ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕРКУТ
Мария Владимировна

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание
ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук
Носов Александр Константинович

Санкт-Петербург — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
1. ГЛАВА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 23
1.1. Цистэктомия как радикальный метод лечения рака мочевого пузыря 23
1.1.1. Виды цистэктомий и показания к их выполнению 23
1.1.2. Сравнение онкологических результатов малоинвазивной радикальной цистэктомии 29
1.1.3. Современные представления о роли и объёме тазовой лимфаденэктомии при радикальной цистэктомии 31
1.1.4. Онкологические результаты радикальной цистэктомии 36
1.1.5. Молекулярная таксономия рака мочевого пузыря 43
1.1.5.1. Отечественный опыт определения молекулярных подтипов уротелиального рака 47
1.1.5.2. Определение молекулярного подтипа уротелиального рака методом иммуногистохимического анализа 50
1.2. Роль предоперационной лекарственной терапии в улучшении результатов хирургического лечения 55
1.2.1. Роль различных вариантов неоадъювантной химиотерапии 56
1.2.2. Неоадъювантная иммунотерапия 60
1.2.3. Радикальная цистэктомия при достижении полного клинического ответа опухоли после неоадъювантной терапии 64
1.3. Структура ранних и отдалённых послеоперационных осложнений при радикальной цистэктомии. Способы профилактики 66
1.3.1. Общая характеристика ранних осложнений 67
1.3.1.1. Ранние гастроинтестинальные осложнения: динамическая и механическая кишечная непроходимость 69
1.3.1.2. Инфекционные осложнения 71
1.3.1.3. Систематический обзор и метаанализ данных по влиянию антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений 73
1.3.2. Отдалённые осложнения. Стриктура уретероилеоанастомоза 82
1.4. Заключение раздела 85
2. ГЛАВА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ 87
2.1. Динамика заболеваемости и смертности по раку мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе 87

2.2. Сравнительная оценка эффективности радикальной цистэктомии и органосохраняющих методов лечения МИРМП 97
2.3. Заключение раздела 103
3. ГЛАВА. ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ 105
3.1. Дизайн ретроспективного когортного исследования по оценке эффективности хирургического лечения МИРМП 107
3.1.1. Техника стандартной лапароскопической цистэктомии 109
3.1.2. Особенности тазовой лимфаденэктомии 112
3.2. Методология экспериментального исследования по выделению молекулярного подтипа рака мочевого пузыря 115
3.3. Статистический анализ 118
3.4. Общая характеристика пациентов 120
3.4.1. Сравнительный анализ демографических показателей с использованием исторической когорты больных 120
3.4.2. Оценка 5-летней общей выживаемости радикального хирургического лечения с использованием исторической когорты 122
3.4.3. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование по оценке эффективности малоинвазивной радикальной цистэктомии 125
3.4.3.1. Оценка хирургической активности центра за 10-летний период 129
3.4.3.2. Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов 135
3.4.3.3. Влияние плотности лимфатических узлов на отдаленные онкологические результаты 144
3.5. Иммуногистохимический метод определения молекулярного подтипа уротелиального рака: результаты эксперимента 148
3.5.1. Показатели эффективности разработанной ИГХ-панели 151
3.5.2. Анализ влияния стадии заболевания на выживаемость 152
3.6. Заключение по разделу 157
4. ГЛАВА. КОМБИНИРОВАННОЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ИЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ 161
4.1. Влияние периоперационной лекарственной и лучевой терапии на результаты лечения. Общая характеристика пациентов 164
4.2. Неоадъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря у больных с компрометированной почечной функцией 173

4.2.1. Дизайн поданализа 173
4.2.2. Общая характеристика пациентов поданализа 175
4.2.3. Переносимость разных режимов неоадъювантной химиотерапии 181
4.2.4. Оценка эффективности неоадъювантной терапии в зависимости от клиренса креатинина 183
4.3. Влияние аберраций в генах *FGFR2/3* на онкологические результаты лечения локализованного МИРМП 185
4.4. Заключение 191
5. ГЛАВА. РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. ЛОКАЛЬНОЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ КАК НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИСТЭКТОМИИ 195
5.1. Материалы и методы. Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений 195
5.1.1. Анализ влияния типа уродеривации на частоту 30-дневных послеоперационных осложнений 196
5.1.2. Зависимость частоты ранних послеоперационных осложнений от объема лимфаденэктомии 199
5.1.3. Прогностическая роль осложнений в развитии госпитальной летальности (регрессионный анализ Кокса) 201
5.2. Особенности ведения пациентов в условиях пандемии COVID-19 и положительная роль протокола ERAS 203
5.3. Внедрение протокола ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS) 207
5.4. Отрицательное раневое давления как новый способ коррекции инфекции области хирургического вмешательства при РЦЭ 215
5.4.1. Материалы и методы исследования 215
5.4.2. Сравнение стандартного подхода к ведению раневой инфекции и использование NPWT-повязок 217
5.4.3. Моделирование вероятности клинически значимого исхода при глубокой ИОХВ по данным бинарной логистической регрессии 225
5.5. Заключение 228
6. ГЛАВА. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТИПОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИСТЭКТОМИИ 229
6.1. Разработка способа профилактики развития гастроинтестинальных осложнений 229
6.1.1. Описание методики мобилизации илеоцекального угла 229

6.1.3. Влияние методики мобилизации илеоцекального угла на риск развития механической кишечной непроходимости 237
6.2. Анализ краткосрочных результатов внедрения методики 239
визуализации перфузии мочеточников 239
6.2.1. Дизайн наблюдательного исследования: описание методики .. 239
6.2.2. Результаты оценки васкуляризации дистальной трети мочеточника: проспективное наблюдательное исследование 241
6.3. Изучение влияния разных вариантов антибиотикопрофилактики на риск развития инфекционных осложнений в течении 30 дней после цистэктомии: просективное исследование NCT05392634 (MACS) 247
6.3.1. Дизайн проспективного рандомизированного исследования NCT05392634 (MACS) 248
6.3.2. Сравнительная характеристика периоперационных показателей применения разных вариантов антибиотикопрофилактики 253
6.3.2.1. Прогностическая значимость модифицированного протокола антибиотикопрофилактики в снижении риска инфекционных осложнений 258
6.3.3. Результаты оценки первичной конечной точки исследования. 259
6.3.4. Оценка вторичной конечной точки: маркерный анализ 265
6.3.5. Резюме 270
6.4. Алгоритм профилактики ранних послеоперационных осложнений 273
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 278
ВЫВОДЫ 288
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 290
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ 292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 293
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 296
СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ 319
Приложение А. Показатели заболеваемости ракаом мочевого пузыря в мире и в России 319
Приложение Б. Моллекулярные подтипы рака мочевого пузыря 320
Приложение В. Классификация осложнений по системе Clavien Dindo 324

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак мочевого пузыря относится к числу наиболее распространённых злокачественных новообразований мочеполовой системы, занимая девятое место по уровню заболеваемости и тринадцатое место по показателям смертности среди всех форм рака в мировой популяции [137, 206]. По данным совместной веб-платформы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) GLOBOCAN и Международного агентства по изучению рака, в 2022 году во всем мире было выявлено 614 298 новых случаев РМП. Стандартизованный по возрасту показатель составил 5,6 на 100 000 человек. В отношении уровня смертности РМП было выявлено 220 596 новых случаев, стандартизированный показатель по возрасту составил 1,8 на 100 000 человек [116].

В России рак мочевого пузыря в 2023 году, как и в предыдущие годы, сохранял позиции одной из наиболее распространённых форм злокачественных новообразований у мужчин; у женщин при этом встречался приблизительно в три раза реже. В десятилетний период наблюдения (2012–2021 гг.) отмечалось увеличение грубого показателя заболеваемости РМП с 9,93 до 10,70 случая на 100 тыс. населения; однако после 2019 года зафиксирована тенденция к снижению данного показателя, что было обусловлено неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в период пандемии COVID-19 [26].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) остаётся золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного (МИРМП) и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска рецидива [74; 87]. В последние годы активно в практику внедряются малоинвазивные методы хирургического лечения (лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия), снижающие общую частоту ранних осложнений и ускоряющие реабилитацию пациентов, однако онкологическая эффективность данных методик остаётся предметом

дискуссий. Недостаток хирургического опыта и данных крупных серий исследований затрудняют широкое повсеместное внедрение данных методик [87, 98, 117]. Кроме того, существует четыре краеугольных вопроса, ограничивающих эффективное улучшение онкологических показателей хирургического лечения на практике.

Во-первых, у ряда пациентов прогноз заболевания по-прежнему остаётся неблагоприятным: заболевание рецидивирует в течение двух лет, а 5-летняя общая выживаемость составляет около 50 %, несмотря на выполнение объёмного радикального вмешательства [154, 158, 203]. Подобные низкие показатели безрецидивной выживаемости обусловлены наличием скрытых микрометастазов на момент постановки диагноза [28], что подчеркивает необходимость проведения неоадъювантной терапии (НТ) перед радикальной цистэктомией [87, 154, 192]. Однако вопрос достижения полного клинического и патоморфологического ответа после платиносодержащей НТ остается открытым, особенно за счет неясной частоты ответа опухоли среди пациентов с компрометированной почечной функцией, особенно в случаях разделения общей дозы цисплатина (40 мг/м² на 1-й и 8-й дни вместо 70 мг/м² в первый день цикла).

Предметом дискуссий клиницистов остаётся и объём тазовой лимфаденэктомии (ЛАЭ), которая является самостоятельным компонентом цистэктомии. Согласно данным литературы, объем ЛАЭ варьировался от расширенной диссекции, направленной на увеличение показателей опухоль-специфической выживаемости (ОСВ), до уменьшения объёма вмешательства (стандартный вариант диссекция до уровня перекреста мочеточников с общими подвздошными артериями) с целью уменьшения хирургической травмы и частоты послеоперационных осложнений [126, 156, 170]. Определение оптимального объма лимфаденэктомии при МИРМП требует по-прежнему пристального внимания [34, 87, 111]. Недавние исследования (LEA, SWOG-1011) поставили под сомнение необходимость расширенной ЛАЭ, поскольку удаление большего количества лимфоузлов не всегда

улучшает выживаемость, но увеличивает риски послеоперационных осложнений [16, 17]. Оптимальные границы ЛАЭ остаются неустановленными, что требует пересмотра клинических стандартов и дальнейших исследований.

В-третьих, установлено, что определение молекулярного подтипа (МП) РМП имеет большое онкологическое значение, так как различные подтипы уротелиального рака отличаются мутациями, экспрессией молекул и ответом на терапию [39, 60, 143]. Существующие молекулярные классификации подчеркивают гетерогенность РМП, но их внедрение в клиническую практику затруднено высокой стоимостью и технологической сложностью анализа [108, 127]. Перспективной альтернативой является иммуногистохимический (ИГХ) метод, позволяющий выделять люминальные (GATA3, CK20, уроплакин II) и базальные (CK5/6, CK14) подтипы [49, 108, 127]. Однако остаётся нерешенным вопрос диагностики опухолей промежуточного типа, что требует дополнительных исследований и стандартизации панели ИГХ-маркёров [171].

И наконец, важным вопросом остаётся профилактика послеоперационных осложнений после РЦЭ, поскольку более 60 % пациентов сталкиваются с осложнениями I–III степени по классификации Clavien в раннем послеоперационном периоде, а у 20 % развиваются тяжёлые формы осложнений (III–V степени) в течение 90 дней после операции [8, 38, 53, 63, 176]. К современным методам снижения рисков послеоперационных осложнений относят комплекс ранней послеоперационной реабилитации (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) [40, 41, 56, 100] и отбор пациентов на основе предикторов осложнений [5, 53]. Одним из принципов ERAS является внедрение малоинвазивных хирургических технологий, которые улучшают визуализацию, снижают риск несостоятельности швов и подтекания мочи после уродеривации, что, безусловно, положительно влияет на функциональные результаты [101]. Однако тип хирургического доступа не

исключает гастроинтестинальные осложнения [55, 146] или развитие раневой инфекции [55; 88, 89].

Установлено, что одним из частых осложнений является механическая кишечная непроходимость (0,7–11,0 %), вызванная спаечной болезнью, техническими ошибками и нарушениями синтопии органов в послеоперационном периоде [200]. Для профилактики этого состояния перспективным направлением является методика «подвешивания кишки» (bowel suspension technique), предотвращающая в 89 % случаев миграцию петель тонкого кишечника в малый таз и механическое ущемление [202]. Однако в отечественной практике подобные методики пока не применяются.

Профилактика инфекций остаётся ключевым аспектом в хирургии, особенно при выполнении сложных операций. Радикальная цистэктомия относится к категории условно-чистых вмешательств, требующих стандартной антибиотикопрофилактики (АП) [4, 34, 87]. Стандратная продолжительность АП составляет 24 часа, однако в реальной практике часто наблюдается продленное введение антиабктериальных препаратов, что переводит АП в лечебный режим. Эффективность данного подхода противоречит результатам крупных метаанализов [1, 3, 6]. С другой стороны, несмотря на стандартизацию подходов, существует разннобразие режимов АП, как по составу, количеству используемых антибактериальных препаратов, так и времени их ввдения (до разреза, в момент удаления мочеточниковых стентов или уретрального катетера) [150, 174]. Указанные недостатки АП подчёркивают необходимость проведения дополнительных исследований для определения оптимальных протоколов профилактики инфекционных осложнений, особенно при малоинвазивных методах лечения.

На основании вышеизложенного можно заключить, что высокая частота встречаемости МИРМП, значительное влияние РЦЭ на смертность и качество жизни пациентов делают данное направление приоритетным в онкоурологии. РЦЭ по-прежнему сопровождается высоким уровнем послеоперационных осложнений, особенно у пациентов с коморбидными

состояниями, несмотря на широкое внедрение лапароскопической и робот-ассистированной техники в сочетании с программой ускоренной реабилитации больных. Отсутствие стандартизированных подходов к профилактике осложнений и разрозненность данных из клинических исследований в отношении неоадъювантной химиотерапии и клинического ответа на проводимую терапию создают сложности в разработке оптимальных стратегий лечения мышечно-инвазивного РМП. Необходимость совершенствования методов отбора пациентов, профилактики осложнений и изучения новых технологий подчеркивает важность дальнейших исследований для улучшения онкологических и функциональных исходов.

Степень разработанности темы

РМП является одной из наиболее значимых проблем современной онкоурологии. Его высокая распространённость и смертность подтверждаются как мировыми, так и отечественными статистическими данными, что обуславливает широкий интерес исследователей к различным аспектам данной патологии. В процессе диссертационного исследования проанализированы работы, посвященные эпидемиологическим особенностям РМП, клинико-морфологической гетерогенности опухоли, а также результаты внедрения малоинвазивных хирургических вмешательств.

Весомый вклад в исследование данных вопросов внесли отечественные ученые Б. П. Матвеев [48], Б. К. Комяков [35], С. Б. Петров [66], О. Б. Карякин [29], В. Н. Павлов [62], С.П. Даренков [16], А. К. Носов [55], Б. Г. Гулиев [15], В. А. Атдуев [5]. Среди зарубежных авторов значимый вклад в изучение вопросов хирургического лечения и проведения неоадъювантной химиотерапии внесли R. O. Parra [178], U. Studer [205], J. P. Stein [203], T. Powles [182], D.F. Bajorin [90], H. B. Grossman [124]. Однако, несмотря на наличие значительного числа работ, вопросы эпидемиологического анализа, изучение влинияние статуса аберраций

FGFR2/3 при МИРМП, а также разработка способов профилактики типичных осложнений при РЦЭ подчеркивают актуальность проводимого диссертационного исследования.

Согласно работе Zhang Y. и соавт. (2023) к 2040 году прогнозируется более чем на 70 % рост числа новых случаев и смертей от РМП, что подчеркивает необходимость оценки состояния онкологической помощи при РМП (С67) уже сейчас [224]. Подобный привентивный подход необходим для оперативной разработки стратегий по профилактике, ранней диагностики и лечения локализованных форм РМП с учётом региональных различий в показателях эпидемиологии.

Обращает внимание вариативность отдаленных онкологических результатов внедрения лапароскопической и робот-ассистированной цистэктомии в хирургических центрах России, а также непродолжительный период наблюдения за больными. Недостаточно изучено влияние цисплатин-содержащей неоадъювантной химиотерапии на исходы лечения у пациентов с МИРМП и компрометированной почечной функцией (<60 мл/мин). Дополнительно требует рассмотрения задача разработки методов профилактики и коррекции осложнений после радикальной цистэктомии. Это обусловлено высокой частотой их возникновения и тяжёлыми последствиями для пациентов: более 60 % сталкиваются с осложнениями, а у каждого пятого они приобретают угрожающий жизни характер. Поэтому поиск и внедрение новых методов, а также стандартизация существующих подходов профилактики крайне важны для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов.

Актуальность проблемы, её недостаточная научная разработанность предопределили выбор темы диссертационного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Задачи исследования

1. Провести эпидемиологический анализ состояния онкологической помощи при раке мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе.
2. Изучить онкологические результаты открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
3. Апробировать расширенную иммуногистохимическую панель из 13 антител для идентификации молекулярных подтипов рака мочевого пузыря и оценки их прогностического значения в отношении онкологических показателей выживаемости.
4. Проанализировать эффективность комбинированного лечения в зависимости от наличия аберраций в генах *FGFR 2/3*.
5. Оценить эффективность лечения глубокой раневой инфекции методом локального отрицательного давления.
6. Предложить и внедрить методику профилактики типичного внутреннего ущемления тонкой кишки при гетеротопической уродеривации.
7. Сравнить риск инфекционных осложнений в период 30 дней после радикальной цистэктомии при использовании стандартного (24 часа) и пролонгированного (120 часов) режимов антибиотикопрофилактики.
8. Усовершенствовать интракорпоральную технику формирования уретероилеоанастомозов.
9. Разработать алгоритм профилактики ранних осложнений после радикальной цистэктомии.

Научная новизна

Впервые в отечественной онкоурологической практике проведён комплексный многоуровневый анализ эпидемиологических, морфологических, клинико-хирургических и молекулярных факторов,

определяющих исходы радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря, с последующей разработкой и внедрением практических алгоритмов профилактики ранних послеоперационных осложнений.

1. Выполнен региональный эпидемиологический анализ состояния онкологической помощи при РМП в Северо-Западном федеральном округе, основанный на 25-летнем периоде наблюдения среди 31 126 пациентов. В результате исследования установлены значимые различия выживаемости по стадиям заболевания и подтверждена актуальность применения РЦЭ при лечении МИРМП.

2. Исследован объемный материал по внедрению малоинвазивной РЦЭ с интракорпоральной уродеривацией на базе одного федерального центра (406 операций) с продолжительным периодом наблюдения за большинством пациентов – 10 лет. Впервые для отечественной когорты больных продемонстрировано, что малоинвазивный доступ сокращает длительность госпитализации на 40% без потери радикальности операции. Проведенный анализ плотности поражения лимфатических узлов для отбора больных, нуждающихся в адъювантной терапии, определил порог в 5% (AUC 0,559; 95% ДИ: 0,501–0,617; p=0,004).

3. На основании экспрессии базальных и люминальных антител выделено две ИГХ-панели для молекулярного типирования РМП – расширенная (люминальный A, люминальный B, базальный и геномно-нестабильный подтипы) и сокращенный вариант (люминальный, базальный и смешанный подтипы). Статистический анализ не выявил связи МП с клинико-морфологическими характеристиками пациентов, за исключением геномно-нестабильного подтипа (GU), который достоверно повышал риск смерти от РМП в многофакторном анализе (ОР 27,46; 95 % ДИ 1,54–490,51; p = 0,024).

4. Впервые для российской популяции проанализирован статус аберраций в генах *FGFR2/3* при МИРМП и оценена эффективность периоперационной лекарственной терапии в зависимости от этого статуса. Анализ установил

отсутствие прямого влияния на показатели выживаемости мутаций и транслокаций в генах *FGFR2/3* на этапе радикального лечения.

5. Впервые для пациентов с глубокой раневой инфекцией после РЦЭ изучено применение методики локального отрицательного давления. Показано, что использование отрицательного раневого давления безопасно среди больных онкоурологического профиля, включая пациентов с высоким риском летального исхода в отделении интенсивной терапии (APACHE-II >20).

6. Разработана и внедрена методика мобилизации илеоцекального угла для типичного внутреннего ущемления тонкой кишки при гетеротопической уродеривации (патент RU 2752708 C1), обеспечившая снижение частоты механической кишечной непроходимости с 4,9% до 1,3%.

7. Проведено проспективное рандомизированное исследование (NCT05392634), доказавшее преимущество пролонгированной антибиотикопрофилактики в отношении снижения риска всех инфекционных осложнений на 45%, инфекций мочевыводящих путей на 90%. Применение пролонгированного варианта антибиотикопрофилактики достоверно снижало риск повторного назначения антибактериальных препаратов на 64,0%.

8. Внедрена усовершенствованная интракорпоральная техника формирования уретероилеоанастомозов с применением флуоресцентной навигации на основе индоцианинового зелёного при лапароскопических и робот-ассистированных вмешательствах (патенты RU 2809070 C1 и RU 2820490 C1), продемонстрировавшая полное отсутствие стриктур в течение 12 месяцев наблюдения и высокую клиническую эффективность в профилактике ишемических осложнений со стороны мочеточников.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании комплексного анализа региональных эпидемиологических данных, результатов хирургического лечения, молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря получены новые

сведения о факторах, определяющих онкологические результаты радикальной цистэктомии. Доказана онкологическая эквивалентность лапароскопической и открытой радикальной цистэктомии при сокращении длительности госпитализации, установлена прогностическая значимость плотности поражения лимфатических узлов и геномно-нестабильного молекулярного подтипа в отношении общей выживаемости, а также показано отсутствие самостоятельного влияния аберраций *FGFR2/3* на выживаемость при радикальном лечении. Продемонстрировано, что применение адъювантной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек достоверно снижает риск рецидива независимо от статуса *FGFR2/3*, что расширяет возможности персонализированного выбора периоперационной лекарственной терапии у данной категории пациентов.

Разработанные в рамках работы подходы и алгоритмы внедрены в клиническую практику ведущих онкоурологических центров Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа. Разработан и апробирован алгоритм профилактики ранних осложнений после радикальной цистэктомии, включающий микробиологический контроль мочи, смену нефростом, мониторинг С-реактивного белка и применение протокола раннего ускоренного восстановления (англ. Enhanced recovery after surgery, ERAS), что позволило сократить частоту инфекционных и гастроинтестинальных осложнений.

Проведённое многоцентровое исследование MACS (NCT05392634) впервые в России показало эффективность пролонгированной антибиотикопрофилактики (120 часов), что стало основанием для пересмотра локальных протоколов антибиотикопрофилактики при РЦЭ.

Внедрена оригинальная методика широкой мобилизации илеоцекального угла (патент RU 2752708 C1 «Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker»), обеспечившая почти четырёхкратное снижение частоты механической кишечной непроходимости,

а также усовершенствованная интракорпоральная техника формирования уретероилеоанастомозов с использованием ICG-визуализации, позволившая полностью исключить стриктуры анастомозов (патенты RU 2809070 C1 «Способ периоперационной оценки объема пластической коррекции дефектов мочеточников с иссечением» и RU 2820490 C1 «Способ интраоперационной оценки объема пластической коррекции дефектов мочеточников с иссечением у пациентов с нефростомическим дренажом»).

Методология и методы диссертационного исследования

На популяционном уровне выполнена комплексная оценка современных тенденций заболеваемости, смертности и достоверности регистрации пациентов с раком мочевого пузыря на основе базы данных популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (n= 31126). В качестве информационной базы использованы материалы Международного агентства по изучению рака, статистические издания МНИОИ им. П. А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинических и патоморфологических данных пациентов (n =635), полученных из объединённого канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и клиник урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова за 1997–2024 гг.

Выполнены патоморфологическое и иммуно-гистохимическое исследование парафиновых блоков из архивного материала опухолей исследуемой популяции больных (n=49). Иммуногистохимический анализ образцов ткани проводился с использованием метода тканевых матриц. Исследования с целью подтверждения аберраций генов FGFR*2/3* (n=24) проводили методами секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (англ. reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR).

Дополнительно проведено проспективное изучение способов профилактики ранних послеоперационных осложнений (n = 128) среди пациентов, получивших РЦЭ на базе трех клинических центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3. (разработчик Microsoft Corporation, Соединенные Штаты Америки), программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик ООО "Статтех", Россия), Jamovi v. 2.5 (Австралия).

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиология рака мочевого пузыря в СЗФО характеризуется ростом абсолютного числа заболевших мужчин (+28,76%) при одномоментном снижении стандартизированного показателя смертности (–32,41%). 5-летняя общая выживаемость пациентов со II стадией заболевания остается практически неизменной, что свидетельствует об ограниченном прогрессе в улучшении отдалённых результатов лечения локализованного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
2. Сравнительный анализ показал сопоставимые ближайшие и отдалённые онкологические результаты лапароскопической и открытой радикальной цистэктомии с интракорпоральной уродеривацией, включая показатели 10-летней общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости.
3. Разработанная расширенная иммуногистохимическая панель из 13 антител, позволяет идентифицировать геномно-нестабильный молекулярный подтип РМП, который является независимым неблагоприятным фактором для общей выживаемости и достоверно повышает риск смерти больных.

4. Положительный статус аберраций в генах *FGFR2/3* при МИРМП не оказывает самостоятельного влияния на показатели онкологической выживаемости на этапе радикального лечения.

5. Применение метода локального отрицательного давления при глубокой раневой инфекции после РЦЭ ассоциировано со снижем риска развития осложнений, связанных с синдромом «открытого живота».

6. Разработанный алгоритм ведения пациентов при радикальной цистэктомии и внедрённые периоперационные технологии (мобилизация илеоцекального угла, формирование уретероилеоанастомозов с флуоресцентной ICG-навигацией, пролонгированная антибиотико-профилактика) достоверно снижают частоту осложнений и повышают безопасность радикальной цистэктомии.

Степень достоверности и апробация результатов

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 31 326 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря, из которых 773 получили радикальное хирургическое лечение в виде цистэктомии с 1997 по 2025 годы в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, отделении онкоурологии Ленинградской областной клинической больницы и клиниках урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным и репрезентативным объёмом обработанного материала, а также проспективным набором части клинических данных. Для получения объективных научных данных использованы современные диагностические и лечебные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, современные методы статистической обработки.

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: World Congress of Videourology and Advances in Clinical

Urology, Москва, 5–8 октября 2018; Форуме молодых специалистов Российского общества онкоурологов, Уфа, 14–15 апреля 2022; XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Нур-Султан (Астана), Казахстан, 27–29 апреля 2022; XVII Международном съезде Российского общества онкоурологов, Санкт-Петербург, 29–30 сентября 2022; Медицинской конференции «Прогресс в лечении онкоурологических заболеваний», Нижний Новгород, 4 февраля 2023; Форуме молодых специалистов Российского общества онкоурологов, Тюмень, 30 марта 2023; Региональной научно-практической школе «Пациент-ориентированный подход в онкоурологии», Владивосток, 24 июня 2023; мастер-классе «РМП: мастерство в клинике, операционной, на конгрессе», Санкт-Петербург, 25 августа 2023; II Евразийском Конгрессе Урологов, Уфа, 16–18 марта 2023; International conference on Cancer Research and Clinical trials, Dubai, United Arab Emirates, 16 марта 2023; I Евразийском форуме по онкоурологии, Астана, Казахстан, 26 мая 2023; Научно-практической школе «Эффективная и безопасная практика лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с онкоурологической патологией», Тюмень, 16 ноября 2023; Научно-практической школе «Эффективная и безопасная практика лекарственного противоопухолевого лечения. Онкологические результаты и качество жизни пациентов с онкоурологической патологией», Санкт-Петербург, 25 ноября 2023; Международном конгрессе по фундаментальной и клинической урологии и онкоурологии, Уфа, 23 марта 2024; XVI Всероссийской Урологической Видеоконференции, Москва, 25–27 января 2024; II Евразийском форуме по онкоурологии, Самарканд, Узбекистан, 19 апреля 2024; VII научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа, Санкт-Петербург, 12–13 апреля 2024; Конференции Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе, Екатеринбург, 21 июня 2024; V Юбилейном Невском урологическом форуме, Санкт-Петербург, 2–3 июня 2022; X Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2024», Санкт-Петербург, 3-6 июля

2024; VII Международном форуме онкологии и радиотерапии, Москва, 18–20 сентября 2024; Научно-практической конференции «XIX Международный Конгресс Российского общества онкоурологов», Москва, 3 октября 2024; 44th Congress of the Société Internationale d'Urologie October 23-d to 26th 2024, New Delhi, India, 24 октября 2024; III Поволжском онкологическом форуме, Уфа, 9 ноября 2024; XXVIII Российском онкологическом конгрессе, Москва, 12–14 ноября 2024; Форуме молодых врачей Российского общества онкоурологов 2025, Санкт-Петербург, 28 марта 2025; VIII Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа, Санкт-Петербург, 10–11 апреля 2025; III Евразийском форуме по онкоурологии, Минск, Беларусь, 19 апреля 2025; the 22nd AAU Congress in conjunction with the 5th Oman Urology Society (OUS) Conference, 13-16 ноября 2025,Маскат, Оман.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них 16 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 13 – в журналах, входящих в международные научные базы цитирования. Получено 3 патента на изобретение Российской Федерации. Подготовлено 2 учебно-методических пособия «Роль лапароскопической и робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря» (2025), «Отрицательное раневое давление как метод лечения инфекционных осложнений после радикальной цистэктомии» (2025) для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования отражены в научных статьях и локальных нормативных документах, внедрены и используются в практической и

научно-исследовательской работе отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 19.05.2026г.), отделения андрологии и онкоурологии Научно-исследовательского центра урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России (акт внедрения от 20.06.2026г.), отделение онкоурологии Ленинградской областной клинической больницы (акт внедрения от 25.05.2025г.).

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной научной литературы, разработке концепции, дизайна и плана исследования, формировании базы данных, сборе и анализе клинического материала. Автором лично выполнены статистическая обработка полученных результатов, их интерпретация, а также подготовка и оформление диссертационной работы.

Автор принимал непосредственное участие в разработке и внедрении комплекса профилактических мероприятий, включавшего мобилизацию илеоцекального угла, оптимизацию схемы периоперационной антибиотикопрофилактики при радикальной цистэктомии, а также внедрение метода интраоперационной оценки жизнеспособности деваскуляризированных участков мочеточников с использованием индоцианина зелёного и флуоресцентной визуализации.

Соискатель самостоятельно выполнял хирургические вмешательства на этапах морфологической верификации диагноза и радикального лечения пациентов с раком мочевого пузыря, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включая лапароскопические и робот-ассистированные радикальные цистэктомии с уродеривацией. Наряду с этим проводились консультирование и реабилитация пациентов после хирургического и комбинированного лечения,

направленные на восстановление мочеиспускания после континентной деривации мочи и реабилитацию эректильной функции.

В рамках выполнения диссертационной работы получены три патента Российской Федерации на изобретения: RU 2752708 C1 «Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker», RU 2809070 C1 «Способ периоперационной оценки объёма пластической коррекции дефектов мочеточников с иссечением» и RU 2820490 C1 «Способ интраоперационной оценки объёма пластической коррекции дефектов мочеточников с иссечением у пациентов с нефростомическим дренажом».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 2, 4 и 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 325 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 80 отечественных и 144 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 111 рисунками.

1. ГЛАВА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Цистэктомия как радикальный метод лечения рака мочевого пузыря

1.1.1. Виды цистэктомий и показания к их выполнению

Радикальная цистэктомия остаётся золотым стандартом лечения высокозлокачественных опухолей мочевого пузыря [34, 48, 73, 87, 111]. РЦЭ подразумевает удаление мочевого пузыря и тазовых лимфоузлов, предстательной железы у мужчин, а у женщин – включает удаление матки, яичников и передней стенки влагалища. Вопрос относительно проксимальной части уретры решается на этапе планирования операции и зависит от выбранного метода восстановления континенции и вовлечения в опухолевый процесс шейки мочевого пузыря [13, 73, 111].

Проведение радикальной цистэктомии в вышеуказанном объёме позволяет точно определить патологическую стадию первичной опухоли, степень вовлеченности лимфоузлов, морфологическую оценку проявлений лечебного патоморфоза в случае проведения неоадъювантной терапии и выставить показания относительно необходимости дальнейшей адъювантной терапии [87]. Среди основных показаний для выполнения РЦЭ в настоящий момент выделяют два: это мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря высокой группы прогрессирования (cT_1 high grade, CIS) после неуспешной внутрипузырной БЦЖ-терапии или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря ($cT_{2\text{-}4a}N_{0\text{-}1}M_0$), в сочетании с периоперационной лекарственной терапией или без неё.

Особого внимания заслуживает рекомендация по выполнению неотложной цистэктомии в случае выявления вариантного гистологического подтипа уротелиального рака (УР) [87, 218]. Так, в случае морфологического выявления плазмоцитоидного, саркоматоидного и микропапиллярного варианта рака мочевого пузыря, даже в случае отсутствия мышечной инвазии, пациентам должна быть рекомендована немедленная цистэктомия [218]. В отношении выявленной нейроэндокринной дифференцировки или аденокарциномы, ассоциированной с опухолью урахуса, радикальное лечение должно быть предложено после предшествующей лекарственной терапии [87].

Важно отметить, что дополнительным показанием к выполнению цистэктомии в паллиативном варианте является отсутствие ответа или рецидив после органосохраняющего лечения. Кроме того, она может быть рекомендована в случае неконтролируемой макрогематурии у пациента, хронического болевого синдрома или при образовании свищей органов малого таза [73, 87]. Выполнение спасительной цистэктомии после неудачного органосохраняющего лечения у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) демонстрирует приемлемый операционный риск и обеспечивает удовлетворительные долгосрочные результаты, сравнимые с показателями радикальной цистэктомии. Этот подход позволяет сохранить шансы на благоприятный исход даже после неэффективных предыдущих попыток терапии [9, 11].

С исторической (по мере разработки метода) и технической точек зрения выделяют три варианта хирургического доступа при выполнении РЦЭ: открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная операция. Первый случай лапароскопической цистэктомии (ЛС-РЦЭ) в мире был зарегистрирован в 1992 году, когда Parra Raul сообщил о выполнении цистэктомии у 27-летней женщины с посттравматической параплегией и пиоцистисом на фоне хронической задержки мочеиспускания [178]. Так был совершен поворот в сторону минимально-инвазивных методов лечения,

позволивших впоследствии снизить уровень послеоперационного болевого синдрома, сократить сроки госпитализации пациентов и объёмы интраоперационной кровопотери, а также улучшить функциональные результаты лечения.

Тем не менее применение лапароскопической техники требует от хирурга достаточно высокой кривой обучения для выполнения операций на профессиональном уровне [207]. Дополнительным ограничением ЛС-РЦЭ является недостаточная пространственная визуализация, не дающая объёмного ощущения тканей, а также ограничение объёма совершаемых хирургом движений в малом тазу (движение только в двух плоскостях) [176].

Указанные факты способствовали развитию роботизированных технологий в онкоурологии. Первая робот-ассистированная цистэктомия (РА-РЦЭ) была выполнена в 2003 Mani Menon в рамках освоения роботической системы Da Vinci с экстракорпоральной уродеривацией [163]. Однако несмотря на то, что РА-РЦЭ представляет собой полностью минимально-инвазивную альтернативу открытой хирургии, онкологические результаты долго не сравнивались напрямую. И ряд хирургов скептически относились к широкому применению данной техники, особенно в условиях оказания помощи при распространенном онкологическим процессе и ввиду отсутствия тактильной обратной связи [176].

В 2018 году было опубликовано первое проспективное исследование RAZOR, сравнивающее напрямую онкологические результаты открытой и РА-РЦЭ [176]. В исследование были включены результаты 350 операций, рандомизация в группы происходила 1:1, и по результатам анализа 2-летняя выживаемость без прогрессирования не отличалась между группами (ОР 0,94; 95 % ДИ: 0,63–1,39, p = 0,756). Полученные результаты дополнительно подчеркнули, что минимально-инвазивный доступ не уступает классическому хирургическому вмешательству. Тем не менее реальные клинические данные о распространении той или иной методики в странах

достаточно скудны. Нам удалось выявить всего несколько работ, где бы прослеживалось данное направление.

Так, в рамках исследования рабочей группы по уротелиальной карциноме при Европейской ассоциации урологов (англ. European Association of Urology, EAU) в 2019 представлена динамика хирургической активности по Северной Америке и странах Европы с 2006 по 2018 гг. В ходе анализа отмечено значимое снижения числа открытого варианта РЦЭ с 71 % до 46 %, а число роботизированных операций, наоборот, возросло с 29 % до 54 % ($p < 0,001$), преимущественно за счет данных из Северной Америки. В то же время число повторных госпитализаций и реопераций после РА-РЦЭ в странах Европы было выше, что обусловлено более поздней кривой обучений в сравнении с Соединенными Штатами Америки [223].

Аналогичные данные установлены в наблюдательном исследовании из Англии. При анализе хирургических результатов трёх вариантов доступа при РЦЭ с 2013 по 2019 гг. – 65,3 % (8252) операций выполнялось открытым способом, 26,6 % (3363) приходилось на РА-РЦЭ, и меньшая доля – 8,1 % (1029) – на лапароскопические операции. Был отмечен значительный рост РА-РЦЭ с 10,8 % до 40,2 % за 5 лет ($p < 0,001$), с пропорциональным уменьшением доли открытых и лапароскопических вмешательств [208].

В немецком популяционном исследовании была оценена динамика лечения пациентов с МИРМП за период с 2006 по 2019 гг. В целом был установлен рост числа выявленных случаев с 5627 до 7292 на 28 % ($p = 0,001$), при этом пропорция пациентов, подвергаемых радикальному лечению за указанный период времени, не изменилась и составила 75 % ($p = 0,300$). В отношении применяемых методов РЦЭ была установлена следующая тенденция: общее число открытых операций снизилось с 99,3 % до 84,4 % ($p < 0,001$), в то же время в равных долях увеличились операции с применением лапароскопии на 8,8 % и роботизированные операции на 6,8 % ($p < 0,001$). Авторы отмечают, что помимо консервативных хирургических взглядов и роста общего числа случаев МИРМП, только 5 % клиник в

Германии выполняют более 50 РЦЭ в год, что подразумевает недостаточную кривую обучения малоинвазивным методикам на местах [98, 117].

В России наиболее ранний опыт применения лапароскопической техники в сочетании с минилапаротомным доступом для формирования ортотопического резервуара принадлежит Дубровину В. Н. и соавт., которые упоминают о первых лапароскопических операциях еще в 2003 году [17]. Тем не менее на сегодня опубликовано небольшое число отечественных работ, напрямую сравнивающих результаты ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ с открытым доступом.

В недавней работе Котов С. В. и соавт. (2022) сопоставили результаты открытой РЦЭ с первой серией лапароскопических операций, выполненных одним хирургом. Медиана продолжительности операции и объёма кровопотери не различалась между группами ($p = 0,22$). По мнению авторов, несмотря на совершенствование анестезиологического пособия, инструментальной базы и оперативной техники, радикальная цистэктомия по-прежнему сопряжена с высоким уровнем послеоперационных осложнений вне зависимости от использованного доступа [42].

Носов А. К. и соавт. (2015) при сравнении результатов открытой, видеоассистированной и ЛС-РЦЭ у 51 пациента с МИРМП не выявили достоверной корреляции между типом вмешательства и частотой интраоперационных осложнений, несмотря на увеличенную длительность операции при использовании минимально-инвазивного доступа ($p < 0,05$). Кроме того, частота осложнений I-II степени была в 4 раза выше в группе открытой РЦЭ по сравнению с ЛС-РЦЭ (19 % и 4,7 % соответственно) [56]. Полученные данные свидетельствуют в пользу безопасности лапароскопического доступа как эффективного метода лечения РМП. Этот доступ характеризуется меньшей кровопотерей и более низкой частотой ранних послеоперационных осложнений (включая динамическую кишечную непроходимость), что способствует сокращению сроков госпитализации. Herr H. и соавт. (2004) и Носов А.К. и соавт. (2015) отмечают, что кривая

обучения при РЦЭ составляет от 10 до 20 операций, после чего в клиниках отмечено снижение медианы времени операции, исчезает разница в критериях радикальности операции (частота положительного хирургического края < 10 % и количество удалённых лимфоузлов > 10–14) [55, 133].

Для радикальной цистэктомии отмечена обратная зависимость между числом выполняемых операций в год в одном центре и показателями осложнений. В работе Nielsen M. E. и соавт. (2014) проанализированы результаты 35 тысяч РЦЭ в 1118 клиниках Соединенных Штатов. В рамках анализа все клиники были распределены в три группы в зависимости от хирургической активности центра: <10 операций/год, 10–19 операций/год и ≥ 20 РЦЭ/год. Нескорректированные показатели 30-дневной летальности были ниже в группе госпиталей с высокой интенсивностью работы (≥ 20 операций/год): 1,9 % против 3,2 % в группе госпиталей с малым объёмом операций. При этом около 91 % всех включённых в исследование клиник выполняли менее 10 РЦЭ в год, что подчёркивает вопрос децентрализации хирургического лечения рака мочевого пузыря и его влияние на клинические исходы заболевания [173]. Так, пациенты, проходящие лечение в крупных госпиталях с академической или научно-исследовательской направленностью, имеют более высокие шансы получить комбинированное лечение МИРМП (например, сочетание хирургии с химиотерапией или лучевой терапией) по сравнению с пациентами клинических госпиталей: 11,0 % против 6,4 % (p = 0,02), что, безусловно, отражается на онкологических результатах лечения. Тем не менее, по обновленным рекомендациям EAU, ключевыми факторами, влияющими на результаты любого варианта цистэктомии, считаются опыт хирурга и объём работы хирургического центра, а не сама методика [87].

1.1.2. Сравнение онкологических результатов малоинвазивной радикальной цистэктомии

Онкологические результаты после радикального лечения принято разделять на ранние (частота положительного хирургического края, общее число удалённых и количество поражённых опухолью лимфатических узлов) и отдалённые – безрецидивная, общая и скорректированная выживаемость [55, 133]. На сегодняшний день накоплено достаточное количество зарубежных и отечественных работ, отражающих онкологическую эффективность открытой РЦЭ среди большой когорты пациентов с длительным наблюдением. В связи с чем было принято решение о системном анализе малоинвазивной РЦЭ в русскоязычной литературе.

Для этого в базе данных «e-library» выполнен поисковый запрос за период с 2017 по 2024 гг. по ключевыми словами «радикальная цистэктомия», «лапароскопическая цистэктомия», «робот-ассистированная цистэктомия», «онкологические результаты». Всего было найдено 72 исследования, из которых для дальнейшего анализа были отобраны 9 работ, содержащих информацию о каких-либо онкологических результатах. Результаты сравнения представлены в таблице 1.

По результатам проведённого анализа, среднее количество операций с применением минимально-инвазивных технологий варьировалось от 21 до 200. При этом критерии радикальности операции по Herr H. были рассмотрены только в 5 из 9 исследований [133]. Частота позитивного хирургического края при лапароскопической радикальной цистэктомии составила от 2,3 % до 9,5 %, а для робот-ассистированной радикальной цистэктомии варьировала от 17,4 % до 40,0 % в двух работах [15, 19, 52, 56]. Среднее количество удалённых лимфатических узлов было около 14 и соответствовало установленным требованиям [133]. Сравнение отечественных данных с предыдущим систематическим анализом показало, что лапароскопический доступ при выполнении РЦЭ демонстрирует аналогичные показатели по сравнению с открытой операцией [55]. Это, с

одной стороны, соответствует международным стандартам качества выполнения вмешательств, а с другой – подтверждает отсутствие значимых различий по основным показателям между открытой и лапароскопической техниками.

Таблица 1 — Онкологические результаты малоинвазивной радикальной цистэктомии: сравнительный анализ отечественных исследований за 2018–2024 гг.

