонування	55 [35, 85]	65 [40, 65]	0,943
RP – фізично-рольове функціонування	25 [0, 100]	25 [0, 75]	0,368
BP – інтенсивність болю	42 [41, 62]	42 [24, 64]	0,88
GH – загальне здоров'я	40 [28, 40]	30 [25, 40]	0,089
VT – життєва сила	55 [45, 63]	45 [45, 60]	0,241
SF – соціальне функціонування	50 [50, 50]	50 [25, 63]	0,338
RE – емоційно-рольове функціонування	33 [0, 66]	33 [33, 66]	0,208
MH – психічне здоров'я	48 [30, 52]	44 [32, 48]	0,257

Представлені в таблиці 11 дані свідчать про порівнянність груп за основними показниками якості життя на етапі до початку лікування, що схематично подано у вигляді графіка (рис. 20). Як бачимо, більшість показників, окрім загального здоров'я (40 [28, 40] проти 30 [25, 40]) та життєвої сили (55 [45, 63] проти 45 [45, 60]), майже не відрізнялися. Саме тому можна стверджувати про відсутність відмінностей в показниках якості життя перед початком лікування.

Як видно з діаграми, статистичної розбіжності доопераційних показників якості життя в групах оперативного та консервативного лікування не було ($p > 0,35$). Для порівняння ефективності лікування з позиції якості життя пацієнтів проведено аналіз показників після лікування в двох досліджуваних групах (табл. 12). Основними показниками якості життя, серед яких відмічені зміни, були: фізичне функціонування, інтенсивність болю, загальне здоров'я, емоційно-рольове функціонування та психічне здоров'я. Графічно порівняння показників якості життя пацієнтів представлено на рисунках 22, 23.

**Показники якості життя хворих
у досліджуваних групах після лікування за опитувальником SF-36**

Показник якості життя	Цистектомія з ПХТ через 3 міс. після лікування, n=83 Me [25 %,75 %]	ПХТ через 3 міс. після лікування, n=37 Me [25 %,75 %]	Достовірність Mann-Whitney U test; p
PF – фізичне функціонування	65 [65, 85]	65 [50, 85]	0,08
RP – фізично-рольове функціонування	50 [25, 75]	50 [25, 50]	0,08
BP – інтенсивність болю	90 [74, 90]	62 [41, 74]	0,001*
GH – загальне здоров'я	50 [45, 50]	40 [40, 45]	0,001*
VT – життєва сила	55 [45, 70]	70 [50, 70]	0,311
SF – соціальне функціонування	50 [38, 50]	50 [50, 50]	0,703
RE – емоційно-рольове функціонування	67 [0, 67]	33 [33, 66]	0,01*
MH – психічне здоров'я	64 [56, 64]	52 [36, 56]	0,001*

Примітка. * – статистично достовірна різниця в результатах.

Після аналізу основних показників якості життя пацієнтів серед досліджуваних груп можна стверджувати про переваги в якості життя пацієнтів за показниками, отриманими за опитувальником SF-36, на користь комбінованого лікування цистектомією з подальшим проведенням ПХТ.

Враховуючи невелику тривалість життя пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним РСМ, одним із завдань нашої роботи стало вивчення необхідності проведення лімфодисекції в межах циторедуктивної цистектомії у цієї категорії хворих. Тому метою окремого розділу стало визначення ефективності проведення лімфаденектомії у пацієнтів з розповсюдженими формами РСМ. Для вирішення поставленої мети в рамках нашого дослідження було проведено проспективне рандомізоване дослідження, у яке було включено 36 пацієнтів з віддаленим метастатичним ураженням (M1) та/або поширенням метастазів РСМ на регіонарні лімфатичні вузли групи загальної здухвинної вени (N3). Всі пацієнти розподілені на 2 групи по 18 хворих, яким було проведено циторедуктивну цистектомію з лімфаденектомією та без видалення лімфатичних вузлів. Групи порівняння були зіставні за основними клінічними параметрами до початку лікування. Групи були порівнянними за основними параметрами: вік, стать, загальний стан за ECOG, стадією захворювання за TNM, кількістю випадків уретерогідронефрону.

Слід відзначити, що у хворих спостерігали ряд симптомів, вираженість яких була вищою при локалізованих формах РСМ. Основні симптоми для груп порівняння узагальнено в таблиці 13.

Таблиця 13

Порівняльна характеристика клінічних проявів РСМ у хворих групи цистектомії з лімфаденектомією та без лімфаденектомії, n=36

Клінічний прояв	Група хворих, n (%)		Достовірність
	цистектомія з лімфаденектомією, n=18	цистектомія без лімфаденектомії, n=18	
Макрогематурія	17 (94)	17 (94)	$\chi^2=0$; p=1
Загальна слабкість	17 (94)	16 (88,8)	$\chi^2=0,36$; p=0,55
Дизурія	14 (77,7)	15 (83,3)	$\chi^2=0,18$; p=0,67
Больові прояви	10 (55,6)	13 (72,2)	$\chi^2=1,08$; p=0,3
Спрага	12 (66,7)	9 (50)	$\chi^2=1,03$; p=0,31
Підвищення t тіла	10 (55,6)	9 (50)	$\chi^2=0,11$; p=0,74

Провідним симптомом у хворих на РСМ, яким виконано цистектомію, була макрогематурія, яка здебільшого супроводжувалась відходженням кров'яних згустків та детриту. У 7 (38,9 %) хворих цистектомії з лімфаденектомією та 9 (50 %) хворих з групи порівняння профузна гематурія призвела до вираженої анемії.

Проаналізувавши дані оперативних втручань, основні характеристики у групах порівняння наведені в таблиці 14.

Таблиця 14

Порівняльна характеристика проведення циторедуктивної цистектомії у хворих груп з лімфаденектомією та без лімфаденектомії, n=36

Показник	Група хворих		Достовірність
	цистектомія з лімфаденектомією, n=18	цистектомія без лімфаденектомії, n=18	
Тривалість операції, хв	154 ± 27 (120–210)	132 ± 23 (100–180)	t-test; p < 0,01
Об'єм крововтрати, мл Me [25 %, 75 %]	400 [300, 500]	375 [300, 500]	Mann-Whitney U test; p=0,49
Периопераційні ускладнення, n (%)	5 (27,8)	2 (11,1)	$\chi^2=1,6$; p=0,21
Необхідність переливання крові, n (%)	2 (11,1)	3 (16,7)	$\chi^2=0,23$; p=0,6
Післяопераційний ліжкодень, M ± SD (95 % CI)	9,9 ± 3,4 (4–16)	8,9 ± 3,1 (5–15)	t-test; p=0,36

Як видно з таблиці 14, тривалість втручання була достовірно меншою у групі порівняння, що легко пояснити відсутністю цілого етапу по виділенню та видаленню основних груп лімфатичних вузлів ($p < 0,01$). За об'ємом інтраопераційної крововтрати значущих відмінностей серед досліджуваних груп не відмічали. Загалом кількість периопераційних ускладнень була на низькому рівні та статистично не відрізнялась між групами порівняння. Єдине інтраопераційне ускладнення, окрім крововтрати, відмічено в групі з лімфаденектомією де під час проведення лімфодисекції лівої здухвинної зони було травмовано зовнішню здухвинну вену, що потребувало її реконструкції.