Автор работы	Операций всего (n)	ПКР, абс. (%)	Число л/у, абс. (%)	ОВ, %	БРВ, %	ОСВ, %
Переходов С. В. 2019 [64]	285 (% ЛС н/у)	-	-	1-летняя 100,0 %	1-летняя 81,2 %	1-летняя 95,0 %
Васильченко М. И. 2017 [10]	33 ЛС 5 РА	-	-	5-летняя 69,5 %	5-летняя н/у	5-летняя 76,5 %
Зеленин Д. А. 2022 [19]	43 ЛС 5 РА	1 (2,3) 2 (40,0)	14,2 н/у	1-летняя 95,3 % 90,0 %	1-летняя 86,5 % 90,0 %	1-летняя 97,4 % 100,0 %
Гулиев Б. Г. 2022 [15]	25 РА	0 (0,0)	15	1-летняя 92,0 %	1-летняя 95,8 %	-
Павлов В. Н. 2024 [61]	200 РА	-	24,4	3-летняя 48,25 %	3-летняя 61,89 %	3-летняя 57,49 %
Монаков Д. М. 2024 [52]	23 РА	4 (17,4)	9	2-летняя 95,6 %	2-летняя 91,3 %	2-летняя 95,6 %
Попов С. В. 2018 [71]	49 ЛС	-	-	-	-	-
Котов С. В. 2022 [42]	44 ЛС	-	-	-	-	-
Носов А. К. 2015 [56]	21 ЛС	2 (9,5)	14	-	-	-

Примечание – ПКР – позитивный хирургический край; л/у – лимфоузлов; ОВ – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость; н/у – не установлено; ЛС – лапароскопическая цистэктомия; РА – робот-ассистированная цистэктомия.

В отношении оценки отдалённых онкологических результатов исследования оказались весьма разнородными: в трёх работах эти показатели не оценивались вовсе, а в остальных, из-за накопления опыта и короткого периода наблюдения, были представлены данные только 1–2-летней выживаемости, что не позволяет в полной мере оценить эффективность

лечения в центрах. Наиболее крупный отечественный анализ (n = 200 РА-РЦЭ) представлен в работе Павлова В. Н. и соавт. (2024), в которой 3-летняя общая выживаемость составила 48,24 %, а безрецидивная выживаемость не превышала 57,49 %. По мнению авторов, основной причиной снижения выживаемости после РА-РЦЭ, как и после других методов (открытого и лапароскопического), является наличие регионарного метастазирования с поражением лимфатических узлов, а также изменение патоморфологической стадии в сторону её повышения, что связано с недооценкой степени распространённости опухолевого процесса на дооперационном этапе [61].

Представленный выше анализ данных 9 работ демонстрирует ограниченность объективной информации о положении минимально-инвазивной хирургии и её значимости в отношении онкологических показателей лечения МИРМП в России [64, 65, 69–75]. Подобная низкая публицистическая активность хирургов, возможно, обусловлена накоплением опыта освоения малоинвазивной хирургии РМП, а также трудностями, связанными с переходом от открытых операций к минимально-инвазивным методам. ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ требуют не только высокой технической подготовки, но и полной перестройки привычного подхода к работе [207]. Многим хирургам необходимо время для адаптации к новым инструментам и техникам, что может привести к большим временным затратам на операцию, повышению риска осложнений и неоднозначным ранним результатам. Страх критики или негативной оценки коллег может препятствовать их желанию делиться своими первоначальными достижениями. Эти трудности могут быть причиной того, что хирурги предпочитают дождаться более убедительных и стабильных результатов, и дополнительно подчеркивают важность и своевременность проводимого нами исследования.

1.1.3. Современные представления о роли и объёме тазовой лимфаденэктомии при радикальной цистэктомии

Лимфогенное метастазирование является одной из ведущих причин раннего рецидива опухолей тазовой локализации. В связи с этим система лимфооттока мочевого пузыря всегда рассматривалась как потенциальная мишень, воздействие на которую может улучшить онкологические результаты. Поэтому для РМП тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ) является важной составляющей операции. Основные цели ЛАЭ заключаются как в качественном стадировании РМП (определение статуса лимфатических узлов, N) и последующего определения необходимости адъювантной лекарственной терапии, так и в непосредственном улучшении онкологических результатов [13, 34, 73, 87].

Первое предположение о том, что ЛАЭ может способствовать улучшению онкологических результатов пациентов с РМП, было выдвинуто в 1936 году Colston J. A. и Leadbetter W. F. На основании серии из 98 аутопсий они обнаружили значительное количество случаев, когда у пациентов имелись единичные метастазы в лимфатических узлах (ЛУ). Это привело к предположению, что такие пациенты могут потенциально быть излечены с помощью хирургического вмешательства – удалению лимфоузлов [157]. Десять лет спустя Jewett H. J. и Strong G. H. подтвердили эти результаты в аналогичном исследовании аутопсий, включавшем пациентов с экстравезикальным распространением опухоли. Авторам удалось продемонстрировать корреляцию между глубиной поражения стенки мочевого пузыря (стадия заболевания) и степенью поражения регионарных лимфатических узлов [157]. Однако только в 1950 году появились данные, указывающие на клиническую пользу от ЛАЭ: Kerr W. S. и Colby F. H. сообщили о двух пациентах, перенесших ЛАЭ, которые демонстрировали длительную выживаемость. В том же году Leadbetter W. F. и Cooper J. F. первыми подробно описали границы ЛАЭ: проксимально лимфаденэктомия выполнялась до уровня бифуркации аорты, латерально – до паховобедренного нерва и наружной подвздошной вены [114, 157;]. Тем не менее, объём удаляемых ЛУ, а также концепция тазовой ЛАЭ претерпели

значительные изменения со временем. Если в 2011 году объём диссекции обсуждался в зависимости от типа опухоли и предпочтений хирурга, то публикации последних 2–3 лет уже рассматривают вопрос о минимизации объёма вмешательства для предотвращения осложнений, связанных с ЛАЭ [73, 126, 156, 170]. Всё вместе это требует тщательного анализа и обсуждения, а также прямой оценки влияния на рутинную клиническую практику.

Гистологическое исследование ЛУ может обеспечить диагностические и терапевтические преимущества как для пациентов без выявленных метастазов, так и в случае регионарного метастазирования в лимфатические узлы [34, 73, 87]. Stein J. P. в 2003 ввел впервые термин «плотность лимфатических узлов» (ПЛУ), как соотношение абсолютного числа позитивных ЛУ к общему числу всех удалённых лимфоузлов [204]. Впервые значимость данного показателя по сравнению с обычным статусом ЛУ была продемонстрирована в работе Kassouf W. в 2008 году [145]. В исследование были включены 248 случаев РЦЭ с положительными тазовыми ЛУ (pN_1 = 78 (32 %), pN_2 = 127 (51 %), pN_3 = 43 (17 %)). Медиана общего числа удалённых ЛУ составила 12 (от 2 до 58), а медиана числа позитивных ЛУ – 2 (от 1 до 14), что позволило рассчитать среднюю ПЛУ в 20 %. При этом 5-летняя ОСВ была значимо выше у пациентов с ПЛУ $\leq$ 20 %: 54,6 % против 15,3 % соответственно. В многофакторном анализе значимыми факторами, влияющими на ОСВ, оказались только три показателя: ПЛУ> 20 % (p = 0,01), проведение адъювантной терапии (p = 0,01) и стадия заболевания $\geq pT_3$ (p = 0,01). По мнению авторов, оценка ПЛУ превосходит патоморфологическую оценку статуса регионарных ЛУ в прогнозировании ОСВ.

В отечественной работе Жегалик А. Г. и соавт. (2014) в рамках проспективного рандомизированного исследования по оценке эффективности адъювантной химиотерапии после РЦЭ анализировали влияние таких показателей, как число удалённых лимфатических узлов и

ПЛУ [18]. Факторами, значимо связанных с риском смерти от РМП были количество метастатически поражённых ЛУ (ОР 1,13; p = 0,022) и ПЛУ (ОР 1,01; p = 0,039). Также отсутствовала значимая разница в риске смерти от РМП при плотности метастазов менее 10 % и вовсе отсутствии метастазов (ОР 0,53; p = 0,4). В то время как при ПЛУ ≥ 10 % ОР составил 1,97 (p = 0,025), и наблюдалась сильная линейная корреляция между количеством метастатически поражённых ЛУ и плотностью метастазов (R = 0,94; p <0,001). Таким образом, ПЛУ может стать независимым показателем назначения адъювантной терапии, однако это потребует использование унифицированного шаблона и объема выполняемой ЛАЭ.

На практике сегодня различают стандартную ЛАЭ, которая выполняется до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов (уровень пересечения мочеточника с общей подвздошной артерии), расширенную – верхней границей служит бифуркация аорты, и суперрасширенную лимфодиссекцию, когда лимфоузлы удаляются до нижней брыжеечной артерии [34, 87, 111]. Оптимальный объём лимфаденэктомии в настоящее время не определён, однако большое количество рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует целесообразность выбора в пользу расширения границ лимфодиссекции для снижения риска рецидива [87].

Тем не менее в фундаментальных исследованиях наблюдается ряд противоречий. Во-первых, при выполнении более расширенного варианта ЛАЭ до уровня нижнебрыжеечной артерии хирург должен удалить большее число ЛУ, включая поражённые опухолью. Abol-Enein H. и соавт. (2004), проанализировав серию из 200 РЦЭ выявили, что в среднем удаляя 50,6 лимфоузлов, регионарные метастазы выявляются только у кажого четвертого пациента. Более того, отмечен низкий коэффициент корреляции между числом удалённых ЛУ и выявленными случаями поражения тазовых лимфоузлов (r = 0,215, p = 0,142) [81]. В работе Leissner J. и соавт., при среднем числе удалённых ЛУ 43,1, регионарные метастазы были обнаружены

у сопоставимого числа пациентов – 27,9 %. Во-вторых, расширение объёма диссекции до уровня нижней брыжеечной артерии способствовало выявлению пораженных тазовых лимфоузлов только в 6,6 % случаев. При этом стандартный и расширенный варианты ЛАЭ устанавливали поражение регионарных ЛУ практически в равных долях – 21,0 % и 18,6 %, соответственно [155].

Наконец, проспективное исследование III фазы LEA, проведённое в клиниках Германии (опыт хирургов> 30 РЦЭ, опыт клиники >15 РЦЭ/год), поставило под сомнение необходимость расширения объема диссекции. Медиана числа удалённых ЛУ в группе стандартной ЛАЭ составила 19, в то время как в группе расширенной ЛАЭ было удалено в 1,6 раза больше – 31 лимфоузел, но при сравнении онкологических показателей, таких как 5-летняя безрецидивна (p = 0,36), скорректированная (p = 0,10) и общая выживаемость (p = 0,12), значимых различий между группами ЛАЭ не выявила. В тоже время, число симптоматических лимфоцеле (III степень по классификации Clavien) в течение 90 дней после операции было выше именно в группе расширенной ЛАЭ. Полученные данные исследования LEA впервые поставили под сомнение необходимость расширенного варианта ЛАЭ при МИРМП [126].

В 2024 году были представлены результаты ещё одного проспективного исследования III фазы – SWOG1011 [156]. С учётом недостатков работы LEA в исследование были включены пациенты с предшествующей неоадъювантной химиотерапией (56,7 %) и преимущественно с локализованным МИРМП (стадия cT_2 составила 71,1 %) и без поражения регионарных лимфоузлов по данным стандартных методов обследования (cN_0). Анализ не выявил значимых различий между вариантами ЛАЭ по числу случаев с регионарным метастазированием (выявление статуса $pN_{1\text{-}2}$). Несмотря на большее количество удалённых лимфоузлов при расширенной ЛАЭ (39 против 24 лимфоузлов при стандартной ЛАЭ), среднее количество положительных ЛУ в группах было также сопоставимо.

Показатели 5-летней БРВ не различались между группами (p = 0,45). При оценке частоты нежелательных явлений III–V степени по классификации Clavien в течение 90 дней после РЦЭ их количество было значительно выше в группе расширенного варианта ЛАЭ (54 % против 44 %). Частота 90-дневной летальности также была выше в группе расширенной ЛДЭ – 7 % против 2 %. Таким образом, работа SWOG1011 демонстрирует, что расширенная ЛАЭ не улучшает безрецидивную или общую выживаемость среди пациентов с МИРМП, но при этом ассоциирована с более высоким уровнем периоперационной морбидности и летальности.

Полученные данные подчеркивают необходимость пересмотра действующих клинических стандартов [87, 156]. По мнению одного из авторов исследования SWOG1011, Lerner S. P., пока отсутствуют высокочувствительные методы лучевой диагностики, способные точно установить отсутствие метастатического поражения тазовых лимфатических узлов, «мы не вправе отказываться» от расширенной тазовой лимфаденэктомии [156]. Кроме того, остаётся ряд нерешённых вопросов, связанных патоморфологией РМП: например, необходимость ЛАЭ при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря или определение границ лимфодиссекции для агрессивных подтипов уротелиального рака, таких как саркоматоидный или плазмоцитоидный варианты [156, 170]. Подобные вопросы только стимулируют дальнейшее изучение этого направления.

1.1.4. Онкологические результаты радикальной цистэктомии

На сегодняшний день наиболее значимые и цитируемые работы демонстрируют различные показатели 10-летней ОВ, независимо от стадии РМП. В фундаментальной работе Stein J. P. (2001) 10-летняя ОВ составила 43 % [203]; по данным Комякова Б. К. (2016) – 43,4 % [37]; в аналитической работе Перепечай В. А. (2016) – 51,7 % [63]. Самая низкая 10-летняя общая выживаемость была обнаружена в исследовании Vlaming M. (2020) – 20 %

для пациентов с прогрессирующим немышечно-инвазивного РМП до инвазивной формы по сравнению с пациентами с *de novo* МИРМП (39 %) [213]. При подгрупповом анализе самые высокие показатели 10-летней общей выживаемости отмечены в работе Комякова Б. К. (n = 375 пациентов) среди больных со стадией заболевания $pT_{0–1}$ – 85,9 % в сравнении с результатами при стадии заболевания pT_4 – всего 4,6 % [37]. Эти данные демонстрируют обратную зависимость между увеличением степени инвазии РМП и снижением показателей общей выживаемости у больных.

Отдельно в работе Комякова Б. К. и соавт. рассмотрено разделение пациентов на группы в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах 5-летняя ОВ составила 67,2 %, а в случае их вовлечения в опухолевый процесс этот показатель резко снижался до 13,9 % [37]. Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов существенно снижает выживаемость больных РМП после радикальной цистэктомии и может использоваться в качестве предиктивного фактора.

Показатели опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) в работах также были разнородными. По данным Комякова Б. К., 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость составляла 47,2 % [37]; Cheng L. (2000) отмечает показатели на уровне 67,0 % [103]; а в работе Gschwend J. (2002) ОСВ для локализованного рака мочевого пузыря и стадии заболевания $\leq T_{2a}$ составила 72,9 %, для стадии заболевания $T_{2b\text{-}4}N_0$ – 61,7 %, и для стадии $\geq pT_{3b}$ – 33,3 % [125]. Коган М. И. ОСВ для пациентов со стадией pT_1 – 96,3 %, что подчёркивает минимальный риск летальности от прогрессии заболевания для данной стадии заболевания [33].

В анализе Перепечай В. А. (2016) при более короткой медиане наблюдения в 46 месяцев продемонстрирована зависимость 5-летней ОСВ от стадии и распространённости опухолевого процесса: выживаемость при локализованном процессе $\leq T_{2a}$ была достоверно выше, чем при местно-

распространённом процессе ≥ T_{3a}: 91,0 % против 49,7 % соответственно. В целом анализ всех видов выживаемости в данной работе показывает достоверно лучшие показатели у пациентов локализованным МИРМП [63].

В ретроспективном анализе Комякова Б. К. и соавт. (2016) результаты ОСВ после хирургического лечения рака мочевого пузыря в зависимости от стадии заболевания также варьировали. У больных с патоморфологической стадией $pT_{0–1}$ 5-летняя ОСВ составляла 88,4 %, а 10-летняя – 83,8 %, что подчеркивает низкий риск смерти, связанный с прогрессированием или рецидивом РМП после радикального лечения. Дополнительно был оценен риск смерти от РМП в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфатических узлов: при статусе pN_0 5-летняя ОСВ для всех пациентов составила 70,7 %, а в случае выявления метастазов в регионарные ЛУ – снижалась почти в 4,5 раза, до 15,1 %. При разделении всех пациентов на патоморфологические группы в зависимости от локализованного, местно-распространенного процесса или с поражением ЛУ худшие показатели 5-летней ОСВ продемонстрировали пациенты со стадией N_+ – 15,1 %. Ни один из пациентов с метастазами в регионарные ЛУ не дожил до 10-летнего периода наблюдения [37].

В работе Лелявина К. Б. при оценке отдалённых онкологических результатов хирургического лечения РМП отмечена достаточно высокая ОСВ у больных с опухолями, ограниченными мочевым пузырем, – 89,8 %. При выявлении стадии> Т3 этот показатель снижался до 67,2 %. Аналогичная тенденция отмечалась при оценке зависимости ОСВ от статуса тазовых ЛУ. По данным автора, выполнение регионарной лимфодиссекции в ходе радикальной операции позволяло добиться ОСВ, сравнимой с выживаемостью пациентов с интактными лимфоузлами, даже при наличии единичных и множественных регионарных метастазов, но различия не имели статистической значимости ($p = 0,067$). Однако необходимо отметить, что в исследование включены далеко не самые агрессивные варианты течения РМП: у 54,9 % пациентов был выявлен немышечно-инвазивный или

локализованный вариант МИРМП без поражения регионарных ЛУ. В целом процент поражения регионарных ЛУ был относительно низким (всего 45 из 277 пациентов – 16,2 %) [45].

В ретроспективной работе Красного С. А. и соавт. (2007) также подтверждена зависимость 5-летней ОСВ от распространённости опухолевого процесса. Наиболее высокая выживаемость отмечена у больных с опухолями, ограниченными мышечной оболочкой мочевого пузыря ($\leq T_2$). В случае распространения опухоли на паравезикальную клетчатку или соседние органы (pT_{3-4}), 5-летняя ОСВ снижалась до уровня 18,0 % ($p < 0,001$). Подобная закономерность отмечена и при оценке степени поражения регионарных ЛУ: 5-летняя ОСВ среди больных с одиночным регионарным метастазом диаметром до 2 см достоверно не отличалась от выживаемости пациентов с интактными ЛУ – 28,1 ± 8,9 % и 33,3 ± 2,7 % соответственно. При множественном поражении ЛУ этот показатель достоверно снижался [43].

В отношении БРВ 10-летние показатели представлены в двух клинических исследованиях. В работе Stein J. P. они составляют 66 % [203], а в исследовании Cheng L. – 71 % при оценке локальных рецидивов и 73 % для отдалённого метастазирования [103]. В отечественной работе Лелявина К. Б. 5-летняя безрецидивная выживаемость после радикального хирургического лечения РМП составила 48,1 %, при этом результаты улучшались при менее глубокой инвазии опухоли: 85,7 % для T_1 и 72,3 % для T_{2a}, а также при отсутствии регионарного (56,9 %) метастазирования [45].

Таким образом, приведенные выше работы демонстрируют разнородные онкологические результаты радикального хирургического лечения РМП на фоне отсутствие стандартизированного подхода к ЛАЭ, что затрудняет унифицировать показатели [33, 37, 43, 63, 103, 203]. Большинство представленных исследований сходятся в том, что отдалённые онкологические результаты РЦЭ зависят от клинических и патоморфологических характеристик опухоли, таких как степень инвазии и

наличие метастатического поражения регионарных ЛУ [37, 43, 45]. В то же время все работы представляют данные ретроспективного анализа открытых радикальных цистэктомий, выполненных более 10–15 лет назад, и не учитывают современные тенденции внедрения минимально-инвазивных вмешательств.

Таблица 2 — Влияние демографических и эпидемиологических прогностических факторов рецидива у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию по поводу рака мочевого пузыря

Автор работы	Операций всего (n)	Медиана возраста (лет)	НТ, (%)	сТстадия, %	pT стадия, %	N+, %	АТ, асб. (%)	Медиана наблюдения, мес	Выживаемость	Факторы, связанные с рецидивом или выживаемостью
Nielsen M. E. и соавт. [172]	888	66	4	cTa-1: 37% cT2: 52% cT3: 6% cT4: 5%	pT0-1: 35% pT2: 23% pT3: 30% pT4: 11%	23	24	39	3-летняя БРВ 62,3%; 10-летняя БРВ 52,3%	Возраст> 80 лет (ОР: 1,74; p = 0,044) ↑ риск рецидива РМП
Rink M. и соавт. [189]	1506	66,4	0	н/у	pT0-1: 31,8% pT2: 26.6% pT3: 30.5% pT4: 11.2%	22	21,4	34	3-летняя БРВ 94%; 10-летняя БРВ 82%;	Курение (ОР: 1,47; p = 0,020) и кумулятивное воздействие курения (ОР: 1,26; p = 0,020)
Boström, P. J. и соавт. [96]	546	Курильщики - 65 Некурильщики - 68	н/у	≤ T2: 86% ≥ T3: 14%	≤ pT1: 39% pT2: 21% pT3: 28% pT4: 11%	20	н/у	н/у	н/у	н/у
Horovitz D. и соавт. [138]	605	<60 лет - 27% 60-60 лет 32% 70-79 лет 33%	9,2	CIS/cTa: 14.4% cT1: 28.1% cT2: 44.8% cT3: 8% cT4: 4.7%	pT0: 21.8% pT1: 16.2% pT2: 21.8% pT3: 28.6% pT4a: 10% pT4b: 1.6%	47,1	12.4	26	н/у	pT (p <0,001) pN+ статус (ОР: 2,1; p < 0,001); возраст не влиял (p = 0,9)
Mitra A.P. и соавт. [164]	828	>65 лет: 55%	5.2	н/у	pT0/pTa/pTis: 20.8% pT1: 14.5% pT2:	25,6	20	146	5-летняя БРВ 57%	Увеличение pT стадии (p = 0,040)

Продолжение Таблицы 2

Автор работы	Операций всего (n)	Медиана возраста (лет)	НТ, (%)	сТстадия, %	рТ стадия, %	N+, %	АТ, асб. (%)	Медиана наблюдения, мес	Выживаемость	Факторы, связанные с рецидивом или выживаемостью
					23.7% pT3: 35% pT4: 6% (pT)					и положительных хирургических краев (ОР: 4,02; p = 0,007) независимо связано с более высоким риском рецидива
Примечание – н/у – не установлено; БРВ – безрецидивная выживаемость.										

1.1.5. Молекулярная таксономия рака мочевого пузыря

Ключевым моментом в выборе лечебной стратегии РМП является оценка глубины инвазии опухоли [13, 34, 87]. И несмотря на усилия по стандартизации диагностических методов и патоморфологического исследования материала, уровень погрешности определения клинической стадии достигает 42 %, а частота отсутствия детрузора, позволяющая исключить мышечную инвазию, достигает 30–66 % [60, 99, 122, 131, 186]. Это, в свою очередь, ведет к назначению неадекватной терапии или проведению менее агрессивного лечения

Хорошо известно, что опухоли мочевого пузыря по-разному реагируют на лекарственную терапию. Эффективность цисплатин-содержащей химиотерапии в неоадъювантном режиме отмечается только в 30–40 % случаев, в тоже время иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) вовсе не рекомендована для неоадъювантной терапии ввиду отсутствия эффективности в большинстве проведенных исследований [87, 210]. Однако до сих пор не существует точных методов, позволяющих идентифицировать пациентов, для которых та или иная терапия будет максимально эффективной [60, 122]. В то же время недавнее международное одобрение получил препарат эрдафитиниб, показавший высокую эффективность у пациентов с прогрессирующим РМП после химио- и иммунотерапии при наличии генетических альтераций в генах *FGFR2/3* [159]. Это значимо меняет парадигму общего лечения РМП в сторону переосмысления привычной классификации уротелиального рака с целью определения прогностических и предиктивных факторов на основе молекулярных методов диагностики, позволяющих оптимизировать выбор терапии.

Углубленное понимание теории развития РМП и его первоначальной генетической гетерогенности помогает объяснить биологическое поведение и прогрессирование различных типов УР. Геномное профилирование опухолей позволяет выявлять молекулярные подтипы РМП, каждый из которых обладает уникальными клиническими и молекулярными характеристиками. Такой подход способствует более глубокому пониманию биологических процессов, лежащих в основе этого сложного и многогранного заболевания. При геномном

секвенировании немышечно-инвазивного РМП было обнаружено от 169 до 195 мутаций на один образец опухоли, тогда как в случае МИРМП это число увеличивалось до 302 мутаций [140, 216]. Эти данные подтверждают, что две формы, мышечно-инвазивная и мышечно-неинвазивная, различаются по клиническому поведению, гистологическим характеристикам и эволюционному пути.

Первые шаги в разработке молекулярной классификации рака мочевого пузыря были предприняты еще в начале 2000-х годов. Углубленное исследования в этой области началось в период с 2010 по 2014 годы, когда несколько независимых исследовательских групп представили собственные результаты геномномного профилирования УР. Среди них выделяют следующие: классификацию Медицинского колледжа Бейлора (BCM) [165], Университета Северной Каролины (UNC) [109], Раковый Центр Андерсона (MDA) [104], Атлас ракового генома (англ. The cancer genom Atlas, TCGA) [190], университета Лунда (LUND) [161] и французскую программу по изучению генома УР (CIT-Curi) [187]. Каждая из перечисленных классификаций имеет несколько версий и предлагает различное количество молекулярных подтипов, что свидетельствует о многообразии подходов к генетической и молекулярной гетерогенности РМП.

Для унифицирования клинических исследований по МП коллектив экспертов EAU провел обширный анализ транскриптомных профилей 1750 пациентов с МИРМП, используя 18 баз данных. Kamoun A. и соавт. (2020) сопоставили пациентов с определёнными подтипами в каждой из шести существующих классификаций, что позволило объединить случаи со схожими клиническими и генетическими характеристиками в единые молекулярные подтипы: люминальный папиллярный (LumP), люминальный неспецифицированный (LumNS), люминальный нестабильный (LumU), с преобладанием стромы, базальный (Ba/Sq) и нейроэндокринно-подобный [143].

Дополнительно в рамках консенсуса было решено идентифицировать ряд мутаций в генах *FGFR3, CDKN2A, PPARG, ERBB2, E2F3, TP53, RB1*, специфичных для каждого из молекулярных подтипов, на основе данных из 600

образцов TCGA. Опухоли подтипа LumP были в основном обогащены мутациями *FGFR3* (до 33 %, p < 0,001), а при объединении данных о частоте слияний и амплификации копий генов в *FGFR3* его частота возрастала до 55% (p < 0,001). Класс LumNS отличался обогащением мутаций в гене *ELF3* (35 %, p = 0,026), который участвует в ранней регуляции дифференцировки уротелия и активируется *PPARG*. *PPARG* также подвергался значительным изменениям: амплификации или слияния наблюдались в 76 % опухолей LumNS (p = 0,006) Опухоли LumU также характеризовались частыми изменениями *PPARG* (89 %, p < 0,001) и высокоуровневыми амплификациями области 6p22.3, содержащей гены E2F3 и SOX4 (76 %, p < 0,001). Амплификации *ERBB2* были значительно распространены в опухолях LumU (39 %, p < 0,001), однако значимой связи между мутациями *ERBB*2 и любым консенсусным классом не выявлено [143].

Каждый из выделенных МП характеризуется определённой дифференцировкой опухоли, механизмами канцерогенеза и опухолевым микроокружением, что отражается на клиническом течении РМП и показателях выживаемости. Базального-плоскоклеточный МП выявляется среди женщин (p < 0,001) и на более поздних клинических стадиях заболевания (p < 0,001), что соответствует ранее опубликованным данным [187, 190, 201]. Консенсусные классы LumP и LumU чаще встречались при локализованном МИРМП по сравнению местно-распространенными случаями (p = 0,009 и p < 0,001 соответственно). У пациентов младше 60 лет чаще выявлялся МИРМП класса LumP (p = 0,001), в то время как класс LumNS был характерен для пациентов старше 80 лет (p = 0,03) [143].

Общая выживаемость также была тесно связана с выделенными шестью молекулярными подтипами (p < 0,001). В многофакторной модели Кокса, включающей стадию опухоли, вовлечение регионарных ЛУ, наличие метастазов и возраст пациента, оценивалась связь между МП и выживаемостью. LumP использовался в качестве эталона для анализа выживаемости. Так, пациенты с опухолями стромального типа имели схожие результаты с пациентами класса LumP (ОР 0,98, 95 % ДИ: 0,65–1,49), и их выживаемость не зависела от степени

дифференцировки опухоли. Аналогично пациенты с опухолями класса LumNS имели схожий прогноз с пациентами класса LumP с учётом возраста (ОР 1,07; 95 % ДИ = 0,63–1,82). В то время как люминально-нестабильные опухоли имели худший прогноз в сравнении с люминально-папиллярным типом (ОР 1,49; 95 % ДИ: 0,93–2,39), хотя разница в данном случае была умеренной и не достигала статистической значимости. Опухоли типа Ba/Sq также были связаны с неблагоприятным прогнозом (ОР 1,83; 95 % ДИ: 1,30–2,58, $p < 0,001$), что соответствует предыдущим исследованиям [187]. И наконец, опухоли нейроэндокринного подтипа имели самый неблагоприятный прогноз (ОР 2,34; $p < 0,03$) [143].

Консенсус EAU имеет не только научно, но прежде всего практическое значение – выбор терапевтических опций. Так, высокая частота мутаций гена *FGFR3* при люминальном папиллярном типе опухоли ($p < 0,001$), а также наличие признаков активации гена позволяют предполагать, что такие опухоли могут быть чувствительны к ингибиторам FGFR даже вне зависимости от мутационного статуса [2, 51, 159]. Опухоли типа Ba/Sq демонстрировали высокий уровень экспрессии EGFR и его лигандов ($p < 0,001$), что может говорить о чувствительности к EGFR-таргетной терапии, как показано в ранее опубликованных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [187]. В тоже время для данного МП отмечена высокая экспрессия маркёров, связанных с ответом на терапию ИКТ ($p <0,001$), а также они отличаются обильной инфильтрацией CD8+ Т-лейкоцитами и высокой антигенной нагрузкой ($p <0,001$). Это позволяет предположить, что такие опухоли могут быть более чувствительны к ИКТ [91].

Однако ни один из выделенных МП не продемонстрировал четкого профиля, указывающего на явную чувствительность или резистентность к анти-PD1/PD-L1 терапии [143]. Анализ показал, что опухоли нейроэндокринно-подобного и люминального нестабильного подтипов обладают повышенной чувствительностью к лучевой терапии, что связано с повышенной активностью клеточного цикла (нейроэндокриноподобный $p < 0,001$ и LumU $< 0,001$) и низким уровнем гипоксии (нейроэндокриноподобный $p = 0,01$ и LumU $< 0,001$) [180; 168].

Кроме того, Kamoun A. и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, получивших и не получивших неоадъювантную химиотерапию. Выявлено, что пациенты с базальным/плоскоклеточным и люминальным неспецифическим подтипами опухолей демонстрируют более выраженный ответ на терапию, в то время как наименьшая реакция на лечение наблюдается у пациентов со стромальным вариантом опухоли.

Таким образом, согласно данным TCGA, до 69 % случаев РМП содержат потенциально действующие терапевтические мишени, которые ассоциируются с конкретными молекулярными подтипами. В предложенной классификации выделены шесть молекулярных подтипов, демонстрирующие прикладной аспект Консенсуса 2019, указывающий на различия в прогнозе заболевания и чувствительности к разным вариантам лекарственного лечения.

1.1.5.1. Отечественный опыт определения молекулярных подтипов уротелиального рака

Литературный поиск с использованием системы e-library за период с 2014 по 2024 гг. по запросу «мутации при раке мочевого пузыря» выявил всего 5 работ, выполненных на основе собственного биологического материала и содержащих важные данные о мутационной нагрузке в российской популяции с уротелиальным раком [2, 30, 51, 59]. Совокупные исследования показали важность генетического анализа при уротелиальном раке. Частота аберраций в генах семейства *FGFR* варьировалась от 13,7 % до 35 % в разных выборках, часто встречались мутации *FGFR3*, включая *S249C* и *R248C*. Полученные данные указывают на потенциальное использование таких анализов для улучшения диагностики, прогнозирования течения заболевания и выбора терапевтических стратегий, особенно с учётом появления в стандартах опции перорального FGFR ингибитора [159].

Так, одной из ключевых является работа Кельна А. А. и соавторов (2022) по проведению продольного исследования распространённости аберраций в генах

семейства *FGFR* среди жителей Сибири и Дальнего Востока. В исследование в период с 2015 по 2021 год были включены 95 пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря и верхних мочевых путей для анализа статуса мутаций в гене *FGFR2/3* методом геномного секвенирования. Общая частота аберраций в генах *FGFR* составила 13,7 % (n = 13), при этом наиболее распространенными оказались активирующие точечные мутации *FGFR3 (10,5 %): S249C, R248C, Y373C, G370C*, а также транслокация *FGFR3 (TACC3v3)* [30].

В работе Михайленко Д. С. и соавт. (2021) исследованы 125 образцов рака мочевого пузыря, в которых определены мутации генов *FGFR3, PIK3CA, TERT* и *TP53* методами полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сэнгеру, а также экспрессия генов *FGFR3, EGFR, ERBB2, FOXA1 и GATA3* с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Соматические мутации были обнаружены в 65,6 % исследованных образцов, включая идентификацию пяти новых мутаций. Показано снижение частоты мутаций в генах *FGFR3* и *TERT* и увеличение частоты мутаций в *TP53* по мере прогрессии опухоли в ряду (T_a–T_1 / low G) > (T_1 / high G) > (> T_2 / любая G). Прогностический классификатор, учитывающий независимые переменные (мутации в *FGFR3* и/или *TERT,* мутацию *TP53*, гиперэкспрессию гена *FGFR3*), продемонстрировал наибольшую площадь под ROC-кривой (0,807 ± 0,092, p = 0,004). Наличие мутаций *FGFR3*, *TERT* и/или гиперэкспрессии *FGFR3* в отсутствие мутации TP53 сооветствует случаям с МНИРМП, а выявление мутации *TP53* указывает на наличие мышечной инвазии. В рамках работы Михайленко Д. С. и соавт. (2021) была изменена стадия заболевания в 21 случае, когда изначально стадия cT1G3 была изменена на МИРМП [51]. Подробно представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Исследование статуса аберраций в генах *FGFR2/3* при раке мочевого пузыря в отечественных работах (2014–2024 гг.)

Автор	Регион / популяция	n	Основной метод	Исследуемые гены	Основные результаты
Кельн А. А. и соавт., 2022 [30]	Сибирь и Дальний Восток РФ	95	Геномное секвенирование	FGFR2, FGFR3	Общая частота аберраций FGFR — 13,7% (n=13); активирующие мутации FGFR3 — 10,5% (S249C, R248C, Y373C, G370C); выявлена транслокация FGFR3–TACC3v3
Михайленко Д. С. и соавт., 2021 [51]	РФ	125	ПЦР (RT-qPCR)	FGFR3, PIK3CA, TERT, TP53; экспрессия FGFR3, EGFR, ERBB2, FOXA1, GATA3	Соматические мутации выявлены в 65,6% образцов; снижение частоты мутаций FGFR3 и TERT и рост TP53 при прогрессии; ROC AUC прогностической модели — 0,807 ± 0,092 (p=0,004); мутации FGFR3/TERT ассоциированы с НМИРМП, TP53 — с МИРМП
Обобщённые данные литературы (2014–2024) [2, 32, 57, 65]	РФ	—	Геномное секвенирование ПЦР	FGFR (семейство)	Частота аберраций FGFR — от 13,7% до 35%; наиболее часты мутации FGFR3 (S249C, R248C); подтверждён потенциал для диагностики, прогноза и таргетной терапии

Михайленко Д. С. и соавт. (2021) считают, что определение экспрессии *FGFR2/3, TERT, TP53* может служить дополнительным маркером агрессивности течения опухолевого процесса [51]. Это особенно важно для оптимизации частоты цистоскопий при мониторинге рецидивов при МНИРМП, а также для принятия решений о назначении внутрипузырного лечения в группе промежуточного риска рецидивирования после первичного ТУР МП. Такой подход может улучшить индивидуализацию терапии и снизить ненужную

нагрузку на пациентов, обеспечивая более целенаправленное и экономически эффективное ведение больных.

1.1.5.2. Определение молекулярного подтипа уротелиального рака методом иммуногистохимического анализа

Молекулярная классификация рака мочевого пузыря, базирующаяся на анализе экспрессии мРНК, обеспечивает глубокое понимание биологических характеристик опухолей. Однако её использование в повседневной клинической практике ограничено сложностью технологий и высокой трудоемкостью. Последние исследования продемонстрировали, что иммуногистохимический (ИГХ) анализ может стать альтернативным методом при определении МП уротелиального рака.

Уротелий состоит из трёх типов клеток, которые обладают видоспецифической иммуногистохимической характеристикой. Базальные клетки, прилегающие к базальной мембране, являются наименее дифференцированными и экспрессируют базальные цитокератины CK5/6 и CK14 [152]. Другим характерным маркёром базальных клеток являются рецепторы гиалуроновой кислоты (CD44) [102]. Промежуточные клетки, расположенные между базальными и люминальными слоями, демонстрируют умеренную степень дифференцировки и характеризуются пониженной экспрессией CK18, CD44 и CK5/6 [102]. Люминальные, или поверхностные, клетки являются окончательно дифференцированными зонтичными клетками и экспрессируют такие маркёры, как уроплакины и CK20 [215]. На основе этих данных исследовательские группы предлагают различные суррогатные панели ИГХ-антител, которые позволяли бы эффективно разделять опухоли как минимум на базальные и люминальные подтипы, что могло бы значительно упростить диагностику и улучшить прогнозирование течения заболевания.

Основываясь на стандартной гистоархитектонике уротелия, рак мочевого пузыря можно разделить на различные молекулярные подтипы: люминальный и базальный. Иммуногистохимические маркёры GATA3 и CK5/6

продемонстрировали более чем 80%-ную точность при определении МП первичных опухолей мочевого пузыря, и они могут быть легко использованы в клинической практике [171]. В работе Dadhania V. и соавт. (2016) предложено использовать экспрессию CK5/6 и GATA3 для идентификации подтипов: экспрессия CK5/6 при отсутствии GATA3 – случай расценивается как базальный подтип, в то время как наличие GATA3 и отсутствие CK5/6 указывает на люминальный МП [108].

В исследовании Guo C. C. и соавт. (2020) с использованием ИГХ-метода удалось с точностью 80 % классифицировать опухоли в центрах первичной медицинской помощи, что свидетельствует о возможности применения метода в более широкой практике [127]. В российском исследовании под руководством Мещеряковой И. А. (2021) молекулярное профилирование 56 образцов УР у пациентов младше 45 лет с использованием адаптированного метода шведских ученых из университета Лунд показало, что классификация может быть воспроизведена с высокой точностью. Исследование подтвердило преобладание уротелиоподобного А подтипа (78 % случаев), связанного с лучшим прогнозом и выживаемостью. Авторы считают, что внедрение ИГХ-профилирования МП обладает высоким диагностическим потенциалом и может быть успешно применено в рутинной практике [49].

Hodgson и соавт. (2018) провели иммуногистохимическое исследование 207 образцов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря high grade с использованием антител CK5/6 и GATA3. В результате удалось выделить 85,2 % люминальных (CK5/6- / GATA3+) и 14,8 % базальных (CK5/6+ / GATA3-) опухолей. Было установлено, что CK5/6+ / GATA3- опухоли ассоциированы с пониженной опухоль-специфической выживаемостью и повышенной экспрессией PD-1/PD-L1 [136]. По данным работы Bejrananda T. (2021) также выявлена значительная связь между выживаемостью и экспрессией маркёров GATA3 и CK5/6, объединяющая их в подгруппы: люминальные опухоли характеризовались экспрессией GATA3, базальные – CK5/6. Кроме того, был обнаружен двойной отрицательный подтип, при котором оба маркёра не проявляли окрашивания, что

предсказывало наиболее неблагоприятный прогноз по выживаемости. Комбинации маркёров, таких как CK20 с CK5/6 или CK20 с CK14, не продемонстрировали значимого влияния на определение МП [95].

Некоторые исследования также выделяют группу опухолей с экспрессией «CK5/6+, p16+» (до 7 %), которые характеризуются значительной плоскоклеточной дифференцировкой и высокой частотой рецидивов (до 75 %) в течение первых двух лет наблюдения. Эти опухоли показывают экспрессию CK5/6 не только в базальных, но и в промежуточных слоях уротелия, а CK14 присутствует в отдельных клетках базального слоя, чего не наблюдается в уротелиоподобных подтипах (LumP). Примечательно, что уровень экспрессии p16 в таких опухолях значительно выше [49].

Наиболее обширная ИГХ-панель была представлена в дополнительных исследованиях из Университета Лунда и включала 24 антитела: cyclin B1, CCND1, cadherin 1, cadherin 3, p16, chromogranin A, E2F3, EPCAM, FGFR3, FOXA1, GATA3, KRT5, KRT14, keratin 20, NCAM1, PPARG, RB1, retinoid X receptor A, synaptophysin, TP63, tubulin beta 2B, uroplakin 3, vimentin и ZEB2. Эта модель оказалась достаточно сложной для рутинного применения, поэтому для выявления наиболее информативных ИГХ-антител был применен регрессионный анализ методом ROC-кривой, который позволил ранжировать ассоциации отдельных белков с люминальными и базальными классами, а также с отдельными подтипами по классификации Лунда (базальный/уротелиальный/геномно-нестабильный) [186]. Были выделены следующие антитела – KRT14, KRT5, CDH3, FOXA1, GATA3, PPARG, RB1, CCND1, CDKN2A (p16), FGFR3 и TP63 – как наиболее эффективные для выделения молекулярных подтипов, поскольку все они показали площадь под кривой (AUC) выше 80 %. Например, при различении базальных и люминальных подтипов базальные цитокератины продемонстрировали точность 94,39 % (95 % доверительный интервал: 91–97%). Для разделения уротелиального и геномно-нестабильного подтипов значимость показали RB1 (92,62 %, 95 % ДИ: 87–98 %), CCND1 (92,62 %, 95 % ДИ: 87–98 %) и p16 (92,62 %, 95 % ДИ: 87–98 %). В

моделях, направленных на определение базальных, уротелиальных и геномно-нестабильных подтипов, модель с использованием GATA3, KRT5 и p16 достигла точности 78 %, в то время как модель, основанная только на KRT14 и RB1, показала точность около 85 %. В совокупности данное исследование подчеркивает важность использования ИГХ-маркёров GATA3, KRT5 и p16 для идентификации люминального, базального и геномно-нестабильного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Тем не менее данное направление требует дальнейшей расширенной валидации.

Мещеряков И. А. и соавт. (2020) в учебно-методическом пособии рассматривают каждый из МП в контексте возможного определения ИГХ-антителами [50]. Так, *уротелио-подобный А-подтип* характеризуется высоким уровнем люминальных признаков и низким уровнем базальных. ИГХ-анализ демонстрирует экспрессию маркёров, характерных для дифференцировки нормального уротелия: CK5/6 в 28 % клеток базального слоя и CK20 в клетках поверхностных слоев. Кроме того, наблюдается высокий уровень экспрессии FGFR3, Cyclin D1, RB1, FOXA1 и p63. В то же время опухоли слабо экспрессируют Cyclin B1, E2F3 и p16. *Уротелиоподобный В-тип* отличается более выраженной экспрессией базальных маркёров. В частности, выявляется экспрессия CK14 в клетках базального и парабазального слоев уротелия. Для данного типа характерна гетерогенная или диффузная экспрессия CK5/6 в клетках базального, парабазального и промежуточного слоев уротелия, а также диффузная и выраженная экспрессия CK20 и FGFR3. *Уротелиоподобный С-тип* экспрессирует такие маркёры, как CCND1 и RB1, PPARG, GATA3 и TP63, что делает его схожими с UroA-подтипом. При данном МП отмечается высокая пролиферативная активность клеток уротелиального рака, часто определяется экспрессию FGFR3, HER2/neu. В случае *геномно-нестабильного* МП отмечается низкая экспрессия экспрессии CyclinD1, FOXA1 и FGFR3 и повышенная экспрессия сверхэкспрессии p16 и CyclinB1. *Базальный подтип* характеризуется высоким уровенем экспрессии мембранных цитокератинов CK5/6 и CK14.

Экспрессия маркёров уротелиальной дифференцировки (GATA3 и HNF3A), как правило, снижена (см. таблица 4).

Таблица 4 — Варианты экспрессии ИГХ-антител при определении молекулярного подтипа уротелиального рака

Подтип	Маркерный профиль	Характеристики	Прогноз / терапия
Люминальный (luminal / urothelial-like)	GATA3+, CK20+, CK5/6–	Хорошо дифференцированные, часто с мутациями FGFR3, чаще у пожилых	Более благоприятный прогноз; возможна польза от FGFR-ингибиторов
Базальный (basal / squamous-like)	CK5/6+, CK14+, GATA3–	Агрессивные, чаще у женщин, морфология со сквамозными признаками	Худший прогноз; лучше ответ на цисплатиновую химиотерапию
Смешанный (hybrid / basal-luminal)	GATA3+ и CK5/6+ одновременно	Гибридный фенотип, признаки обеих линий дифференцировки	Промежуточный прогноз, вариабельный ответ на терапию
Люминально-инфильтрированный (luminal-infiltrated)	GATA3+, CK20+, CD8+ инфильтрат	Выраженное иммунное воспаление	Может отвечать на иммунотерапию (PD-1/PD-L1 ингибиторы)
Нейроэндокринный кластер	Synaptophysin+, Chromogranin+ HER2 +	Редкий, агрессивный, морфология мелкоклеточного рака	Плохой прогноз; лучше реагирует на схемы химиотерапии как при мелкоклеточном раке лёгкого

Подобная диагностическая гетерогенность даже внутри одного молекулярного подтипа создает большие сложности для внедрения иммуногистохимических и молекулярных методов профилирования УР в рутинную практику. Дополнительно затраты на эти исследования остаются высокими, что препятствует широкому внедрению молекулярных классификаций, несмотря на их доказанную высокую диагностическую и прогностическую ценность. При этом не решён вопрос о том, как поступать с опухолями промежуточного типа, которые имеют минимальную экспрессию всех маркёров.

Поэтому вопрос разработки и стандартизации ИГХ-панели для точной идентификации молекулярных подтипов остаётся приоритетным.

1.2. Роль предоперационной лекарственной терапии в улучшении результатов хирургического лечения

Мышечно-инвазивная форма РМП составляет 25 % случаев впервые диагностированного РМП [179], и в дальнейшем только ½ пациентов получают радикальное хирургическое лечение. Скрытые микрометастазы на момент постановки диагноза являются основной причиной неблагоприятного прогноза даже в случае локализованного процесса [28]. Поэтому, несмотря на выполнение объёмного радикального вмешательства, прогноз заболевания по-прежнему остаётся неблагоприятным: заболевание часто рецидивирует в течение двух лет [203], а 5-летняя ОВ составляет около 50 % [94, 154, 158, 192, 203, 204].

Высокая склонность к отдалённому метастазированию и биологически обусловленная высокая чувствительность к цитотоксическим химиопрепаратам подчеркивают важность неоадъювантной химиотерапии [13, 87, 111, 154, 182, 192]. Существуют несколько теоретических преимуществ применения неоадъювантного лечения: во-первых, момент проведения системной химиотерапии совпадает с временем минимальной нагрузки микрометастазами [28]; во-вторых, ответ на НТ потенциально отражает in vivo чувствительность к цитостатическим препаратам, позволяя на ранних этапах выявить резистентных к лечению пациентов или кандидатов для повторного применения комбинированной химиотерапии на основе цисплатина в случае рецидива в будущем [154]; ряд авторов отмечает лучшую переносимость химиотерапии и соблюдение режима лечения на этапе до радикального лечения по сравнению с адъювантной терапией в послеоперационном периоде, в том числе за счет сохранения достаточной СКФ [87, 119, 154, 160]. Важно отметить, что применение НТ не увеличивает риск хирургических осложнений во время РЦЭ: сравнения радикальной цистэктомии без применения и после химиотерпии не

показали значительных различий в хирургической безопасности, в том числе по количеству осложнений и продолжительности госпитализации, независимо от используемого подхода [124; 199].

1.2.1. Роль различных вариантов неоадъювантной химиотерапии

Эффективность НТ изучается на протяжении 35 лет, начиная с первого клинического исследования Scher H. I., посвящённого применению НТ химиотерапии на основе метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина. Данное исследование продемонстрировало полный патоморфологический ответ (англ. pathological complete response, pCR) в 33 % случаев и снижение стадии заболевания < pT_2N_0 у 17 % пациентов [193]. Однако накопленные за этот период данные остаются противоречивыми, поскольку работы различались по количеству больных, дизайну исследований и числу используемых препаратов в схеме (от одного до четырех компонентов схемы). И только в последние годы, когда комбинированная НТ химиотерапи заняла важное место в лечении МИРМП, появилась возможность обобщить результаты и сделать более определённые выводы. Наиболее значимые работы отражены ниже.

Объединённый анализ двух отдельных Скандинавских исследований (комбинация цисплатина с доксорубицином или метотрексатом) продемонстрировал снижение риска смерти на 20 % в пользу группы назначения комбинированной терапии против монорежимов (ОР 0,80; 95 % ДИ: 0,64–0,99) и увеличение продолжительности 5-летней ОВ на 8 % по сравнению с контрольной группой (56 % против 48 % соответственно) [199]. Что касается комбинированной схемы лечения из трех препаратов – цисплатин, метотрексат и винбластин (CMV), то анализ мультицентрового исследования III фазы BA06 30894 установил, что данная схема лечения снижает риск смерти на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ: 0,72–0,99) и сопровождается увеличением показателей 10-летней ОВ с 30 % до 36 % [141]. Дополнительные мета-анализы, оценивающие клинические преимущества НТ, подтвердили среднее увеличение показателей ОВ на 5 % [84, 85, 210].

Международное исследование SWOG-8710 (Grossman H. B., 2003) оценивало эффективность четырёхкомпонентной схемы (метотрексат, доксорубицин, винбластин, цисплатин) по сравнению с РЦЭ без НТ у пациентов с локализованным и местно-распространённым МИРМП (n = 317, $cT_{2-4a}N_0M_0$) [124]. Анализ показал, что медиана общей выживаемости в группе НТ была несколько выше – 77 месяцев против 46 месяцев в группе хирургического лечения, однако разница не была статистически значимой (p = 0,06). В то же время показатели 5-летней ОВ были выше на 14 % (57 % в группе MVAC против 43 % в группе РЦЭ, p <0,001). Однако уровень токсичности, зафиксированный в данном исследовании, заслуживает отдельного внимания: из 150 пациентов, получивших химиотерапию, у каждого третьего больного развивалась тяжёлая гранулоцитопения 4 степени, а у 26 пациентов (17 %) отмечались тошнота или рвота 3 степени. Смертельных исходов, связанных с MVAC, не было, однако высокий уровень токсичности ограничивает широкое назначение НТ химиотерапии (особенно среди пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией), несмотря на её эффективность у большинства пациентов с МИРМП.

В связи с этим были инициированы два исследования II фазы [105, 115], в которых использовался дозо-уплотнённый режим схемы MVAC (dd-MVAC) с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором для оценки эффективности и безопасности НТ химиотерапии у пациентов $cT_{2-4a}N_{0-1}M_0$. Уплотнение режима включало в себя сокращение продолжительности цикла лечения до двух недель вместо трех, удвоенную дозовую интенсивность цисплатина и доксорубицина на фоне назначения гранулоцитарного фактора. Дозы метотрексата и винбластина уменьшались на треть. В исследовании Choueiri T. K. (2014) у 19 из 39 пациентов (49 %) был достигнут pCR в виде снижения стадии заболевания $\leq pT_1N_0$, при этом тяжёлая токсичность (≥ 3 степени) наблюдалась только у 10 % пациентов. Однолетняя БРВ составила 86 % среди пациентов с pCR против 62 % у пациентов без ответа на лечение (ОР 4,1; p = 0,009) [105]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Plimack

E. R. и соавт. (2014), где наблюдалось достижение стадии pT_0 у 38 % пациентов и снижение стадии заболевания до $\leq pT_1N_0$ у 52 % пациентов, при уровне тяжёлой токсичности 18 % [115].

Другой режим, в виде комбинации гемцитабина и цисплатина (GC), продемонстрировал сопоставимые результаты со схемой MVAC по ОВ и БРВ, частоте достижения ответа $\leq pT_1N_0$, но с меньшим уровнем токсичности [110, 124, 142, 222]. В настоящее время схемы GC и dd-MVAC являются наиболее распространёнными режимами для НТ, обеспечивающими низкую заболеваемость, низкую токсичность и хорошие онкологические результаты [154, 192]. В нескольких недавних работах проведены как прямые, так и непрямые сравнения этих режимов.

В исследовании VESPER оценивалась частота pCR и токсичность режимов среди 537 пациентов (рандомизация 1:1) [181]. Частота выявления стадии ypT_0N_0 наблюдалась у 36 % и 42 % пациентов, получавших GC и dd-MVAC соответственно ($p = 0,2$), а снижение стадии до $< ypT_3N_0$ встречалось чаще в группе дозо-уплотнённого режима: 63 % против 77 % ($p = 0,001$). Показатели токсичности ≥ 3 степени были сопоставимы в группах, однако более выраженная токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта ($p = 0,003$) и астении ($p < 0,001$) была отмечена в группе dd-MVAC.

В недавнем корейском метаанализе, проведённом Chung D. Y. (2021), также сравнивалась эффективность этих режимов. Было отмечено, что pCR был выше в группе дозоуплотнённого режима (ОР 1,45; $p = 0,006$), что нашло отражение в показателях отдалённой выживаемости – ОВ была выше в группе dd-MVAC (ОР 2,16; $p = 0,0004$). Однако значимым ограничением анализа был ретроспективный характер большинства исследований, что снижает достоверность выводов [107].

Контраргументы приводятся в другом метаанализе, выполненном Wu T. (2021) [220]. В этом исследовании были проанализированы результаты 18 исследований (4 проспективных и 14 ретроспективных), охватывающих данные 3116 пациентов. Анализ не выявил значительных различий в частоте достижения pCR, частичном ответе и общей выживаемости между пациентами, получавшими

GC или dd-MVAC, что указывает на схожий терапевтический эффект и параллельные долгосрочные результаты выживаемости. Авторы подчеркивают, что выбор схемы неоадъювантной химиотерапии должен основываться на будущих крупномасштабных проспективных исследованиях и долгосрочных наблюдениях, но на данный момент, по их мнению, режимы на основе цисплатина сопоставимы.

В реальной клинической практике, по данным исследования Marcq G. (2019), при анализе эффективности работы одного из крупных клинических центров, где НТ химиотерапию прошли 1113 пациентов с последующей РЦЭ, отмечено значительное преобладание схемы GC: её назначали в 61 % случаев. На долю dd-MVAC пришлось лишь 14 % от общего числа проведённых химиотерапий [160]. И возможно, это связано с нагрузкой на медицинскую сеть, которую создает назначение схемы dd-MVAC.

В 2021 году был проведен экономический анализ влияния данной схемы на систему здравоохранения Соединенных Штатов. Montazeri K. (2021) проанализировали данные медицинского страхования 137 пациентов, получавших лечение в Институте рака Дана-Фарбер в период с 2010 по 2019 гг. [167]. Из них 51 пациент получил неоадъювантную химиотерапию по схеме dd-MVAC, а 86 – по схеме GC. Базовые характеристики пациентов в группах были схожи, за исключением более низкого среднего возраста ($p < 0{,}001$) и большей доли пациентов с ECOG статусом 0 ($p < 0{,}001$) в группе с дозо-уплотненным режимом. Отмечено, что назначение dd-MVAC сопровождалось большим количеством случаев назначения колониестимулирующего фактора ($p < 0{,}001$), установки центральных венозных катетеров ($p = 0{,}017$), кардиологических обследований ($p < 0{,}001$) и дополнительных визитов для инфузионной терапии ($p < 0{,}001$), тогда как режим GC требовал большего числа посещений клиники. Среди пациентов, которые получали НТ по схеме dd-MVAC была высокая частота обращений за неотложной медицинской помощью ($p = 0{,}048$). Несвоевременное начало очередного цикла НТ чаще наблюдалось в группе пациентов GC ($p = 0{,}008$). Фармакоэкономический анализ показал снижение затрат на 41 % (95 % ДИ: 28–

52 %; p<0,001) при использовании схемы лечения GC по сравнению с дозо-уплотненным режимом (7410 $ на одного пациента). Montazeri K. и соавт. (2021) подчеркивает, что преимущество одного режима над другим не является однозначным. В работе необходимо учитывать соматический статуса и возраст пациентов [167].

Снижение скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин) и развитие хронической болезни почек выявляется примерно у 34–55% всех пациентов, что ограничивает назначение стандартной дозы цисплатина 70мг/м^2 [84, 85, 87, 92]. В таких случаях рассматривается использование модифицированных схем, включая раздельное введение (split-dose) препарата в дозе 35–40 мг/м² в два приёма, что позволяет уменьшить токсичность при сохранении терапевтической активности [87]. Экстраполяция данного подхода на неоадъювантную терапию представляется перспективной, однако сравнительная эффективность традиционного, раздельного и высокодозного режимов цисплатина остаётся предметом дальнейших исследований [175].

В российской практике данные о применении НТ химиотерапии при УР остаются крайне ограниченными и фрагментарными, большинство публикаций датируются периодом до 2010-х годов. Вследствие этого реальная клиническая ситуация с назначением и результатами неоадъювантной ХТ в стране практически не отражена в современных исследованиях и не имеет достаточной оценки [20, 29, 58, 68], что затрудняет формирование современной клинической картины и объективной оценки эффективности НТ в отечественной клинической практике.

1.2.2. Неоадъювантная иммунотерапия

В новом отчете, основанном на базе данных популяционного регистра (БД ПРР) Соединенных Штатов Америки, отмечается, что НТ перед радикальным хирургическим вмешательством проводится только у 19 % пациентов [129]. В рамках этих данных растет интерес к исследованиям, направленным на изучение эффективности альтернативных подходов к неоадъювантной терапии, например

по применению иммунотерапии. Активная разработка в 2010-х годах ИКТ для лечения пациентов с метастатическим УР способствовала ускоренному одобрению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов ряда препаратов: моноклональные антитела против негативного иммунорегуляторного рецептора на поверхности клеток человека PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) и его лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) [72, 87, 182, 192]. Ввиду их клинической эффективности при распространенном процессе, ряд препаратов продолжили изучать в неоадъювантном и адъювантном режимах.

Применение ИКТ для неоадъювантной иммунотерапии имеет несколько преимуществ [139]. Во-первых, неповрежденная опухоль может стать источником для антиген-специфического иммунитета Т-клеток с множественной антигенной нагрузкой. Во-вторых, ранняя оценка ответа на терапию у отдельных пациентов посредством патоморфологического анализа удалённой опухоли (достижение pCR) позволяет корректировать последующее назначение адъювантной лекарственной терапии. В-третьих, использование ИКТ в различных режимах предоставляет уникальную возможность для проведения фундаментальных и трансляционных исследований [154, 139, 192].

Одним из наиболее значимых исследований по изучению роли химиотерапии в неоадъювантном режиме была работа PURE-01, в которой оценивалась эффективность пембролизумаба в монорежиме 200 мг внутривенно каждые 3 недели на протяжении 3 циклов [92]. Это исследование продемонстрировало самый высокий уровень полного ответа (42 %) среди пациентов со стадией заболевания $cT_{2\text{-}3b}N_0$ (92 % подходили для назначения цисплатина). У пациентов с клиническим полным ответом (англ. clinical comlete response, cCR) было обнаружено статистически значимое преимущество по бессобытийной выживаемости (БСВ) ($p = 0{,}002$). Многофакторный анализ показал, что высокий уровень экспрессии рецептора PD-L1 ($CPS > 10$) был значительно связан с более продолжительной БСВ. Также установлено, что ответ

на лечение может коррелировать с количеством мутаций в опухоли. Эти данные имеют важное значение для отбора пациентов, для которых неоадъювантная терапия ИКТ может быть наиболее эффективна [72].

В исследовании ABACUS оценивались эффективность и безопасность двух циклов неоадъювантного применения атезолизумаба 1200 мг каждые 3 недели. В отличие от исследования PURE-01, в эту работу включались пациенты, которым не подходила цисплатин-содержащая химиотерапия, либо те, кто отказался от неё. Частота pCR и снижения стадии заболевания до ≤ pT_1N_0 составили 31 % и 39 % соответственно. Лечение вызвало токсичность 3–4 степени у 12 % пациентов, а хирургические осложнения возникли у 31 % пациентов [183].

На ежегодном съезде Американского общества клинической онкологии по направлению онкоурологии в 2024 году был представлен обновлённый анализ исследования с использованием цоДНК в качестве суррогатного маркёра [221]. Двухлетняя БРВ и ОВ для всех пациентов (n = 95) составили 68 % и 77 % соответственно. Анализ уровня цоДНК до, во время лечения и после радикальной цистэктомии был проведён у 40 пациентов. У 63 % (25/40) пациентов был изначально высокий уровень цоДНК и среди них у 40 % (10/25) наблюдалось снижение уровня цоДНК на 50 %, а у 8 % (3/40) после лечения цоДНК полностью исчезла. Среди пациентов, у которых достигнуто полное отсутствие цоДНК, были зафиксированы случаи pCR, и ни у одного из них не было рецидива. Эти результаты подчёркивают значимость использования суррогатных маркёров, таких как цоДНК, в дополнение к патоморфологическому анализу после РЦЭ для прогнозирования ответа на лечение и риска рецидива.

На данный момент опубликовано 22 исследования, посвященных применению неоадъювантной иммунотерапии, которая изучается преимущественно в двух вариантах: в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами [139]. При сравнении эффективности монотерапии или комбинированного подхода были получены противоречивые результаты. Так, применение ИКТ в режиме монотерапии (p = 0,100) и в сочетании с химиотерапией (p = 0,06) не продемонстрировало значимого

увеличения частоты достижения pCR по сравнению с комбинацией двух иммунопрепаратов (p = 0,010). Противоположные результаты наблюдались в отношении снижения патоморфологической стадии до локализованной стадии МИРМП, как при монотерапии ИКТ (p = 0,01), так при комбинации с химиотерапией (p = 0,01). Отдалённые онкологические показатели также оказались обнадеживающими: 1-летняя ОВ составила 91,67 %, и 2-летняя – 86,03 %. Однако статистически значимых различий между подгруппами лечения выявлено не было (p = 0,25). Аналогичные результаты наблюдались и в отношении БРВ, которая составила 85,69 %, 79,67 % и 79,05 % через 1, 2 и 3 года соответственно. Статистически значимой разницы в БРВ между тремя режимами назначения ИКТ также не выявлено (p = 0,22).

Ряд исследователей отмечает потенциальную эффективность новых схем неоадъювантной терапии, обусловленную высоким уровнем мутационной нагрузки и значительной гетерогенностью соматических мутаций в опухолевой ткани [119, 143, 194]. Эти факторы способствуют привлечению иммунных клеток (ИК), таких как CD8+ Т-клетки, к так называемому «шуму опухоли» и их проникновению в опухолевое микроокружение. В исследовании Schubert T. (2020), посвящённом изучению опухолевого микроокружения на 320 образцах опухоли после радикальной цистэктомии, интенсивная инфильтрация ИК была выявлена только у 42 пациентов (13,1 %), умеренная инфильтрация – у 141 пациента (44,1 %), и полное отсутствие инфильтрации – у 137 пациентов (42,8 %). Отсутствие иммунных клеток было связано с более высоким статусом по шкале ECOG (p = 0,042), распространённостью опухолевого процесса ($\geq pT_{3a}$; p < 0,001), поражением лимфатических узлов (pN+; p = 0,022), ПХК (p = 0,006), ЛВИ (p < 0,001) и повышенным уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови (p < 0,001). Трёхлетние показатели БРВ, ОСВ и ОВ были наибольшими среди пациентов с высокой инфильтрацией иммунными клетками (73,9 %, 88,5 %, 76,7 %) и наименьшими у пациентов без инфильтрации (47,6 %, 68,5 %, 56,1 %) (p < 0,001). Таким образом, эффективная блокада PD-1/PD-L1 как на клетках опухоли, так и в её микроокружении может восстановить противоопухолевый

иммунный ответ, что особенно важно для лечения микрометастатического заболевания до РЦЭ [160, 194].

В исследованиях II фазы PURE-01 (пембролизумаб) [92] и ABACUS (атезолизумаб) [183] частота выявления урТ$_0$ составила 29 % и 42 % соответсно, а общая частота снижения стадии <урТ$_2$ – 39 % и 54 % соответственно. Степень ответа в данных исследованиях была связана с экспрессией PD-L1. Так, частота ответа достигала 38 % и 52 % у пациентов с экспрессией PD-(L)1, и резко снижалась при отсутсвии экспрессии до 13 % и 27 %, соответственно [92, 183]. Учитывая наблюдаемые противоречия – отсутствие влияние неоадъювантной иммунотерапии на ОВ, БРВ и возможность выявления стадии урТ$_0$ –подчёркивает важность разработки дополнительных биомаркёров, помимо PD-L1 экспрессии, для более надёжного прогнозирования.

1.2.3. Радикальная цистэктомия при достижении полного клинического ответа опухоли после неоадъювантной терапии

Проведение неоадъювантной терапии (химио- и/или иммунотерапии) перед цистэктомией обусловлено следующими преимуществами: (1) воздействие на микрометастазы до этапа хирургического лечения; (2) невозможность проведения адъювантной терапии или задержка начала лекарственного лечения после хирургических осложнений; (3) развитие клинического, так и патоморфологического регресса опухоли [28, 85, 124, 160, 199, 222]. Однако клинические данные остаются противоречивы в случае достижения полного клинического ответа опухоли по шкале RECIST 1.1 и отказа пациента/врача от радикального этапа лечения [151].

Недавнее исследование показало, что отсутствие остаточной опухоли при повторной ТУР мочевого пузыря после НТ (n = 78/151) не всегда предсказывает последующее достижение стадии рТ$_0$ при радикальном лечении, где полный патологический ответ был зафиксирован лишь у 35,7 % пациентов (n = 56/151). У 63,7 % (n = 101) из этих пациентов была обнаружена остаточная опухоль после радикальной цистэктомии, а у 24,8 % из них (n = 39) выявлена стадия заболевания

≥ pT_3 или поражение ЛУ. При этом не было выявлено значимой разницы в достижении статуса pT_0 между пациентами с или без НТ [151].

В связи с этим сторонники завершения комбинированного лечения цистэктомией, даже при достижении cCR, считают такой подход оправданным с терапевтической точки зрения. Во-первых, РЦЭ с тазовой лимфодиссекцией обеспечивает отличный локорегионарный контроль у пациентов с клинически локализованным или местно-распространённым МИРМП: полное удаление поражённого органа, лимфатических узлов и прилегающих тканей исключает необходимость дальнейшего лечения. Во-вторых, подтверждение полного патологического ответа является лучшим способом предотвратить неопределённость при наблюдении полного клинического ответа, поскольку при pT_0N_0 возможно достижение отличной долгосрочной выживаемости [133, 198]. В-третьих, почти у половины пациентов с МИРМП клиническая стадия не совпадает с патологической после проведения РЦЭ [82, 123, 198]. Таким образом, патоморфологическая оценка посредством РЦЭ оказывает критическое влияние на прогноз этих пациентов.

В исследовании Gray P. J. (2014) были проанализированы данные 16 953 пациентов с МИРМП без отдалённых метастазов [123]. Пациентам была выполнена РЦЭ в период с 1998 по 2009 год, была выявлена клинико-патологическая несогласованность стадии в 47,8 % случаев: у 41,9 % пациентов произошло повышение стадии и у 5,9 % – понижение. Высокий уровень несоответствия между клинической и патологической стадиями, связанный с ограниченной точностью клинического стадирования даже при применении современных методов визуализации, следует учитывать при отборе пациентов для органосохраняющих подходов, особенно в спорных случаях полного клинического ответа на НТ. Частота ложного снижения стадии подчёркивает клиническую дилемму, связанную с невозможностью точно оценить стадию опухоли после НТ без выполнения РЦЭ. В настоящее время проводятся проспективные исследования, изучающие органосохраняющие подходы после НТ

на основе цисплатина, и накапливается опыт реальной клинической практики, результаты которого ещё предстоит оценить [154].

1.3. Структура ранних и отдалённых послеоперационных осложнений при радикальной цистэктомии. Способы профилактики

Матвеев Б. П. и соавт. (2001) подчёркивают, что, независимо от выбранного доступа или типа деривации во время операции, основной целью лечения остаётся улучшение выживаемости пациентов с уротелиальным раком [48]. В последние годы активно развиваются новые направления по снижению частоты осложнений, включая внедрение комплекса мероприятий по ускоренной реабилитации пациента и улучшение отбора пациентов на основании предикторов риска осложнений [5, 40, 41, 53, 56, 100]. Но любая профилактика и лечение осложнений должна базироваться на их классификации – по времени наступления и по типу возникающего осложнения.

По времени возникновения осложнения после РЦЭ выделяют ранние, которые развиваются до заживления лапаротомной раны (в течение 10–14 суток или до выписки пациента из стационара), и поздние, возникающие более чем через месяц после операции [8, 16, 36, 38, 83, 149]. Ранние послеоперационные осложнения встречаются от 38,8–47,1 % до 58 % случаев и часто обусловлены типом деривации мочи [83]. В связи с этим Коган М. И. и соавт. считают, что осложнения, возникающие в послеоперационном периоде и обусловленные методами деривации мочи, следует также рассматривать как осложнения, связанные с РЦЭ [32]. Кроме того, большинство хирургов, работающих в этой области, считают целесообразным разделение осложнений на две дополнительные категории: связанные с реконструированными мочевыми путями и обусловленные общехирургическими факторами [16, 67, 132].

1.3.1. Общая характеристика ранних осложнений

Частота ранних осложнений после РЦЭ, за исключением связанных с методом деривации, колеблется от 10 % до 70 % [8, 16, 36, 38, 83, 149]. Согласно данным Кириченко О. А. (n = 392), ранние послеоперационные осложнения были выявлены у 46,3 % пациентов (177 случаев), при этом летальность составила 4,2 % (16 случаев). Четверть всех осложнений были связаны с техническими трудностями при реконструкции мочевыводящих путей или развитием инфекции на этом фоне. Несостоятельность в зоне уретероилеанастомозов (УИА) возникла у 12 (3,1 %) пациентов, а несостоятельность швов резервуара с последующим развитием мочевого перитонита и/или свища – у 6 (1,6 %) пациентов. В результате осложнений потребовалось 85 повторных вмешательств, равномерно распределённых между релапаротомиями и перкутанным дренированием [31].

Согласно данным Когана М. И. и соавт. (2014), частота ранних и поздних осложнений после радикальной цистэктомии была сопоставимой – 64,3 % и 59,0 % соответственно. Специфические урологические осложнения, такие как гидронефроз, стриктуры УИА и рефлюксы, возникали у 31,2 % пациентов на различных этапах наблюдения [32]. В исследовании Магера В. О. частота ранних осложнений составила 33,9 % (105 из 310), причём 58,1 % из них были напрямую связаны с операцией. Летальность достигала 5,5 % (17 случаев), основными причинами стали сепсис (23,4 %), пневмония (35,3 %), тромбоэмболия (11,8 %), инфаркт миокарда (11,8 %), геморрагический шок (11,8 %) и инсульт (5,9 %), что подчёркивает значимость в первую очередь инфекционных осложнений [47]. Аналогичные данные приводятся в ретроспективной работе Атдуева В. А., где 30-дневные осложнения наблюдались у 53,8 % пациентов. Среди них преобладали осложнения I-II степени (72,3 %), тогда как тяжёлые осложнения составили 27,6 %. Наиболее часто встречались желудочно-кишечные и инфекционные осложнения [5].

По данным рандомизированного исследования RAZOR, внедрение малоинвазивных технологий способствует снижению общей частоты осложнений в сравнении с открытым хирургическим доступом [176]. В отечественных работах

Котова С.В. [42], Носова А.К. [56], Перлина Д.В. [65] внедрение малоинвазивного доступа при РЦЭ способствовало снижению медианы кровопотери и частоты тяжёлых осложнений III-IV степени по Clavien в первые 30 дней после операции. По мнению четырех авторов, полученные данные подтверждают обоснованность дальнейшего внедрения ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ в хирургическом лечении МИРМП [42, 56, 65, 176]. Поэтому изучение частоты и структуры ранних послеоперационных осложнений с учётом роста объёма миниинвазивных операций является перспективным направлением для дальнейших исследований. Однако стоит учитывать ограниченность выборок в этих исследованиях, недостаточное количество долгосрочных наблюдений и отсутствие учёта «кривой обучения» хирургов.

Особый интерес представляет крупнейший систематический обзор Kimura S. (2019), включивший 6 рандомизированных работ (n = 581) и 31 нерандомизированное исследование (n = 48 392), сравнивающих осложнения после открытой и РА-РЦЭ [148]. В работе не выявлено значимых различий по частоте ранних осложнений (до 30 дней) любой степени по Clavien (ОР 0,78; p = 0,22) и осложнений ≥ III степени (ОР 1,50; p = 0,47). Напротив, в нерандомизированных исследованиях РА-РЦЭ была связана с более низкой частотой осложнений любой степени по Clavien (ОР 0,82; p < 0,0001) и осложнений ≥ III степени (ОР 0,74; p = 0,01). Подгрупповой анализ показал более высокую частоту инфекций верхних мочевыводящих путей (ИМВП) при малоинвазивной хирургии (ОР 1,46; p = 0,03), тогда как уровень тромботических событий был выше при открытой операции (ОР 0,42; p = 0,01). Различий по частоте желудочно-кишечных осложнений, в частности по развитию динамической кишечной непроходимости, обнаружено не было [148].

В японском исследовании Kanno T. (2019), где ранние осложнения оценивались в течение 90 дней, желудочно-кишечные осложнения отмечены у 25 % пациентов, что сопоставимо с данными по открытой РЦЭ (11–29 %) [144]. Поэтому большинство авторов настоятельно рекомендуют учитывать и осознавать важность желудочно-кишечных и раневых осложнений, обращать

внимание на их риск как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах. При этом полагаться только на выбор хирургического доступа недостаточно; требуется комплексная профилактика, включая программы ERAS или меры, направленные на предупреждение отдельных осложнений.

1.3.1.1. Ранние гастроинтестинальные осложнения: динамическая и механическая кишечная непроходимость

Желудочно-кишечные осложнения являются одними из наиболее частых после РЦЭ с уродеривацией. У большинства пациентов отмечаются нарушения функции или моторики, однако у 17–30 % развиваются более серьёзные осложнения, требующие срочных хирургических вмешательств [185, 196]. Ожидаемые изменения, такие как лёгкая тошнота, снижение аппетита и потеря веса, к осложнениям не относят. Стойкая тошнота, рвота, илеус (англоязычный термин, включающий в себя функциональное нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта) и состояния, требующие установки назогастрального зонда, дополнительного питания или медикаментозной терапии, классифицируются как осложнения I-II степени по Clavien [8]. К серьёзным осложнениям относятся полная кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация кишечника и развитие свищей [16, 112, 146, 185, 196]. Факторы, способствующие развитию этих осложнений, включают общую анестезию, манипуляции с кишечником, его изоляцию для использования в качестве компонента деривации [40, 55, 112].

Послеоперационный илеус (ПИ) составляет от 1,6 % до 23,5 % всех случаев ранних послеоперационных осложнений [118]. ПИ является основной причиной увеличения продолжительности госпитализации после радикальной цистэктомии (и связанных с этим дополнительных финансовых затрат) [112, 118]. При этом современным способом профилактики ПИ считается применение протокола ERAS [112, 118].

Протоколы ускоренного восстановления после операций изначально были внедрены в колоректальной хирургии, где они способствовали снижению частоты желудочно-кишечных осложнений и сокращению времени пребывания в стационаре. В онкоурологии аналогичный протокол был одобрен только в 2013 году [100, 118, 153]. За последние 10 лет многие клиники адаптировали модифицированные версии протокола ERAS, включающие дооперационные, интраоперационные и послеоперационные принципы ведения пациентов. Согласно литературному обзору Djaladat H., применение ERAS, включая отказ от рутинной подготовки кишечника, ограничение использования опиоидных анальгетиков и назначение стимулирующих препаратов (например, алвимопан), позволило снизить частоту ПИ до 8,4–14,4 % и способствовало более быстрому восстановлению пациентов после операции (ОР 1,8; $p < 0,001$) [112].

Тем не менее существуют ограничения, связанные с качеством внедрения протокола ERAS [153]. В обновлённой версии протокола от 2022 года сообщается, что до 32 % клиник, изначально внедривших протокол ERAS, не используют три и более его принципа. Кроме того, около 25 % клиник не прошли повторный аудит. Эти обстоятельства негативно сказываются на мультидисциплинарной эффективности протокола ERAS, так как известно, что изолированное соблюдение каждого из 11 принципов не оказывает значимого влияния на показатели осложнений и смертности в 30–90-дневный период после операций [153].

Российское многоцентровое исследование ERAS при РЦЭ ($n = 134$) показало сопоставимые результаты по осложнениям, летальности и длительности госпитализации между клиниками, несмотря на вариативность применения отдельных пунктов протокола. Ключевыми факторами риска осложнений в 90-дневный период стали отсутствие стандартизированной антибиотикопрофилактики, наличие заболеваний сердца и возраст старше 75 лет [40, 41]. Указанные выше факты в сочетании с высоким риском инфекционных осложнений после РЦЭ подчеркивают необходимость проспективного исследования эффективности режимов антибиотикопрофилактики.

Механическая кишечная непроходимость является вторым по распространённости тяжёлым гастроинтестинальным осложнением при РЦЭ; её частота составляет 0,7–11,0 % [200]. Основными причинами считают спаечный процесс, технические ошибки (например, при формировании межкишечного анастомоза), а также нарушения анатомических взаимоотношений органов, включая перекрут брыжейки или формирование широких «окон». Дополнительным фактором риска выступает сама уродеривация [8]. Так, при гетеротопической уродеривации, когда для отведения мочи используется подвздошный сегмент кишечника, создаются дополнительные риски образования пространств и «окон» в правом боковом канале, тогда как метод ортотопической уродеривации требует более сложной реконструкции и увеличенного объёма манипуляций с кишечником.

Перспективным способом профилактики образования «окон» в брыжейке является «техника подвешивания кишки», разработанная в Республике Корея для ортотопической илеоцистопластики. Она заключается в фиксации брыжейки приводящей петли к брюшине правого бокового канала 2–3 швами, что препятствует миграции петли и её ущемлению. В ретроспективном исследовании методика показала значимое снижение частоты осложнений (ОР 0,11; p = 0,034) [202]. В отечественной литературе, включая Реестр интеллектуальных разработок, аналогичных методик не представлено, что создает предпосылки для развития данного направления профилактики различных вариантов механической кишечной непроходимости.

1.3.1.2. Инфекционные осложнения

После РЦЭ инфекции мочевых путей (ИМВП) встречаются до 67 %, а инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) – в 0,6–46 % случаев; перитонит или сепсис развиваются в 0,3–8,7 % [5, 16, 36, 46, 47, 83]. Поэтому профилактика инфекций остаётся ключевым направлением хирургии, несмотря на современные методы асептики и широкий выбор антибактериальных препаратов.

Согласно современным рекомендациям, антибактериальная профилактика (АП) проводится перед операцией и во время неё в виде парентерального введения препарата в монорежиме [4, 34, 87].

В соответствии с классификацией Altemeier W. A. (1972) радикальная цистэктомия относится к условно-чистым операциям (≥ 2 баллов), что требует стандартной АП [7]. Однако в реальной клинической практике нередко наблюдается, что режим АП продлевается, переходя в лечебный режим на срок более 24 часов [147, 150, 174, 217]. В метаанализе Antonelli L. (2023), включившем 20 исследований (55 306 пациентов), только в одном АП ограничивалась 24 часами; в остальных наблюдалось её продление. При этом в 9 работах показано, что дополнительная антибактериальная терапия при удалении мочеточниковых стентов снижала риск септицемии с 9 % до 2 %, что отражает существующую гетерогенность в подходах к выбору режима АП [89]. Отсутствие убедительных доказательств в пользу продлённого применения антибиотиков, быстро меняющиеся подходы к периоперационной профилактике и необходимость стандартизации тактики при сложных вмешательствах подчёркивают актуальность клинических исследований по АП при различных вариантах цистэктомии с уродеривацией, в том числе при малоинвазивной.

Инфекции области хирургического вмешательства составляют пятую часть всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [195], при этом частота ИОХВ варьирует от 2,9 до 45 %, по данным различных исследований [121, 174, 191, 195]. Они осложняют реабилитацию, ухудшают самочувствие пациента, замедляют заживление ран и отсрочивают начало адъювантной химиотерапии, что особенно критично при агрессивных опухолях мочевых путей [121]. ИОХВ также увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, приводят к повторным госпитализациям и повышают расходы на лечение [121]. Для профилактики ИОХВ применяют механическую и антимикробную подготовку кишечника, модификацию АП и предоперационную подготовку кожи [121, 150]. Эти меры включены в протокол ERAS и наиболее эффективны при реализации всех его принципов в комплексе.

Современным стандартом лечения инфекций области хирургического вмешательства является устранение очага инфекции с выполнением хирургической обработки, санации и выбором метода ведения раны. В зависимости от тяжести процесса это может включать антибактериальную терапию, дренирование резиновым выпускником или, при глубоких ИОХВ, установку полипропиленовых дренажей в брюшную полость или малый таз, а также ведение живота «открытым» с этапной санацией [1, 7, 12, 44].

Перспективным направлением является терапия повязками с отрицательным раневым давлением (англ. Negative Pressure Wound Treatment, NPWT) [69, 120]. Метод показал эффективность при поверхностных и глубоких инфекциях, включая перитонит и инфицированные лимфокисты малого таза [128]. Его действие основано на удалении экссудата, снижении бактериальной контаминации, предотвращении повторного инфицирования и профилактике компартмент-синдрома. Дополнительно NPWT предотвращает демедиализацию прямых мышц живота, способствует фасциальному закрытию и снижает риск развития вентральных грыж [69].

Систематический анализ J. Gao и соавт. показал более высокую скорость заживления ран при NPWT по сравнению со стандартными методами ($p < 0,001$) [120]. Однако, несмотря на эффективность, профиль безопасности NPWT в онкохирургии остаётся недостаточно изученным, и отсутствуют практические рекомендации по его применению при глубокой раневой инфекции после радикальной цистэктомии.

1.3.1.3. Систематический обзор и метаанализ данных по влиянию антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений

Систематический обзор данных был проведен в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов [166]. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров: PROSPERO ID-CRD42023480525 [6]. Систематический

поиск научных публикаций за период с ноября 2013 года по ноябрь 2023 года был проведен двумя независимыми исследователями с использованием баз данных PubMed и Cochrane Library. Для поиска применялись термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms), а запросы формировались по ключевым словам: «radical cystectomy», «infection complications», «antibiotic prophylaxis». Структура запросов строилась с использованием системы PICO, а критерии включения и исключения подробно описаны в таблице 5.

На этапе отбора публикаций их заголовки и аннотации проходили независимую проверку авторами. Включались рандомизированные контролируемые испытания, а также проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых пациенты при РЦЭ получали АП в стандартном 24-часовом или альтернативных режимах. После удаления дубликатов окончательное решение принималось на основании анализа полных текстов статей. Все разногласия решались консенсусом. Дизайн работы представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 — Отбор исследований для анализа влияния антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений в течение 30 дней после радикальной цистэктомии

Таблица 5 — Критерии включения и исключения для исследований систематического обзора

Компонент исследования	Критерии включения	Критерии исключения
Популяция	• РЦЭ[1] выполнена по поводу МНИРМП[2] высокого риска или МИРМП[3]. • Возраст больных >18 лет. • Варианты уродеривации: гетеротопическая (Bricker, Mainz-I) или ортотопическая (J-pouch)	• Метастатический процесс. • РЦЭ выполнена поводу неонкологического заболевания. • Исследования на животных или лабораторные эксперименты
Вмешательство и сравнение	• Варианты АП[4] и (по типу препарата, по продолжительности, по сравнению стандартов). • Немедикаментозная профилактика (подготовка кишечника, применение ERAS методики, использование девайсов для защиты кожи при РЦЭ)	Любые другие варианты профилактики ИОХВ, отличные от критериев включения статьи
Исходы	• Частота развития поверхностных и/или глубоких ИОХВ[5]. • Частота повторной госпитализации после РЦЭ. • Уровень летальности после РЦЭ при ИОХВ. • Частота развития Cl. Deficilie ассоциированной инфекции	Результат не упомянут или не отличается от заявленного в критериях
Тип публикаций	Публикации на английском языке в рецензируемых изданиях	• Абстракты, редакционные письма или рецензии. • Публикации на других языках, за искл. английского
Тип дизайна исследования	• Рандомизированные контролированные исследования. • Когортные про- и ретроспективные работы. • Наблюдательные исследования	• Обзорные статьи, метаанализ. • Наблюдение серии случаев. • Клинические случаи
Примечание – 1. РЦЭ – Радикальная цистэктомия; 2. МНИРМП – Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря; 3. МИРМП – Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; 4. АП – антибиотикопрофилактика; 5.ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства.		

В результате систематического поиска в базах PubMed и Cochrane Library выявлено 136 публикаций, соответствующих ключевым словам. На основании критериев PICO исключены 106 работ (см. таблица 5), дополнительно из анализа удалены 6 метаанализов и 3 статьи, опубликованные не на английском языке.

В окончательный статистический анализ включены 7 полнотекстовых исследований, охватывающих данные о 90 935 пациентах, опубликованные с ноября 2013 по ноябрь 2023 года. Блок-схема отбора представлена на рисунке 1. Результаты этих исследований были проанализированы по трём направлениям: продолжительность антибиотикопрофилактики (24 ч против> 24 ч), выбор антибактериального препарата (цефалоспорины II поколения против других препаратов) и применение протокола ERAS.

Анализ данных двух исследований, проведенных Krasnow R.E. и соавт. (2017) и Numao N. и соавт. (2020), позволил сравнить частоту инфекционных осложнений при стандартной (24 ч) и продлённой (> 24 ч) антибиотикопрофилактике [150, 174]. В исследовании Krasnow R.E. и соавт. у 71 % пациентов длительность АП не превышала 24 часа; общая частота инфекционных осложнений составила 26 %. Продление режима не снижало риск ИОХВ, ИМВП или сепсиса ($p = 0,400$). В работе Numao N. и соавт. группы были сбалансированы по численности, и различий также не выявлено: 44,8 % осложнений в группе стандартной АП против 43,1 % в группе с пролонгированным введением антибиотиков ($p = 0,85$). При объединённом анализе статистически значимых различий не получено (ОШ = 1,11; 95 % ДИ: 0,92–1,33; $p = 0,27$; $I^2 = 0$ %). Таким образом, продлённая АП не показала преимуществ по сравнению со стандартной схемой (см. рис. 2).

Влияние продолжительности антибиотикопрофилактики на частоту инфекций области хирургического вмешательства оценивалось методом мета-анализа трёх исследований: Krasnow R.E. и соавт. (2017), Kim C. J. и соавт. (2018) и Numao N. и соавт. (2020) [147, 150, 174]. Итоговые результаты представлены на рисунке 3. Суммарный анализ не выявил статистически значимых различий

между группами с продленной и стандартной (24 часа) АП (ОШ = 1,0 [95 % ДИ: 0,87–1,15], p = 0,966, I^2 = 69,7 %).