Оцінка віддалених результатів оперативного лікування груп наведена в таблиці 15. З післяопераційних ускладнень в перший місяць після операції відзначено нагноєння післяопераційної рани, в обох групах пацієнтів, по одному випадку відповідно. Загострення пієлонефриту (2 випадки в досліджуваній та 1 в контрольній групі). Це ускладнення купірувалось проведенням більш тривалої (10 днів) антибіотикотерапії. Оперативні втручання, які проводили в післяопераційному періоді, були: випадок перкутанної пункції лімфоцеле, що нагноїлось, та ревізія уростоми. Пункція проводилась під місцевим знеболенням в умовах малої операційної. Необхідність ревізії уростоми виникла у одного пацієнта з контрольної групи і ймовірно була обумовлена вираженим ожирінням і недостатнім кровопостачанням дистального відділу кондуїту – була проведена інтраопераційна ревізія уростоми та перекладення нашкірної стоми з резекцією нежиттездатної кишки.

Таблиця 15

Порівняльна характеристика ранніх післяопераційних та віддалених результатів проведення циторедуктивної цистектомії у хворих групи з лімфаденектомією та без лімфаденектомії, n=36

Показник	Група хворих		Достовірність
	цистектомія з лімфаденектомією, n=18	цистектомія без лімфаденектомії, n=18	
Післяопераційні ускладнення (до 30 днів після операції), n (%)	3 (16,7)	2 (11,1)	$\chi^2=0,23$; $p=0,6$
Повторні втручання впродовж 30 днів після операції, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	$\chi^2=0$; $p=1$
Загальна 2-річна виживаність, %	23	19	$p=0,71$
Медіана виживаності, міс.	10,2	8,1	$p=0,71$

Аналіз загальної виживаності пацієнтів було зроблено на етапі 2 років спостереження (рис. 24).

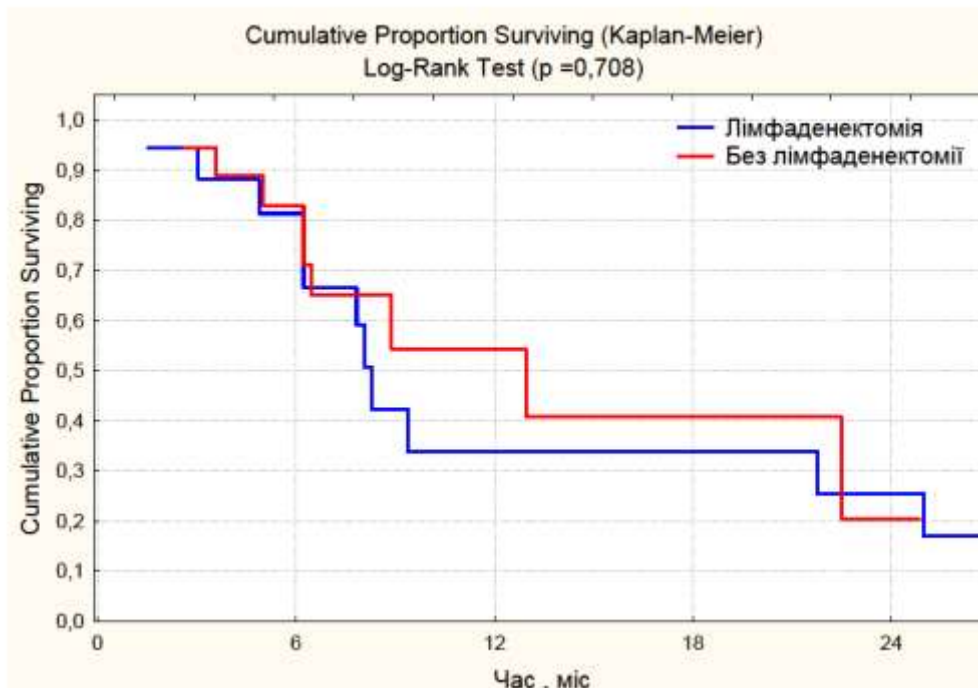


Рис. 24. Загальна виживаність хворих групи з лімфаденектомією та без лімфаденектомії, $p=0,708$

Як видно з кривих Каплана-Мейера, показники 2-річної загальної виживаності для груп склали 23 % та 19 % відповідно для групи з лімфаденектомією та без неї, а медіана виживаності становила 10,2 міс. та 8,1 міс. (різниця статистично недостовірна ($p=0,708$)). Отже можливо зробити висновок, що у пацієнтів з місцево-поширеними та метастатичними формами РСМ, за наявності метастатичного ураження вісцеральних органів або лімфовузлів загальної здухвинної групи, недоцільно проводити лімфаденектомію з точки зору загальної виживаності таких пацієнтів та потенційних ускладнень цього етапу оперативного втручання. Лімфаденектомія збільшує тривалість операції та відзначається статистично недостовірне збільшення інтраопераційних ускладнень.

Імплементация мультимодального протоколу хірургії швидкого відновлення (МПХШВ), що передбачала комплекс доопераційних, інтраопераційних та післяопераційних заходів, спрямованих на зниження рівня периопераційних ускладнень та зниження періоду перебування пацієнтів у стаціонарі, була розпочата з групи пацієнтів з локалізованим МІРСМ, яким було показано проведення радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком. Було проведено ретроспективне дослідження, до якого включено 21 пацієнта, яким з початку 2014 р. у науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку була проведена радикальна цистектомія з реконструкцією сечового міхура, створеного

з аутологічного матеріалу – кишкового трансплантата за методикою клініки Double U. В досліджувану групу було залучено 21 хворого середнім віком ($55,7 \pm 10,5$) років. Контрольну групу склали пацієнти, яким радикальна цистектомія проводилася до початку використання протоколу МПХШВ. В контрольну групу увійшли 43 хворих на інвазивний рак сечового міхура (T2a–T4a стадії), з середнім віком ($58,6 \pm 14,3$) років, яким в період з 2008 по травень 2014 р. була виконана радикальна цистектомія (табл. 16).

Таблиця 16

Характеристика груп порівняння до операції

Параметр	Група хворих		p
	МПШВ, n=21	порівняння, n=43	
Вік, років	$55,7 \pm 10,5$	$58,6 \pm 14,3$	0,48
Індекс маси тіла	$25,5 \pm 3,3$	$26,1 \pm 2,9$	0,54
ASA 2	14	24	0,23
ASA 3	7	19	0,43
Доопераційна стадія \leq T2	16	34	0,34
Доопераційна стадія \geq T3	5	9	0,49
Тривалість захворювання (міс.)	$8 \pm 8,1$	$7 \pm 8,3$	0,79
ПХТ до операції	7	3	0,34
Попередня хірургія на органах таза	2	5	0,74

В групах не було виявлено відмінностей за віком, індексом маси тіла, клінічною стадією, доопераційним станом пацієнтів за шкалою ASA (Американської анестезіологічної асоціації). Відсутність уретерогідронефрозів та занедбаних форм РСМ в групах можна пояснити високою селекцією пацієнтів, яким планувалася ортотопічна деривація сечі. Середній вік пацієнтів в групах склав ($57,4 \pm 9,3$) років, що свідчить про відносно молодий вік та відносно високий процент пацієнтів активного працездатного віку.

Порівняння периопераційних результатів лікування представлено в таблиці 17. Отримані результати підтвердили перспективність застосування МПХШВ при лікуванні хворих на МІРСМ, яким виконана радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластиком. Застосування цієї методики сприяло зменшенню інтенсивності болю в післяопераційному періоді та зниженню показника післяопераційного ліжка-дня. Наступним кроком було вивчення протоколу для місцево-поширеного та метастатичного МІРСМ. Було проведено рандомізоване проспективне дослідження з метою аналізу ефективності програми МПХШВ після виконання цистектомії з деривацією сечі за Брікером.

Результати оперативного лікування

Параметр	Група хворих		p
	МПХШВ, n=21	Контрольна, n=43	
Тривалість операції (хв)	260 ± 48	274 ± 56	0,78
Простатзберігаюча ЦЕ	8	13	0,12
Переливання ЕМ (од)	1	3	0,36
Перебування в ВІТ (дні)	1	1	
Час видалення НЗ (дні)	1,5*	2,5	
Початок харчування (дні)	1	4,5	<0,05
Тривалість післяопераційного періоду (дні)	9,2	13,4	<0,01
Ускладнення за Клав'єн-Діндо:	4	10	0,74
I	1	3	
II	2	4	
IIIa	–	2	
IIIb	1	1	
Показники болю за ВАШ (бали)	3,6 ± 1,2	5,1 ± 1,3	<0,05

Примітка. У 2 двох випадках встановлення назогастрального зонда.

Із січня 2014 р. в дослідження було рандомізовано 41 хворого з місцево-поширеним РСМ. Критеріями включення були: верифікована гістологічно перехідно-клітинна уротеліальна карцинома (Т3–4 N0–1 M0–1) сечового міхура. Для порівняльного аналізу ефективності МПХШВ із стандартною методикою радикальної цистектомії, пацієнтів було розподілено на 2 групи (у співвідношенні (1:1): до МПХШВ включено 20 (48,8 %), до контрольної – 21 (51,2 %) пацієнта (табл. 18).

Таблиця 18

Порівняльна оцінка вихідних даних у групах

Показник		МПХШВ, основна група, n=20	Стандартна операція, контрольна група, n=21	Достовірність
Вік, років M ± SD (95 % CI)		58,6 ± 7,2 (38–68)	59,3 ± 8,2 (42–70)	t-test; p=0,72
Стать, n (%)	чол.	18 (90)	19 (90,4)	x ² =0,02 p=0,95
	жін.	2 (20)	2 (9,6)	
Стадія, n (%)	T3	12 (60)	15 (71,4)	x ² =0,23 p=0,63
	T4	8 (40)	6 (28,6)	
Індекс маси тіла Me [25 %, 75 %]		27 [22, 31]	26 [21, 32]	Mann-Whitney; p=0,42

Порівняння даних у групах за статтю, віком, стадією та індексом маси тіла свідчили про відсутність статистично достовірної різниці ($p > 0,05$).

Оцінку ефективності стратегії МПХШВ проводили за рівнем післяопераційних ускладнень, тривалістю перебування в стаціонарі, інтенсивністю больових проявів, рівнем повторних госпіталізацій в період до 30 днів після операції, дані представлені в таблиці 19.

Таблиця 19

Порівняльна характеристика результатів лікування в групах

Показник	МПХШВ, основна група, n=20	Стандартна операція, контрольна група, n=21	Достовірність
Об'єм крововтрати, мл $M \pm SD$ (95 % CI)	286 ± 93 (50–50)	312 ± 89 (50–800)	t-test; p=0,24
Тривалість операції, хв $M \pm SD$ (95 % CI)	235 ± 53 (150–310)	220 ± 63 (165–300)	t-test; p=0,17
Післяопераційні ускладнення, n (%)	4 (20)	4 (19)	$\chi^2=0,001$ p=0,93
Оцінка болю, бали Me [25 %, 75 %]	3 [2, 5]	3,5 [2, 6]	Mann-Whitney; p=0,08
Післяопераційний ліжко-день $M \pm SD$ (95 % CI)	5,3 ± 1,1 (4–10)	7,9 ± 2,8 (5–14)	t-test; p=0,002

Представлені результати рандомізованого дослідження свідчать про перспективність застосуванням МПХШВ у хворих на рак сечового міхура після цистектомії, з деривацією сечі за Брікером порівняно із стандартним хірургічним лікуванням, яка дозволяє достовірно знизити післяопераційний ліжко-день ($p=0,002$) при аналогічному рівні післяопераційних ускладнень та інтенсивності болю.

Підсумовуючи результати досліджень лікування пацієнтів з МІРСМ, на підставі обґрунтованих переваг порівнюваних нами методик, визначений оптимальний алгоритм комбінованого лікування (рис. 25).

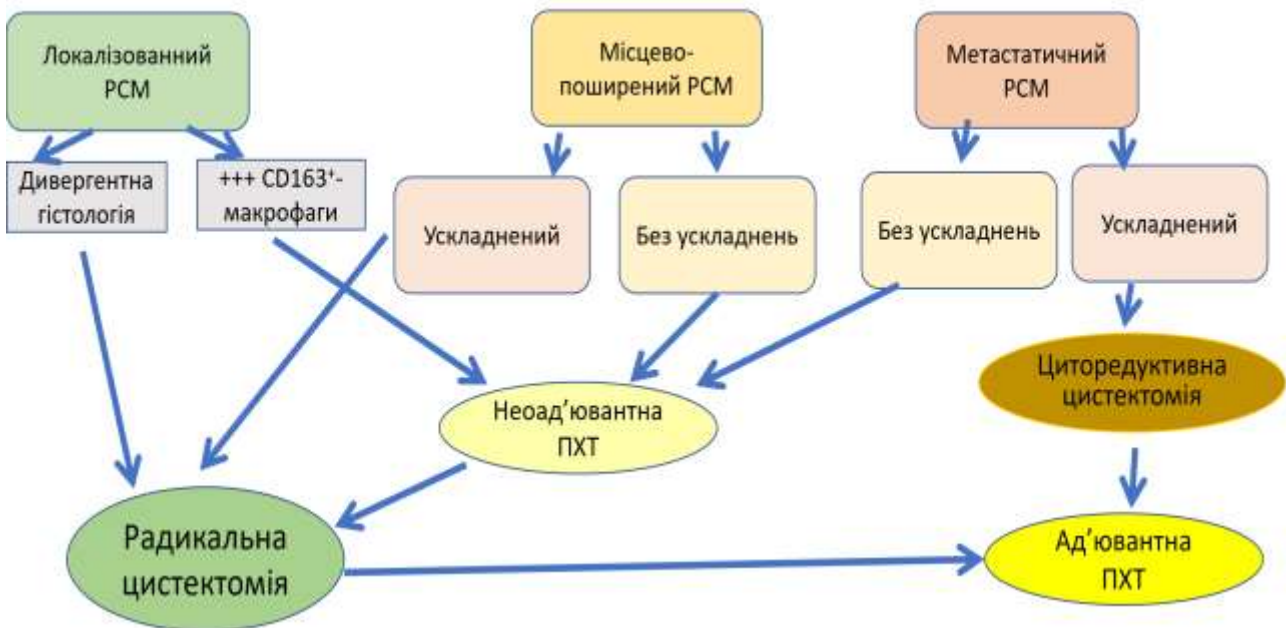


Рис. 25. Алгоритм комбінованого лікування MIPSCM

Оцінюючи виживаність пацієнтів, побудували криві з урахуванням стадії захворювання та статусу лімфатичних вузлів, що відображено на рисунку 26.