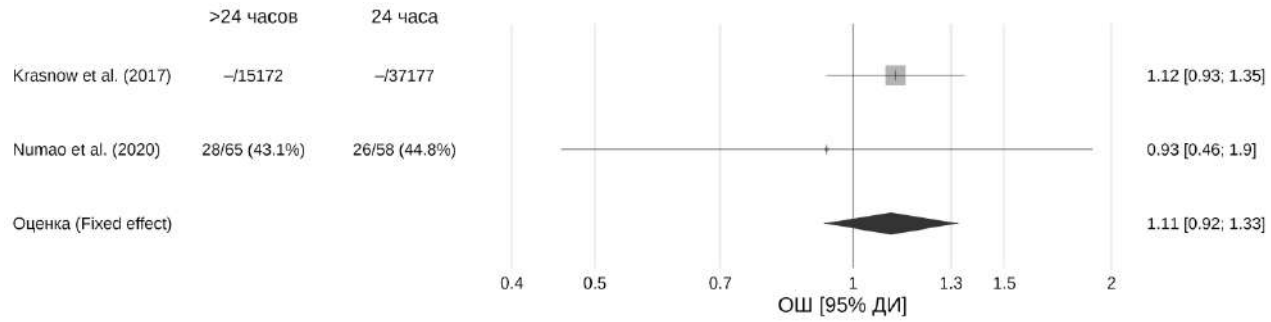


Рисунок 2 — Общая частота осложнений в зависимости от продолжительности антибиотикопрофилактики (> или < 24 часов)

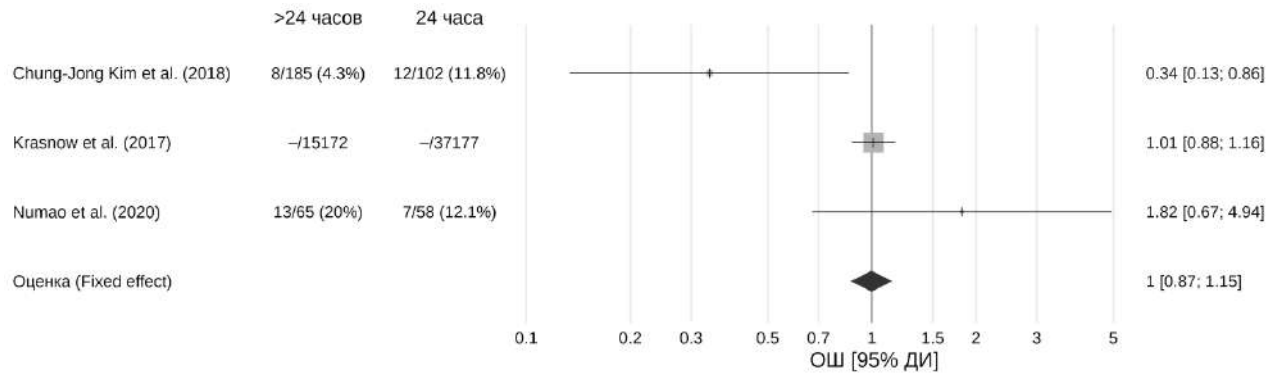


Рисунок 3 —Частота развития раневой инфекции в зависимости от продолжительности антибиотикопрофилактики (> или < 24 часов)

Отдельный анализ показал, что в исследовании Krasnow R.E. и соавт. (2017) частота ИОХВ составила 10 %, различий между режимами АП не зафиксировано (ОШ = 1,01; 95 % ДИ: 0,88–1,16). Numao N. и соавт. (2020) также не выявили различий (p = 0,20). В противоположность этим данным, исследование Kim C. J. и соавт. (2018) продемонстрировало 66 % снижение риска ИОХВ при

пролонгированной АП в подгруппе пациентов с ортотопическим мочевым резервуаром. Однако совокупные результаты метаанализа не подтвердили наличие преимуществ продлённой профилактики, что, вероятно, обусловлено гетерогенностью дизайнов и различиями в популяциях пациентов.

Влияние продолжительности антибиотикопрофилактики на частоту инфекций верхних мочевыводящих путей (ИМВП) оценивалось по данным четырёх исследований: Krasnow R.E. и соавт. (2017), Werntz R. P. и соавт. (2017), Kim C. J. и соавт. (2018) и Numao N. и соавт. (2020) [147; 150; 174; 217]. Итоговый метаанализ не выявил статистически значимых различий между стандартным (24 ч) и продлённым режимами (ОШ = 0,96; 95 % ДИ: 0,84–1,10; p = 0,59; I^2 = 50,4 %) (рис. 4).

Наиболее выраженный эффект продлённой АП продемонстрирован в проспективном исследовании Werntz R. P. и соавт. (2017): независимо от варианта уродеривации, риск ИМВП снизился на 60% (12,0% против 36,0%; p=0,004), а риск уросепсиса — на 86% (2,0% против 17,0%; p=0,02). В остальных исследованиях значимых различий не отмечено. Таким образом, в целом продлённая АП не показала преимуществ, однако отдельные данные указывают на её возможную эффективность у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

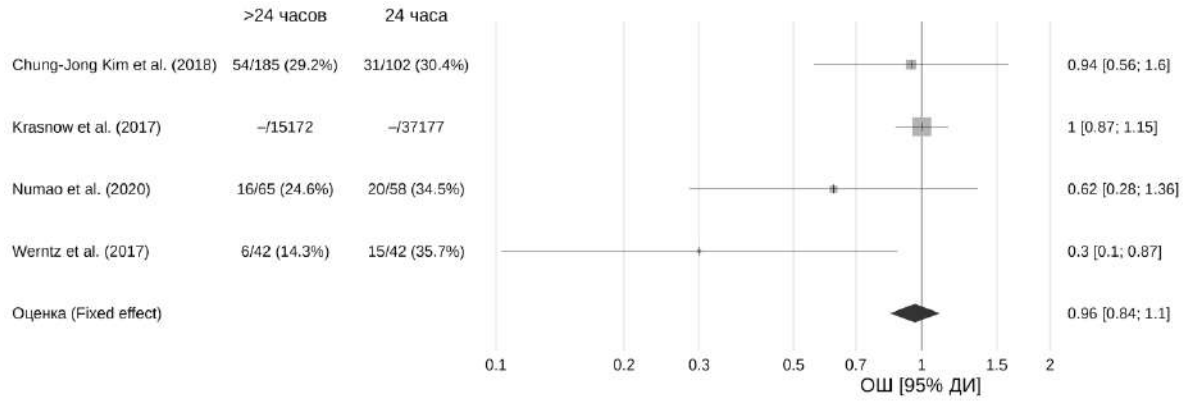


Рисунок 4 —Частота развития инфекций мочевыводящих путей в зависимости от продолжительности антибиотикопрофилактики

Эффективность различных схем АП после РЦЭ оценивалась по данным двух ретроспективных исследований: Pariser J. J. и соавт. (2016) и Ross J. P. и соавт. (2021) [177, 191]. Сводные результаты, представленные в таблице 6, показали, что применение цефалоспоринов I-II поколения увеличивает риск инфекционных осложнений на 54 % по сравнению с другими режимами АП, включая комбинированные схемы (ОШ = 1,54; 95 % ДИ: 1,05–2,27; p = 0,028; I^2 = 0 %).

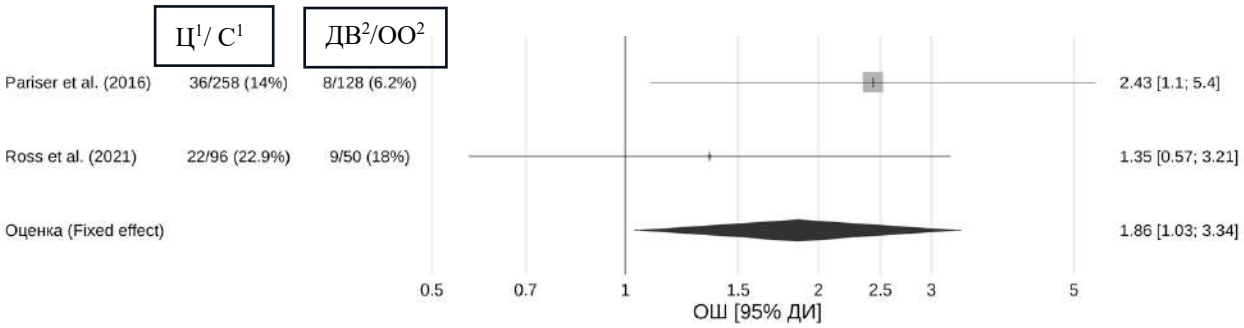
Таблица 6 —Частота развития осложнений в зависимости от варианта антибактериального препарата

Публикация/	Цефалоспорины I-II поколения	Другие варианты	ОШ [95% ДИ]	z	p
Pariser J. J. и соавт. (2016)	106/258 (41.1%)	39/128 (30.5%)	1.59 [1.01; 2.5]	–	–
Ross J. P. и соавт. (2021)	34/96 (35.4%)	14/50 (28%)	1.41 [0.67; 2.97]	–	–
Метааналитическая оценка /Fixed effect I^2=0.0% Q(1)=0.07, p=0.786	–	–	1.54 [1.05; 2.27]	2.2	0.28

В исследовании Pariser J. J. и соавт. (2016) переход на комбинированную терапию снизил частоту осложнений с 41,1 % до 30,5 % (p = 0,043), чему способствовал и микробиологический контроль. В исследовании Ross J. P. и соавт. (2021) различий между схемами не выявлено (p = 0,75), однако наименьшая частота осложнений отмечена в группе комбинированной терапии (28,0 %). Таким образом, результаты исследований показывают, что замена цефалоспоринов I-II поколения на комбинированные схемы расширенного спектра позволяет снизить риск инфекционных осложнений в течение 30 дней после РЦЭ. Дополнительное использование микробиологического анализа для индивидуального подбора антибиотиков может повысить эффективность профилактики.

При анализе вариантов АП в зависимости от варианта антибактериального препарата установлено, что использование цефалоспоринов I–II поколения ассоциировано связано с повышением частоты ИОХВ на 86% (p=0,038; I^2=0%), но не влияло на риск ИМВП (p=0,314; I^2=0%) (рис. 5). Поэтому при планировании использования цефалоспоринов I–II поколения в качестве варианта АП важно учитывать риск развития инфекций области хирургического вмешательства.

В ретроспективных работах Altobelli E. и соавт. (2017) [88] и Numao N. и соавт. (2020) [174] изучалось влияние протокола раннего послеоперационного восстановление на снижения риска инфекционных осложнений. Суммарный анализ показал, что частота осложнений была значительно выше в группе стандартного ведения без применения ERAS (ОШ 3,02; 95% ДИ: 2,07–4,39; p<0,001; I^2=93,1%), что подтверждает высокую эффективность протокола (рис. 6).



Ц[1]– цефалоспорины I- II поколения, ДВ[2]–другие варианты
Рисунок 5 — Риск развития раневой инфекции в зависимости от варианта антибактериального перпарата

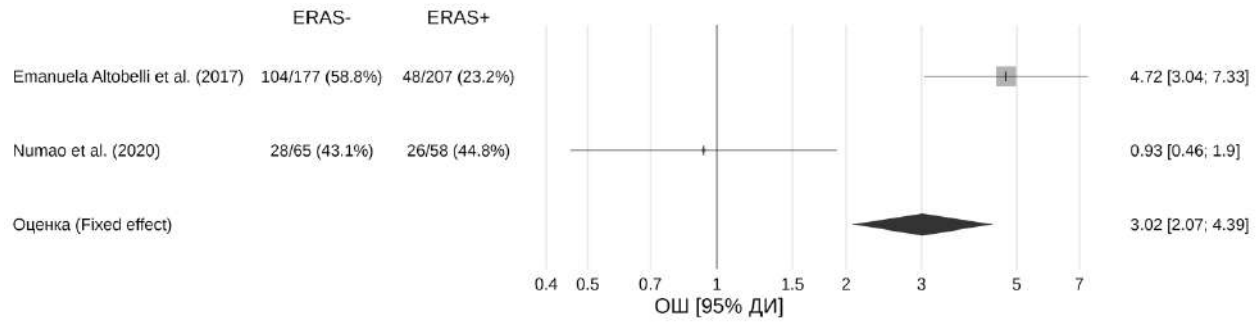


Рисунок 6 — Риск развития любого осложнения при использовании протокола раннего послеоперационного посстановления ERAS

В исследовании Altobelli E. и соавт. (2017) отмечена более высокая частота повторных госпитализаций в группе применения ERAS, ассоциированная с ИМВП ($p = 0,037$) [88]. Данный факт подчеркивает, что несмотря на то, что протокол ERAS снижает общий риск инфекций, он может сопровождаться специфическими рисками для отдельных групп пациентов. В исследовании Numao N. и соавт. (2020) протокол ERAS значительно чаще применялся в группе пациентов, получавших стандартную 24-часовую антибиотикопрофилактику (17 % против 78 %, $p < 0,001$). Однако мультивариантный анализ не выявил статистически значимого влияния протокола ERAS на общую частоту инфекционных осложнений ($p = 0,845$) [88, 174]. Можно сделать вывод, что внедрение ERAS ассоциировано с общим снижением риска инфекционных осложнений после РЦЭ, однако более высокая частота повторных госпитализаций, связанных с инфекциями ВМВП, требует дальнейшего изучения и возможной модификации протокола.

Анализ исследований Krasnow R.E. и соавт. [150] и Numao N. и соавт. [174] продемонстрировал разнообразие длительности и выбора препаратов для АП, что противоречит рекомендациям ведущих урологических ассоциаций. Согласно проведенному метаанализу, только 14,9 % пациентов получали АП по клиническим стандартам, а использование комбинированных схем широкого спектра действия демонстрировало более высокую эффективность, снижая риск инфекций на 24–34 % [6].

1.3.2. Отдалённые осложнения. Стриктура уретероилеоанастомоза

Частота поздних послеоперационных осложнений (связанных и не связанных с деривацией мочи) несколько ниже по сравнению с ранними осложнениями и варьируется от 9,1 % (Васильев О. Н. [8]), 12–23,4 % (Даренков С. П. [16]) до 37,1 % (Комяков Б. К. [35]). Среди поздних осложнений в основном преобладают осложнения, связанные с уродеривацией, в частности стриктуры уретеро-илеоанастомозов: их частота составляет от 1,8 % (Семенякин И. В. [77]) до 6, 5% (Васильев О. Н. [8]). По данным Комякова Б. К. и соавт. (2023), более высокая частота стриктур УИА наблюдалась при формировании уретерокутанеостомии (7,16 %, 28/391) и уретросигмоанастомоза (7,71 %, 30/391) [35]. Поздние не связанные с деривацией осложнения развились у единичных пациентов – 2,8 % ($p < 0,05$) [8].

Стриктура УИА обычно возникает в течение нескольких месяцев после радикальной цистэктомии, чаще с левой стороны, и обычно проявляется болями в пояснице, рецидивирующей инфекцией верхних мочевыводящих путей и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [16, 35, 197]. В то же время в одной трети случаев стриктура может протекать и бессимптомно [197]. В исследовании Richards K. A. и соавт. (2015) проанализированы 463 случая РЦЭ: общая частота стриктуры УИА справа составила 5,9 %, а слева – 10,0 %. Многофакторный анализ, скорректированный по возрасту, полу, технике анастомоза (непрерывный или прерывистый шов) и длине резецированного участка мочеточника, показал, что эти факторы не оказывали значимого влияния на риск развития стриктуры. Однако наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде степени Clavien ≥ III (ОР 2,11; $p = 0,003$) и мочевой затёк в области анастомоза (ОР 1,08–10,46, $p < 0,05$) были значимыми предикторами формирования стриктуры в позднем периоде [188].

Среди активных факторов риска развития стриктуры УИА выделяют избыточную диссекцию и мобилизацию мочеточника при радикальной цистэктомии, что приводит к ишемическим изменениям, воспалению, фиброзу и образованию рубцов. Особый интерес представляет изучение кровоснабжения

мочеточников. Непосредственное участие в формировании УИА принимает дистальная треть мочеточника, которая обычно пересекается на уровне общих подвздошных артерий. Именно эта часть мочеточника имеет наиболее скудный вариант кровоснабжения (см. рис.7). В ходе экспериментов 1971–1981 гг. было показано, что мочеточниковые артерии имеют недостаточное количество анастомозов между собой, поэтому повреждение артерий неизбежно сопровождается выраженной ишемией тканей мочеточника и может привести к некрозу [76]. Согласно мнению E. Varvericos (1952), мочеточник не имеет постоянных источников кровоснабжения, за исключением маточной артерии у женщин [212]. Поэтому выполнение хирургических манипуляций с мочеточником зачастую сопровождается ятрогенными повреждениями [76, 86].

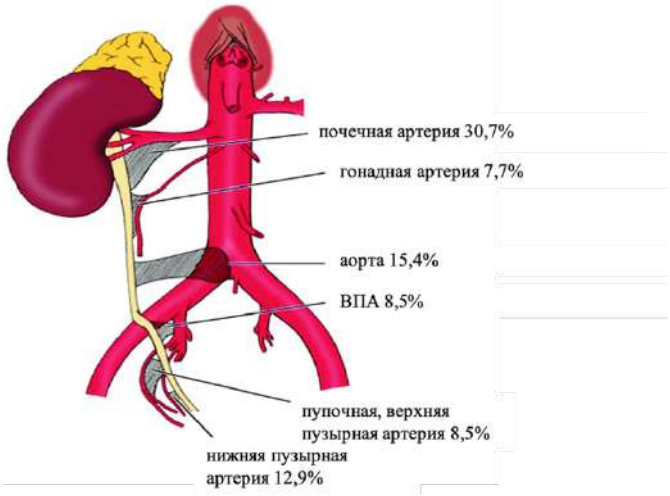


Рисунок 7 — Особенности артериального кровоснабжения различных отделов мочеточника

Обеспечение адекватного кровоснабжения тканей в зоне анастомоза – важнейший аспект при оперативных вмешательствах на мочеточнике. Традиционные методы визуальной оценки васкуляризации дистального отдела мочеточника часто субъективны и ограничены, что снижает точность диагностики ишемии. Одним из перспективных подходов, повышающих точность интраоперационной оценки кровоснабжения, является использование индоцианина зелёного (англ. indocyanine green, ICG) с флуоресценцией в

инфракрасном диапазоне. Введение ICG позволяет хирургу четко визуализировать жизнеспособность тканей, что способствует более точному иссечению ишемических сегментов и формированию уретеро-илеоанастомоза [62, 86, 211].

В 2019 году Ahmadi N. и коллеги провели первое проспективное исследование: изучалось влияние применения ICG на частоту развития стриктур УИА. В исследование вошли 179 пациентов, из которых 47 проходили процедуру с применением индоцианина зелёного, введённого перед этапом диссекции мочеточника и формирования анастомоза. В этой группе наблюдалось удлинение резецированного участка мочеточника, и большее количество пациентов потребовало резекции длинного сегмента мочеточника (более 5 см). За пациентами наблюдали на протяжении 14 месяцев в группе без применения ICG и 12 месяцев в группе с использованием ICG. В группе с применением ICG не было зарегистрировано случаев развития стриктур УИА, тогда как в группе без ICG частота стриктур составила 10,6 % на пациента и 6,6 % на анастомоз, что статистически значимо ($p = 0,020$ и $p = 0,013$ соответственно). Данные результаты подтвердили гипотезу о том, что введение индоцианина зелёного перед формированием анастомоза может снижать риск ишемических стриктур уретера, однако для подтверждения этих выводов необходимы дополнительные крупные исследования с более длительным периодом наблюдения [86].

В России исследование эффективности применения индоцианина зелёного при РА-РЦЭ активно проводится командой Башкирского государственного медицинского университета под руководством В. Н. Павлова [62]. В рамках первой серии наблюдений были проанализированы результаты применения ICG у 22 пациентов (медиана наблюдения 14 месяцев). Внедрение методики не привело к значимому увеличению длительности операции, объёма кровопотери, продолжительности госпитализации, а также не наблюдалось существенных различий в частоте 30- и 90-дневных осложнений ($p = 0,477$ и $p = 0,089$ соответственно). Вместе с тем в группе, где использовался ICG, наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития стриктур УИА по сравнению

с группой без его применения – 0 % против 10,3 % (p = 0,020). Авторы подчеркивают, что данная методика соответствует современным тенденциям онкохирургической помощи, направленным на повышение эффективности лечения и улучшение безопасности пациента. При этом в литературе пока отсутствуют накопленные данные по использованию данной методики при лапароскопических вмешательствах, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

1.4. Заключение раздела

Радикальная цистэктомия остаётся «золотым стандартом» лечения локализованного мышечно-инвазивного и немышечно-инвазивного РМП высокого риска рецидива после неудачи БЦЖ-терапии. Данная операция позволяет уточнить патологическую стадию, оценить ответ на неоадъювантную терапию и определить показания к адъювантному лечению.

В последние годы активно внедряются ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ, обеспечивающие сопоставимые с открытой хирургией онкологические результаты при меньшей травматичности. Однако эффективность малоинвазивных методик ограничена недостаточной кривой обучения: лишь 5 % зарубежных клиник выполняют рекомендованный объём операций (> 20–50 РЦЭ в год). В России исследования, касающиеся внедрения малоинвазивной РЦЭ, носят фрагментарный характер и представлены единичными публикациями из крупных онкологических центров. Объём тазовой ЛАЭ в рамках хирургического лечения также остаётся предметом дискуссий, равно как и оптимальные границы ЛАЭ остаются неясными [16, 40].

Стратификация МИРМП по молекулярным подтипам РМП является многообещающим направлением, поскольку выявленный подтип может служить предиктором эффективности ответа на неоадъювантную химио- и/или иммунотерапию или стать дополнительным критерием для проведения неотложной цистэктомии (сегодня таким критериям является только редкий гистологический вариант РМП) [218, 219]. Использование ИГХ-анализа вместо

панели NGS может стать более доступной альтернативой при определении подтипа, однако проблемы диагностики опухолей промежуточного фенотипа остаются нерешёнными.

Радикальная цистэктомия с различными методами уродеривации остаётся сложным, длительным и объёмным вмешательством, сопряжённым с высоким риском осложнений в различные сроки. Согласно данным разных исследований, более 60 % пациентов, перенёсших открытую РЦЭ, сталкиваются как минимум с одним периоперационным осложнением, и примерно у 20 % возникают осложнения ≥ 3 степени тяжести в течение 90 дней после операции [8, 31, 33, 38, 46, 47, 53, 63, 176]. Однако, большинство доступных данных получено из опыта отдельных высокоспециализированных центров или разрозненных ретроспективных исследований [144]. В отношении гастроинтестинальных осложнений перспективным направлением является разработка хирургической техники, снижающей риск ущемления кишечных петель и риск развития кишечной непроходимости.

Внедрение стандартизированных подходов к АП и протокола ERAS может стать ключом к улучшению результатов лечения и снижению риска инфекционных осложнений. Проспективное исследование в этой области позволит оптимизировать клинические рекомендации и повысить качество медицинской помощи пациентам с раком мочевого пузыря. Поэтому проведение первого российского рандомизированного исследования, направленного на оценку влияния протокола ERAS и различных схем АП при РЦЭ, станет важным этапом в разработке национальных клинических рекомендаций. Ожидается, что мультицентровое исследование, включающее использование биомаркёров системного воспалительного ответа, предоставит уникальные данные о снижении частоты инфекционных осложнений и повторных госпитализаций.

На основании вышеизложенного, приоритетными направлениями при РМП остаёются оптимизация подходов к НТ в зависимости от СКФ, обсуждение выбора терапии с учетом экспрессии ИГХ маркеров, разработка профилактических мер в отношении типовых вариантов осложнений.

2. ГЛАВА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

2.1. Динамика заболеваемости и смертности по раку мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе

Для характеристики состояния онкологической помощи при РМП проанализированы показатели распространённости заболевания, качества учёта и погодичной летальности за период 2010–2023 гг. [22–26, 79, 97]. Углублённый анализ эпидемиологических параметров, включая изучение структуры погодичной летальности, осуществлялся с использованием базы данных ПРР Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ). Сопоставление показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями мочевого пузыря (С67) в различных возрастных когортах, а также анализ их изменений во времени (2000–2023 гг.) проводились методом прямой стандартизации [97]. Всего изучено 31 126 клинических наблюдений (С67), прямое сопоставление полученных результатов с международными данными представлено в приложении А.

Заболеваемость. В России РМП занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости среди всех видов рака и второе место после рака предстательной железы среди онкоурологической патологии [27]. За 10-летний период наблюдения (2012–2021 гг.) наблюдается увеличение грубого показателя заболеваемости РМП с 9,93 до 10,70 случая на 100 000 населения, однако после 2019 года зафиксировано небольшое снижение этого показателя [70]. В 2010 году стандартизированный показатель (СП) находились примерно на одном уровне в России – 12,17 на 100 тыс., в СЗФО – 12,27 на 100 тыс., и в Санкт-Петербурге – 12,46 на 100 тыс. К 2015 году во всех когортах отмечается рост СП, наиболее выраженный в Санкт-Петербурге, где показатель достиг максимума за весь

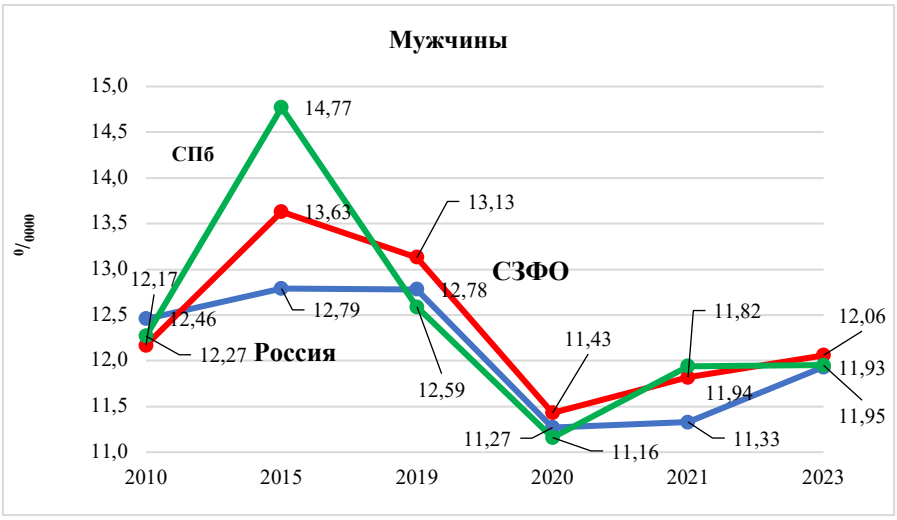
период наблюдения – 14,77 на 100 тыс. Для СЗФО этот показатель составил 13,63 на 100 тыс., а для России – 12,79 на 100 тыс.

В ходе анализа за период 2010–2023 гг. установлены разнонаправленные тенденции изменения абсолютного числа новых случаев РМП и стандартизированного показателя как на федеральном, так и на региональном уровнях (см. рис. 8). В Российской Федерации абсолютное число впервые выявленных случаев увеличилось с 10731 в 2010 г. до 13 441 в 2023 г., что соответствует приросту +25,25%. При этом стандартизированный показатель за аналогичный период снизился с 12,46 до 11,93 на 100 тыс. мужского населения (–4,25%). Максимальное значение стандартизированного показателя зарегистрировано в 2015 г. (12,79), минимальное — в 2020 г. (11,27). Средний уровень за период составил 12,09 на 100 тыс., коэффициент вариации — около 5%, что свидетельствует о низкой степени межгодовой изменчивости.

В СЗФО абсолютное число случаев возросло с 1005 в 2010 г. до 1294 в 2023 г. (прирост +28,76%). Стандартизированный показатель в 2010 г. составил 12,17 на 100 тыс., в 2015 г. достиг 13,63 (максимум за период), после чего снизился до 11,43 в 2020 г. и частично восстановился до 12,06 в 2023 г. Суммарное изменение стандартизированного показателя за 2010–2023 гг. составило –0,90%. Среднее значение за период — 12,37 на 100 тыс., коэффициент вариации — около 7%. Рост абсолютного числа случаев при практически неизменном стандартизированном показателе указывает на влияние демографических факторов.

В Санкт-Петербурге отмечен наиболее выраженный прирост абсолютного числа случаев — с 392 в 2010 г. до 526 в 2023 г. (+34,18%). Одновременно стандартизированный показатель снизился с 12,27 до 11,95 на 100 тыс. (–2,61%). В 2015 г. зарегистрировано максимальное значение стандартизированного показателя — 14,77, после чего наблюдалось его последовательное снижение до 11,16 в 2020 г. В 2021–2023 гг. показатель стабилизировался на уровне около 11,9. Среднее значение за период составило 12,45 на 100 тыс., коэффициент вариации — около 10%, что характеризует более выраженную межгодовую изменчивость

по сравнению с Российской Федерацией и Северо-Западным федеральным округом. Таким образом, во всех анализируемых территориях за 2010–2023 гг. наблюдается значительный прирост абсолютного числа случаев рака мочевого пузыря среди мужского населения (от 25,25% до 34,18%) при одновременной стабилизации либо умеренном снижении стандартизированного показателя. Выявленное расхождение динамики абсолютных цифр заболеваемости и стандартизированного показателя может быть обусловлено изменением возрастной структуры мужского населения и общими демографическими процессами, включая старение населения.



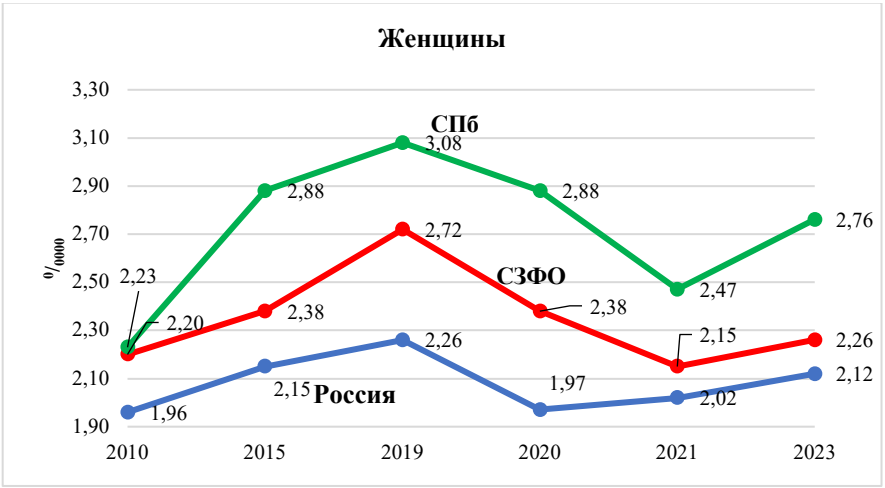


Рисунок 8 — Динамика заболеваемости (стандартизированный показатель) раком мочевого пузыря в зависимости от пола: Россия, СЗФО и Санкт-Петербург

С учетом того, что РМП остаётся одной из наиболее распространенных форм рака у мужчин, и в 3 раза реже встречается у женщин, дополнительно выполнена оценка динамики заболеваемости РМП среди мужчин и женщин в России, СЗФО и Санкт-Петербурге за период с 2010 по 2023 годы. На рисунке 8 представлена динамика стандартизованного показателя заболеваемости среди мужского и женского населения.

Анализ динамики заболеваемости раком мочевого пузыря среди женского населения за период 2010–2023 гг. во всех анализируемых территориях отмечен рост абсолютного числа случаев РМП среди женщин (от 22,86% до 54,42%), сопровождающийся увеличением СП. Так, в РФ абсолютное число впервые выявленных случаев РМП среди женщин увеличилось с 3047 в 2010 г. до 3885 в 2023 г., что соответствует приросту +27,50%. Стандартизированный показатель возрос с 1,96 до 2,12 на 100 тыс. женского населения (+8,16%). Максимальное значение зарегистрировано в 2019 г. (2,26), минимальное — в 2010 г. (1,96). В 2020 г. отмечено временное снижение показателя до 1,97 с последующим восстановлением. Таким образом, в отличие от мужского населения, среди женщин наблюдается умеренный рост стандартизированной заболеваемости.

В СЗФО абсолютное число случаев увеличилось с 350 в 2010 г. до 430 в 2023 г. (прирост 22,86%). Стандартизированный показатель в 2010 г. составил 2,20 на 100 тыс., достиг максимального значения в 2019 г. (2,72), снизился в 2020–2021 гг. до 2,15–2,38 и составил 2,26 в 2023 г. Суммарный прирост СП за анализируемый период составил +2,73%, что свидетельствует о относительной стабилизации уровня заболеваемости при умеренном росте абсолютных значений.

В Санкт-Петербурге отмечен наиболее выраженный рост показателей среди женщин. Абсолютное число случаев увеличилось с 147 в 2010 г. до 227 в 2023 г., что соответствует приросту 54,42%. Стандартизированный показатель возрос с 2,23 до 2,76 на 100 тыс. (+23,77%). Максимальное значение зарегистрировано в 2019 г. (3,08), после чего отмечено снижение в 2020–2021 гг. и последующее увеличение. Выявлена устойчивая тенденция к росту как абсолютного числа случаев РМП, так и стандартизированного показателя на изучаемых территориях.

Возрастные особенности стандартизированного показателя заболеваемости раком мочевого пузыря в 2010 и 2023 гг. Анализ стандартизированного показателя заболеваемости РМП по возрасту среди мужского населения в 2010 и 2023 гг. свидетельствует о выраженной зависимости уровня заболеваемости от возраста (см. рис. 9А). В обеих анализируемых точках наблюдения в возрастных группах до 40 лет показатели остаются минимальными и не превышают единичных значений на 100 тыс. населения. Начиная с возрастной группы «40–44 года» регистрируется постепенное увеличение уровня заболеваемости, которое приобретает более выраженный характер после 50 лет.

На ринсунке 9А отмечен наиболее интенсивный рост СП в возрастных группах «55 – 59», «60 – 64» и «65 – 69 лет». В 2010 году максимальные значения регистрировались в возрастной группе «75 – 79 лет» (порядка 135 на 100 тыс.), после чего наблюдалось умеренное снижение. В 2023 году пик заболеваемости смещается к возрастной группе «70 – 74 лет» (около 110–120 на 100 тыс.), при этом в старших возрастных группах (75 лет и старше) отмечается снижение показателей по сравнению с 2010 г. Таким образом, для мужского населения характерен выраженный возрастной градиент заболеваемости с резким увеличением показателей после 50 лет и достижением максимальных значений в старших возрастных группах. В 2023 г. отмечается тенденция к снижению показателей в наиболее пожилых возрастных категориях (75 лет и старше), что может быть связано с особенностями возрастной структуры населения, конкурирующей смертностью и изменениями в выявляемости заболевания.

Анализ возрастной динамики СП заболеваемости раком мочевого пузыря среди женского населения свидетельствует о выраженной зависимости уровня заболеваемости от возраста с постепенным нарастанием показателей по мере увеличения возраста пациенток. В возрастных группах «до 40 лет» показатели остаются минимальными и близкими к нулевым значениям как в 2000, так и в 2023 гг. Начиная с возрастной группы «40 – 44 года» регистрируется постепенное увеличение уровня заболеваемости, которое становится более выраженным после 50 лет (см. рис. 9Б).

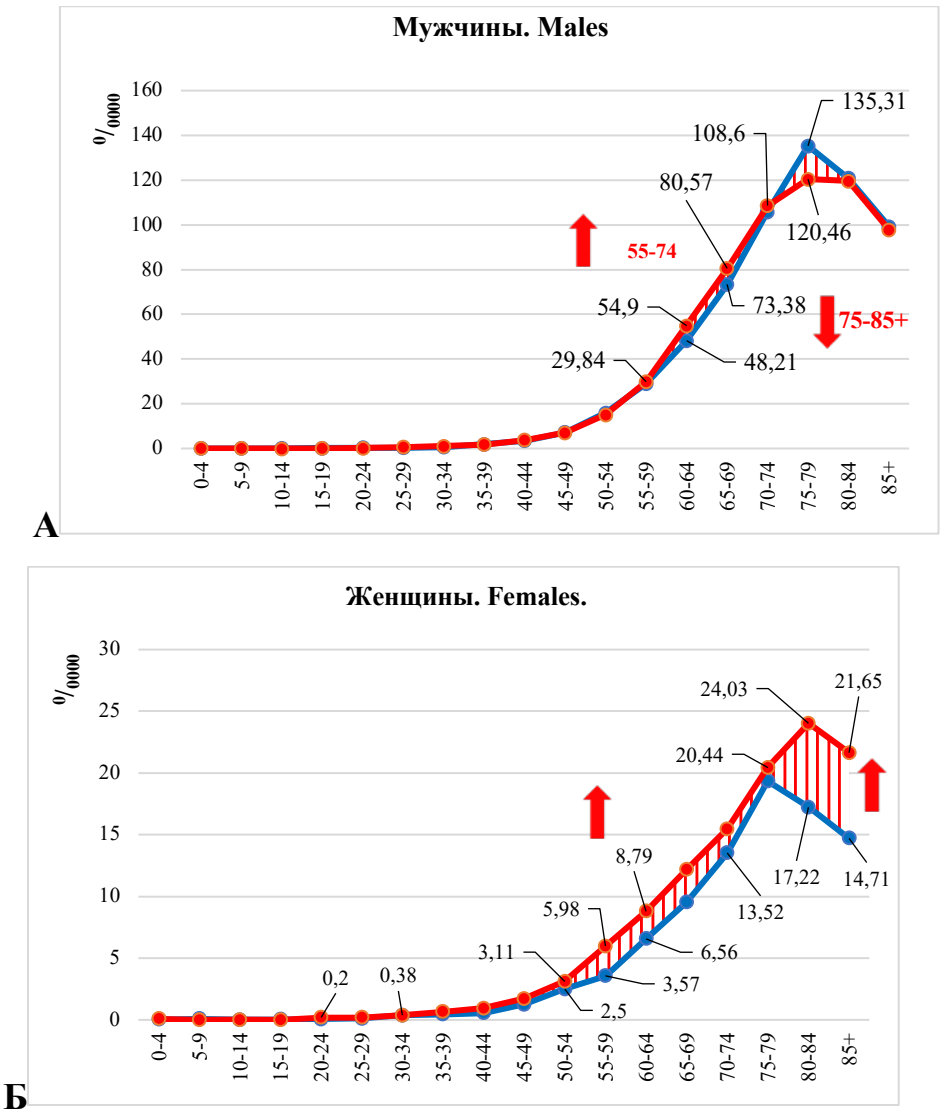


Рисунок 9 — Повозрастная динамика заболеваемости (С67) среди мужского и женского населения России, 2000 (синяя линия) и 2023 годах (красная линия)

В возрастных группах «55 – 64 лет» отмечается ускорение темпов роста показателя. Если в 2000 г. максимальные значения регистрировались в группах «75 – 84 лет» (порядка 17 – 18 на 100 тыс.), то в 2023 году возрастная кривая характеризуется более высокими значениями практически во всех группах «старше 50 лет». Пик заболеваемости смещается в старшие возрастные категории — «старше 80 лет» (около 24 на 100 тыс.). Таким образом, для женского населения характерен постепенный возрастной градиент с выраженным ростом заболеваемости после 50 лет и достижением максимальных значений в старших

возрастных группах (см. рис. 9Б). В отличие от мужского населения, где в последние годы отмечается некоторое снижение показателей в старших возрастных группах, среди женщин наблюдается рост интенсивности заболеваемости, что может отражать изменение структуры факторов риска, увеличение продолжительности жизни и накопление хронических воздействий канцерогенных факторов.

Смертность населения от рака мочевого пузыря. В Российской Федерации абсолютное число умерших среди мужского населения сократилось с 5335 в 2010 г. до 4287 в 2023 г., что соответствует снижению на – 19,64%. Стандартизированный показатель смертности уменьшился более существенно — с 6,11 до 3,74 на 100 тыс. мужского населения (–38,79%). На протяжении анализируемого периода, представленного на рисунке 10, наблюдалось последовательное снижение показателя с кратковременной стабилизацией в 2019–2020 гг., после чего снижение продолжилось. В СЗФО абсолютное число умерших снизилось с 496 в 2010 г. до 424 в 2023 г. (–14,52%). Стандартизированный показатель сократился с 5,80 до 3,92 на 100 тыс. (–32,41%). В 2019–2020 гг. отмечалось временное увеличение показателя, после чего в 2021–2023 гг. зарегистрировано устойчивое снижение.

В Санкт-Петербурге абсолютное число умерших уменьшилось с 196 в 2010 г. до 152 в 2023 г. (–22,45%). Наиболее выраженное снижение зафиксировано по стандартизированному показателю — с 5,79 до 3,35 на 100 тыс. (–42,14%). Несмотря на кратковременный рост показателя в 2019–2020 гг., общая динамика характеризуется устойчивым снижением смертности. Таким образом, за 2010–2023 гг. во всех анализируемых территориях зарегистрировано существенное снижение СП смертности среди мужского населения (с 32,41% до 42,14%) при одновременном уменьшении абсолютного числа умерших (см. рис. 10). Более выраженное снижение СП по сравнению с абсолютными значениями указывает на влияние демографических факторов и, вероятно, на повышение эффективности диагностики и лечения рака мочевого пузыря.

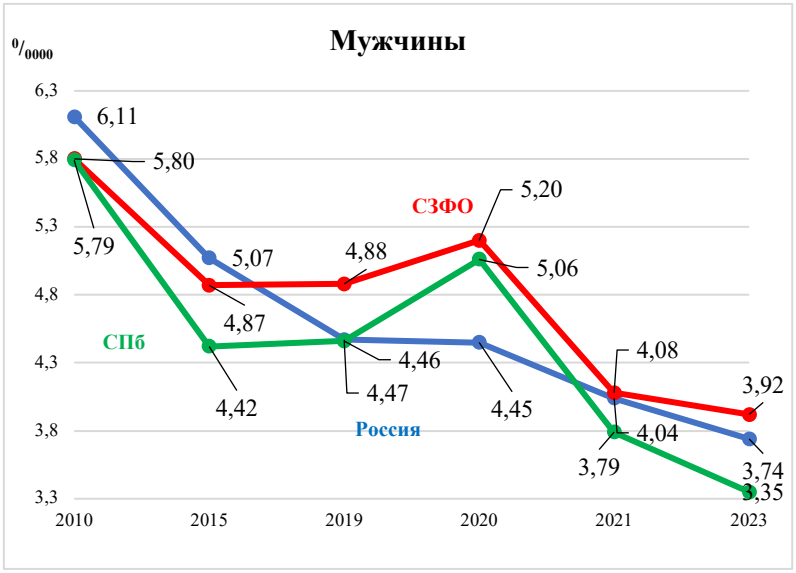




Рисунок 10 — Стандартизированный показатель смертности населения России (синий), СЗФО РФ (красный) и Санкт-Петербурга (зеленый) от рака мочевого пузыря

Анализ динамики смертности от рака мочевого пузыря среди женского населения в Российской Федерации выявил, что абсолютное число умерших сократилось с 1366 в 2010 г. до 1 007 в 2023 г., что соответствует снижению на – 26,28% (см. рис. 10). Стандартизированный показатель смертности уменьшился с 0,71 до 0,51 на 100 тыс. женского населения (– 28,17%). На протяжении периода наблюдалась постепенная тенденция к снижению показателя без выраженных

колебаний, что отражает устойчивое уменьшение интенсивности смертности. В СЗФО абсолютное число умерших снизилось с 147 в 2010 г. до 133 в 2023 г. (– 9,52%), а стандартизированный показатель уменьшился с 0,77 до 0,68 на 100 тыс. (– 11,69%). В отличие от общероссийской динамики, в СЗФО наблюдались колебания показателя в 2015–2021 гг., однако в целом прослеживается тенденция к умеренному снижению. В Санкт-Петербурге абсолютное число умерших сократилось с 78 до 57 (– 26,92%). Стандартизированный показатель снизился с 0,98 до 0,64 на 100 тыс. (– 34,69%). Таким образом, в 2010–2023 гг. среди женщин зарегистрировано снижение СП смертности от рака мочевого пузыря во всех анализируемых территориях (от – 11,69% до – 34,69%), сопровождающееся уменьшением абсолютного числа умерших. Учитывая ранее выявленный рост стандартизированной заболеваемости среди женщин, снижение смертности может отражать улучшение доступности диагностики и онкологической помощи на местах.

Для изучения эффективности проводимых мероприятий по диагностике РМП выполнен поданализ структуры локализации новообразований в полости мочевого пузыря (МКБ код С 67._) в СЗФО РФ за три периода: 2000–2009, 2010–2019 и 2020–2022 годы (см. таблица 7). За указанный период времени отмечено снижение доли неопределённых форм РМП (С67.9) и рост удельного веса боковой стенки (С67.2) или многоочаговых поражений (С67.8). Это подтверждает повышение уровня диагностики, расширение применения эндоскопических технологий и развитие патоморфологической службы в регионе, которые ранее были отмечены в другой отечественной работе Повова С.В. и соавт. (2023) при изучении медико-статистических данных по РМП в Санкт-Петербурге [70].