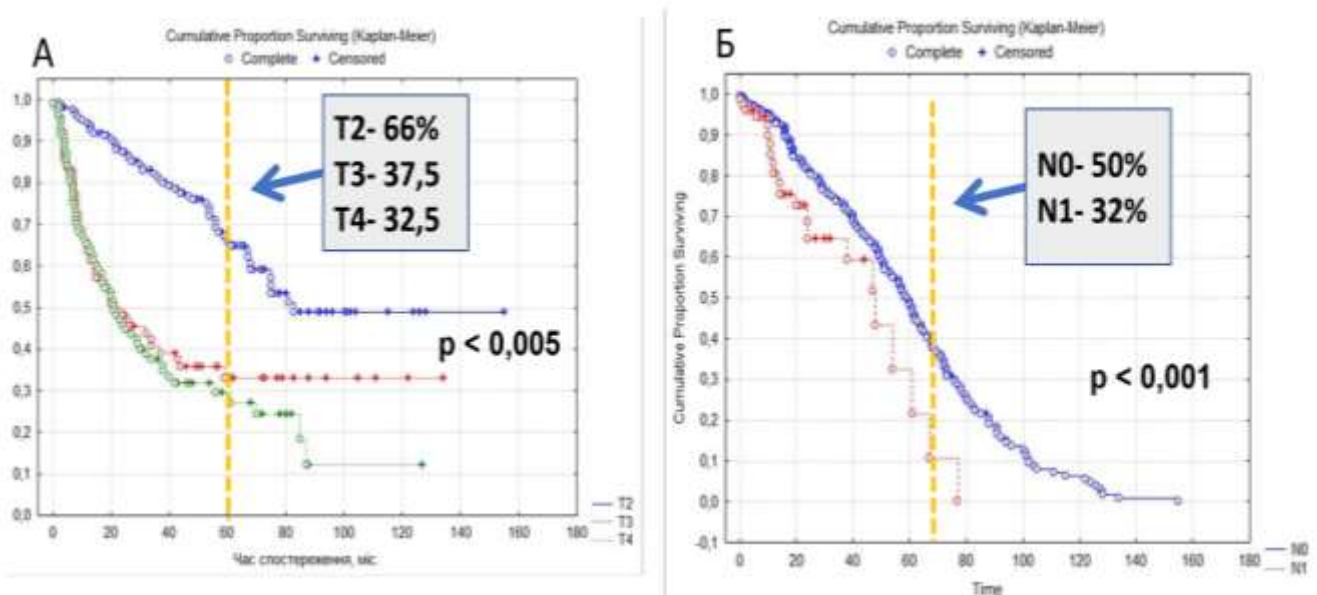


Рис. 26. Загальна виживаність пацієнтів з MIPSCM: А – стратифікованих за T стадією захворювання; Б – стратифікованих за статусом ураження лімфатичних вузлів

Також було розглянуто виживаність з позиції деривації сечі, і побудовано криві виживаності, що орієнтовані саме на цю ознаку. Результати такого аналізу наведені на рисунку 27.

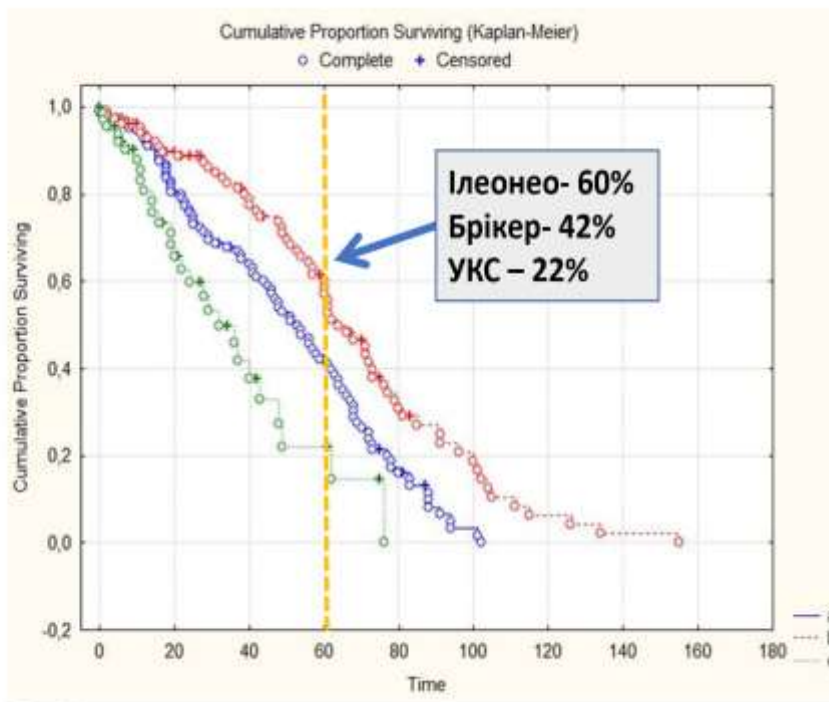


Рис. 27. Загальна виживаність пацієнтів з МІРСМ, стратифікованих за варіантом деривації сечі (а – деривація за Брікером; б – деривація в ілеонеорезервуар; с – уретерокутанеостома)

Як бачимо з рисунка 25, у пацієнтів, яким була проведена цистектомія з ортотопічним сечовим міхуром, наявна тенденція до більшого періоду загальної виживаності ($p=0,001$). Основним висновком, що можна зробити з даних кривих, буде те, що вибір деривації сечі був оптимальним з позиції виживаності пацієнтів, адже використання модифікованої уретерокутанеостомії, як правило, відбувається за умови дуже поширеного або метастатичного процесу в сечовому міхурі і існує високий ризик прогресії захворювання або метастазування. Як правило, пацієнти отримують такий вид деривації після циторедуктивних або вимушених цистектомій, в ситуаціях, коли швидкість втручання і мінімальна кількість післяопераційних ускладнень має велике значення. Між вищезгаданими кривими розташувалася крива пацієнтів, яким проводили деривацію сечі за Брікером, – це відносно оптимальна деривація сечі, що підходить пацієнтам з протипоказами до артіфіційного сечового міхура та перспективною виживаністю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології та урології, проблеми – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на інвазивні форми раку сечового міхура шляхом оптимізації підходів до комбінованого лікування та розробки нових реконструктивно-відновних методик хірургічних втручань.

1. У результаті проведеного ретроспективного аналізу клінічного перебігу МІРСМ встановлено, що порушення функції нирок прямо пропорційне поширеності захворювання. При локалізованих стадіях порушення з боку нирок та верхніх сечових шляхів відзначаються в 21 % випадків, при місцево-поширеному та метастатичному МІРСМ – в 60 % випадків, з них у 30,4 % хворих мають місце двобічні зміни. Місцево-поширений та метастатичний РСМ призводить до розвитку ХНН в 50,2 % випадків, що унеможлиблює проведення ПХТ.

2. В результаті проведення порівняльного ретроспективного аналізу безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на локалізований, місцево-поширений та метастатичний РСМ встановлено, що основними клінічними прогностичними факторами перебігу захворювання були: Т стадія (п'ятирічна загальна виживаність за T2, T3 та T4 склала відповідно 66 %, 37,5 % та 32,5 % ($p < 0,005$), статус ураження лімфатичних вузлів (п'ятирічна загальна виживаність при N+ 32,5 % та 51% для N- відповідно ($p < 0,001$), наявність хронічної ниркової недостатності (п'ятирічна загальна виживаність при ХНН+ 27,2 % та 54,4 % для ХНН- відповідно ($p < 0,05$) та вік пацієнтів старший за 65 років (п'ятирічна загальна виживаність пацієнтів старших за 65 років 25%, молодших 65 років 54,4 % ($p < 0,001$).