Таблица 7 — Частота выявления новообразований в полости мочевого пузыря в СЗФО РФ (локализационная структура)

Нозология	Код по МКБ-10	2000-2009		2010-2019		2020-2022	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ЗНО мочевого пузыря	С67	11238		15128		4760	
- треугольника	.0	1573	14,0	1456	9,6	366	7,7
- купола	.1	76	0,7	84	0,6	47	1,0
- боковой стенки	.2	458	4,1	1502	9,9	1053	22,1
- передней стенки	.3	49	0,4	130	0,9	59	1,2
- задней стенки	.4	127	1,1	255	1,7	132	2,8
- шейки	.5	93	0,8	90	0,6	34	0,7
- мочеточникового отверстия	.6	26	0,2	67	0,4	9	0,2
- первичного мочевого протока	.7	6	0,1	12	0,1	9	0,2
- выходящее за пределы одной и более вышеперечисленных локализаций	.8	585	5,2	1174	7,8	650	13,7
- неуточненной локализации	.9	8245	73,4	10358	68,5	2401	50,4

На рисунке 11 представлена динамика показателей выживаемости больных РМП в СЗФО РФ с учётом каждой стадии заболевания за период с 2000 – 2019 гг. При проведении эпидемиологического анализа отмечено в общей популляции больных увеличение 5-летней ОВ с 42% до 58% за период с 2000 по 2019 гг. Установлено рост числа случаев МНИРМП при сохранении одинаковой доли пациентов с системным заболеванием (IV стадия): к 2019 году доля пациентов с МНИРМП возросла с 16,1% до 47,5 %, тогда как доля пациентов со II стадией снизилась с 30,8% до 22,9 % и для III стадии с 25,4% до 13,1 % соответственно. Доля IV стадии оставалась относительно стабильной (9,1 %), а частота случаев без установленной стадии сократилась более чем в два раза – с 14,8 % до 7,4 %.

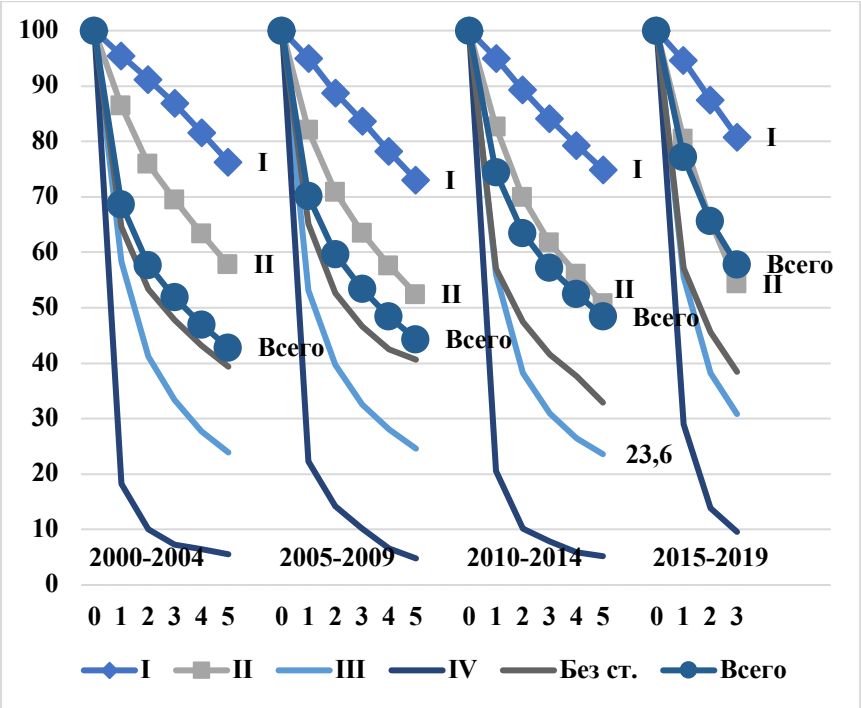


Рисунок 11 — Общая выживаемости больных РМП с учётом стадии заболевания

Выживаемость пациентов с I стадией заболевания в течении первого года после установки диагноза псоставляла 97%, а 5-летняя ОВ к 2019 году составляла 80%. Для II стадии РМП (по сути это является локализованный МИРМП, где вариантов выбора лечения является РЦЭ и для отобранной категории пациентов может быть рассмотрено органсохраняющее лечение) однолетняя выживаемость достигала 90%, а вот 5-летний период наблюдение преодолевают только 58 из 100 пациентов, при этом за изучаемые промежутки времени показатель значимо не изменился. Наиболее неблагоприятные результаты продемонстрированы для III и IV стадий.

2.2. Сравнительная оценка эффективности радикальной цистэктомии и органосохраняющих методов лечения МИРМП

Для сравнения эффективности разных методов лечения неметастатического МИРМП были использованы сопоставимые клинические данные 287 пациентов ($cT_{1–4}\ cN_{1–3}M_0$) из БД ПРР за период с 2012 по 2019 гг. В **группу А** включено 175

пациентов, которым выполнялось только радикальное хирургическое лечение в виде РЦЭ (НТ в данной группе не применялась). В **группу В** включено 112 пациентов, проходивших лечение по «органосохраняющему» протоколу: ТУРМП в комбинации/без с лучевой терапией (ЛТ) и/или системной химиотерапией (ХТ)). Распределение лечебных схем внутри группы В было следующим: ТУР + ЛТ получили 40 пациентов (35,6%); ТУР + ХТ— 48 пациентов (43,0%); ТУР + ХТ + ЛТ — 24 (21,4%). При топометрии при планировании лучевой терапии отмечено использование методик компьютерной томографии и/или магниторезонансной томографии малого таза лишь в 10% случаев. Суммарная очаговая доза лучевой терапии превышала 58 Гр только у 28% пациентов.

Анализ выживаемости проводился ретроспективно с разделением наблюдений на две группы в зависимости от применённого лечебного подхода. В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась скорректирования выживаемость (СВ). Вторичными конечными точками анализа были: общая и безрецидивная выживаемость, в том числе изолированно для пациентов только со стадией заболевания $T_2N_0M_0$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной и сравнительной статистики. Оценка выживаемости выполнена методом Каплана–Майера с межгрупповым сравнением по критерию log-rang test. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В таблице 8 представлены характеристика пациентов. В группе А большинство были мужчины – 126 (72,0%) случаев, женщины составляли меньшую долю – 49 (28,0%), а средний возраст пациентов был 62,2 ± 9,8 года; в группе В были сопоставимые показатели – МИРМП выявлен у 80 (71,4%) мужчин случаев, средний возраст больных в группе составил 67,9 ± 10,32 года. Распределение клинической стадии (cTNM) было следующее: в группе А стадия Т2 выявлена у 61 (34,9%) пациента, Т3 — у 52 (29,7%), Т4 — у 26 (14,9%); в группе В стадия Т2 зарегистрирована в 42 (37,5%) случаях, Т3 — у 34 (30,4%) пациентов Т4 — у 17 (15,2%). Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N0) отмечено у большинства больных – 123

(70,3%) пациентов группы А и у 82 (73,2%) группы В, тогда как поражение лимфоузлов (N+) выявлено 29,7% (n=52) и 26,8% (n=30) случаев, соответственно.

При анализе СВ было установлено, что динамика выживаемости статистически значимо различалась между группами (log-rank test, p = 0,024). В группе пациентов, получавших комбинированное лечение (группа В), медиана СВ составила всего 38 месяцев. В группе РЦЭ (группа А) медиана СВ не была достигнута в течение периода наблюдения, поскольку кумулятивная вероятность выживания не снижалась до уровня 50%. Пятилетняя скорректированная выживаемость в группе радикальной цистэктомии составила 64%, в группе органосохраняющего лечения была значительно ниже – 45%, и представлена на рисунке 12.

Таблица 8 — Общая характеристики пациентов в группах А (радикальная цистэктомия) и В (протокол органосохраняющего лечения)

Параметр	Группа А (РЦЭ) n=175	Группа В (органосохраняющая) n=112
Мужчины, абс. (%)	126	80
Женщины, абс. (%)	49	32
Средний возраст, лет (SD)	62,2 ±9,8 (32–84)	67,9±10,32 (34–90)
cTa	2	1
cTis	8	5
cT1	20	13
cT2	61	42
cT3	52	34
cT4	26	17
cN0	123	82
cN1	24	16
cN2	15	10
cN3	6	4

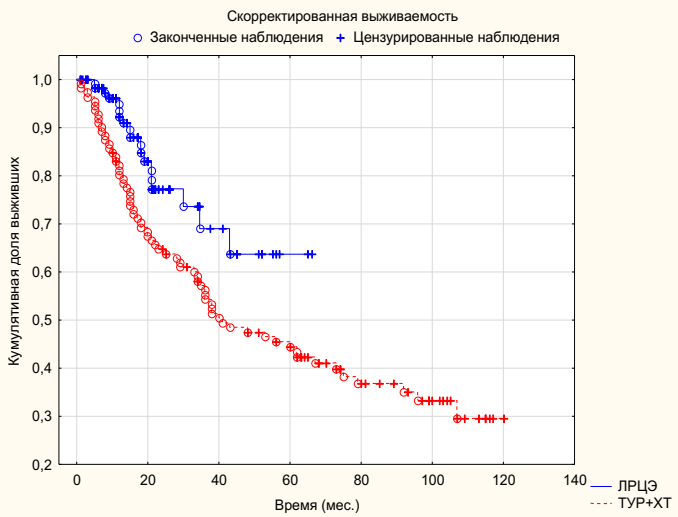


Рисунок 12 — Скорректированная выживаемость в группе радикальной цистэктомии (группа А) и органосохраняющего лечения (группа В)

В группе РЦЭ отмечалось более благоприятное течение безрецидивного периода по сравнению с группой органосохраняющего лечения: так в группе В медиана безрецидивной выживаемости составила 18 месяцев, а в группе А медиана БРВ не была достигнута в течение всего периода наблюдения (log-rank test, p = 0,029). 5-летняя БРВ в группе А составляла 63%, а в группе В всего 36% (см. рис. 13). При оценке показателей ОВ (см. рис. 14) также выявлены статистически значимые различия между группами (log-rank test, p = 0,041): медиана ОВ в группе А достигнута не была, медиана ОВ в группе В была 35 месяцев. При этом на ранних этапах наблюдения существенных различий в показателях выживаемости между группами не отмечалось и начиная только с 38-го месяца наблюдения, кривые ОВ стали демонстрировать расхождение, которое в дальнейшем сохранялось на протяжении последующего периода наблюдения. 5-летняя ОВ в группе А составила 52%, а в группе В была ниже на 10%.

Дополнительно был проведен анализ скорректированной выживаемости исключительно у пациентов со стадией заболевания $cT_{2\text{-}3}N_0M_0$ (см. рис. 15). На протяжении всего периода наблюдения кривая выживаемости в группе только радикальной цистэктомии располагалась выше по сравнению с группой органосохраняющего лечения, что свидетельствует о более неблагоприятных

отдалённых результатах лечения у пациентов, получавших комбинированную терапию (ТУР в сочетании с лекарственной и/или лучевой терапией) (log-rank test, p = 0,001).

В группе А медиана СВ для пациентов с локализованным МИРМП достигнута не была, в группе В она составила 40 месяцев. 5-летняя БРВ в первой группе достигала 78,5%, в то время как показатели в группе В за аналогичный преиод времени были значительно хуже – 45%. Наличие цензурированных наблюдений было учтено при проведении анализа, что обеспечивало корректность полученных результатов.

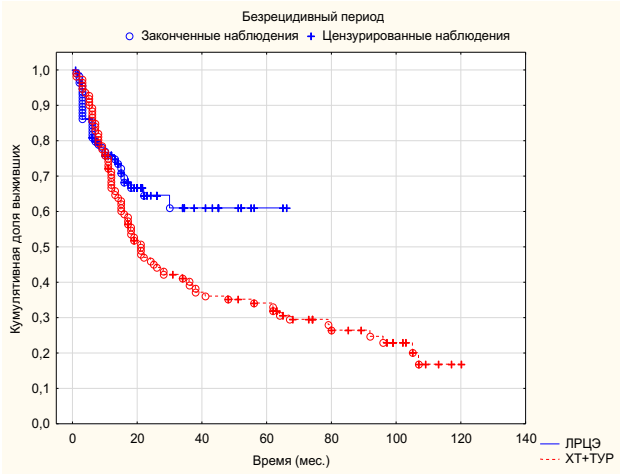


Рисунок 13 — Безрецидивная выживаемость в группе радикальной цистэктомии (группа А) и органосохраняющего лечения (группа В)

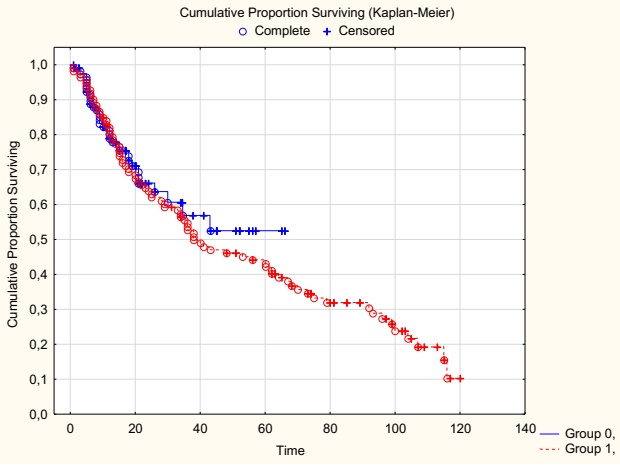


Рисунок 14 — Общая выживаемость выживаемость в группе радикальной цистэктомии (группа А) и органосохраняющего лечения (группа В)

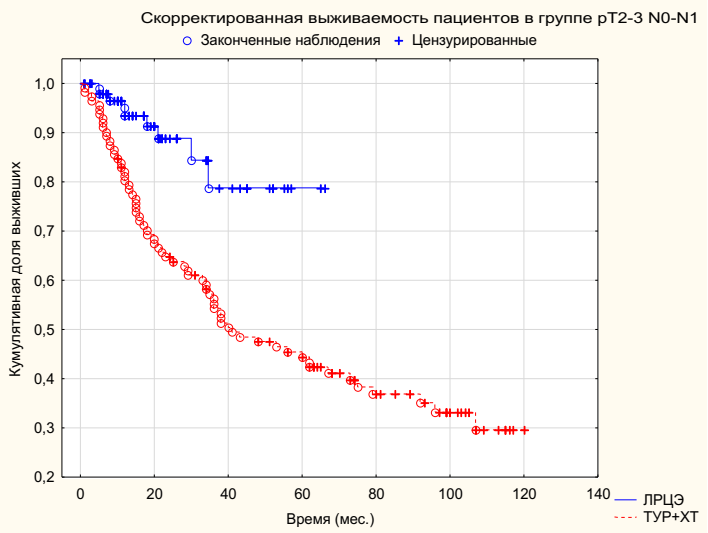


Рисунок 15 — Скорректированная выживаемость для стадии $cT_2N_0M_0$ в группе радикальной цистэктомии (группа А) и органосохраняющего лечения (группа В)

Таким образом, в рамках представленного наблюдательного исследования напрямую были сопоставлены отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии и нестандартных вариантов органосохраняющего лечения (ТУР + ХТ и/или ЛТ). При сравнении групп отмечено, что применение органосохраняющего лечения демонстрировало более худшие показатели выживаемости, в том числе и при изолированном изучении влияния двух методов лечения среди пациентов с исключительно локализованным МИРМП. Полученные данные демонстрируют, что в общей популяции пациентов радикальная цистэктомия без периоперационной лекарственной терапии по-прежнему занимает важную роль в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, в то время как применение органосохраняющих технологий для достижения сопоставимых онкологических результатов должно проводится только в строго отобранной категории пациентов (отсутствие карциномы *in situ*, клиническая стадия заболевания cT2, отсутствие гидронефроза, обусловленного опухолью, наличие только единичной опухоли мочевого пузыря, отсутствие в анамнезе предшествующих операций или лучевой терапии на мочевой пузырь).

При проведении органосохраняющего лечения с применением лучевой терапии всегда рекомендуется сочетание с радиосенсибилизатором (цисплатин, 5-ФУ/митомицин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин) для улучшения

клинических результатов. Оптимально, если ЛТ выполняется с использованием стереотаксичских технологий для снижения частоты побочных эффектов [219]. Однако, вышеуказанные факты создают дополнительные практические ограничения для реализации сохранения мочевого пузыря вне крупных клинических онкологических стационаров. Так, например в данном исследовании в группе В триплетная терапия применялась только у каждого пятого пациента, качественная топометрия органов малого таза применялась только в одном из десяти случаев и только у каждого четвертого пациента была достигнута оптимальная суммарная очаговая доза ЛТ.

Резюмируя вышесказанное, роль радикальной цистэктомии необходимо продолжать изучать, поскольку в реальной клинической практике она демонстрирует более надёжные отдалённые онкологические результаты по сравнению с органосохраняющими подходами, эффективность которых ограничена строгими критериями отбора пациентов и существенными ресурсными и технологическими требованиями.

2.3. Заключение раздела

Эпидемиологический анализ рака мочевого пузыря в СЗФО демонстрирует умеренное снижение смертности, сохранение высоких показателей заболеваемости у мужчин, а также положительные сдвиги в диагностике и уточнении локализации опухолей. Однако, в Санкт-Петербурге отмечались более высокие показатели забоелваемости и смертности отмечены именно среди мужчин. Повозрастные кривые демонстрируют пик заболеваемости в группах 55–74 лет (см. рис. (9А и Б). В динамике локализационной структуры опухолей мочевого пузыря прослеживается значительное снижение доли неопределённых форм С67.9 на 23,0% и рост доли опухолей боковой стенки С 67.2 на 18,0%. Эти изменения отражают улучшение диагностики и детализации морфологической верификации [70].

При сравнении разных периодов прослеживается определённое улучшение показателей 5-летней ОВ в группах I-II стадии и одномоментное отсутсвие динамики для III-IV стадий. В связи с чем интерес представляют результаты радикального хирургического лечения, проведённого в нашем центре (подробно представлены в Главе III). При оцененке 5-летней ОВ в зависимости от клинической стадии в период с 2012 по 2021 гг. установлено, что для I стадии ОВ составила 79,8 % (95 % ДИ 64,1–89,2), для II стадии – 62,3 % (95 % ДИ 51,2–71,6), для III стадии – 63,3 % (95 % ДИ 53,7–71,7), тогда как наиболее низкие показатели отмечены при IV стадии – 21,1 % (95 % ДИ 3,3–49,3). При оценке выживаемости в зависимости от патоморфологической стадии выявлены более благоприятные результаты для пациентов со II стадией, где 5-летняя ОВ достигала 72,4 % (95 % ДИ 60,1–81,4), что оказалось сопоставимо с результатами для МНИРМП.

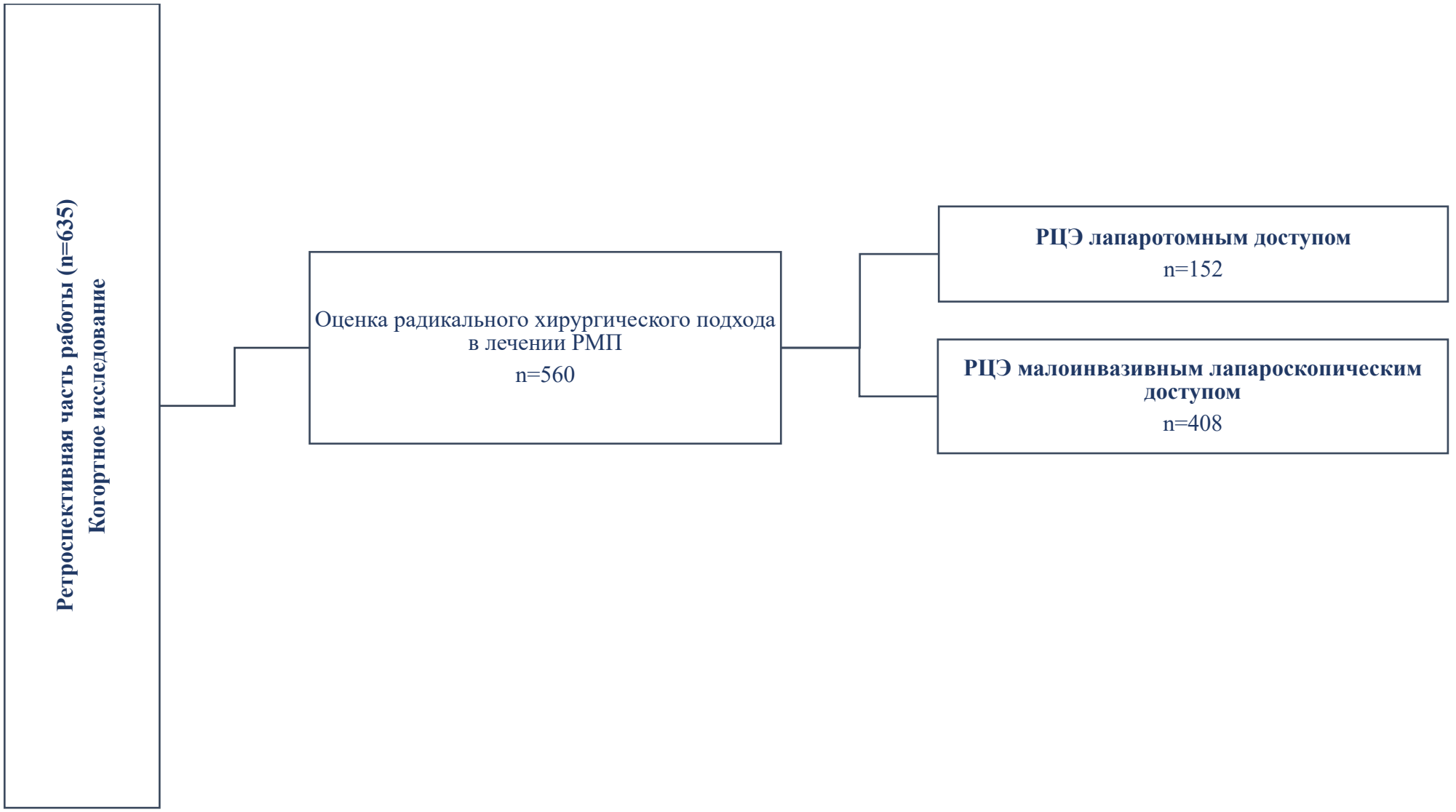
Следует отметить, что представленные показатели общей выживаемости, полученные в нашем центре, существенно отличаются от данных по СЗФО для II–IV стадий заболевания. Данное расхождение подчёркивает необходимость углублённого анализа с целью выявления факторов, определяющих более благоприятный прогноз или влияние дополнительных переменных, способных модифицировать исход заболевания.

3. ГЛАВА. ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

Настоящая научно-исследовательская работа выполнена в научном отделении общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 02/37 от 31 марта 2025 года, протокол заседания № 05). В основу ретроспективной части положен анализ результатов лечения 635 пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря, прошедших радикальное хирургическое лечение с 1997 по 2024 года в онкоурологическом отделении национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова и клиниках урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. Все стандарты лечения, протоколы обследования и ведения пациентов в до- и послеоперационном периодах соответствовали требованиям клинических рекомендаций Минздрава России [74]. Дизайн ретроспективной части работы представлен на рисунке 16.

При проведении данной работы учитывались клинические рекомендации «Рак мочевого пузыря», одобренные на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019, 2023 годах [74]. Стандартное урологическое и онкоурологическое обследование проводили в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов и Российскими клиническими рекомендациями [87].

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования выполнены в Научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Минздрава России.



Примечание – NPWT – повязки с отрицательным раневым давлением.

Рисунок 16 — Дизайн научно-исследовательской работы. Ретроспективная часть исследования

3.1. Дизайн ретроспективного когортного исследования по оценке эффективности хирургического лечения МИРМП

Критериями включения в ретроспективную часть работы были:

- возраст пациентов от 18 до 90 лет;
- проведение радикальной цистэктомии по онкологическим показаниям: наличие мышечно-неинвазивного ($cT_{1+is}N_0M_0$) РМП очень высокого риска прогрессирования, в том числе после предшествующей БЦЖ-терапии, или мышечно-инвазивного РМП ($cT_{2-4}N_{0-3}M_0$);
- наличие морфологического заключения после трансуретральной резекции мочевого пузыря и радикальной цистэктомии, с обязательным указанием вовлеченности мышц детрузора и степени дифференцировки опухоли на основании рекомендаций Международного общества урологических патологов (пересмотры 2014 и 2022 года);
- наличие подробных медицинских записей о хирургическом лечении, послеоперационном наблюдении и возможных осложнениях;
- период включения случаев: с января 2012 года по сентябрь 2021 года.

Критерии исключения из ретроспективной части исследования:

- проведение радикальной цистэктомии по поводу неонкологического заболевания (микроцистис, интерстициальный цистит, нейрогенный мочевой пузырь) или в случае конкурирующего онкологического заболевания (цистэктомия как этап эвисцерации малого таза);
- наличие в анамнезе жизни тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на выбор лечения или исходы (например, декомпенсированная сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической болезни почек);
- отсутствие ключевых данных в медицинской документации (стадия заболевания, морфологическое заключение, объём хирургического вмешательства, особенности послеоперационного периода).

Стандартное инструментальное обследование пациентов включало магнитно-резонансную или компьютерную томографию таза на этапе установки клинического диагноза, для контроля эффективности неоадъювантной терапии, для стадирования перед радикальным лечением и при наблюдении за пациентами после РЦЭ. Физический статус пациентов перед РЦЭ оценивали согласно классификации Американского общества анестезиологов (англ. American Sosiety of Anesthesiology, ASA) [162].

При оценке ближайших онкологических результатов радикальной цистэктомии оценивались следующие параметры:

- частота позитивного хирургического края в зависимости от выбранного варианта хирургического доступа;
- общее число удалённых тазовых лимфатических узлов, общее число позитивных лимфоузлов, а также плотность поражения тазовых ЛУ, удалённых в ходе лимфаденэтомии, рассчитанная по формуле:

$$\frac{\text{общее число позитивных ЛУ}}{\text{общее число удалённых ЛУ}} \times 100\ \%;$$

При оценке отдаленных онкологических результатов рассматривались следующие показатели:

- общая выживаемость (ОВ) – доля пациентов, оставшихся в живых через определённый промежуток времени (в месяцах) после выполнения радикальной цистэктомии, вне зависимости от причины смерти;
- опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) отражала долю пациентов, выживших через определённый период времени (в месяцах) после выполнения радикальной цистэктомии, с учётом только смертности, обусловленной прогрессией уротелиального рака. Смерти от других причин (например, от несвязанного заболевания) не учитывалась;
- безрецидивная выживаемость (БРВ) – данный показатель определял долю пациентов, у которых не наблюдался рецидив (локальное или отдаленное прогрессирование в другие ткани и органы) рака мочевого пузыря в течение определённого периода времени после радикального хирургического вмешательства.

3.1.1. Техника стандартной лапароскопической цистэктомии

Объем радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря включал удаление собственно мочевого пузыря, предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин; мочевого пузыря, матки с резекцией передней стенки влагалища и яичников у женщин. В работе проанализированы результаты хирургического лечения с использованием лапаротомного доступа и техники операции, описанной ещё при разработке первых операций в 1886–1887 годах [73, 134], а также метода лапароскопической радикальной цистэктомии с различными вариантами уродеривации в модификации по Носову А. К. и соавт. (2017) [57, 178].

Все операции с лапаротомным доступом на базе клиник урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова были выполнены одним хирургом (К.Б.К.). В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова все операции были выполнены тремя основными хирургами Н. А.К., П. С.Б., Б. М.В., обладающими большим опытом в лапароскопической онкоурологии. Лапароскопически хирургический этап лечения проводился путем выполнения радикальной цистэктомии и тазовой лимфаденэктомии на 2D и 3D стойках производства Karl Storz (Германия), с использованием стандартного оборудования, ультразвукового диссектора Harmonic (Ethicon, Соединенные Штаты Америки), инструментов для биполярного лигирования BiClamp LAP (ERBE Elektromedizin GmbH, Германия).

Обычно пациент располагался на операционном столе лежа на спине, в стерильных условиях под общей анестезией устанавливался оптический порт 10 мм по методу Hassan по срединной линии ниже пупка на 1–1,5 см. После создания пневмоперитонеума (10–12 мм рт. ст.) и осмотра брюшной полости на наличие повреждения органов и тканей выполнялся перевод пациента в положение Тренделенбурга. Расстановка рабочих портов была стандартная: 2 для оперирующего хирурга слева (12 мм) и 1-2 для ассистента справа (11 или 12 мм) (см. рис. 17), через который во время операции осуществлялось введение

инструментов, клипс, мочеточниковых интубаторов, а в случае гетеротопической уродеривации отверстие могло быть использовано для выведения уростомы.



Рисунок 17 —Укладка больного при лапароскопической цистэктомии и типичное расположение рабочих троакаров

Операция начиналась с двухсторонней тазовой лимфаденэктомии, затем проводилась постепенная мобилизация мочеточников в пределах тазового отдела с выделением мочевого пузыря по боковым поверхностям. Важным этапом является электрокоагуляция (при необходимости – клипирование кровоточащих сосудов) в области латеральной сосудистой ножки мочевого пузыря. Для обеспечения подвижности мочевого пузыря и перехода к его задней поверхности мочеточники клипируют на уровне интрамурального отдела. В большинстве случаев использовались полимерные клипсы Weck Hem-o-lok размера «L» или «XL» (см. рис. 18). Дополнительно выполнялся срез толщиной 5–7 мм с дистального конца мочеточников для срочного гистологического исследования с целью оценки наличия опухолевых клеток в крае резекции.



Примечание – 1 – Иглодержатель; 2 – Универсальный одноразовый длинный степлер типа Endo Gia (предпочтительно XL) с вращающейся рабочей частью от 22 до 45 °и набор кассет 45мм (2 шт), 60мм (2 шт); 3 – зажим прямой (2 шт); 4 – зажим изогнутый на конце (1 шт), для проведения стентов через кишечник; 5 – различные варианты клипаторов; 6 – эндоскопические ножницы; 7 – титановые и Hem-o-lok клипсы; 8 – система для аспирации, эндоскопическая.
Рисунок 18 — Набор эндоскопических инструментов для выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии

В ходе диссекции ретровезикального пространства брюшина вскрывалась в поперечном направлении к стенкам таза, обнажая ампулы семявыносящих протоков и семенные пузырьки, которые не пересекались. Далее диссекция выполнялась последовательно с каждой стороны вдоль передней поверхности прямой кишки в направлении к апикальной части предстательной железы, с лигированием сосудов задней ножки мочевого пузыря. Передняя апикальная диссекция выполнялась под контролем дорсального венозного сплетения. Возможно использование прошивания полифиламентной нитью (Викрил 0) на прямой игле либо постепенной биполярной коагуляции. Затем переднюю поверхность проксимального отдела мочеиспускательного канала мобилизовали

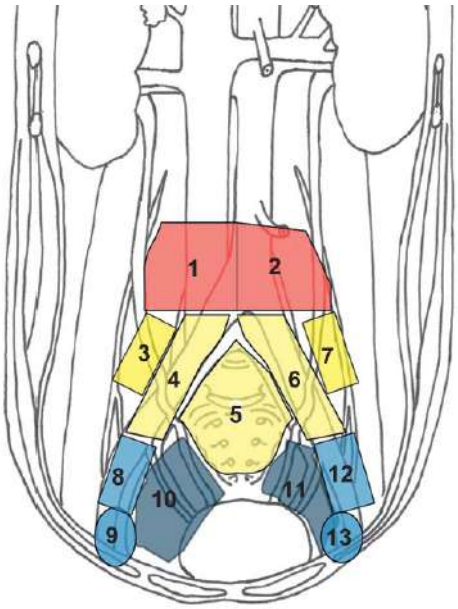
ближе к паренхиме предстательной железы, чтобы обеспечить достаточную длину культи мочеиспускательного канала, если планировалось ортотопическое формирование неоцистиса. Мочеиспускательный канал рассекали на установленном в него уретральном катетере, на который накладывали полимерную клипсу (культя катетера может использоваться для краниальной тракции мочевого пузыря). Затем канал пересекали полностью. Передняя диссекция у женщин сопровождалась вскрытием передней стенки влагалища. Во время этой манипуляции выполнялось натяжение мочевого пузыря в краниальном направлении с одновременным контрнатяжением влагалища в противоположную сторону. Выделенный органокомплекс удалялся через дефект во влагалище, после чего для восстановления герметичности последнего использовались два непрерывных обвивных шва полифиламентной нитью (Викрил 0 или 2/0).

У мужчин удалённые ткани помещали в полиуретановый эндоскопический контейнер и эвакуировали через нижнесрединную мини-лапаротомию (4–5 см). Затем, в зависимости от метода деривации, выполнялось интракорпоральное формирование ортотопического неоцистиса или гетеротопического илеокондуита.

3.1.2. Особенности тазовой лимфаденэктомии

Тщательное удаление тазовых лимфоузлов обычно проводилось единым блоком с радикальной цистэктомией и предшествовало ей. Объём лимфаденэктомии (ограниченная, стандартная, расширенная и иногда суперрасширенная до уровня отхождения a. mesenterica inferior) варьировал в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса и предпочтений хирурга (см. рис. 19) [34, 73, 111]. Вне зависимости от объёма ЛАЭ и хирургического доступа, лимфодиссекция начиналась со вскрытия брюшины в проекции бифуркации общей подвздошной артерии, идентификации перекрестно проходящего мочеточника. Далее латерально ЛАЭ доходила до уровня генитофеморального нерва (латеральная граница). В дистальном направлении удалялись ЛУ вдоль наружной подвздошной артерии до узла Клокета с

медиальной стороны (расположенного на Куперовой связке) и до огибающей подвздошной вены с латеральной стороны. Далее – переход на диссекцию в запирательной ямке вдоль запирательного нерва и сосудов и завершение диссекции вдоль внутренней подвздошной артерии. На этом этапе дополнительно выполнялась диссекция в зоне пресакральных ЛУ. Такой объём расценивался как расширенная лимфаденэктомия. Удаление лимфатических узлов только в проекции запирательной ямки и наружных подвздошных артерий – как стандартная ЛАЭ.



Ограниченная ЛАЭ: 9,13 – узел Клокета; 8, 12 – наружная подвздошная артерия; 10, 11 – запирательная ямка; стандартная ЛАЭ: 5 – пресакральная зона; 3,7 – латеральная граница генитофеморальный нерв; 4,6 – наружные подвздошные артерии до уровня перекреста с мочеточником; расширенная ЛАЭ: 1,2 – зона бифуркации аорты и нижней полой вены, в некоторых случая до уровня отхождения a. mesenterica inf.

Рисунок 19 — Схема вариантов тазовой лимфаденэтомии в зависимости от объема удаляемых лимфатических узлов

В случае удаления тазовых ЛУ вдоль общих подвздошных сосудов и выше бифуркации аорты на 2 см (до уровня отхождения a. mesenterica inferior) объём считался расширенным (см. рис. 20-21).



Рисунок 20 — Выполнена лапароскопическая расширенная тазовая лимфаденэктомия с проксимальным уровнем диссекции выше бифуркации аорты на 2 см

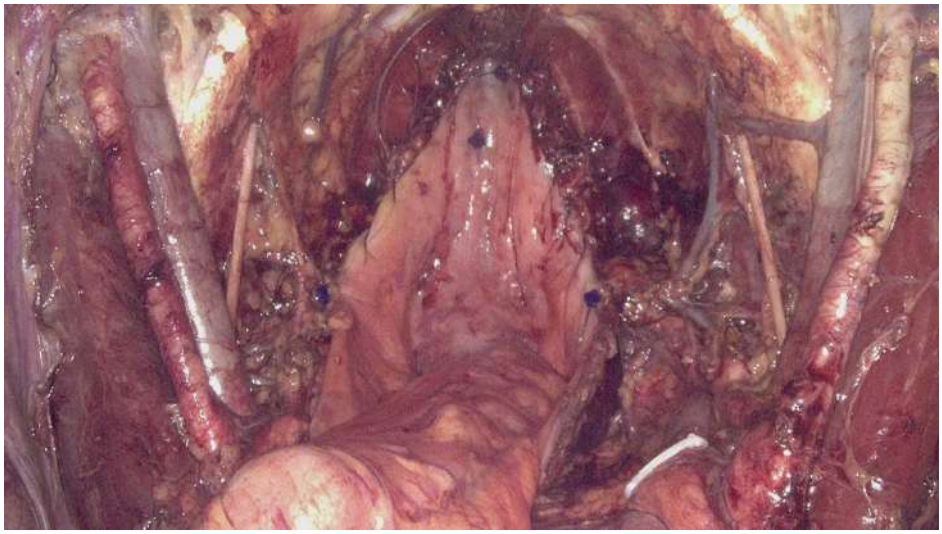


Рисунок 21 — Выполнена лапароскопическая радикальная цистэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией, полость малого таза перитонизирована лоскутом брюшины

3.2. Методология экспериментального исследования по выделению молекулярного подтипа рака мочевого пузыря

В данный поданализ включены результаты лечения 49 пациентов, перенёсших хирургическое лечение по поводу рака мочевого пузыря в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в период с 2013 по 2016 гг. Отбор осуществлялся ретроспективно методом случайной выборки медицинской документации.

Критериями включения были:

- возраст пациентов от 18 до 75 лет;
- гистологически верифицированный рак мочевого пузыря;
- наличие фиксированных в формалине и залитых в парафин блоков после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря (ТУРМП) и радикальной цистэктомии в научной лаборатории морфологии опухолей на момент проведения ИГХ-исследования.

Критериями исключения стали:

- возраст пациентов старше 75 лет;
- редкие гистологические варианты опухоли, отличные от УР (саркоматоидный, плазмоцитоидный, нейроэндокринный);
- осложнения лечения IV–V степени по Clavien после ТУРМП или РЦЭ;
- предшествующий ТУРМП в других медицинских учреждениях.

Определение молекулярных подтипов уротелиального рака выполнялось методом иммуногистохимии на автоматическом иммуностейнере Ventana BenchMark ULTRA (ROCHE, Германия). Для анализа использовались депарафинизированные срезы толщиной 5 мкм, нанесённые на положительно заряженные предметные стёкла. Все этапы окрашивания проводились в соответствии с протоколами производителей антител.

Применялась подтип-специфическая панель из 13 антител, предложенная Lund Bladder Cancer Research Group: CD44, CK14, CK5/6, CK7, EGFR, p53, p63, CK20, PD-L1, Cyclin D1, GATA3, HER2, SP73 (см.рис.22).

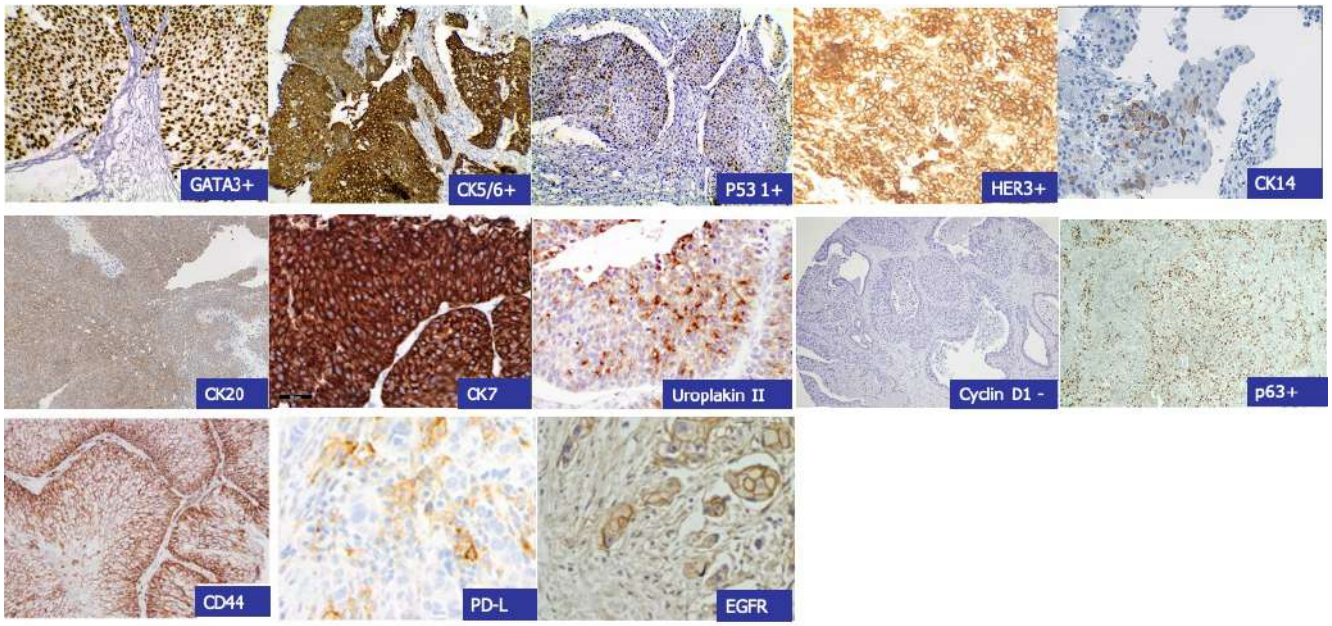


Рисунок 22 — Подтип-специфическая панель из 13 антител, основанная на данных Lund Bladder Cancer Research Group, которая использовалась для идентификации молекулярного подтипа уротелиального рака

Оценка экспрессии маркеров:

1. Интенсивность окрашивания определялась полуколичественным методом по шкале:
2. 0 – отсутствие окраски,

   1+ – слабое окрашивание,

   2+ – умеренное окрашивание,

   3+ – сильное окрашивание.
3. Учитывалась также доля позитивно окрашенных клеток:

   0 – отсутствие окраски,

   1 – ≤10%,

   2 –11–50%,

   3 – 51–80%,

   4 – >80%.
4. Интенсивность реакций с антигенами оценивалась полуколичественно по выраженности окрашивания цитоплазмы или базальной мембраны. Далее для каждого из применяемых биомаркеров рассчитывали гистохимический

индекс H-score (Histochemical score) по формуле: H-score $= \Sigma(Pi \times i)$, где, i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P_i — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

На основании экспрессии базальных и люминальных маркеров выделяли два варианта МП – расширенный (использовалось значение всех 13 антител) и сокращенный варианты (использовались только экспрессия GATA3, CK5/6, CK20+). Подробнее варианты МП РМП представлены в теблице 9.

Таблица 9 — Варианты молекулярных подтипов рака мочевого пузыря в зависимости от типа ИГХ панели

Тип панели	Название молекулярного подтипа	Наиболее характерная ИГХ экспрессия
Расширенная ИГХ-панель	Люминальный подтип А **(UroA)**	минимальная экспрессия CK20, мембранное окрашивание CK5/6+, позитивные реакции на GATA3 и SP73;
	Люминальный подтип В **(UroB)**	выраженная экспрессия CK14, диффузная окраска CK5/6 и CK20, позитивные реакции на GATA3 и SP73.
	Базальный подтип **(Basal)**	интенсивная экспрессия CK5/6 и CK14, позитивные реакции на EGFR и p63 при полной негативности по GATA3 и SP73.
	Геномно-нестабильный подтип **(GU)**	негативные реакции по CK5/6 и CK20 при позитивной экспрессии HER2.
Сокращенная ИГХ-панель	Люминальный (luminal / urothelial-like)	GATA3+, CK20+, CK5/6–
	Базальный (basal / squamous-like)	CK5/6+, CK14+, GATA3–
	Смешанный (hybrid / basal-luminal)	GATA3+ и CK5/6+ одновременно

Для обеспечения достоверности результатов использовались внутренние и внешние контроли:

- Внутренний позитивный контроль: нормальный уротелий мочевого пузыря, эпителий кишечника и лимфоидные клетки, экспрессирующие соответствующие маркеры.

Внешний позитивный контроль: парафиновые блоки с известной экспрессией маркеров (тканевые микроматрицы).

- Негативный контроль: последовательные срезы, обработанные без добавления первичных антител, для исключения неспецифического окрашивания.

Оценка всех препаратов проводилась двумя независимыми морфологами. В случае расхождения результатов более чем на 10% принималось решение консенсусом. В случае если подтип было невозможно определить из-за недостаточности материала или его отсутствия- случай расценивался как «не установленный вариант».

3.3. Статистический анализ

Статистическое сопровождение исследования осуществлялось с последовательным использованием разнообразных, адекватных математических методов расчета данных и графического представления полученных результатов. Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3. (разработчик Microsoft Corporation, Соединенные Штаты Америки), программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик ООО "Статтех", Россия), Jamovi v. 2.5 (Австралия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе

исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для получения метааналитической оценки отношения шансов (ОШ) использовались модели с фиксированным эффектом, в качестве меры гетерогенности использовалась статистика I^2, а также проводился Q-тест Кохрена.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Статистическая значимость (p-value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез.

3.4. Общая характеристика пациентов

3.4.1. Сравнительный анализ демографических показателей с использованием исторической когорты больных

В данный ретроспективный анализ включены результаты хирургического лечения 460 пациентов, которым была выполнена радикальная цистэктомия на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2012–2021 гг. Из них 408 пациентов были прооперированы с использованием малоинвазивного (лапароскопического) доступа, тогда как у 52 больных операция выполнена лапаротомным способом. Группу сравнения (исторического контроля) составили данные пациентов (n=100), прооперированных в клиниках урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова в период с 1997 по 2012 года исключительно лапаротомным доступом. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 10.

Пациенты, пролеченные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова были старше: медиана возраста составила 65,0 лет против 59,0 лет в группе СЗГМУ ($p<0,001$). В группе больных из второго центра РЦЭ чаще выполнялась пациентам моложе 59 лет (54,0% против 28,5%). Показатели индекса массы тела ($p=0,967$) и половой состав ($p=0,128$) в группах не различались, при этом в обеих выборках преобладали мужчины (82,8% и 89,0%). В отношении хирургического доступа больным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова преимущественно выполнялись операции малоинвазивным доступом, тогда как в СЗГМУ им. И. И. Мечникова все операции были выполнены лапаротомным доступом ($p<0,001$). Различия между группами также отмечены и по типу уродеривации: в первой группе преобладала гетеротопическая деривация, а во второй группе ортотопическая (72,0%) и нефро-/кутанестомы (28,0%) ($p<0,001$). Обе группы также различались и по клинической стадии: в НМИЦ РЦЭ проводили и в случае МНИРМП высокого риска рецидива, тогда как в СЗГМУ преобладали пациенты со стадиями II–IIIA (54,0% и 40,0% соответственно).

Таблица 10 — Общая характеристика пациентов

Параметр			НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова (n=460)	СЗГМУ им. И. И. Мечникова (n=100)	p
Me возраста ($Q_1 – Q_3$)			65,00 (58,00 – 70,00)	59,00 (52,00 – 67,00)	**<0,001[1]**
до 59 лет, абс.(%)			131 (28,5)	54 (54,0)	**<0,001[2]**
60-74 года, абс.(%)			267 (58,0)	45 (45,0)	
>75 лет, абс.(%)			62 (13,5)	1 (1,0)	
ИМТ, Me ($Q_1 – Q_3$)			26,15 (23,80 – 29,34)	25,59 (22,71 – 29,55)	0,967
Пол, абс. (%)	Мужской		381 (82,8)	89 (89,0)	0,128
	Женский		79 (17,2)	11 (11,0)	
Доступ, абс. (%)	Лапаротомный		52 (11,3)	100 (100,0)	**<0,001[2]**
	Лапароскопический,		408 (88,7)	0 (0,0)	
Тип деривации, абс. (%)	Гетеротопическая		391 (85,0)	0 (0,0)	**<0,001[2]**
	Ортотопическая		39 (8,5)	72 (72,0)	
	Нефро/кутанестомы		30 (6,5)	28 (28,0)	
Клиническая стадия AJCC8, абс. (%)		0A	4 (0,9)	0 (0,0)	**<0,001[2]**
		0IS	15 (3,3)	0 (0,0)	
		I	60 (13,2)	0 (0,0)	
		II	167 (36,7)	54 (54,0)	
		IIIA	159 (34,9)	40 (40,0)	
		IIIB	28 (6,2)	6 (6,0)	
		IVA	13 (2,9)	0 (0,0)	
		IVB	9 (2,0)	0 (0,0)	
Патоморфологическая стадия AJCC8, абс. (%)		T0-1	112 (24,3)	1 (1,0)	**<0,001[2]**
		II	101 (22,0)	52 (52,0)	
		IIIA	142 (30,9)	30 (30,0)	
		IIIB	53 (11,5)	16 (16,0)	
		IVA	40 (8,7)	1 (1,0)	
		IVB	12 (2,6)	0 (0,0)	
Примечание – 1- U–критерий Манна–Уитни; 2-Хи-квадрат Пирсона;					

При анализе патоморфологической стадии (p<0,001): в НМИЦ чаще выявлялись случа локализованного неинвазивного РМП (24,3%), тогда как во второй группе преобладала II стадия (52,0%). Важно отметить, что патоморфологическое исследование после РЦЭ с ЛАЭ выявило вовлечение регионарных ЛУ у 24 пациентов (24,0%) в группе СЗГМУ и у 119 пациентов (25,86%) в группе НМИЦ.

3.4.2. Оценка 5-летней общей выживаемости радикального хирургического лечения с использованием исторической когорты

Учитывая выявленные различия между сравниваемыми группами (по возрастной структуре, стадии заболевания и типу хирургического вмешательства) дальнейший анализ был направлен на оценку онкологических исходов лечения. Особый интерес представляло сравнение открытого (лапаротомного) доступа с современными малоинвазивными технологиями. В связи с этим на следующем этапе исследования выполнена оценка показателей общей выживаемости в зависимости от хирургического подхода.

При анализе ОВ установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Показано, что применение лапаротомного доступа ассоциировано с более высоким риском летального исхода: риск смерти в данной группе был в 2,05 раза выше по сравнению с лапароскопическим доступом (ОР=2,05; 95% ДИ: 1,52–2,75; p<0,001).

Оценка 5-летней общей выживаемости продемонстрировала преимущество малоинвазивного подхода: в группе лапароскопического доступа показатель составил 64,2% (95% ДИ: 58,1–70,9%), тогда как в группе лапаротомного доступа — 38,2% (95% ДИ: 30,5–47,9%). Подробно на рисунке 23.

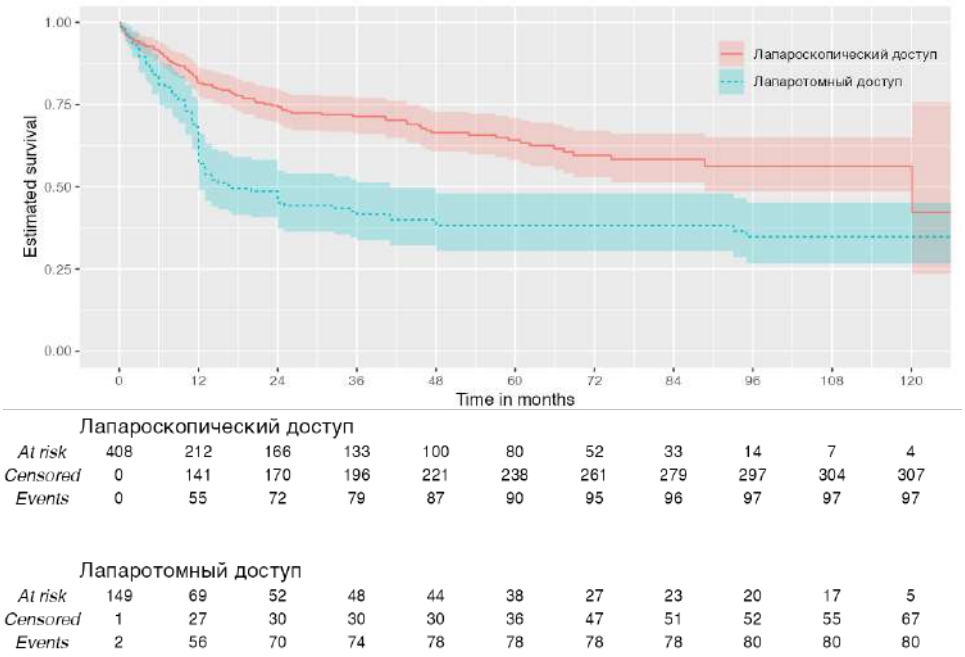


Рисунок 23 — 5-летняя общая выживаемость в зависимости от хирургического доступа с использованием исторической когорты больных

При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (см. рис. 24) установлены следующие факторы, ассоциированные со смертностью пациентов после РЦЭ. В универиантном анализе показано, что выполнение оперативного вмешательства в СЗГМУ им. И.И. Мечникова ассоциировано с более высоким риском летального исхода по сравнению с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (ОР=2,04; 95% ДИ: 1,50–2,77; p<0,001). В мультивариантной модели данная тенденция сохранилась (ОР=1,98; 95% ДИ: 1,09–3,61; p=0,025). В универиантной модели лапаротомный доступ был ассоциирован с увеличением риска смерти в 2,05 раза (95% ДИ: 1,52–2,75; p<0,001), однако в мультивариантном анализе значимой связи смертности и доступа выявлено не было (ОР=1,12; 95% ДИ: 0,64–1,95; p=0,699). Полученные данные подвержены влиянию таких факторов, как стадия заболевания и демографические характеристики пациентов.

В регрессионной модели Кокса значимым предиктором выживаемости оказалась патоморфологическая стадия заболевания: установлена прямая зависимость стадии и возрастания риска летального исхода. По результатам

анализа для стадии IIIA риск смерти увеличивался в 2,45 раза (p=0,027), для IIIB — в 3,26 раза (p=0,007), для IVA — в 5,28 раза (p<0,001), а для IVB — более чем в 10 раз (ОР=10,34; 95% ДИ: 3,42–31,25; p<0,001) по сравнению с референтной группой. Результаты проведенного многофакторного анализа подтверждают, что ключевыми независимыми предикторами, определяющими прогноз общей выживаемости, внезависимости от клиники являются патоморфологическая стадия заболевания, тогда как влияние хирургического доступа снижается при учёте других параметров.

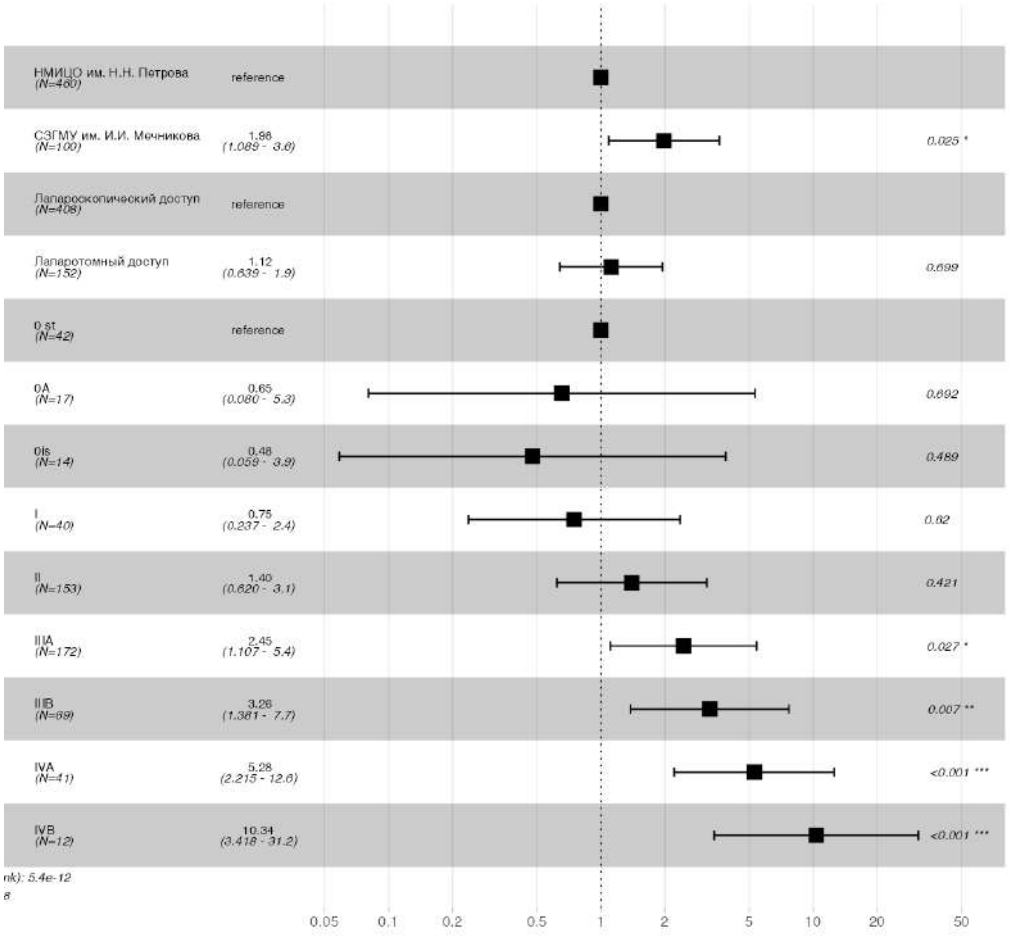


Рисунок 24 — Оценка 5-летней общей выживаемости радикального хирургического лечения с использованием исторической когорты (регрессионная модель Кокса)

Значимым оргранничением полученных результатов является ретроспективный анализ работы, использование для анализа ограниченного числа факторов, а также отсутсвие сведений о периоперационной лекарственной и/или лучевой терапии. Применение последних значительно возросло в последние годы и могло оказать влияние на показатели выживаемости в группе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В связи с указанными ограничениями следующим этапом исследования был проведён углублённый поданализ на основе данных одного клинического центра — отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова, что позволит детальнее оценить влияние клинико-морфологических факторов на результаты.

3.4.3. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование по оценке эффективности малоинвазивной радикальной цистэктомии

На базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2012 по 2021 гг. выполнено 535 радикальных цистэктомий. В связи с неполнотой медицинской документации из дальнейшего анализа было исключено 80 случаев, в результате чего в исследуемую выборку включены данные 455 пациентов. В исследование было включено 376 (82,6%) мужчины и 79 (17,4%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 65 лет (см. таблица 11). Распределение по возрастным группам было следующим: 131 пациент (28,8%) были «младше 59 лет», 263 человека (57,8%) — в возрасте «от 60 до 74 лет», и 61 человек (13,4%) были «старше 75 лет». Среди участников – 206 (45,3%) пациентов были курильщиками (95% ДИ: 40,6–50,0). Средний индекс массы тела составил 26,15 (IQR: 23,80–29,34). ИМТ имеет тенденцию к снижению с возрастом (см. рис. 25).

Таблица 11 — Одноцентровое исследование: общие показатели

Параметр			Результат	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$
ИМТ, Me			26,15	23,80 – 29,34
Пол	Мужской, абс.(%)		376 (82,6)	78,8 – 86,0
	Женский, абс. (%)		79 (17,4)	14,0 – 21,2
Клиническая стадия AJCC8, абс. (%)		0A	4 (0,9)	0,2 – 2,2
		0IS	15 (3,3)	1,9 – 5,4
		I	60 (13,2)	10,2 – 16,6
		II	167 (36,7)	32,3 – 41,3
		IIIA	159 (34,9)	30,6 – 39,5
		IIIB	28 (6,2)	4,1 – 8,8
		IVA	13 (2,9)	1,5 – 4,8
		IVB	9 (2,0)	0,9 – 3,7
Патоморфологическая стадия AJCC8, абс. (%)		T0-1	111 (24,4)	20,5 – 28,6
		II	100 (22,0)	18,3 – 26,1
		IIIA	141 (31,0)	26,8 – 35,5
		IIIB	53 (11,6)	8,8 – 15,0
		IVA	38 (8,4)	6,0 – 11,3
		IVB	12 (2,6)	1,4 – 4,6

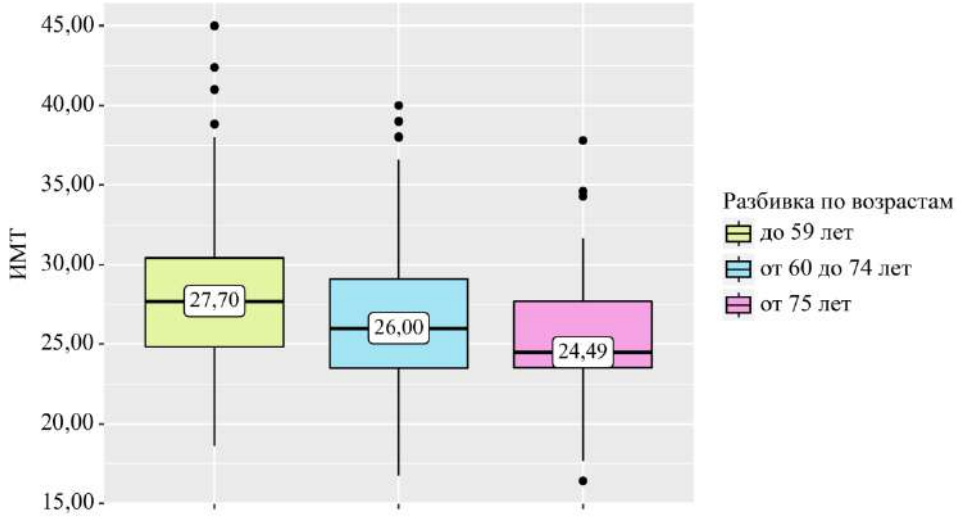


Рисунок 25 — Разбивка пациентов по возрастным группам в зависимости от индекса массы тела (Критерий Краскела–Уоллиса, p=0,001)

Медиана ИМТ была самой высокой в группе пациентов до 59 лет **(**27,70**)** и уменьшалась в группах от 60 до 74 лет **(**26,00) и старше 75 лет **(**24,49). Различия между возрастными группами являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

В соответствии с клиническим стадированием заболевания (AJCC8) пациенты были распределены следующим образом: 0A стадия была выявлена у 4 (0,9%) пациентов (95% ДИ: 0,2–2,2), 0IS — у 15 (3,3%) (95% ДИ: 1,9–5,4), I стадия — у 60 (13,2%) (95% ДИ: 10,2–16,6), II стадия — у 167 (36,7%) (95% ДИ: 32,3–41,3), IIIA стадия — у 159 (34,9%) (95% ДИ: 30,6–39,5), IIIB стадия — у 28 (6,2%) (95% ДИ: 4,1–8,8), IVA стадия — у 13 (2,9%) (95% ДИ: 1,5–4,8), и IVB стадия — у 9 (2,0%) пациентов (95% ДИ: 0,9–3,7).

Патоморфологическая стадия (AJCC8) распределялись следующим образом: T0-1 стадия была выявлена у 111 (24,4%) пациентов (95% ДИ: 20,5–28,6), стадия II — у 100 (22,0%) (95% ДИ: 18,3–26,1), стадия IIIA — у 141 (31,0%) (95% ДИ: 26,8–35,5), стадия IIIB — у 53 (11,6%) (95% ДИ: 8,8–15,0), стадия IVA — у 38 (8,4%) (95% ДИ: 6,0–11,3), и стадия IVB — у 12 (2,6%) пациентов (95% ДИ: 1,4–4,6).

Установлено статистически значимое снижение случаев применения хирургии в отношении местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря в пользу локализованных стадий (см. рис. 26). Так, в 2012 году на долю РЦЭ при локализованном РМП приходилось 42,8% случаев, а на долю распространенного РМП (IIIA-IVB стадия) более половины случаев –57,2%. И наоборот, к 2021 году доля стадий заболевания 0A-II составила 61,7%. Относительный рост составил 1,44 раза ($p=0,002$). Большинство операций были выполнены лапароскопическим доступом — 408 (89,7%) случаев (95% ДИ: 86,5–92,3), лапаротомный доступ применялся у 47 (10,3%) пациентов (95% ДИ: 7,7–13,5). При этом анализ хирургического доступа в зависимости от возраста пациентов показал, что лапароскопический доступ чаще применялся в возрастной категории «до 59 лет» в 117 случаях (89,3%), в категории «от 60 до 74 лет» — в 243 случаях (92,4%), и для пациентов «старше 75 лет» — 48 случаях (78,7%). Статистически значимая разница была выявлена между группами «от 60 до 74

лет» и «старше 75 лет» (p = 0,004). Таким образом, выявлено, что использование лапароскопического доступа значительно снижается у пациентов старшей возрастной группы (> 75 лет), что может быть связано с техническими сложностями, состоянием пациента или другими факторами, при этом в два раза возрастает доля лапаротомного доступа с 10,7% до 21,3% для пациентов «>75 лет». Общая значимость различий между группами составила p = 0,007 (см. рис. 27).

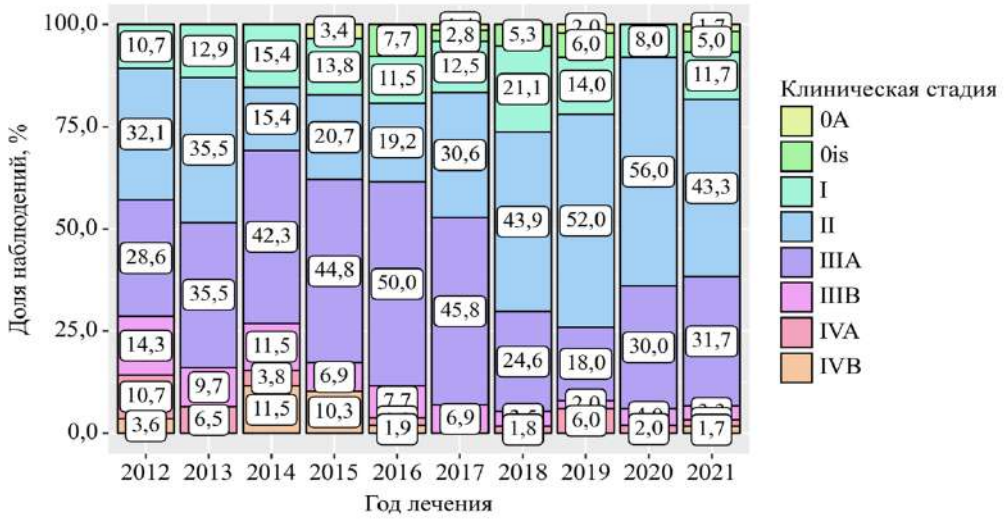


Рисунок 26 — Динамика выполнения радикальной цистэктомии в зависимости от клинической стадии заболевания (2012–2021 гг.)

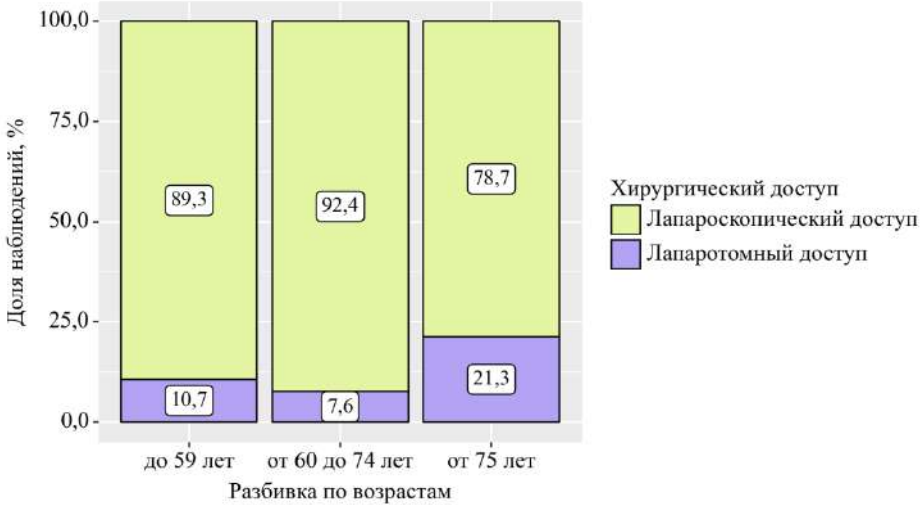


Рисунок 27 — Возрастное распределение пациентов в зависимости от хирургического доступа

3.4.3.1. Оценка хирургической активности центра за 10-летний период

При анализе данных 455 радикальных цистэктомий было установлено, что каждая 10-я РЦЭ была выполнена (10,3 %, n=47) лапаротомным стандартным доступом, а 89,7 % (408/455) – лапароскопическим. Первая лапароскопическая радикальная цистэктомия в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова была выполнена 12 октября 2012 года. Конверсия выполнена у 12 пациентов (в дальнейшем случаи были отнесены к открытому варианту вмешательства при анализе данных). Во всех случаях конверсия была связана с местной распространенностью процесса.

При оценке выполнения РЦЭ в зависимости от хирургического доступа зафиксирован значительный рост числа минимально-инвазивных вмешательств (см. рис. 28) – на 1300 % за 10-летний период (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни, $p < 0{,}001$). Так, в 2012 году лапароскопические операции без конверсии составляли лишь 7,1 % случаев, тогда как после 2019 года не зарегистрировано ни одного случая применения лапаротомного доступа. Абсолютный темп прироста малоинвазивных хирургических вмешательств за 10-летний период, расчитанный по формуле: $\frac{\text{доля ЛРЦЭ в 2021 году} - \text{доля ЛРЦЭ в 2012 году}}{\text{доля ЛРЦЭ в 2012 году}} \times 100\ \%$ составил 1300 %.

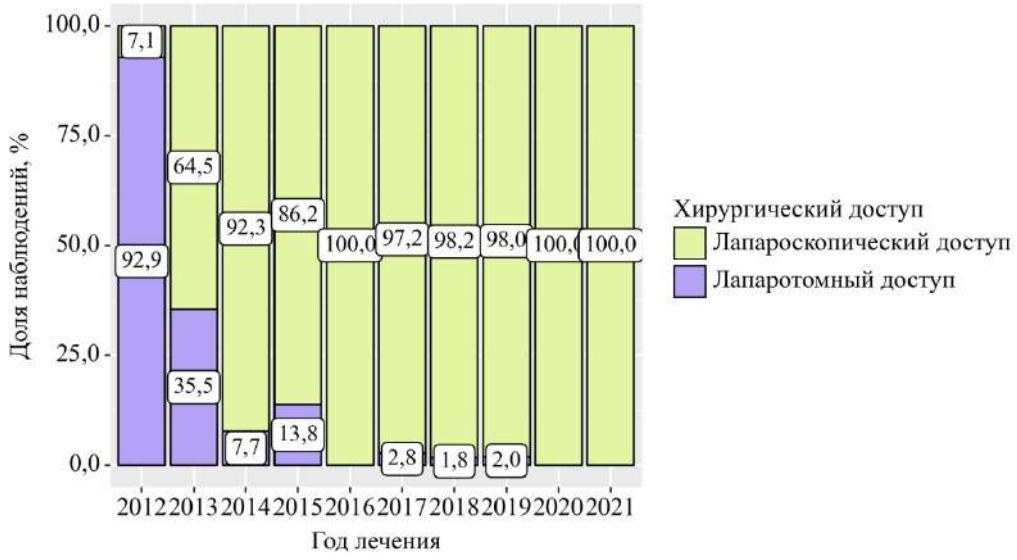


Рисунок 28 — Динамика выполняемых операций в зависимости от хирургического доступа за период с 2012 по 2021гг. (p<0,001)

Всего за период с 2012 по 2021 года 85,3% операций (338/455) завершено формированием гетеротопической уродеривации, 8,6% операций (39/455) ортотопическим формированием неоцистиса и в 6,2% случаев (28 операций) наложением уретерокутанеостомией или нефростомией. В подавляющем большинстве случаев (98,4%; 376/382) использовался дистальный фрагмент подвздошной кишки длиной 20–40 см. В 6 случаях (1,6%) использован для деривации купол слепой кишки с аппендиксом (уродеривация Mainz I типа) (см. таблицу 12).

Таблица 12 — Описательная статистика вариантов уродеривации в зависимости от хирургического доступа

Показатели	Категории	Хирургический доступ		p
		лапароскопический доступ	лапаротомный доступ	
Тип уродеривации, абс. (%)	Гетеротопическая	344 (84,3%)	44 (93,6%)	0,195
	Ортотопическая	38 (9,3%)	1 (2,1%)	
	Нефро-/кутанестома	26 (6,4%)	1 (4,3%)	

Медиана удалённого числа ЛУ вне зависимости от объёма ЛАЭ составила 20 ЛУ (минимально 2, максимально 72). Распределение всех пациентов в зависимости от объёма ЛАЭ было следующее: в 19,1 % случаев (87/455) выполнена ограниченная ЛАЭ, в 34,7 % случаев (158/455) выполнялась стандартная лимфаденэктомия, и в подавляющем большинстве случаев РЦЭ сопровождалась расширенной тазовой ЛАЭ – 46,2 % (210/455).

На основе периоперационных показателей были установлены следующие особенности хирургического лечения в представленной серии наблюдений. Пациенты, оперированные лапаротомным доступом, чаще имели более высокий риск по шкале анестезиологического риска (ASA3≤ 59,6%) по сравнению с

пациентами, оперированными лапароскопически (54,2%). Хотя различия по ASA шкале статистически незначимы (p = 0,202), тенденция к более тяжелому состоянию у пациентов с лапаротомным доступом может указывать на необходимость выбора этого метода для сложных случаев (см. таб. 13).

По продолжительности операции группы были сопоставимы (>0,05) несмотря на то, что у большинства пациентов группы ЛС-РЦЭ сопровождалась интракорпоральной деривацией (93,6% случаев). Объем кровопотери был сопоставим между группами, что указывает на эффективный контроль за кровотечением при обоих доступах и в особенности при минимально-инвазивном (p = 0,693).

В отношении предпочтительного метода УД – гетеротопический вариант был преобладающим методом в обеих группах (93,6% для группы лапаротомного и 84,3% для лапароскопического доступов). Однако, в случае ЛС-РЦЭ чаще выполнялась ортотопическая уродеривация (9,3% против 2,1%). При оценке зависимости варианта УД от возрастной группы также установлено, то гетеротопический вариант является наиболее распространенным во всех возрастных группах, с увеличением частоты в старших возрастных категориях (между группами «до 59 лет» и «от 60 до 74 лет» p = 0,004; между группами «до 59 лет» и «старше 75 лет» p = 0,004). Ортотопическая УД чаще применялась у пациентов более молодого возраста (до 59 лет) и практически не использовалась в старших группах, особенно у пациентов старше 75 лет (см. рис. 29).

При лапароскопическом доступе наиболее часто выполнялась расширенная ЛАЭ (49,3%), тогда как при лапаротомном доступе превалировала стандартная ЛАЭ (42,6%) (p=0,006). Ограниченная ЛАЭ при лапаротомном доступе встречалась чаще (38,3%), чем при лапароскопическом (16,9%) (p=0,001).

Таблица 13 — Периоперационные характеристики пациентов (n=455) в зависимости от хирургического доступа

Параметр		Лапаротомный доступ (n=47)	Лапароскопический доступ (n=408)	P value
Возраст, Me (Q1-Q3), лет		67,00 58,50-75,50	65,00 58,00 – 70,00	0,082
ASA шкала, абс. (%)	ASA1	37 (9,1%)	7 (14,9%)	0,202
	ASA2	150 (36,8%)	12 (25,5%)	
	ASA3≤	221 (54,2%)	28 (59,6%)	
Продолжительность операции, Me, минут ($Q_1 – Q_3$)		270 (260,00 – 300,00)	270 (240,00 – 320,00)	0,765
Объем кровопотери, Me, мл ($Q_1 – Q_3$)		150 (100,00 – 300,00)	150 (100,00 – 312,50)	0,693
Продолжительность госпитализации Me, койко-дней ($Q_1 – Q_3$)		25 (21 – 34)	15 (12 – 20)	<0,001[1]
Варианты уродеривации, абс. (%)	гетеротопическая	44 (93,6)	344 (84,3)	0,195
	ортотопическая	1 (2,1)	38 (9,3)	
	нефро/кутанеостомы	2 (4,3)	26 (6,4)	
Объем лимфаденэктомии, абс. (%)	ограниченная	18 (38,3)	69 (16,9)	<0,001[2]
	стандартная	20 (42,6)	138 (33,8)	
	расширенная	9 (19,1)	201 (49,3)	
Общее число удаленных лимфоузлов, Me, шт ($Q_1 – Q_3$)		11 (9,00 – 17,00)	20 (12,75 – 28,00)	<0,001[1]
Поражение регионарных лимфоузлов, абс. (%)	pN0	20 (42,6)	315 (77,4)	<0,001[2]
	pN1	3 (6,4)	37 (9,1)	
	pN2	20 (42,6)	46 (11,3)	
	pN3	4 (8,5)	9 (2,2)	
Положительный хирургический край, абс. (%)		6 (12,8)	23 (5,6)	0,058
Примечание – 1 –U-критерий Манна–Уитни; 2 – Хи-квадрат Пирсона.				

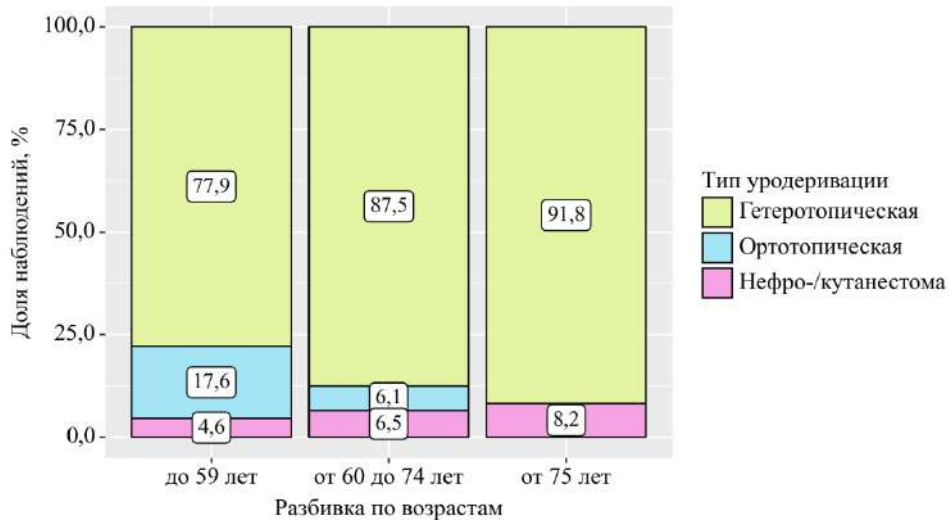


Рисунок 29 — Распределение пациентов по возрастным категориям в зависимости от варианта уродеривации

Лапароскопический доступ чаще ассоциируется с выполнением расширенной лимфаденэктомии, тогда как лапаротомный доступ чаще сочетался с ограниченной и стандартной лимфодиссекцией. Расширенная лимфаденэктомия значительно чаще выполнялась при лапароскопическом доступе (49,3% против 19,1%, p <0,001), что может быть связано с лучшей визуализацией и доступностью лимфатических узлов. При открытой РЦЭ чаще сопровождалась ограниченной лимфаденэктомией (38,3% против 16,9% при ЛС-РЦЭ), что безусловно нашло отражение в общем числе удаляемых лимфоузлов (см. рис.30).

Среднее число удаляемых лимфоузлов составило 20,9±11,7 (0-72), при этом медиана удаляемых ЛУ при ЛС-РЦЭ составила 20,00 (12,75 – 28,00) и 11,00 при открытой РЦЭ (9,00 – 17,00) (<0,001). Среднее число позитивных лимфоузлов составило 0,97±2,87 (0-24). Плотность поражения ЛУ колебалась от 0,0% до 100,0%, средняя составила 5,48% (0%-100%), при этом статистической зависимости от объема лимфаденэктомии установлено не было (Критерий Краскела–Уоллиса p= 0,349).

На рисунке 31 представлена диаграмма рассеивания, демонстрирующая зависимость между числом удаленных лимфатических узлов (по оси X) и числом положительных лимфатических узлов (по оси Y). Большинство точек

сосредоточено около оси X (число положительных ЛУ ≤10). Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов выявлено небольшое количество пораженных лимфатических узлов, независимо от общего числа удаленных узлов (слабая положительная корреляция r-Пирсона =0,107, p=0,022). Большинство пациентов имеют низкое число положительных узлов, даже при удалении большого количества лимфатических узлов.

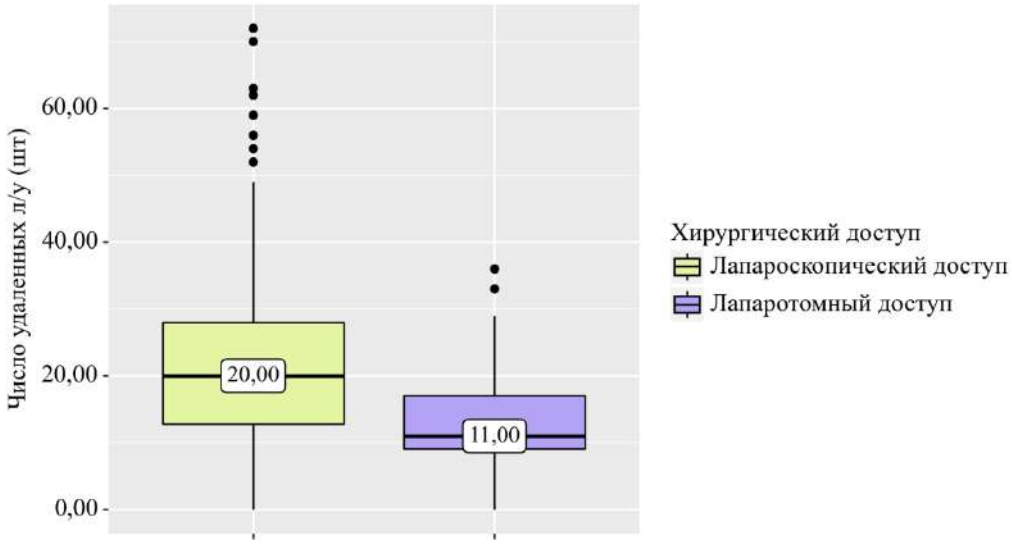


Рисунок 30 — Число удалённых лимфатических узлов в зависимости от хирургического доступа

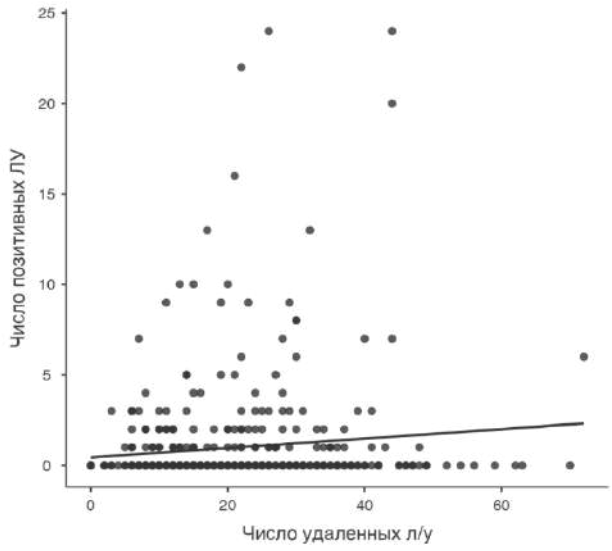


Рисунок 31 — Диаграмма рассеяния: зависимость числа удалённых и положительных лимфатических узлов

3.4.3.2. Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов

При оценке отдаленных онкологических показателей для всех пациентов вне зависимости от варианта хирургического доступа установлено, что медиана наблюдения для оценки риска смерти от любой причины была 120,13 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 88,75 – ∞ месяцы) (см. рис. 32). При этом 5-летняя ОВ составила 63,4% (95% ДИ: 57,0-69,1), 10-летняя 51,9% (95% ДИ: 42,3-60,7).

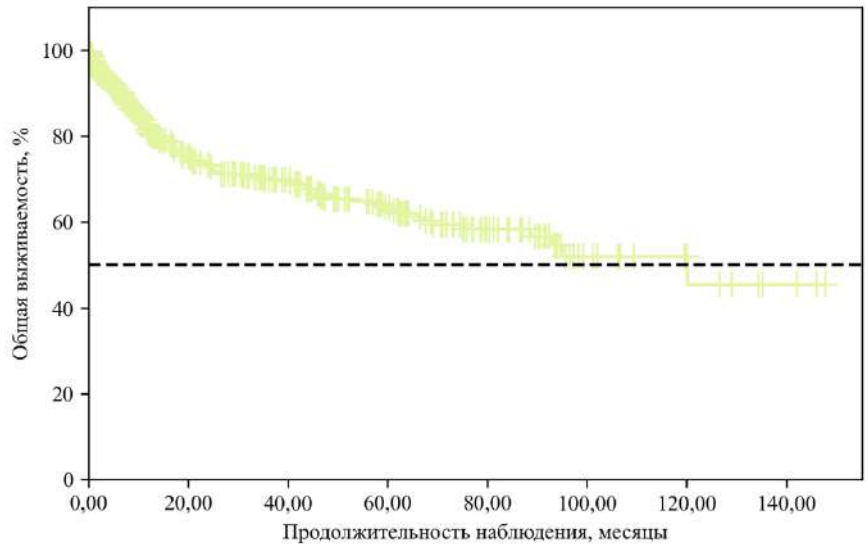


Рисунок 32 — Кумулятивная 10-летняя общая выживаемость

Медина наблюдения для оценки риска летального исхода, связанного с прогрессированием РМП, достигнута не была (см. рис. 33). 75 процентиль срока дожития составил 45,48 месяцы от начала наблюдения (95% ДИ: 24,72 – 68,82 месяцы), при этом 5-летняя ОСВ была 71,7% (95% ДИ: 65,2-77,2), 10-летняя 63,0% (95% ДИ: 52,8-71,5). Медиана наблюдения для оценки риска рецидива или прогрессирования РМП для всех пациентов составила 88,20 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 58,72 – ∞ месяцы). 5-летняя БРВ составила 55,0% (95% ДИ: 48,7-60,8), 10-летняя 44,1% (95% ДИ: 34,8-53,0) (см. рис.34).

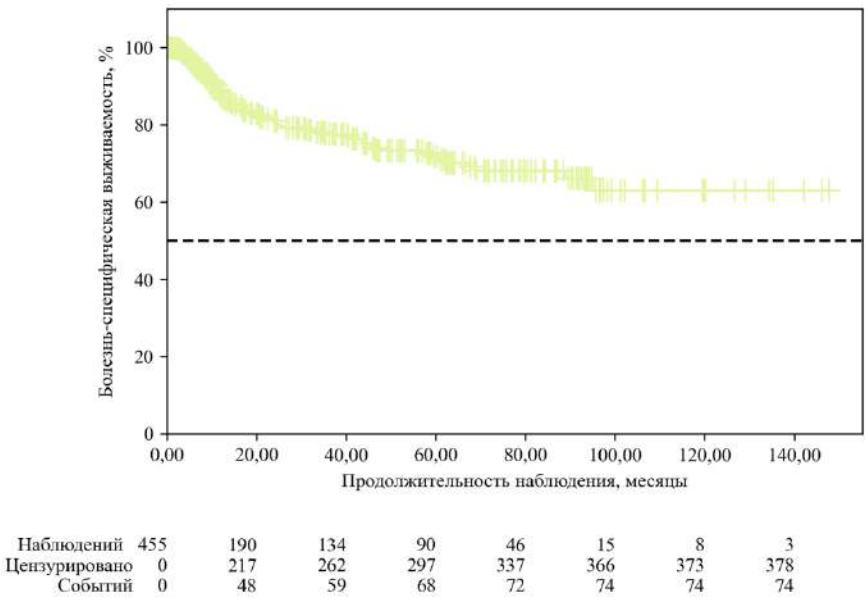


Рисунок 33 — Кривая 10-летней опухоль-специфической выживаемости

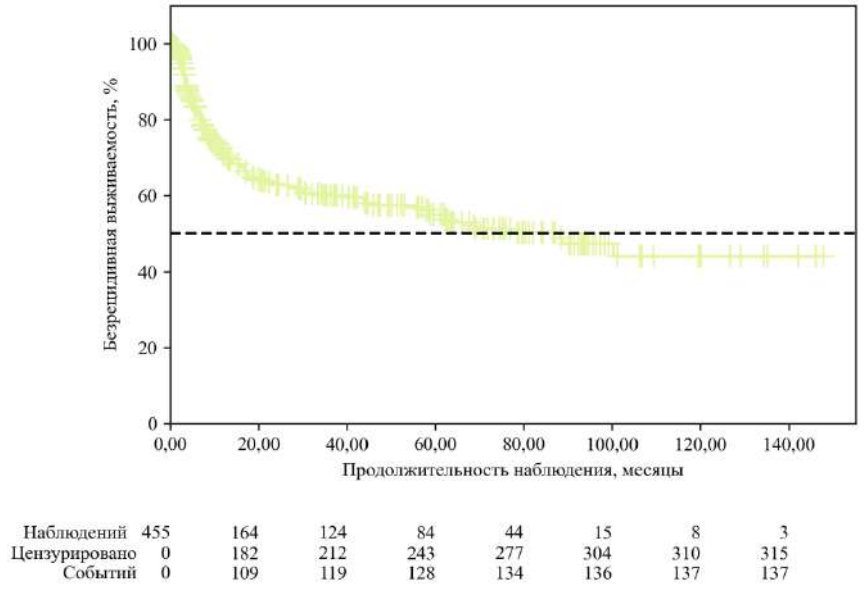


Рисунок 34 — Кривая 10-летней безрецидивной выживаемости

В соответствии с принятой возрастной периодизации жизни человека в данной работе отмечены следующие особенности. Анализ показал, что медиана срока наблюдения в группе «до 59 лет» достигнута не была, в группе «от 60 до 74 лет» медиана составила 93,08 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 65,90 – ∞ месяцы) и наименьшая медиана отмечена в группе пациентов «от 75 лет» –24,56

месяцев (95% ДИ: 11,18 – ∞ месяцы). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы (p <0,001) и представлены на рисунке 35.