3. Досліджено гістологічні характеристики та імунофенотип МІРСМ. Встановлено превалювання пухлин з низькою імуногенністю та порушенням механізмів рекрутування CD8⁺-лімфоцитів у пухлинні кластери, лише 26,2 % карцином представлено високоімуногенними формами. Доведено істотний вплив окремих показників на прогноз захворювання: 62 % досліджених пухлин мали ознаки дивергентного гістологічного диференціювання з наявністю 2–4 варіантів будови в межах пухлини; 35,7 % мали плоскоклітинне диференціювання, наявність якого була асоційована з несприятливим прогнозом захворювання ($p = 0,039$).

4. Оцінкою імунного мікрооточення м'язово-інвазивних карцином виявлено, що збільшення інфільтрації CD163⁺-макрофагами в три рази ($p < 0,001$) та підвищення більш ніж в 1,5 рази останніх в перитуморозній стромі було асоційоване з несприятливим прогнозом та достовірним зменшенням виживаності пацієнтів ($p = 0,029$). Рівні експресії PD-L1 і GLUT-1 не впливали на загальну виживаність пацієнтів з МІРСМ ($p = 0,43$).

5. За результатами проведеного порівняльного аналізу методик трансректальної, нашкірної та трансуретральної деривації сечі, розроблено алгоритм вибору деривації сечі у пацієнтів з МІРСМ та проведено оцінку віддалених онкологічних результатів лікування. Оптимальні показники загальної виживаності хворих на МІРСМ мали пацієнти після ортотопічних (89 % на етапі 2-х років та 60,0 % для 5-ти років) та нашкірних (за методом Брікера: 77,5 % та 42,0 % та для модифікованої уретерокутанеостомії 60,0 % та 22,0 % відповідно) варіантів відведення сечі.

6. Розроблено нові та вдосконалено існуючі методики реконструктивних операцій у хворих на МІРСМ (унілатеральна

уретерокутанеостомія, модифікована простатзберігаюча радикальна цистектомія, трансректальна деривація сечі – ілеосигморезервуар). Доведена безпека, низька травматичність та висока ефективність розробленого способу наскірної деривації сечі – унілатеральної уретерокутанеостомії. Застосування даного варіанта деривації не потребує резекції кишки, що значно знижує рівень післяопераційних ускладнень – з 26,7 % до 11,7 % та післяопераційний ліжкодень – з $(9,9 \pm 4,4)$ $(7,2 \pm 2,5)$, а показники якості життя статистично не відрізняються від деривації сечі за методом Брікера ($p > 0,2$).

7. Встановлено, що найкращі показники якості життя отримані у пацієнтів після радикальної цистектомії з формуванням ілеоцисторезервуара Double U, особливо при застосуванні методики простатзберігаючої цистектомії порівняно з цистопростатектомією. Вдосконалена методика дозволяє зберегти: еректильну функцію у 82,4 % при середньому рівні ПЕФ-5 в $(16,1 \pm 4,5)$ балів проти 18,2 % пацієнтів при середньому рівні ПЕФ-5 – $(7,3 \pm 2,4)$; денне та нічне утримання сечі в 100,0 % та 88,3 % випадків проти 90,9 % та 18,2 % відповідно.

8. Доведена доцільність застосування розробленого способу трансректального відведення сечі – уретероілеосигморезервуар – порівняно із методикою Майнц II. Розроблена методика ефективно попереджає газовий рефлюкс в нирки, за рахунок зменшення тиску у просвіті сигмоподібної кишки у середньому до $(15 \pm 2,8)$ $(12-18)$ см водного стовпчика, збільшення об'єму резервуара до $(1030 \pm 61,0)$ $(970-1090)$ мл та пересадки сечоводів у недетубуляризований сегмент здухвинного трансплантата, що є профілактичним заходом загострень пієлонефриту та розвитку хронічної ниркової недостатності.

9. Розроблено спосіб комбінованого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний РСМ, який передбачає усунення обструкції сечоводів шляхом виконання циторедуктивної цистектомії та відновлення функції нирок, що дозволяє в подальшому застосовувати ад'ювантну поліхіміотерапію за схемою Гемцитабін/Цисплатин.

10. В результаті проведення рандомізованого дослідження встановлено переваги циторедуктивної цистектомії в комбінованому лікуванні місцево-поширених форм РСМ внаслідок усунення загрозливих для життя ускладнень (профузна кровотеча, уретерогідронефроз та хронічна ниркова недостатність), що надає можливість проведення у хворих ад'ювантної ПХТ, збільшує медіану виживаності до 35,7 міс. проти 28,1 міс. при ПХТ та в 1,7 разів підвищує показник 3-річної виживаності пацієнтів до 54,8 % проти 37,5 % при ПХТ відповідно.

11. Доведено, що циторедуктивна цистектомія дозволяє покращити функцію нирок та верхніх сечовивідних шляхів, усунути дизурічні розлади та кровотечу з міхура, підвищити якість життя пацієнтів порівняно з ПХТ за рахунок зниження показників больових відчуттів (Me [25 %, 75 %]) $(90 [74, 90])$ проти $62 [41, 74]$; загального здоров'я $(50 [45, 50])$ проти $40 [40, 45]$ та підвищення показників психічного здоров'я пацієнтів $(64 [56, 64])$ проти $52 [36, 56]$ відповідно ($p < 0,001$).

12. В умовах рандомізованого дослідження встановлена відсутність переваги загальної виживаності ($p=0,71$) при проведенні стандартної лімфаденектомії пацієнтам з місцево-поширеними та метастатичними формами МІРСМ з ураженням вісцеральних органів або лімфовузлів загальної здухвинної групи. Проведення такої лімфаденектомії підвищує частоту периопераційних ускладнень на 18 % та тривалість втручання на 40 хв.

13. Удосконалено комплекс до-, інтра- та післяопераційних заходів мультимодальної програми хірургії швидкого відновлення у хворих на МІРСМ після радикальної цистектомії, що дозволило знизити інтенсивність болю з $(5,1 \pm 1,3)$ балів до $(3,6 \pm 1,2)$ балів ($p < 0,05$) та показник післяопераційного ліжко-дня з $(13,4 \pm 3,1)$ днів до $(9,2 \pm 2,1)$ днів ($p < 0,01$) при локалізованому захворюванні. В рандомізованому дослідженні доведена доцільність застосування МПХШВ при виконанні циторедуктивної цистектомії і показано перевагу такого підходу в зниженні післяопераційного ліжко-дня на 2,6 днів ($p=0,002$) та зниженні частоти післяопераційних ускладнень ($p=0,74$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування хворих на м'язово-інвазивний рак сечового міхура має бути комбінованим (хіміотерапія та хірургія), особливо при місцевому та метастатичному поширенні захворювання

2. Оцінка імунного мікрооточення м'язово-інвазивних карцином є доцільним і необхідним методом дослідження у хворих на МІРСМ, що дозволяє прогнозувати перебіг захворювання.

3. У пацієнтів з дивергентним диференціюванням пухлин необхідно розпочинати лікування з хірургічного втручання, з подальшим курсом ад'ювантної ПХТ за схемою Гемцитабін/Цисплатин.

4. Збільшення інфільтрації CD163⁺-макрофагів в пухлинній тканині та збільшення останніх в перитуморозній стромі більше ніж в 1,5 рази асоційоване з несприятливим прогнозом і пацієнти мають розпочинати лікування з неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою Гемцитабін/Цисплатин.

5. Застосування в комбінованому лікуванні хворих на МІРСМ циторедуктивної цистектомії дозволяє покращити якість життя пацієнтів порівняно з ПХТ за рахунок зниження показників больових відчуттів, загального здоров'я пацієнтів та підвищення показників психічного здоров'я пацієнтів.

6. Методика простатзберігаючої цистектомії значно підвищує соціальну реабілітацію хворих після радикальної цистектомії, підвищуючи якість життя пацієнтів за рахунок збереження сексуальної функції та утримання сечі, тому має бути пріоритетним варіантом деривації сечі для молодих пацієнтів з локалізованим МІРСМ.

7. Пацієнтам з місцево-поширеними та метастатичними формами МІРСМ з ураженням вісцеральних органів або лімфовузлів загальної здухвинної групи не доцільно проводити рутинну лімфаденектомію через

відсутність переваги в виживаності такої групи хворих порівняно з цистектомією без лімфаденектомії.

8. Розроблена і впроваджена в клінічну практику методика модифікованої уретерокутанеостомії, може бути використана у пацієнтів як з локалізованими формами РСМ, де є протипоказання до проведення трансуретральних варіантів деривації сечі, так і у хворих із запущеними формами РСМ, яким показано проведення цистектомії за життєвими показаннями.

9. Розроблена та імплементована в практику мультимодальна програма хірургії швидкого відновлення має використовуватися для всіх пацієнтів яким показана радикальна або циторедуктивна цистектомія, через переваги в ефективності лікування хворих на м'язово-інвазивний РСМ шляхом зменшення рівня періопераційних ускладнень та зменшення часу перебування хворих в стаціонарі.

10. Проведення циторедуктивної цистектомії є профілактичним заходом розвитку загрозливих для життя ускладнень місцево-поширеного РСМ: профузної кровотечі, уретерогідронефрозу та хронічної ниркової недостатності, чим забезпечує умови для проведення комплексного лікування і тенденцію до покращення медіани виживаності пацієнтів до 35,7 міс, проти 28,1 міс, при ПХТ та в 1,5 разів підвищує 3-річну виживаність пацієнтів (до 54,8 % проти 37,5 % при ПХТ).

11. Розроблений алгоритм вибору варіанта деривації сечі залежно від поширеності процесу та функціонального стану верхніх сечовивідних шляхів доцільно використовувати у хворих на всі форми МІРСМ.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стаховський ЕО, Вукалович ПС, Стьопушкін СП, Войленко ОА, Стаховський ОЕ. Цистектомія за життєвими показаннями. Урологія. 2005;4:35–8. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів.)*

2. Старцева МС, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Мамчич ВІ, Стаховський ЕО. Використання сигмовидної кишки для трансректального відведення сечі. Актуал. проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2007;7(1–2):84–7. *(Особистий внесок аналіз літератури, добір пацієнтів.)*

3. Мамчич ВІ, Стаховський ЕО, Старцева МС, Войленко ОА, Стаховський ОЕ. Особливості перебігу післяопераційного періоду у хворих після трансректального відведення сечі. Хірургія України. 2007;1(21):42–6. *(Особистий внесок: дисертанта: аналіз літератури, добір пацієнтів.)*

4. Полищук ЛА, Стаховский ЭА, Стаховский АЭ, Телегеев ГД. Современные генетические подходы к диагностике онкозаболеваний мочеполовой системы. Урологія. 2010;14(3'10(54):68–76. *(Особистий внесок аналіз літератури, аналіз бази даних.)*

5. Стаховский ЭА, Войленко ОА, Вукалович ПС, Стаховский АЭ, Гаврилюк ОН. Деривация мочи после цистэктомии. Онкология. 2010;12(1(43)):61–6. *(Особистий внесок: аналіз літератури, забір зразків для аналізу, ведення бази даних, аналіз результатів.)*
6. Яцына АИ, Стаховский ЭА, Шеремет ЯА, Спивак СИ, Стаховский АЭ, Гаврилюк ОН, Витрук ЮВ, Емец АИ, Блюм ЯБ. Особенности апоптозного ответа клеток рака мочевого пузыря на неоадьювантную химиотерапию. Цитология и генетика. 2011;45(4):3–8. *(Особистий внесок: дисертанта: аналіз літератури, аналіз бази даних.)*
7. Яцына АИ, Вернигородский СВ, Витрук ЮВ, Стаховский АЭ, Емец АИ, Блюм ЯБ, Стаховский ЭА. Морфологический и гистохимический анализ трансформации слизистой оболочки искусственного илеального мочевого пузыря. Цитология и генетика. 2011;45(6):3–8. *(Особистий внесок: аналіз літератури, забір зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
8. Стаховский ЭА, Яцына АИ, Войленко ОА, Витрук ЮВ, Кабанов АВ, Стаховский АЭ, Гаврилюк ОН. Уродинамика илеального искусственного «Double U» мочевого пузыря. Клиническая онкология. 2012;8(4):98–101. *(Особистий внесок: аналіз літератури, забір зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
9. Телегеев ГД, Полищук ЛО, Лисецька ТЮ, Швачко ЛП, Дибков МВ, Стаховський ОЕ, Вітрук ЮВ, Стаховський ЕО. Розробка і тестування комплексної молекулярно-генетичної діагностики новоутворень сечостатевої системи. Наука innov. 2015;11(2):37–45. *(Особистий внесок: аналіз літератури, забір зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
10. Bostrom PJ, Thoms J, Sykes J, Ahmed O, Evans A, van Rhijn BWG, Mirtti T, Stakhovskiy O, Laato M, Margel D, Pintilie M, Kuk C, Milosevic M, Zlotta AR, Bristow RG. Hypoxia Marker GLUT-1 (Glucose Transporter 1) is an Independent Prognostic Factor for Survival in Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. *Bl Cancer*. 2016; 2(1):101–9. *(Особистий внесок: аналіз літератури, забір зразків для аналізу, ведення бази даних, лабораторні тести, підготовка статті до друку.)*
11. Стаховський ЕО, Кононенко ОА, Стаховський ОЕ, Войленко ОА, Вукалович ПС, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ, Семко СЛ, Мариниченко МВ. Функція нирок і верхніх сечовивідних шляхів у хворих на рак сечового міхура. *Врачеб. дело*. 2017;5–6:61–8. *(Особистий внесок: ведення бази даних та аналіз результатів, підготовка статті до друку.)*
12. Міщук ЯМ, Харківська ЄВ, Серга СВ, Шкляр СЄ, Катрій ВБ, Коляда ОК, Стаховський ОЕ, Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Кононенко ОА, Демидов СВ, Остапченко ЛІ, Козерецька ІА. Поліморфізм 399 кодона гена *XRCC1(RS2548)* серед населення України. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2017;21:325–9. *(Особистий внесок: забір зразків для аналізу, ведення бази даних, аналіз результатів.)*