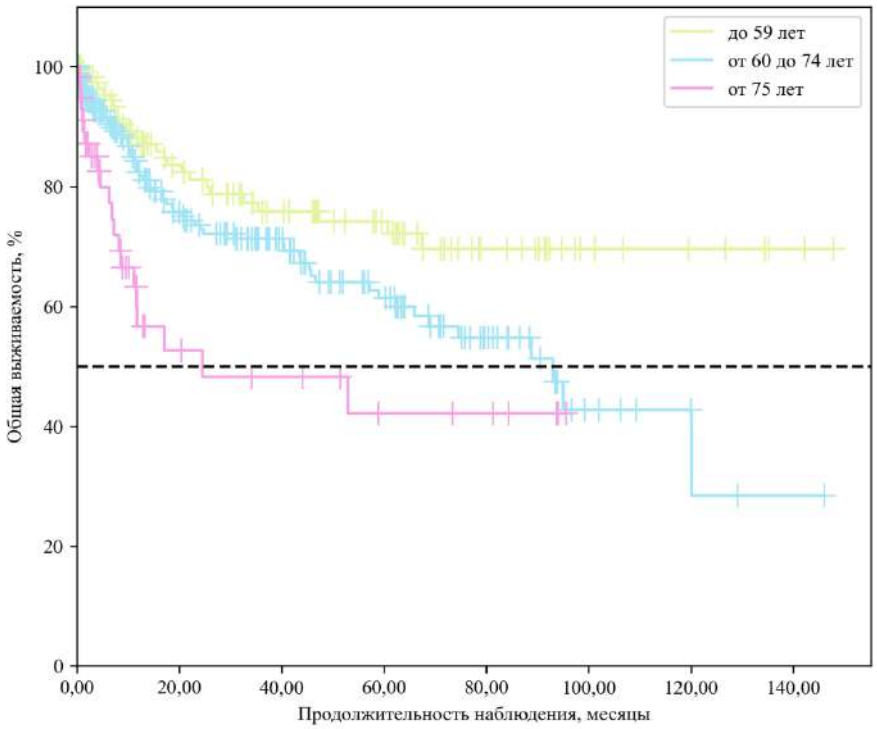


Рисунок 35 — Показатели 10-летней ОВ в зависимости от возраста

Так, 10-летняя ОВ была наибольшей в группе пациентов «до 59 лет» и составила 69,7%, против 43,0% для группы «от 60 до 74 лет» и 42,2% в группе «старше 75 лет». При этом риск общей летальности был повышен во второй и третей группах: для подгруппы 60-74 года ОР 1,67 (95% ДИ: 1,05 – 2,65; p=0,030), для подгруппы >75 лет ОР 3,24 (95% ДИ:1,81 – 5,82; p <0,001) (см. рис.35).

10-летняя опухоль-специфическая выживаемость была наибольшей в группе «до 59 лет»- 74,3% против 55,5% для второй подгруппы и 56,1% для третей подгруппы. При этом риск смерти от прогрессии РМП был достоверно выше только для подгруппы «>75 лет»: ОР 2,57 (95%ДИ: 1,25 – 5,28; p=0,010) (см. рис.36).

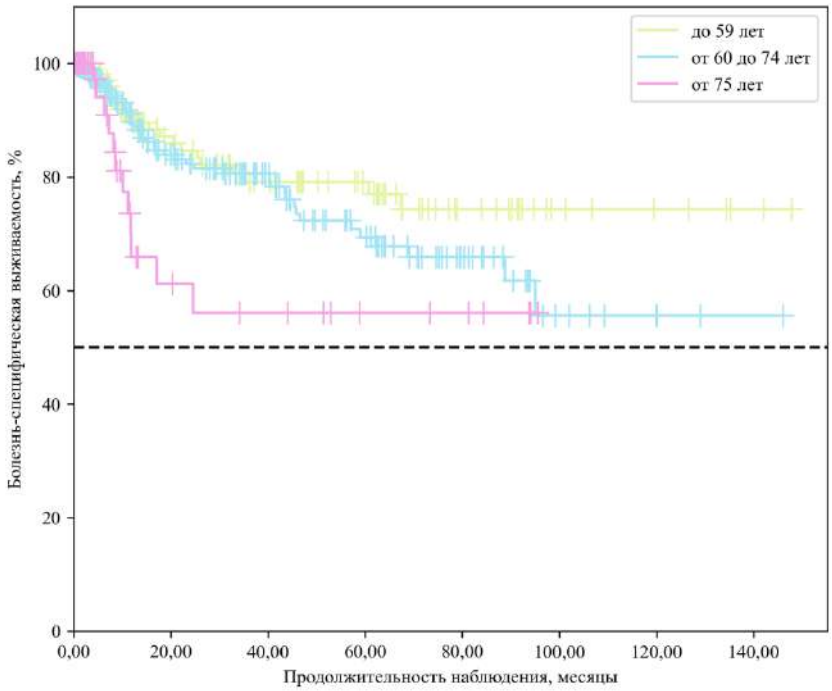


Рисунок 36 —Показатели 10-летней опухоль-специфической выживаемости скорректированной по возрасту

В отношении 10-летней БРВ не удалось установить значимое влияние возрастной группы на 10-летнюю безрецидивную выживаемость (p>0,05): в группе «до 59 лет» составила 53,8%, в группе «от 60 до 74 лет» 37,1%, в группе «> 75 лет» – 46,1% (см. рис. 37). При оценке взаимосвязи безрецидивной выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса так же значимый фактор не установлен (p=0,213).

При подгрупповом анализе в зависимости от варианта хирургического доступа, не смотря на общую тенденцию снижения риска летального исхода или рецидива заболевания в пользу минимально-инвазивного лапароскопического доступа, не удалось выявить статистически значимых отличий по отдаленным онкологическим показателям (см. рис. 38). Анализ показал, что медиана наблюдения в группе ЛС-РЦЭ составила 120,13 месяцы от начала наблюдения (95% ДИ: 88,75 – ∞ месяцы), в группе открытого варианта цистэктомии – 93,08 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 11,74 – ∞ месяцы). 10-летняя ОВ для группы открытой РЦЭ составила 37,9% против 56,3% в группе ЛС-РЦЭ.

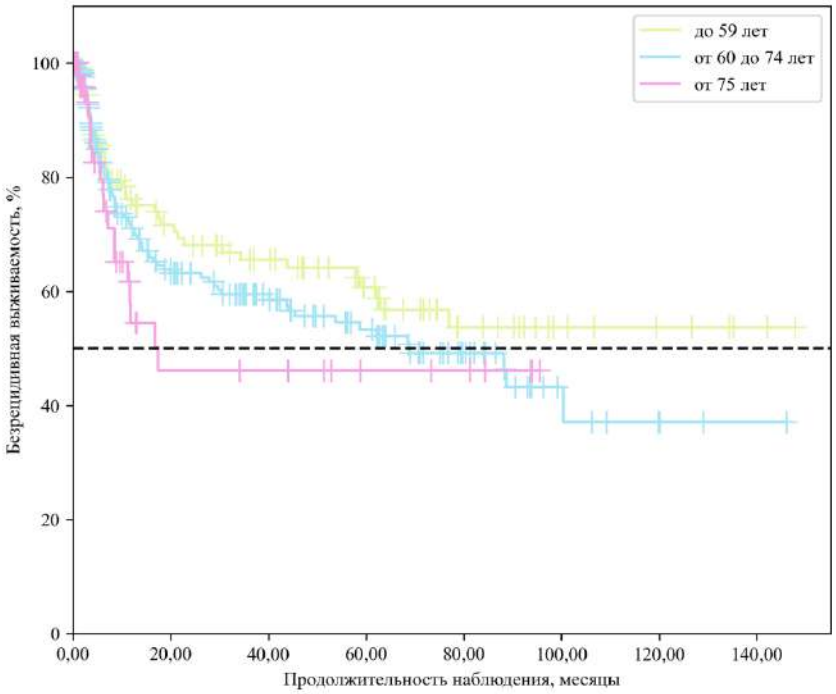


Рисунок 37 — Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в зависивости от возраста

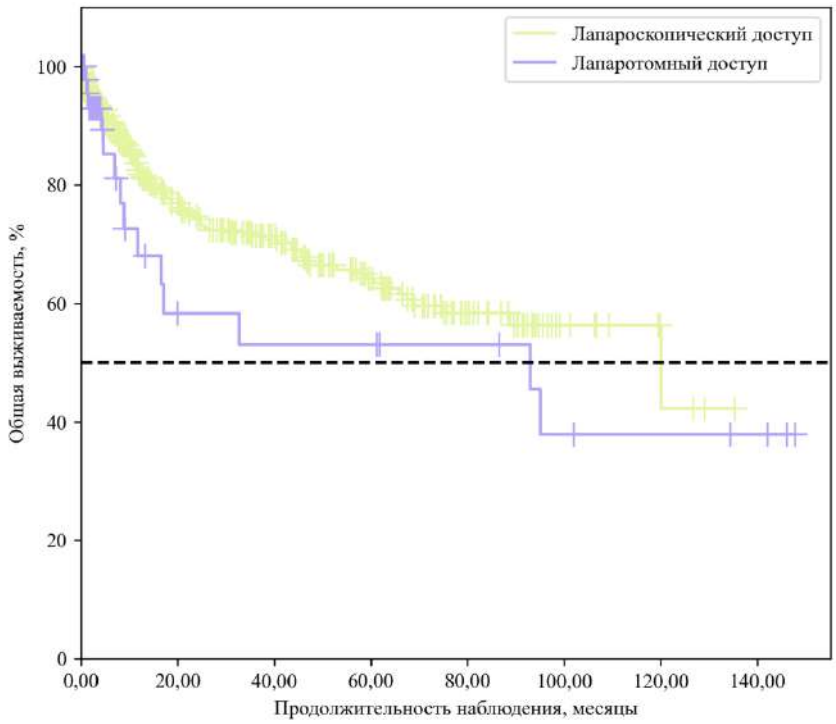


Рисунок 38 — 10-летняя общая выживаемость в зависимости от хирургического доступа

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса вероятность смерти от любой причины в контрольной группе (лапаротомный доступ) была 46,0% выше, чем в исследуемой группе (ОР 1,46; 95%ДИ: 0,82-2,57; p=0,198), однако полученный результат был незначим. В отношении ОСВ получены аналогичные результаты- риск смерти пациента от прогрессирования РМП был выше в контрольной группе на 83,0% (ОР 1,83; 95%ДИ: 0,93-3,58; p=0,080), однако результаты были статистически не достоверны (см. рис. 39).

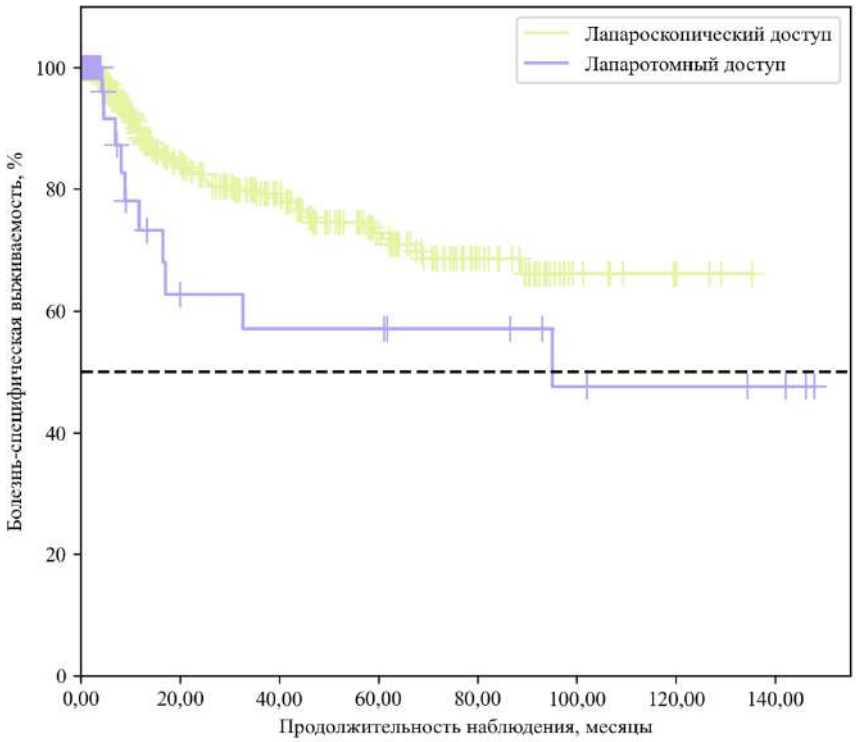


Рисунок 39 — Кривая 10-летней опухоль-специфической выживаемости по типам хирургического доступа

И, наконец, 10-летняя БРВ в контрольной группе составила 35,2% (95% ДИ: 13,9-57,5), в группе ЛС-РЦЭ несколько выше –47,8%, однако регрессионный анализ значимого влияния хирургического доступа на риск рецидива РМП не выявил (ОР 1,15; 95%ДИ: 0,66-2,01; p=0,620). Подробнее представлено на рисунке 40.

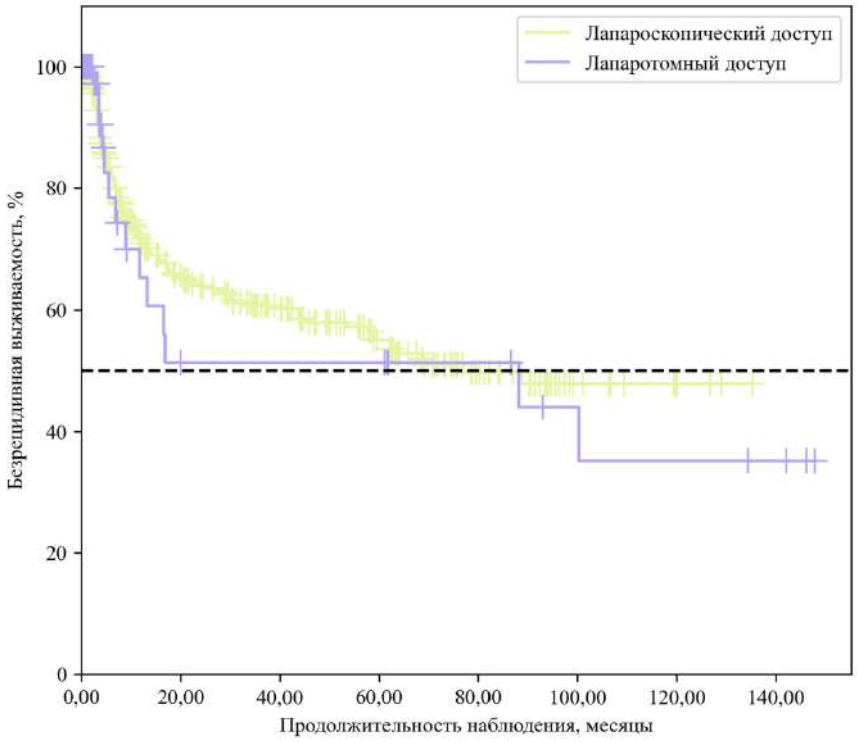


Рисунок 40 — Кривая 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от хирургического доступа

При анализе отдаленных онкологических результатов в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии установлены следующие факты. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы (log-rank p = 0,810; Cox-регрессия ограниченная vs стандартная ОР 1,19; 95%ДИ: 0,69-2,06; p=0,526; Cox-регрессия ограниченная vs расширенная ОР 1,11; 95%ДИ: 0,65-1,89; p=0,712), несмотря на то, что кривые были идентичные в течении первых 5 лет наблюдения, а к 10-годам показатели ОВ были несколько лучше в группе ограниченной ЛАЭ - 59,3% против 50,5% в группе стандартной ЛАЭ и 49,0% для расширенной тазовой лимфодиссекции (см. рис. 41).

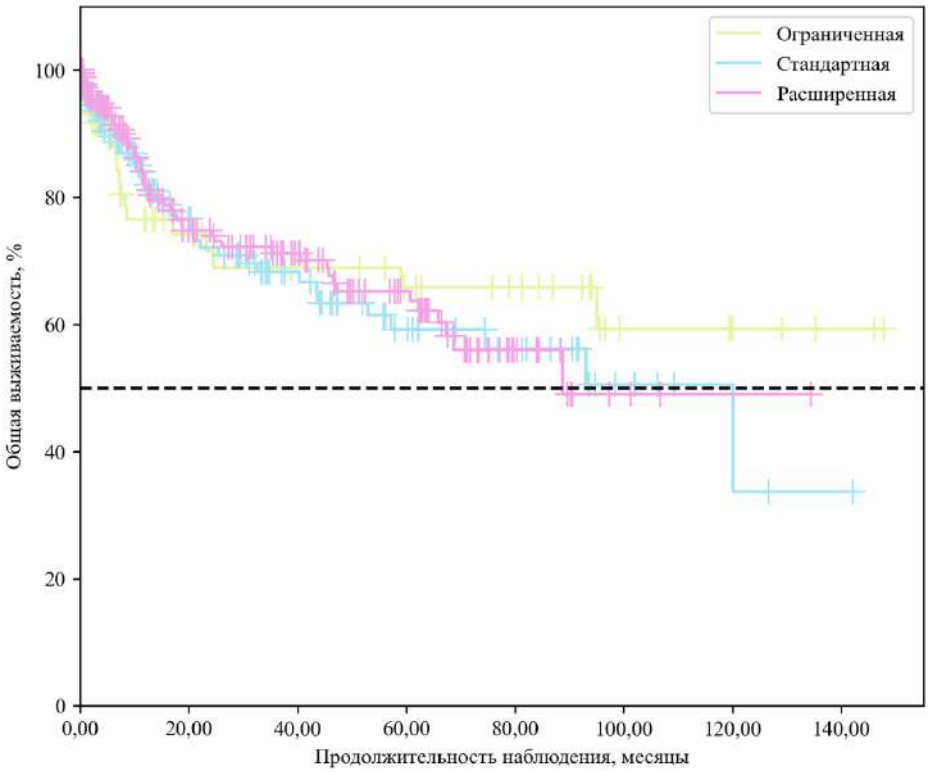


Рисунок 41 — 10-летняя общая выживаемость в зависимости от объёма тазовой лимфаденэктомии

10-летняя ОСВ также не отличалась между подгруппами (log-rank p=0,840; (log-rank p=0,840; Cox-регрессия ограниченная vs стандартная ОР 1,21; 95% ДИ: 0,61-2,39, p=0,579; Cox-регрессия ограниченная vs расширенная ОР 1,10; 95% ДИ: 0,56-2,13, p=0,786): ОСВ для ограниченной ЛАЭ была 66,6%, в группе «стандартной ЛАЭ» 66,7% и в группе расширенной – 57,7%, соответственно (см. рис.42). Различий в 10-летней БРВ между группами ЛАЭ также не отмечено (log-rank p=0,490, Cox-регрессия ограниченная vs стандартная ОР 1,37; 95%ДИ: 0,82-2,29; p=0,235; Cox-регрессия ограниченная vs расширенная ОР 1,23; 95%ДИ: 0,74-2,03; p=0,430): в первой группе составила 59,1%, во второй- 38,4% и в группе расширенной ЛАЭ – 39,9% (см. рис.43).

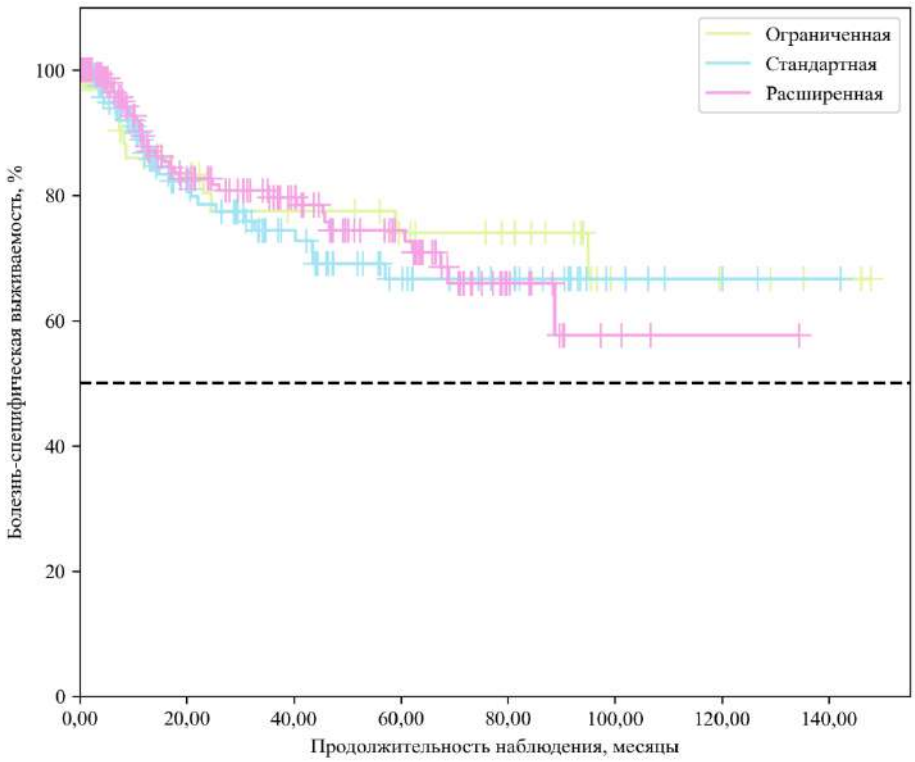


Рисунок 42 — 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость в зависимости от объёма лимфаденэктомии

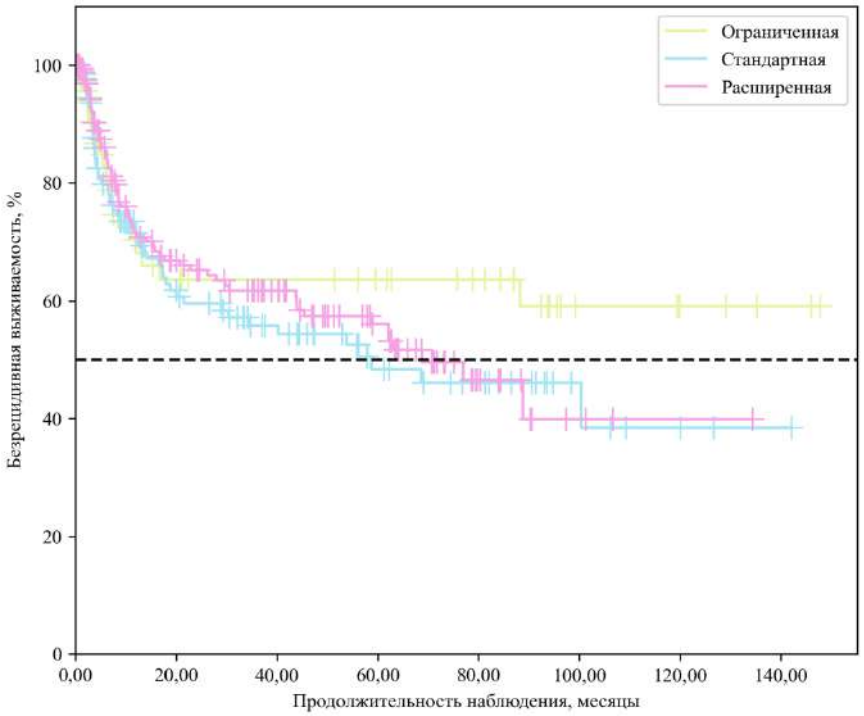


Рисунок 43 — 10-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от объёма лимфаденэктомии

3.4.3.3. Влияние плотности лимфатических узлов на отдаленные онкологические результаты

Введение показателя «плотность лимфатических узлов», отражающего соотношение числа метастатически поражённых лимфоузлов к общему количеству удалённых, показало его высокую прогностическую ценность по сравнению с изолированной оценкой pN-статуса. Многочисленные исследования подтверждают, что повышение ПЛУ ассоциировано со значимым ухудшением выживаемости и может рассматриваться как независимый предиктор исходов, а также как ориентир для выбора тактики адъювантного лечения. В то же время, отсутствие единого стандарта определения пороговых значений ПЛУ и вариабельность методологических подходов создают необходимость дальнейшего изучения этого показателя и его интеграции в клиническую практику. В связи с чем было принято решение провести анализ БРВ, ОВ и ОСВ в зависимости от: ПЛУ >0% (т.е. любой уровень), >5% и >10%.

В проведённом анализе установлено, что у пациентов с рецидивом РМП показатели плотности поражённых лимфатических узлов были выше, чем у больных без рецидива, то есть любое увеличение плотности поражённых лимфатических узлов ассоциировано с повышенным риском рецидива, что подчёркивает значимость данного показателя в прогнозировании исходов заболевания. Анализ ROC-кривых показал, что показатели плотности лимфатических узлов на разных уровнях (ПЛУ >0%, 5% и 10%) обладают статистически значимой прогностической ценностью в отношении рецидива РМП, однако различаются по точности и диагностическим характеристикам. Для ПЛУ >0% площадь под кривой составила 0,571 (95% ДИ: 0,512–0,630; p=0,002) с оптимальным порогом 2,080% (чувствительность 35,3%, специфичность 78,4%). Для ПЛУ 5% AUC составила 0,559 (95% ДИ: 0,501–0,617; p=0,004), а пороговое значение — 5,560% (чувствительность 28,5%, специфичность 83,6%). При ПЛУ 10% диагностическая точность оказалась несколько ниже (AUC = 0,545; 95% ДИ: 0,486–0,603; p=0,013), но при этом специфичность достигала наибольшего уровня

— 90,6% при чувствительности 19,0% и пороге 12,500%. Таким образом, с увеличением пороговых значений ПЛУ отмечается тенденция к росту специфичности прогностической модели при одновременном снижении её чувствительности (см. рис. 44).

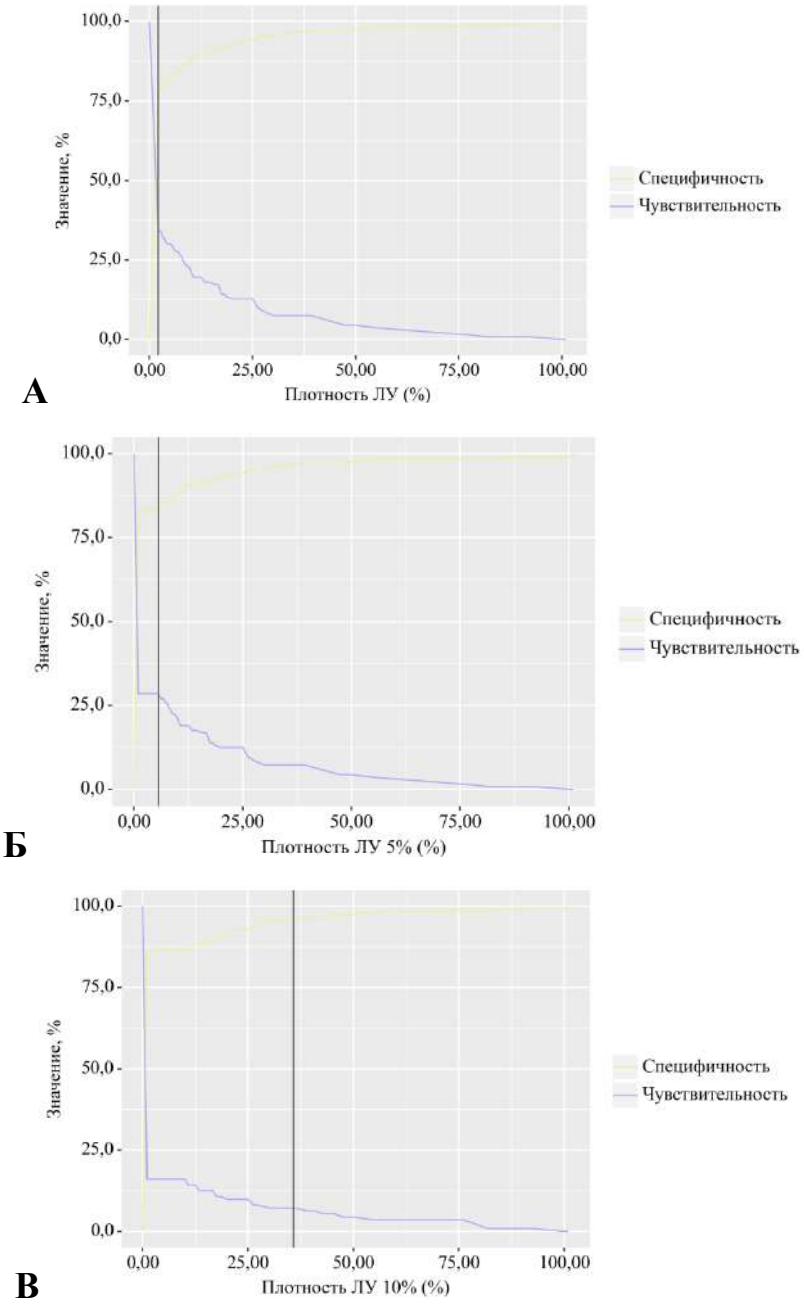


Рисунок 44 — Оценка дискриминационной способности плотности лимфоузлов от факта развития рецидива РМП: (А) Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от любых значений ПЛУ (ПЛУ >0%); (Б) при ПЛУ >5%; (В) – при ПЛУ >10%

При сравнении значений показателей плотности лимфатических узлов >0%, 5% и 10% в зависимости параметров ОВ статистически значимых различий выявлено не было (p=0,353; p=0,392 и p=0,504 соответственно). Анализ проводился с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Согласно полученным данным, при оценке плотности лимфатических узлов >0% и плотности ЛУ 5% в зависимости от ОСВ были выявлены статистически значимые различия (p=0,017 и p=0,032 соответственно; метод — U-критерий Манна–Уитни). Однако, для показателя плотности ЛУ 10% связи с ОСВ не установлено (p=0,050; метод — U-критерий Манна–Уитни).

ROC-анализ показал, что плотность лимфатических узлов >0% является значимым предиктором летальности от прогрессии РМП (AUC = 0,567; 95% ДИ: 0,493–0,640; p=0,017). Оптимальный порог по индексу Юдена составил 2,940%. Прогностическая модель продемонстрировала чувствительность 35,1% и специфичность 78,5% (см. рис. 51А). Плотность лимфатических узлов > 5% оказалась статистически значимым фактором для летальности связанной с прогрессией РМП (AUC = 0,556; 95% ДИ: 0,482–0,629; p=0,032). Пороговое значение Юдена составило 5,560%. При этом чувствительность модели составила 29,7%, а специфичность возрастала до 81,9% (см. рис. 45). Полученные результаты по плотности поражения ЛУ свидетельствуют о различной клинической значимости. Если на практике использовать порог ПЛУ >0% (любое выявление поражения ЛУ при лимфаденэктомии), с более высокой чувствительностью прогностической модели 35,1% против 29,7%), то это позволит выявлять большее число пациентов с риском опухоль-специфической летальности. Однако сниженная специфичность (78,5% против 81,9%) ведёт к формированию избыточной группы риска. Показатель ПЛУ >5% позволяет точнее стратифицировать пациентов с высоким риском. В заключении важно отметить, выбор конкретного порга ПЛУ должен определяться клиническими приоритетами: для раннего выявления пациентов, требующих более агрессивного наблюдения или терапии, целесообразно применение ПЛУ >0%, тогда как для

уточнённой прогностической оценки и исключения избыточного лечения может быть более предпочтительным порог в 5%.

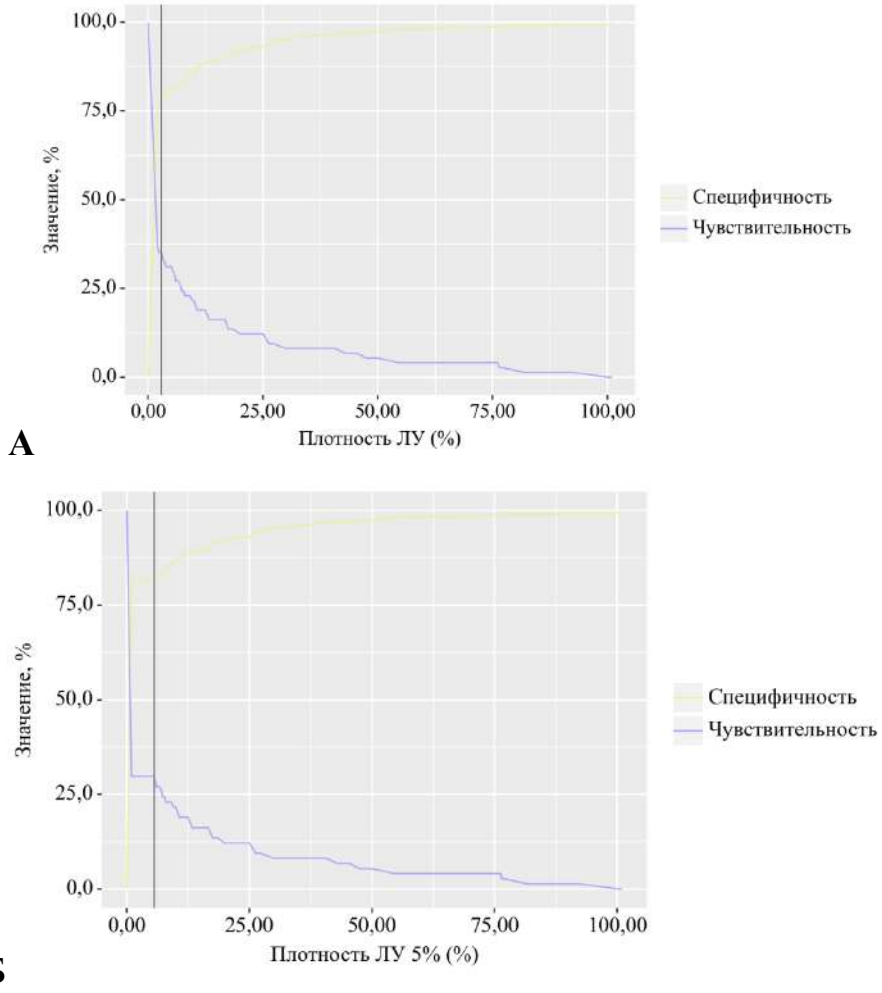


Рисунок 45 — Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ПЛУ в отношении опухоль-специфического летальности: (А) ПЛУ >0%; (Б) при ПЛУ >5%

3.5. Иммуногистохимический метод определения молекулярного подтипа уротелиального рака: результаты эксперимента

Базовая характеристика пациентов, включенных в экспериментальное исследование представлена в таблице 14. В исследуемой группе средний возраст пациентов составил 63,39 ± 8,09 лет (95% ДИ: 61,06–65,71), средний индекс массы тела — 26,77 ± 5,19 (95% ДИ: 25,28–28,26). Большинство пациентов были мужчины — 43 (87,8%; 95% ДИ: 75,2–95,4), женщины — 6 (12,2%; 95% ДИ: 4,6–24,8). Неоадъювантная терапия была проведена у 6 больных (12,2%), адъювантная — у 5 (10,2%).

По степени дифференцировки опухоли (до РЦЭ) преобладали опухоли G3 — 39 случаев (79,6%; 95% ДИ: 61,4–85,4), тогда как G1 и G2 встречались по 5 случаев (10,2% каждый). При исследовании послеоперационного материала РЦЭ также доминировали G3 — 38 (77,6%), G2 — 6 (12,2%) и G1 — 5 (10,2%). Карцинома in situ после ТУРМП выявлена у 2 пациентов (4,1%), после РЦЭ — у 3 (6,1%), показатели были сопоставимы. Медиана числа удалённых лимфатических узлов составила 18 (Q1–Q3: 13–22). Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов отмечалось у 13 больных (26,5%), положительный хирургический край — у 1 (2%).

Распределение клинической стадии по классификации AJCC8 показывает, что 11 участников выявлена стадия I (22,4%) УР, II – 12 участников (24,5%), IIIA –у 23 пациентов (46,9%), IIIB –у 3 пациентов (6,1%). После РЦЭ отмечена выраженная миграция стадий в сторону увеличения случаев местно-распространенного УР IIIB стадии: 13 пациентов (26,5%), p=0,045, при этом влияния неоадъювантной терапии на частоту снижения стадии заболевания <pT2NoNo выявлено не было.

Таблица 14 — Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по определению молекулярного подтипа уротелиального рака (n=49)

Параметр			Результат	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$
Возраст, M ± SD (лет)			63,39 ± 8,09	61,06 – 65,71
ИМТ, M ± SD			26,77 ± 5,19	25,28 – 28,26
Пол	Мужской, абс. (%)		43 (87,8)	75,2 – 95,4
	Женский, абс. (%)		6 (12,2)	4,6 – 24,8
Неоадъювантная терапия, абс. (%)			6 (12,2)	4,6 – 24,8
Адъювантная терапия, абс. (%)			5 (10,2)	3,4 – 22,2
Дифференцировка[1]		G1	5 (10,2)	3,4 – 22,2
		G2	5 (10,2)	3,4 – 22,2
		G3	39 (79,6)	61,4 – 85,4
Дифференцировка[2]		G1	5 (10,2)	3,4 – 22,2
		G2	6 (12,2)	4,6 – 24,8
		G3	38 (77,6)	63,4 – 88,2
CIS[1], абс. (%)			2 (4,1)	0,5 – 14,0
CIS[2], абс. (%)			3 (6,1)	0,5 – 14,0
Число удаленных л/у, Me (шт)			18	13 – 22
Поражение регионарных лимфоузлов, абс. (%)			13 (26,5)	14,9 – 41,1
Положительный хирургический край, абс. (%)			1 (2)	0,1 – 10,9
Клиническая стадия[1] AJCC8		I	11 (22,4)	11,8 – 36,6
		II	12 (24,5)	13,3 – 38,9
		IIIA	23 (46,9)	32,5 – 61,7
		IIIB	3 (6,1)	0,5 – 14,0
		IVA	0 (0)	0
Патоморфологическая стадия[2] AJCC8		I	15 (30,6)	18,3 – 45,4
		II	9 (18,4)	8,8 – 32,0
		IIIA	11 (22,4)	11,8 – 36,6
		IIIB	13 (26,5)	14,9 – 41,1
		IVA	1(2)	0,1 – 10,9
Примечание – 1-Клиническая стадирование опухолевого процесса на момент выполнения ТУР мочевого пузыря; 2-Патоморфологическое стадирование опухолевого процесса на момент выполнения РЦЭ.				

В настоящем исследовании был проведён сравнительный анализ распределения МП (n=49) с использованием двух различных подходов к классификации — расширенной и сокращённой ИГХ-панели. Оценка проводилась как по результатам клинического стадирования опухолевого процесса на этапе трансуретральной резекции, так и по данным патоморфологического стадирования после РЦЭ (см. таблица 15).

Таблица 15 — Распределение случаев (n=49) в зависимости от способа идентификации молекулярного подтипа

Параметр			Распределение	Частота рецидива	p	Частота летальных исходов	p
Расширенная ИГХ-панель	Молекулярный подтип[1]	Не определен, абс. (%)	11 (22,4)	5 (45,5)	0,916	4 (36,4)	0,613
		UroA, абс. (%)	10 (20,4)	3 (30,0)		2 (20,0)	
		UroB, абс. (%)	10 (20,4)	4 (40,0)		3 (30,0)	
		Basal, абс. (%)	4 (8,2)	1 (25,0)		1 (25,0)	
		GU, абс. (%)	14 (28,6)	6 (42,9)		7 (50,0)	
	Молекулярный подтип[2]	Не определен, абс. (%)	10 (20,4)	4 (40,0)	0,907	3 (30,0)	0,804
		UroA, абс. (%)	7 (14,3)	3 (42,9)		3 (42,9)	
		UroB, абс. (%)	11 (22,4)	5 (45,5)		3 (27,3)	
		Basal, абс. (%)	5 (10,2)	1 (20,0)		1 (20,0)	
		GU, абс. (%)	16 (32,7)	6 (37,5)		7 (43,8)	
Сокращенная ИГХ-панель	Молекулярный подтип[1]	Не определен, абс. (%)	11 (22,4)	5 (45,5)	0,931	4 (36,5)	0,999
		L, абс. (%)	20 (40,8)	8 (40,0)		7 (35,0)	
		B, абс. (%)	6 (12,2)	2 (33,3)		2 (33,3)	
		M, абс. (%)	12 (24,5)	4 (33,3)		4 (33,3)	
	Молекулярный подтип[2]	Не определен, абс. (%)	9 (18,4)	4 (44,4)	0,985	4 (44,4)	0,427
		L, абс. (%)	16 (32,7)	6 (37,5)		7 (43,8)	
		B, абс. (%)	8 (16,3)	3 (37,5)		3 (37,5)	
		M, абс. (%)	16 (32,7)	6 (37,5)		3 (18,8)	

Примечание – 1-Клиническое стадирование опухолевого процесса на момент выполнения ТУР мочевого пузыря; 2-Патоморфологическое стадирование опухолевого процесса на момент выполнения РЦЭ; используемые методы: Хи-квадрат Пирсона.

Определение молекулярного подтипа уротелиального рака с использованием расширенной панели АТ оказалось возможным у 38 из 49 пациентов (77,6 %) по материалу трансуретральной резекции мочевого пузыря и у 39 из 49 пациентов (79,5 %) по материалу радикальной цистэктомии. Сокращенная панель из трех антител (GATA3/CK5-6/CK20) позволила распределить 38 случаев (77,6 %) по материалу после ТУРМП и 40 случаев (82,0%) после РЦЭ. При проведении корреляционного анализа между молекулярными подтипами и клинико-патологическими характеристиками достоверных взаимосвязей не установлено. Подробнее подтипы представлены в приложении Б.

3.5.1. Показатели эффективности разработанной ИГХ-панели

По данным клинического стадирования (подтип[1]), молекулярный подтип GU (Genomically Unstable) был наиболее распространённым (28,6%), за ним следовали неопределённый подтип (22,4%), UroA и UroB (по 20,4%). Подтип Basal выявлялся реже (8,2%). Частота рецидивов варьировала от 25,0% (Basal) до 45,5% (неопределённый), максимальная частота летальных исходов отмечена у подтипа GU (50,0%). Однако различия между подтипами по частоте рецидивов ($p=0,916$) и летальных исходов ($p=0,613$) не достигли статистической значимости.

При анализе данных патоморфологического стадирования (подтип[2]) структура распределения молекулярных подтипов имела схожую тенденцию: преобладал GU (32,7%), далее следовали UroB (22,4%), неопределённый (20,4%) и Basal (10,2%). Наибольшая частота рецидивов наблюдалась в группах UroB (45,5%) и UroA (42,9%), при этом наибольшее число летальных исходов зафиксировано в подтипе GU (43,8%). Статистически значимых различий по этим показателям также не получено ($p=0,907$ и $p=0,804$ соответственно).