13. Міщук ЯМ, Харківська ЄВ, Серга СВ, Шкляр СЄ, Стаховський ОЕ, Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Кононенко ОА, Демидов СВ, Остапченко ЛЛ, Козерецька ІА. Асоціація поліморфізму ARG72PRO гена *TP53* (RS1042522) з ризиком розвитку раку сечового міхура в Україні. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2018;23:214–8. *(Особистий внесок: забір зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
14. Стаховський ОЕ. Мультимодальна програма швидкого відновлення хворих на рак сечового міхура після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком. Урологія. 2019;22(1):53–9.
15. Стаховський ОЕ, Войленко ОА, Семко СЛ, Пікуль МВ, Кононенко ОА, Вітрук ЮВ, Стаховський ЕО. Місце лімфаденектомії під час цистектомії у пацієнтів при місцево-поширеному та метастатичному раку сечового міхура. Клін. онкологія. 2019;9(1):26–9. *(Особистий внесок: ведення бази даних та аналіз результатів, підготовка статті до друку.)*
16. Сулаєва ОН, Селезнев АА, Пономарчук РН, Стаховський АЭ, Шапочка ДА. Рак мочевого пузыря: факторы риска и прогностические маркеры. Клін. хірургія. 2019;86(11–12):78–84. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, підготовка статті до друку.)*
17. Сулаєва ОН, Стаховський АЭ, Шапочка ДА, Селезнев АА. Молекулярная патология уротелиальных карцином: прогностические и предиктивные биомаркеры. Практична онкологія. 2019;2(4):2–10. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
18. Mishchuk-Reka Y, Kharkivska Y, Serga S, Stakhovsky E, Stakhovskiy O, Kononenko O, Koliada O, Ponomarova O, Gulkovskiy R, Ostapchenko L, Demydov S, Kozeretska I. An association of *XRCC1* codon 399 polymorphism (RS25487) with bladder and prostate cancer susceptibility in the Ukrainian population. Meta Gene. 2020;24:100696. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, зразків для аналізу, ведення бази даних.)*
19. Сулаєва ОН, Селезнев АА, Шапочка ДА, Стаховський АЭ, Пономарчук РН, Боцюн ПН. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря: эволюция классификаций и клиническое значение. Клін. хірургія. 2020;87(1–2):92–9. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, підготовка статті до друку.)*
20. Сулаєва ОМ, Шапочка ДО, Стаховський ОЕ, Загоруйко ОЯ, Стефінів НВ, Степанова ТО, Рожкова ДА. Геноміка раку сечового міхура. Фізіол. журн. 2020;66(2–3):83–91. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*
21. Сулаєва О, Селезньов О, Шапочка Д, Пономарчук Р, Стаховський О, Стефінів Н. Молекулярні підтипи м'язово-інвазивного раку сечового міхура. Праці НТШ. Медичні науки. 2020;59(1):85–92. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, підготовка статті до друку.)*

22. Stakhovskyi OE, Semko SL, Pikul MV, Grechko BO, Voylenko OA, Kononenko OA, Vitruk IV, Stakhovsky EO. Quality of life in patients after radical cystectomy with modified ureterocutaneostomy and Bricker urinary diversion. *Exp. oncology*. 2020;42(3):224–7. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

23. Stakhovsky OE, Tymoshenko AV, Voilenko OA, Vitruk YuV, Kononenko OA, Pikul MV, Stakhovsky EO. Results of Mainty-Pouch II transrectal urinary diversion from a single center. *Урологія*. 2020;24(2 (93):109–14. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

24. Stakhovskyi OE, Pikul MV, Semko SL, Vitruk IV, Voylenko OA, Kononenko OA, Grechko BV, Stakhovsky EO. Transperitoneal ureterocutaneostomy with use of mesosigmoid colon peritoneum in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Wiadomości Lekarskie (Poland)*. 2020;73(5):988–93. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

25. Stakhovskyi O, Tymoshenko A, Voilenko O, Kononenko O, Stakhovsky E. Ileosigmoid pouch as a urinary diversion approach following radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Georgian Medical News*. 2021;3(312):36–42. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

26. Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, винахідники; Національний інститут раку, патентовласник. Спосіб уретероілеорезервуарного анастомозу при формуванні артіфіціального сечового міхура. Патент України на винахід № 114666. 2017 лип. 13. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патенту.)*

27. Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Литвиненко РА, Пікуль МВ, Стаховський ОЕ, винахідники; Національний інститут раку, патентовласник. Спосіб уретерокутанеостомії за Стаховським. Патент України на винахід № 118698. 2019 лют. 4. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патенту.)*

28. Болгова ЛС, Стаховський ЕО, Туганова ТМ, Стаховський ОЕ, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ. Цитоморфологічні особливості перехідноклітинного раку сечового міхура : метод. рекомендації (165.16/22.17). Київ, 2017. 20 с.

29. Stakhovsky E, Voylenko O, Stakhovskyi A, Kotov V, Vitruk Y. The influence of neoadjuvant chemotherapy on urodynamics and kidney function in patients with invasive bladder cancer. In: *Embracing excellence in prostate, bladder and kidney cancer*; 2011 Nov 4–6; Barcelona. Barcelona, 2011, p. 137.

30. Iatsina O, Stakhovsky E., Voylenko O, Stakhovskyi A., Kotov V, Vitruk Y. Apoptosis of the Urinary Bladder Cancer Cells Caused by Effect of Gemcitabine-Cisplatin. In: *31rd Congress of the Société Internationale d'Urologie*; 2011 Oct 16–20; Berlin. Urology; 2011. p. 2–3.

31. Стаховський ЕО, Войленко ОА, Котов ВА, Вітрук ЮВ, Стаховський ОЕ. Показання та ускладнення зовнішньої деривації сечі після цистектомії. В: XII з'їзд онкологів України; 2011 вер. 20–22; Судак. Клін. онкологія; 2011. с. 135.

32. Яцина ОІ, Стаховський ЕО, Ємець АІ, Співак СІ, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Вітрук ЮВ, Гаврилюк ОМ, Шеремет ЯО. Оцінка ефективності хіміотерапії раку сечового міхура. В: Матеріали конф. молодих вчених. Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень; 2010 бер. 24–25; Київ. Онкологія. 2010. с. 394.

33. Стаховский ЭА, Войленко ОА, Вукалович ПС, Стаховский АЭ, Котов ВА. Илеосигморезервуар как способ отведения мочи после цистэктомии. В: VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ; 2010 окт. 1–4; Душанбе. Душанбе, 2010. с. 352.

34. Яцина О, Войленко О, Вітрук Ю, Стаховський О, Вернигородський С, Стаховський Е. Морфологічні зміни слизової ілеального сечового міхура. В: Матеріали науч.-практ. конф. Урологія, андрологія, нефрологія – 2013; 2013 май 30–31; Харків. Харків, 2013. с. 127–8.

35. Стаховський ЕО, Яцина ОІ, Войленко ОА, Вітрук ЮВ, Стаховський ОЕ, Вікарчук МВ, Кононенко ОА, Гаврилюк ОМ. Якість життя пацієнтів після цистектомії з ілеонеопластикою. В: Матеріали наук.-практ. конф. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2013 квіт. 18–20; Київ. Клін. онкологія. 2013. с. 42.

36. Yatsyna O, Stakhovsky E, Voylenko O, Stakhovsky O, Vitruk I, Vernygorodskyi S, Yemets A. CDX2 as marker of favorable prognosis of ileal Orthotopic Neobladder Mucosa adaptation. In: 33rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU); 2013 Sep 8–12; Vancouver. Urology. 2013. p. 42.

37. Яцина ОІ, Вітрук ЮВ, Стаховський ОЕ, Кононенко ОА, Гаврилюк ОМ. Оцінка якості життя пацієнтів після цистектомії з формуванням ортотопічного сечового міхура. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених). Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини; 2014 бер. 27; Київ. Клін. онкологія. 2014. с. 104.

38. Стаховський ОЕ, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Вукалович ПС, Стаховський ЕО. Швидка реабілітація хворих після цистектомії з ілеоцистонеопластикою за мультимодальною програмою швидкої реабілітації хворих на рак сечового міхура. В: Матеріали VI Щоріч. міжнар. наук.-практ. конф. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2015 квіт. 23–25; Київ. Клін. онкологія. 2015. с. 32–3.

39. Стаховський ОЕ, Войленко ОА, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ, Стаховський ЕО. Деривація сечі після радикальної цистектомії. В: Матеріали наук.-практ. конф. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології, 2015 жовт. 8–9; Дніпропетровськ. Урологія. 2015. с. 290.

40. Pikul M, Kononenko O, Stakhovskyi O, Stakhovsky E, Vitruk I, Voylenko O, Marynychenko M. Clinical outcomes of transperitoneal ureterocutaneostomy using sigmoidmesentery. In: 37th Congress of the Société Internationale d'Urologie; 2017 Oct 19–22; Lisbon. World J. Urology. 2017. p. 175.
41. Стаховський ЕО, Стаховський ОЕ, Вукалович ПС, Войленко ОА, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ, Мариниченко МВ, Кононенко ОА. Функція нирок та верхніх сечовивідних шляхів при місцево-поширеному та метастатичному раку сечового міхура. В: Матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів; 2017 квіт. 27–29; Київ. Урологія. 2017. с. 75–6.
42. Стаховський ЕО, Стаховський ОЕ, Вукалович ПС, Войленко ОА, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ, Мариниченко МВ, Кононенко ОА. Анатомо-функціональні зміни верхніх сечовидільних шляхів при місцево-поширеному та метастатичному раку сечового міхура. В: Матеріали Україно-Польськ. симпоз. Урологія XXI століття; 2017 чер. 1–3; Львів. Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. 2017. с. 76–7.
43. Стаховський ЕО, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Вітрук ЮВ, Пікуль МВ, Кононенко ОА. Оцінка ефективності вимушеної (циторедуктивної) цистектомії при місцево-поширеному та метастатичному раку сечового міхура. В: XIII з'їзд онкологів та радіологів України; 2016 трав. 26–28; Київ. Укр. радіол. журн. 2016. с. 117–8.
44. Stakhovskyi O, Voylenko O, Semko S, Kononenko O, Pikul M, Vitruk I, Stakhovsky E. Lymphadenectomy during salvage cystectomy in patients with advanced and metastatic bladder cancer. In: 33rd Annual EAU Congress (EAU18), 2018 Mar 16–20; Copenhagen. Eur. Urol. Suppl. 2018. p. e816.
45. Stakhovskyi O, Voylenko O, Kononenko O, Semko S, Vitruk I, Pikul M, Stakhovsky E. Modified ureterocutaneostomy after radical cystectomy in patients with bladder cancer. In: 10th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer; 2018 Novr 8–11; Amsterdam. Eur. Urol. Suppl. 2018. p. e2983.
46. Tymoshenko A, Stakhovskyi O, Kononenko O, Stakhovsky E. Quality of life in patients with muscle invasive bladder cancer after cystectomy with continent urinary derivations. In: 19th Central European Meeting, 2019 May 9–10; Vienna. Eur. Urol. Suppl. 2019. p. e2413.
47. Гречко БО, Пікуль МВ, Семко СЛ, Стаховський ОЕ, Кононенко ОА, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Стаховський ЕО. Клінічна ефективність цистектомії в комбінації з хіміотерапією при метастатичному раку сечового міхура. В: Матеріали наук.-практ. конф. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2020 жовт. 22–23; Дніпро. Урологія. 2020. с. 262.

АНОТАЦІЯ

Стаховський О.Е. Оптимізація тактики комбінованого лікування інвазивних форм раку сечового міхура. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку, Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на м'язово-інвазивний рак сечового міхура шляхом оптимізації підходів комбінованого лікування та реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

Встановлено, що застосування циторедуктивної цистектомії для місцево-поширених та метастатичних форм раку сечового міхура підвищує показники загальної виживаності пацієнтів через 3 роки після початку лікування на 17,3 % порівняно із стандартом поліхіміотерапії за схемою Гемцитабін/Цисплатин. Розроблені та вдосконалені методики реконструктивно-відновних оперативних втручань: уретерокутанеостоми, ілеосигморезервуара та простатзберігаючої цистектомії.

Ключові слова: м'язово-інвазивний рак сечового міхура, інвазивна уротеліальна карцинома, хірургічне лікування, хіміотерапія, виживаність хворих, деривація сечі, якість життя.

SUMMARY

Stakhovskyi O.E. Combined treatment optimization in muscle-invasive bladder cancer. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.07 «Oncology». National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

The dissertation devoted to the problem of treatment of muscle-invasive bladder cancer, focusing on the combination treatment and improving existing surgical approaches of radical cystectomy and urinary diversion.

Pathomorphological study and immune microenvironment evaluation demonstrated that increase in CD163⁺ in three times ($p < 0,001$) and 1,5 times increase of them in peritumorous stroma was associated with negative prognosis and statistically significant decrease in terms of overall survival of patients with muscle-invasive bladder tumors ($p = 0,029$). Levels of PD-L1 and GLUT-1 expression did not effect overall survival ($p = 0,43$) in the same patients population.

Improvements in surgical techniques: new method of unilateral ureterocutaneostomy was implemented into routine practice, showing decreased complication rate (from 26,7 % to 11,7 %) and similar quality of life comparing to Bricker diversion ($p > 0,2$). Improved prostate-sparing cystectomy showed best functional results comparing to standard cystoprostatectomy (up to 82,4 % of erectile function preservation vs. 18,2%). Study of new method of transrectal diversion ileosigmoresevoir versus Maintz II operation showed decreased incidence of gas reflux due to decrease of pressure in the sigmoid lumen to $(15 \pm 2,8)$ (12–18) cm of water column and reservoir volume increase to $(030 \pm 61,0)$ (970–1090) ml, that prevents chronic kidney disease development.

Fast track surgery approach was evaluated for cytoreductive cystectomy in randomized prospective trial and showed benefit in reducing of hospital stay for 2,6 days ($p=0,002$) comparing to standard approach and decrease in perioperative complication rates ($p=0,74$).

Prospective randomized study of cytoreductive cystectomy in locally-advanced and metastatic bladder cancer showed benefit of combination treatment (cystectomy and chemotherapy) comparing to standard chemotherapy by increase in median survival to 35,7 months from 28,1 months and 1,7 times improvement in overall survival at 3 years after treatment. Cytoreductive cystectomy improved kidney function, dissolves dysuria and hematuria increasing quality of life of patients comparing to chemotherapy decreasing pain (Me [25 %, 75 %]) (90 [74, 90] versus 62 [41, 74]), overall patients health (50 [45, 50] versus 40 [40, 45]) and increase psychological patients health (64 [56, 64] versus 52 [36, 56]) respectively ($p < 0,001$).

Key words: muscle invasive bladder cancer, urothelial carcinoma, surgical treatment, cytoreductive cystectomy, urinary diversion, quality of life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ASA – Американська анестезіологічна асоціація

BP – інтенсивність болю

CIS – carcinoma in situ

GH – загальне здоров'я

MH – психічне здоров'я

PF – фізичне функціонування

RE – емоційно-рольове функціонування

RP – фізично-рольове функціонування

SF – соціальне функціонування

VT – життєва сила

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ІСР – ілеосигморезервуар

МІРСМ – м'язово-інвазивний рак сечового міхура

МП ІІ – Майнц ІІ

МПХШВ – мультимодальна програма хірургії швидкого відновлення

ПХТ – поліхіміотерапія

РСМ – рак сечового міхура

УКС – уретерокутанеостома

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХТ – хіміотерапія

ЦЕ – цистектомія