При использовании сокращённой панели и клинического стадирования (подтип[1]) наибольшую долю составил люминальный подтип— 40,8%, за ним

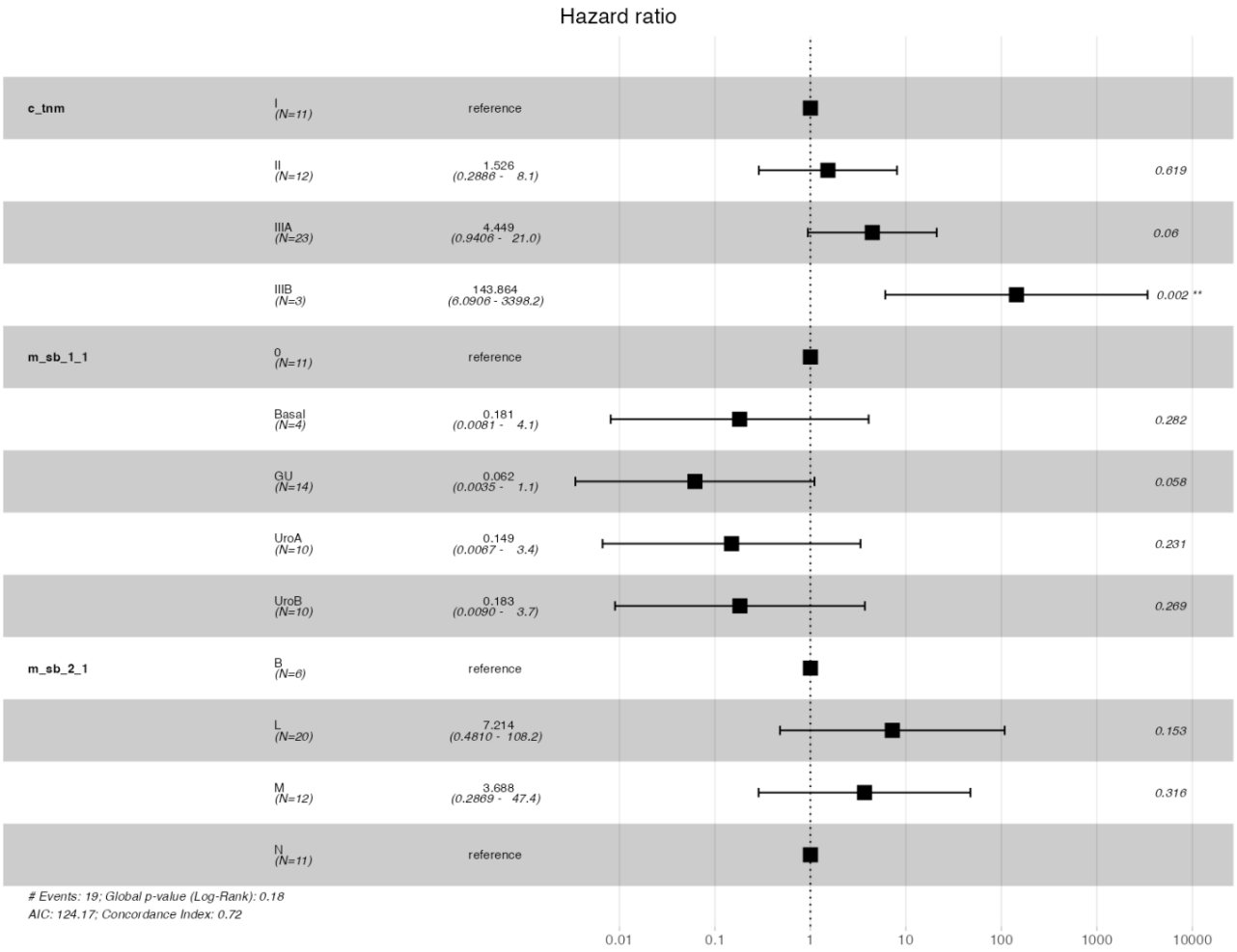
следовали смешанный (24,5%) и базальный (12,2%). Частота рецидивов и летальных исходов в этих подгруппах не различалась достоверно (рецидивы p=0,931, летальные исходы p=0,999).

Сопоставимые результаты получены после анализа гистологического материала после РЦЭ для выделения МП (подтип²): подтипы люминальный и смешанный встречались с равной частотой по 32,7%, базальный подтип в 16,3% случаев. Летальность при выявлении молекулярного подтипа L достигала 43,8%.

3.5.2. Анализ влияния стадии заболевания на выживаемость

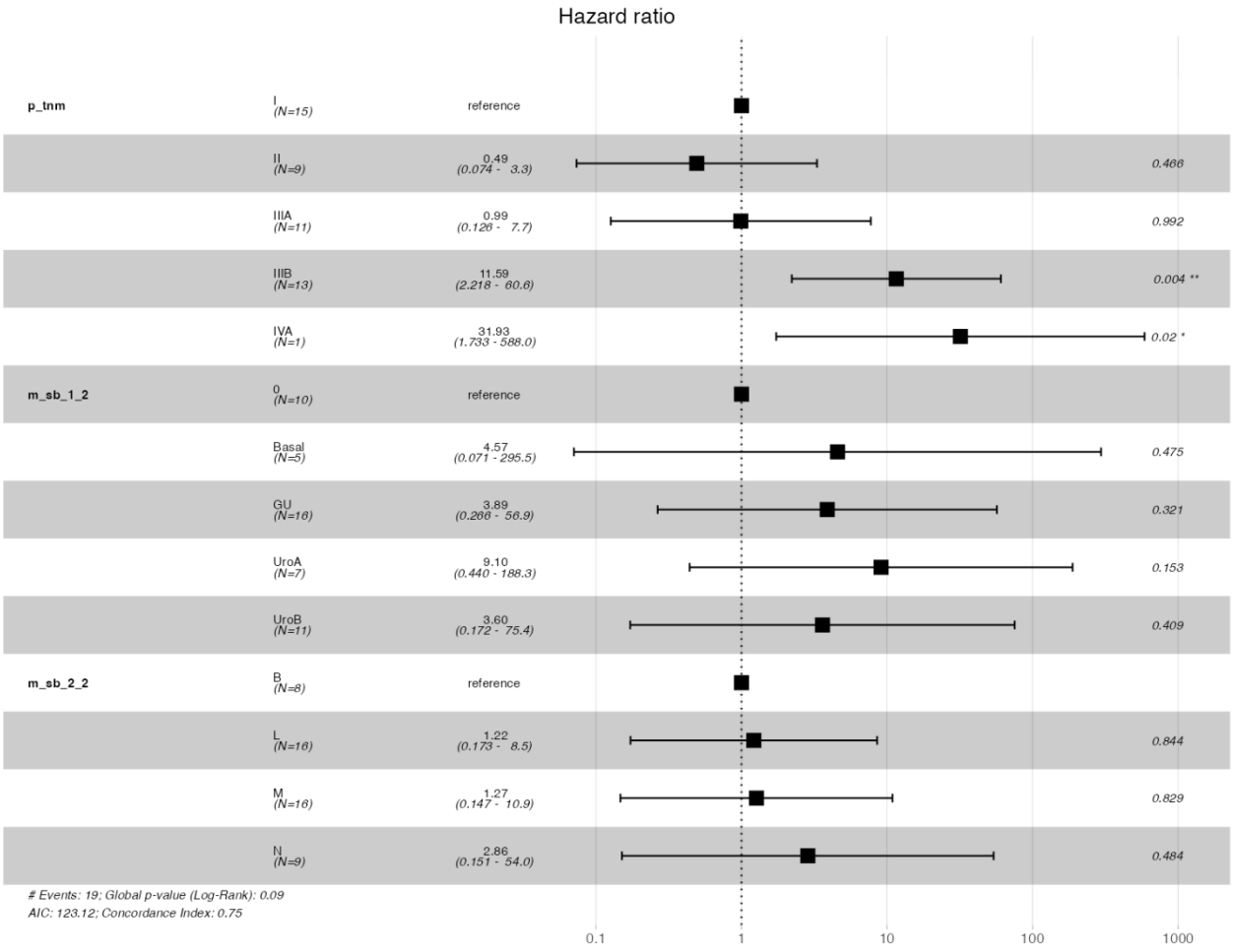
Для оценки влияния различных факторов на риск развития рецидива РМП или смерти была использована регрессионная модель Кокса. В качестве предикторов использованы клиническая и патоморфологическая стадии заболевания, молекулярный подтип РМП, определённый с использованием расширенной и сокращённой ИГХ-панелей.

Многофакторный анализ риска развития рецидива РМП, выполненный на основании данных до радикальной цистэктомии (клиническая стадия, молекулярный подтип определенный по материалам ТУРМП), не выявил значимого вклада предикторов в модель (p = 0,182). Вместе с тем выявлено достоверное отрицательное влияние клинической стадии IIIB на риск рецидива заболевания: в унивариантном анализе ОР составило 12,06 (95 % ДИ: 1,89–76,85; p = 0,008), а в мультивариантной модели — 143,86 (95 % ДИ: 6,09–3398,18; p = 0,002). Регрессионный анализ представлен на рисунке 46-49.



Примечание – Модель Кокса (49 пациентов, 19 событий) продемонстрировала удовлетворительную дискриминацию (C = 0,715; R^2 = 0,227), однако статистически значимого вклада предикторов не выявлено (p = 0,182), за исчелючением влияния клинической стадии IIIB на риск рецидива забоелвания (p=0,002).

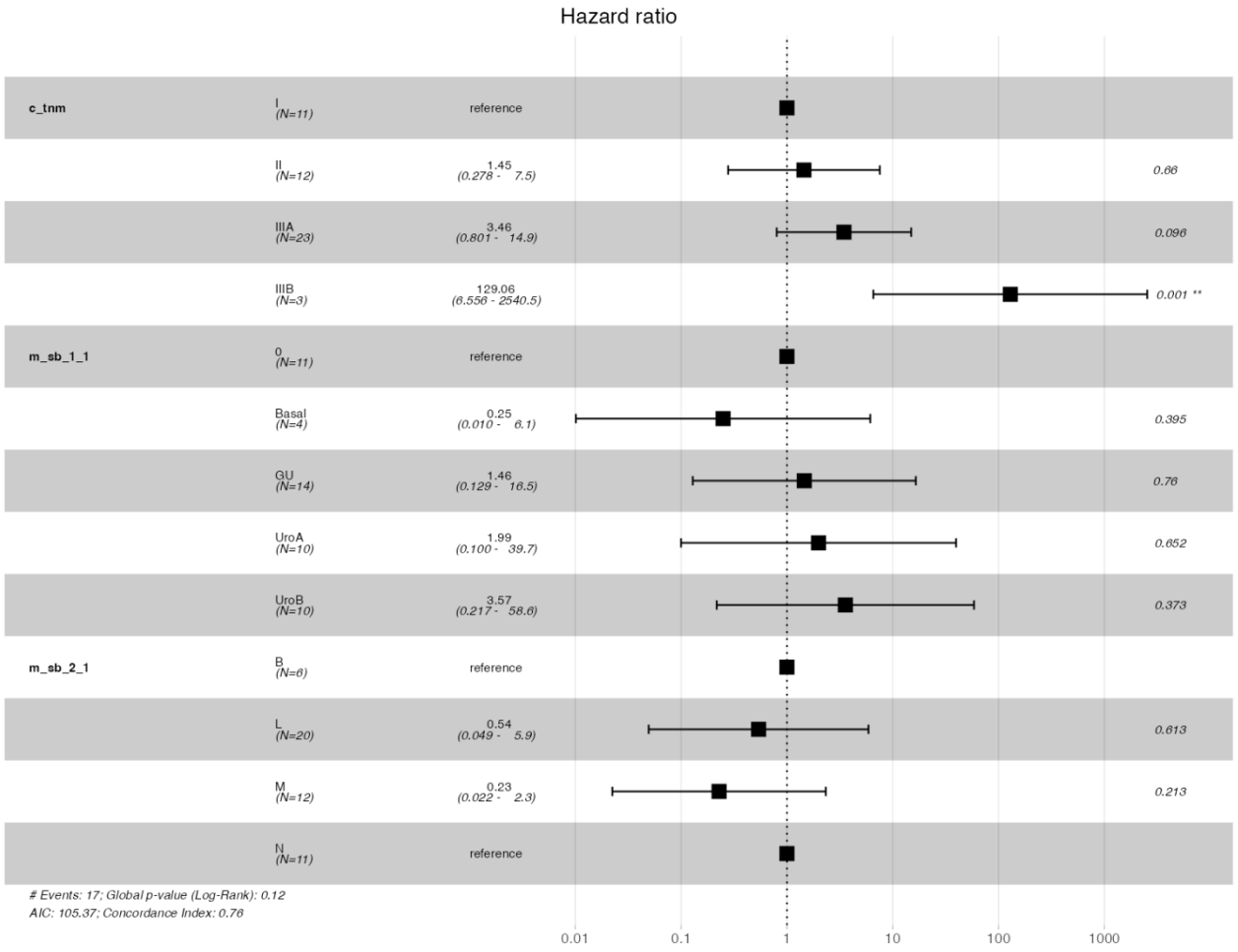
Рисунок 46 — Регрессионный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от клинической стадии и молекулярного подтипа



Примечание – Модель Кокса (49 пациентов, 19 событий) показала хорошую дискриминацию (C = 0,747; R^2 = 0,302), без значимого вклада предикторов (p = 0,090).

Рисунок 47 — Регрессионная модель безрецидивной выживаемости с учётом патоморфологической стадии и молекулярного подтипа

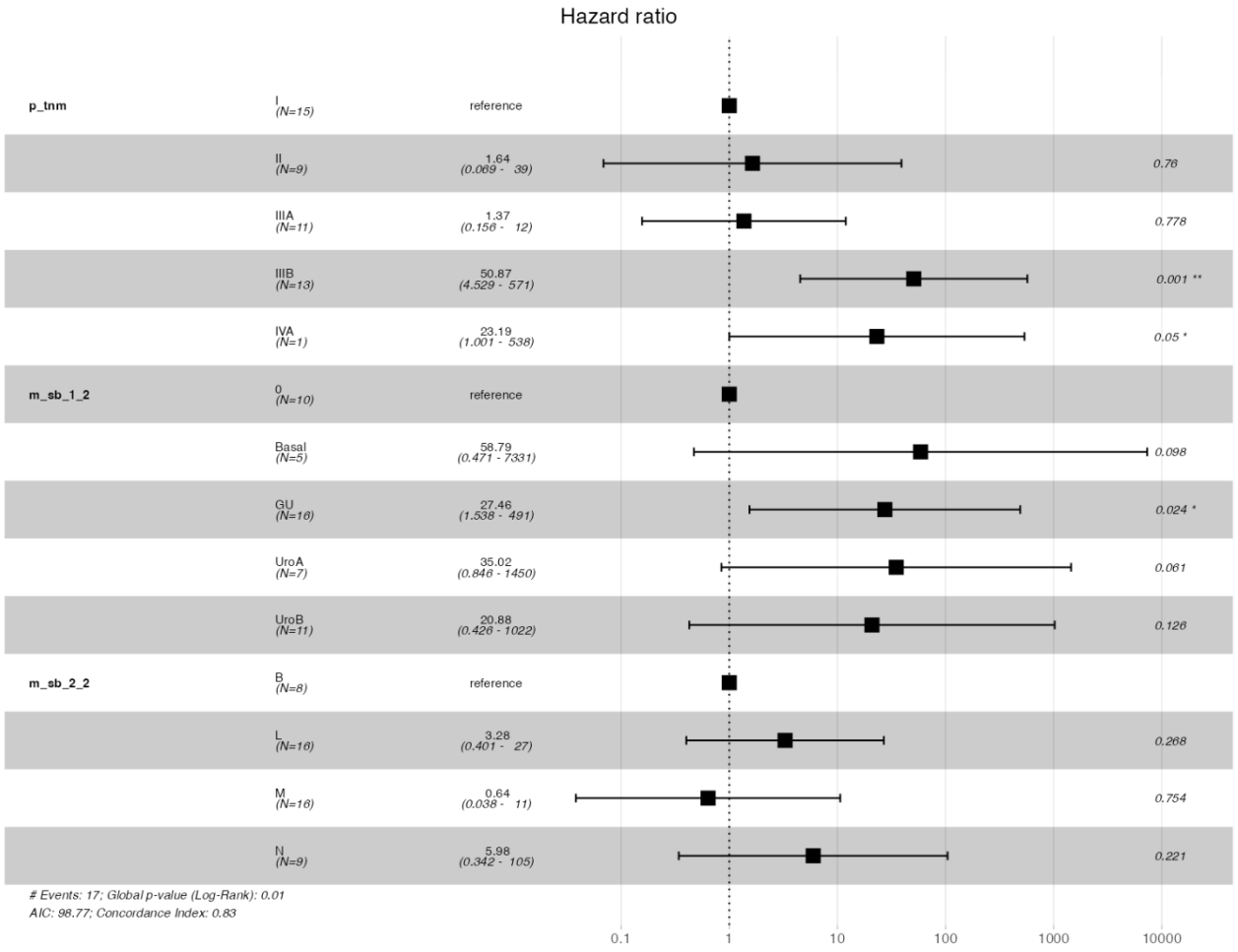
Регрессионный анализ для БРВ в зависимости от патоморфологических показателей после РЦЭ показал, что модель Кокса (49 пациентов, 19 событий) имела удовлетворительную предсказательную способность (C = 0,747; R^2 = 0,302), однако в целом статистически значимого вклада предикторов не выявлено (p = 0,090). Исключение составили патоморфологические стадии IIIB и IVA, которые достоверно ассоциировались с повышенным риском рецидива: для стадии IIIB отношение рисков составило 5,95 (95 % ДИ: 1,62-21,86; p = 0,007) в универиантном и 11,59 (95 % ДИ: 2,22-60,56; p = 0,004) в мультивариантном анализе, для стадии IVA 20,57 (95 % ДИ: 1,84-229,40; p = 0,014) и 31,93 (95 % ДИ: 1,73-588,00; p = 0,020) соответственно.



Примечание – Модель Кокса (49 пациентов, 17 событий) показала удовлетворительную дискриминацию (C = 0,760; R^2 = 0,249), однако статистически значимого вклада предикторов не установлено (p = 0,121).

Рисунок 48 — Регрессионный анализ ОВ в заивисимости от показателей до РЦЭ (клиническая стадия, молекулярный подтип 1-й и 2-й варианты)

Регрессионный анализ для общей выживаемости в зависимости от показателей до радикальной цистэктомии выявил удовлетворительную дискриминацию факторов (C = 0,760; R^2 = 0,249), однако совокупный вклад предикторов не достиг статистической значимости (p = 0,121). Вместе с тем клиническая стадия IIIB оказалась независимым фактором риска снижения общей выживаемости: в универиантном анализе отношение рисков составило 18,14 (95 % ДИ: 2,58–127,54; p = 0,004), в мультивариантной модели 129,06 (95 % ДИ: 6,56-2540,54; p = 0,001).



Примечание – Модель Кокса (49 пациентов, 17 событий) продемонстрировала высокую предсказательную ценность (C = 0,826; R^2 = 0,395), при этом совокупный вклад предикторов оказался статистически значимым (p = 0,010).

Рисунок 49 — Регрессионный анализ ОВ в заивисимости от показателей после РЦЭ (патоморфологическая стадия, молекулярный подтип 1-й и 2-й варианты)

Регрессионный анализ ОВ с учётом патоморфологической стадии заболевания и молекулярного подтипа, определенного на материале после РЦЭ (по двум вариантам классификации), продемонстрировал высокую прогностическую ценность модели (C = 0,826; R^2 = 0,395; p = 0,010). Сильное влияние на риск смерти имела стадия заболевания (pTNM): стадия IIIB связана с повышением риска смерти в унивариантном анализе (ОР 9,11; 95 % ДИ: 2,11-39,28; p = 0,003) и в мультивариантной модели (ОР 50,87; 95 % ДИ: 4,53-571,38; p = 0,001). Аналогичные результаты отмечены для стадии IVA (ОР 18,79; 95 % ДИ: 1,63-217,25; p = 0,019 и ОР 23,19; 95 % ДИ: 1,00-537,66; p = 0,050 соответственно). Дополнительно установлено влияние на показатели выживаемости МП: геномно-

нестабильный МП в унивариантном анализе не оказывал значимого влияния (ОР 1,32; 95 % ДИ: 0,33-5,30; p = 0,694), но оказалось значимым фактором в многовариантной модели (ОР 27,46; 95 % ДИ: 1,54-490,51; p = 0,024).

3.6. Заключение по разделу

Проведён объемный анализ результатов лечения 635 пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря, подвергнутых РЦЭ с различными вариантами уродеривации за период более 25 лет. В работе использованы результаты двух крупных медицинских учереждений г. Санкт-Петербруга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В ходе проведенной работы удалось установить несколько особенностей внедрения малоинвазивной РЦЭ.

Во-первых, за период с 2012 по 2021 гг. удалось выявить увеличение частоты выполнения РЦЭ именно локализованном МИРМП в 1,44 раза (p = 0,002) и уменьшение случаев проведения цистэктомии по поводу местно-распространённой и метастатической формы УР. Данные изменения в клинической практике отражают обновления Клинических рекомендациях: при выявлении местно-распространенного РМП (статус лимфоузлов $N_{2\text{-}3}$) или олигометастатического РМП необходимо проводить лекарственное лечение, в том числе поддерживающая иммунотерапия (авелумаб или ниволумаб) после индукционного курса химиотерапии [74, 75, 179, 182, 184, 218, 219].

Во вторую очередь, обнаружен прогрессивный рост доли малоинвазивной хирургии, а именно ЛС-РЦЭ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: абсолютный прирост достиг 1300 % за 10 лет. При этом отрицательного влияния доступа на радикальность операции не выявлено: частота положительного хирургического края и число удалённых лимфатических узлов были сопоставимы между лапаросокпическим и открытым доступами (p> 0,05).

В тоже время удалось выявить несколько новых преимуществ лапароскопического доступа: отмечено снижение риска летального исхода и

рецидива в течение первых 5–8 лет наблюдения, после чего различия постепенно нивелировались; лапароскопический доступ ассоциировался с достоверным сокращением длительности госпитализации (15 против 25 койко-дней; p <0,001).

Дополнительно выявлена зависимость между типом хирургического доступа и количеством удалённых лимфатических узлов. В группе лапароскопических вмешательств чаще выполнялись стандартная и расширенная тазовая лимфодиссекция (83,1 %), что обеспечивало более высокое общее число удалённых лимфатических узлов (p <0,001). Следует отметить, что при поражении тазовых лимфатических узлов (pN2–3) предпочтение отдавалось лапаротомному доступу, и как правило, операции выполнялись ввиду некупируемой макрогематурии, выраженного болевого синдрома и при более распространенной стадии забоелвания.

Анализ показателей выживаемости не выявил достоверных различий в зависимости от объёма лимфодиссекции, что согласуется с данными проспективного исследования SWOG1011. Примечательно, что среднее число метастатически поражённых лимфатических узлов составило 0,97 ± 2,87 (0–24), а плотность поражения варьировала от 0 до 100 % при среднем значении 5,48 %. При этом статистически значимой зависимости между объёмом лимфаденэктомии и ПЛУ установлено не было (p = 0,349), что указывает на относительную независимость данного показателя от количества удалённых узлов. Диаграмма рассеивания продемонстрировала слабую корреляцию между числом удалённых и положительных ЛУ (r = 0,107; p = 0,022), подтверждая тот факт, что при выполнении большинства ЛАЭ выявляется ограниченное число поражённых ЛУ, даже при увеличении объема лимфодиссекции. Эти данные не противоречат результатам ROC-анализа, где именно ПЛУ, а не абсолютное число поражённых узлов (N+) имело высокую прогностическую ценность. В разделе 3.4.3.3 по изучению плотности поражения ЛУ было установлено, что любое метастатическое поражение тазовых лимфоузлов (pN+) связано с риском рецидива и смерти от РМП. Проведенный в этом разделе ROC-анализ подтвердил значимость порогов ПЛУ >0 % и >5 %, при этом порог >5% имеет большую

специфичность. На практике показатель ПЛУ может быть использован для стратификации пациентов по риску рецидива и дальнейшей прогрессии РМП. Показатель ПЛУ может на прямую влиять на тактику ведения пациента. При выявлении у пациента после операции ПЛУ >0 % оптимально использовать в этом случае более интенсивное наблюдение в сравнении с клиническим стандартом (например, не заменять рентгенологические методы исследования только на ультразвуковую диагностику). При выявлении у пациента после ЛАЭ ПЛУ >5 %, направлять его на обязательное прохождение адъювантного лечения (не бояться избыточного лечения). Полученные данные, также актуальны в свете развития направления, связанного с цоДНК и определением минимального остаточного заболевания. Пациенты с большим метастатическим поражением тазовых ЛУ, большим процентом ПЛУ имеют признаки остаточного забоелвания, и соответственно будут иметь прямой выигрыш от назначения адъювантной иммунотерапии (исследования IMvigor 010, IMvigor 011) [182, 183].

Для клинической практики являются интересными данные о связи онкологических результатов (выживаемость) и возраста пациентов. Отмечено снижение показателей ОВ в возрастных группах 60-74 и старше 75 лет ($p < 0{,}001$), что обусловлено комобидным статусом возратсных больных. Однако, риск смерти от прогрессирования УР у пациентов старше 75 лет также возрастал ($p = 0{,}010$) по результатам данного анализа. Данный факт подчеркивает, что возрастные пациенты должны получать онкологическое лечение по радикальной программе, в том числе и противоопухолевую лекарственную терапию, соразмерну риску прогрессии забоелвания. Сам по себе возраст не должен являтся противопоказанием к назначению нео- или адъювантной лекарственной терапии. В соответствии с клиническими рекомендациями оценка возможностей лечения возрастный больных должна проводится с учетом индекса коморбидности Чарлсона (интегративная шкала, которая прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациента с учетом его возраста и сопутствующих забоелваний [182, 183].

Таким образом, вне зависимости от применяемой ИГХ-панели и способа стадирования, наиболее часто регистрируемыми подтипами являлись GU, UroB (в

рамках расширенной панели) и L, M (в рамках сокращённой). Во всех случаях молекулярные подтипы не продемонстрировали достоверной прогностической значимости по отношению к частоте рецидивов и летальных исходов. Это может свидетельствовать как о потенциальных ограничениях ИГХ-методов в дифференциации клинически значимых молекулярных вариантов, так и об ограниченной выборке исследования, недостаточной для выявления статистических различий.

Указанные результаты подчёркивают необходимость дальнейшей валидации ИГХ-классификации на расширенных когортных выборках с учётом мультицентрового подхода и внедрения молекулярно-генетических методов верификации (в том числе RNA-seq, кластерный анализ, геномное профилирование), способных более точно стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания.

Результаты регрессионного анализа Кокса указывают, что ключевыми прогностическими факторами безрецидивной и общей выживаемости по-прежнему остаются клиническая и патоморфологическая стадии заболевания, в частности IIIB и IVA. Молекулярная стратификация по данным ИГХ-панелей не показала значимости в унивариантном анализе, однако в многофакторной модели выявлен вклад геномно-нестабильного подтипа в прогноз общей выживаемости. Это подчёркивает приоритет традиционного стадирования при оценке прогноза, одновременно указывая на перспективность дальнейшего изучения молекулярных маркеров в качестве дополнительных предикторов.

4. ГЛАВА. КОМБИНИРОВАННОЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ИЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Целью данной части анализа была оценка влияния факторов предоперационного или послеоперационного лечения на показатели 10-летний общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости при радикальном лечения рака мочевого пузыря.

Критериями включения в ретроспективную часть работы были:

- возраст пациентов от 18 до 90 лет;
- проведение радикальной цистэктомии по онкологическим показаниям: наличие мышечно-неинвазивного ($cT_{1+is}N_0M_0$) РМП очень высокого риска прогрессирования, в том числе после предшествующей БЦЖ-терапии, или мышечно-инвазивного РМП ($cT_{2-4}N_{0-3}M_0$);
- наличие морфологического заключения после трансуретральной резекции мочевого пузыря и радикальной цистэктомии, с обязательным указанием вовлеченности мышц детрузора и степени дифференцировки опухоли на основании рекомендаций Международного общества урологических патологов (пересмотры 2014 и 2022 года);
- наличие подробных медицинских записей о хирургическом лечении, послеоперационном наблюдении и возможных осложнениях;
- в случае проведения неоадъювантной химиотерапии перед РЦЭ – наличие сведений как минимум об одной оценке эффективности лечения, оцененной по критериям RECIST 1.1 [78];
- период включения случаев: с января 2012 года по сентябрь 2024 года.

Критерии исключения из ретроспективной части исследования:

- проведение радикальной цистэктомии по поводу неонкологического заболевания (микроцистис, интерстициальный цистит, нейрогенный мочевой пузырь) или в случае конкурирующего онкологического заболевания (цистэктомия как этап эвисцерации малого таза);
- наличие в анамнезе жизни тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на выбор лечения или исходы (например, декомпенсированная сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической болезни почек);
- отсутствие ключевых данных в медицинской документации (стадия заболевания, морфологическое заключение, объём хирургического вмешательства, особенности послеоперационного периода).

В случае проведения неоадъювантной химиотерапии оценивалась частота:

- полного клинического ответа (cCR), обозначающего отсутствие видимых признаков опухоли при обследовании после НТ по результатам сканирования малого таза;
- полного патоморфологического ответа (pCR) по результатам гистологического исследования мочевого пузыря и тазовых лимфатических узлов: он характеризовался как полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток;
- индекс выполнения РЦЭ в случае достижения полного клинического ответа (ПКО) на проводимую НТ, рассчитанный по формуле $\frac{\text{число РЦЭ при ПКО после НТ}}{\text{число случаев ПКО после НТ}} \times 100\ \%$. Использование данного критерия позволяет оценить соблюдение протоколов лечения, а также анализирует подходы к выбору терапии у пациентов с полным клиническим ответом и может использоваться для оценки долгосрочных исходов и выживаемости в зависимости от выполнения РЦЭ. Дизайн ретроспективного исследования по оценке влияния факторов предоперационного или послеоперационного лечения на онкологические результаты представлен на рисунке 50.

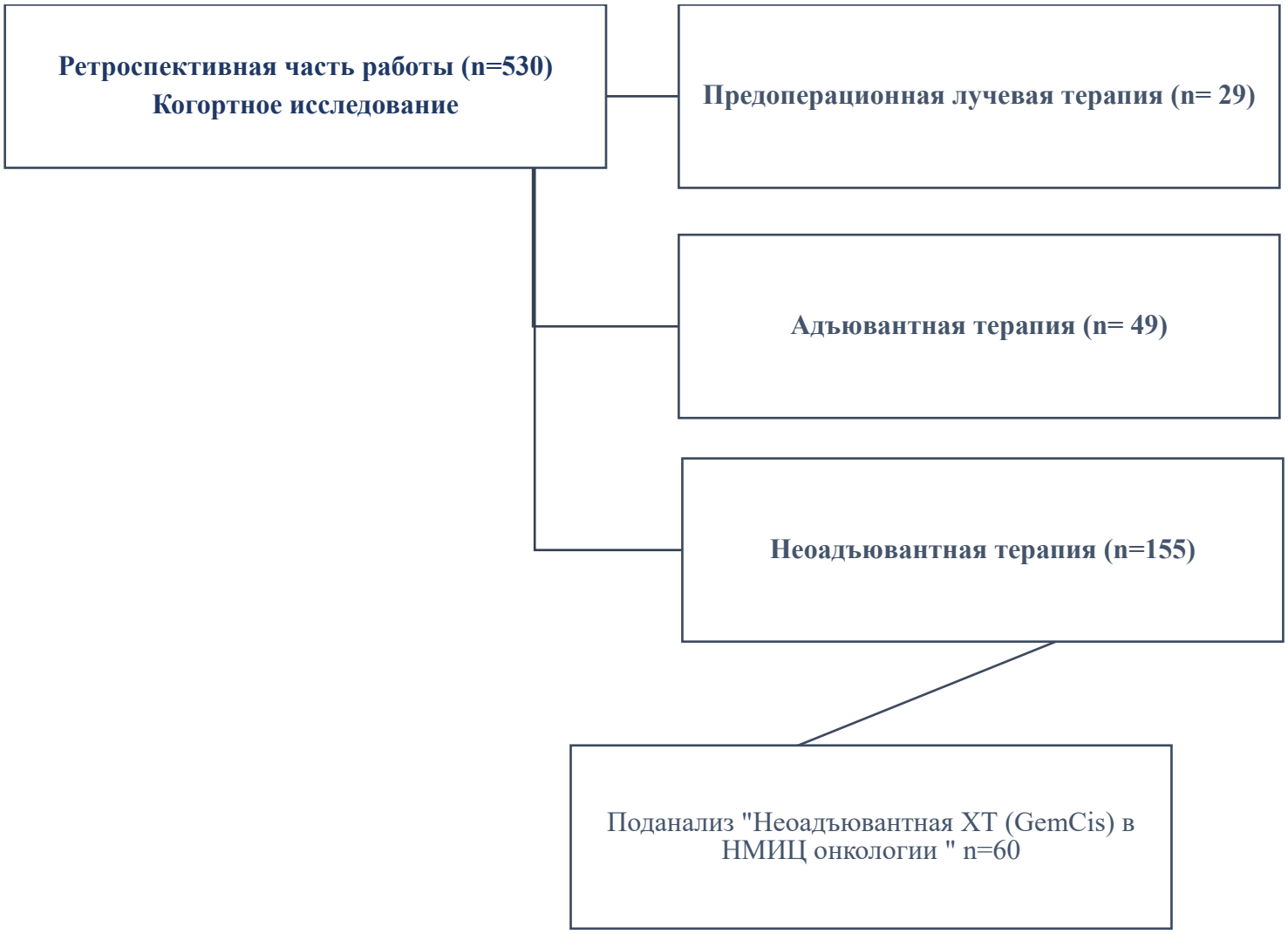


Рисунок 50 — Дизайн научно-исследовательской работы. Ретроспективная часть исследования

4.1. Влияние периоперационной лекарственной и лучевой терапии на результаты лечения. Общая характеристика пациентов

Неоадъювантная терапия перед цистэктомией с 2012 по 2021 года проводилась менее чем у четверти пациентов — 107 (23,5%) случаев. Основной схемой лекарственного лечения было сочетание гемцитабина с цисплатином или карбоплатином у 90 пациентов (19,8%); у 9 (2,0%) пациентов была назначена терапия с применением винбластина, метотрексата, цисплатина и/или доксорубицина, а в 8 (1,8%) случаях применялась терапия с ингибиторами контрольных иммунных точек в рамках клинических исследований (см. таблицу 16).

Таблица 16 — Варианты пред-и послеоперационного лечения

Параметр	Результат	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$
Время от постановки диагноза до радикального лечения, Me, месяцев	3,15	1,56 – 6,47
Предшествующая лучевая терапия, абс. (%)	29 (6,4)	4,3 – 9,0
Предшествующая БЦЖ терапия, абс. (%)	27 (5,9)	3,9 – 8,5
Неоадъювантная терапия проведена, абс. (%)		
GC/GemCarbo[1]	90 (19,8)	16,2 – 23,7
CMV/M-VAC/VAC[2]	9 (2,0)	0,9 – 3,7
ИКТ[3]+GC	4 (0,9)	0,2 – 2,2
ИКТ	4 (0,9)	0,2 – 2,2
Адъювантная терапия, абс. (%)		
GC/GemCarbo	37 (8,1)	3,4-12,2
ICI	12 (2,6)	1,2-5,7
Примечание — 1-гемцитабин цисплатин/карбоплатин; 2-цисплатин, метотрекст, винбластин ±доксорубицин; 3- ингибиторы контрольных точек иммунитета.		

Частота назначения НТ выросла за 10-летний период наблюдения с 2 (7,1%) случаев в 2012 году до 35 (58,3%) случаев в 2021 году (p <0,001). При этом появление новых лекарственных схем с ингибиторами контрольных точек отмечено только с 2021 году (см. рис. 51).

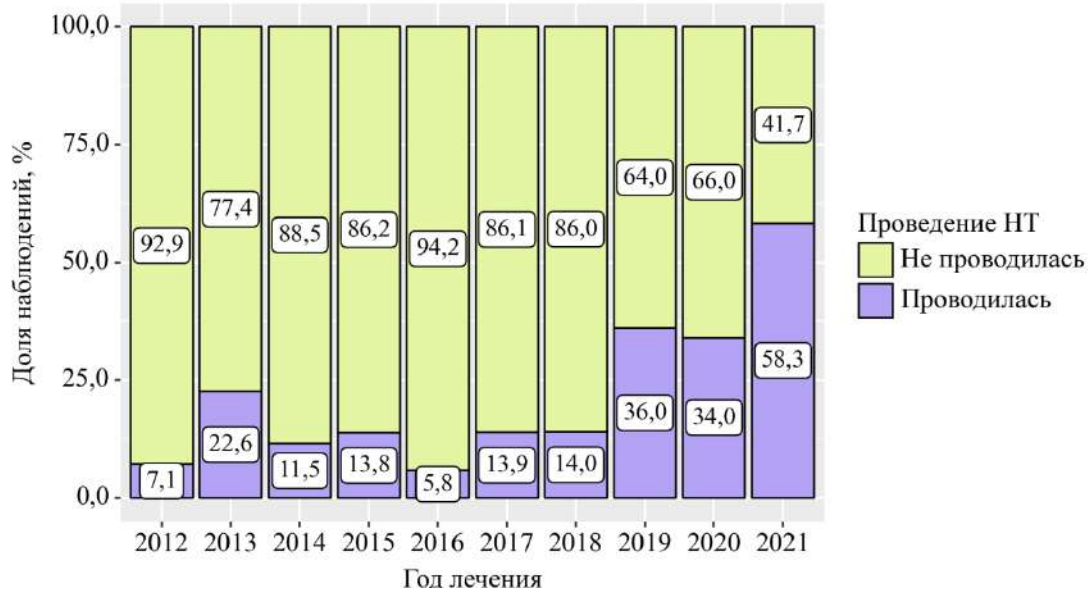


Рисунок 51 — Динамика проведения неоадъювантной терапии (2012–2021 гг.)

Адъювантная лекарственная терапия (АТ) была проведена у 49 (10,8%) пациентов. При анализе динамики назначения адъювантной терапии в период 2012-2021 гг. статистически значимых различий не выявлено (см. рис. 52). Так, частота назначения АТ в 2012 году составила 3 (10,7%) случая, а в 2021 году относительный рост назначения послеоперационного лечения составил 11 (18,3%) случаев (p = 0,415). В большинстве случаев пациентам была назначена платиносодержащая химиотерапия — 37 (8,1%) случаев, а с 2017 по 2021 год 12 (2,6%) пациентов получили иммунотерапию в рамках клинических исследований.

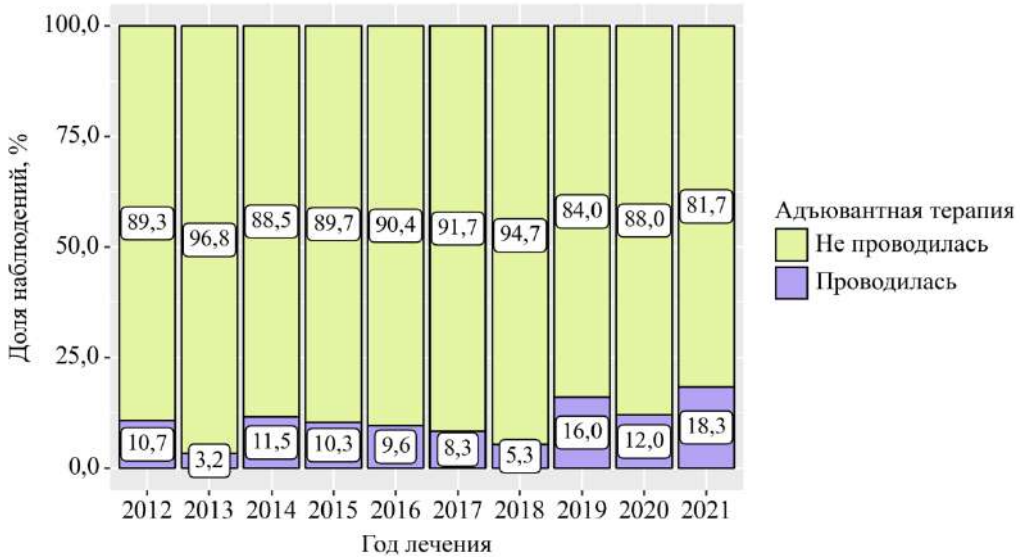


Рисунок 52 — Динамика проведения адъювантной терапии (2012–2021 гг.)

При анализе периоперационной терапии в зависимости от возраста пациентов (до 59 лет, 60-74 года и старше 75 лет) установлено, что НТ в основном проводилась пациентам до 75 лет (p=0,010), при этом только 6 (1,3%) пациентов >75 лет смогли получить НТ; в отношении назначения АТ в зависимости от возрастной группы значимых различий установлено не было (см. рис. 53-54).

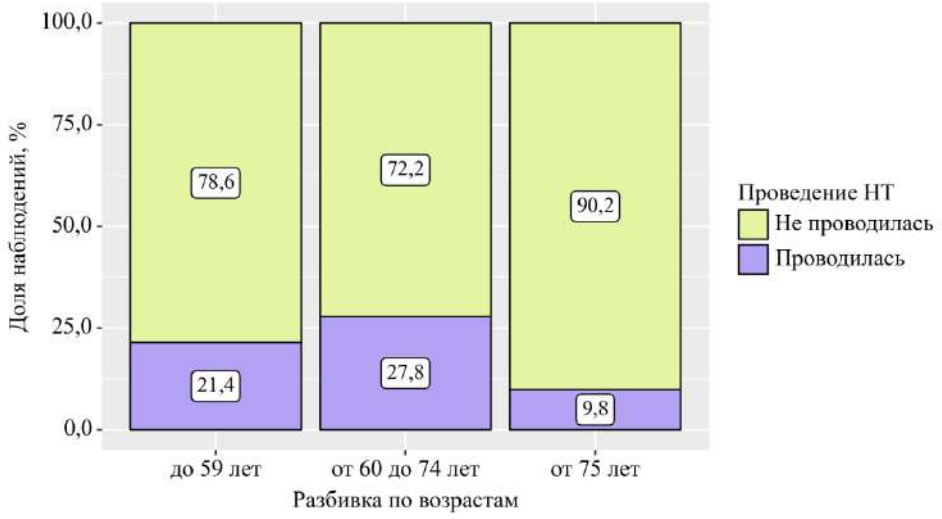


Рисунок 53 — Частота проведения неоадъювантной терапии в зависимости от возраста пациентов (2012–2021 гг.)

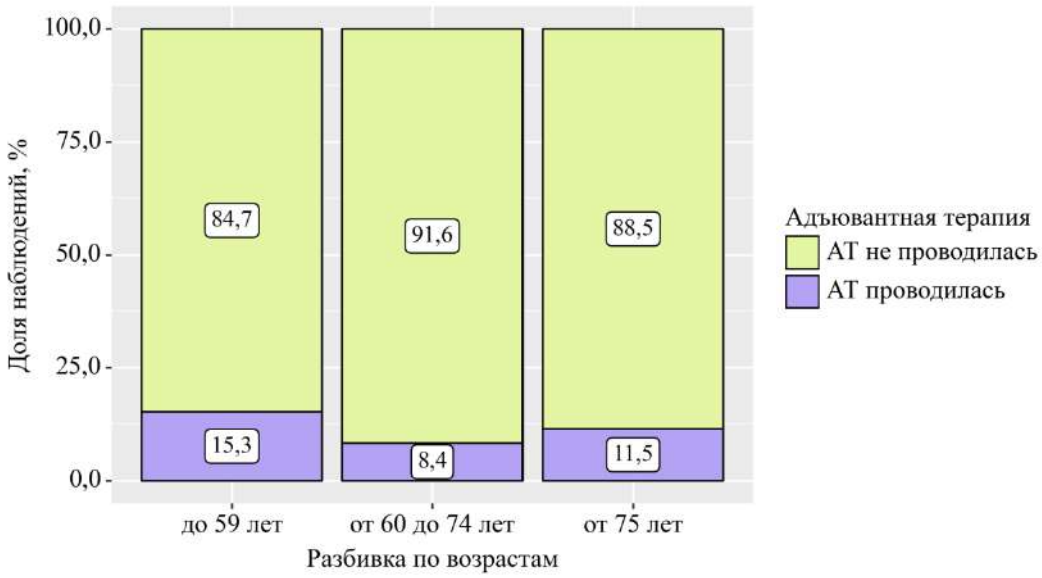
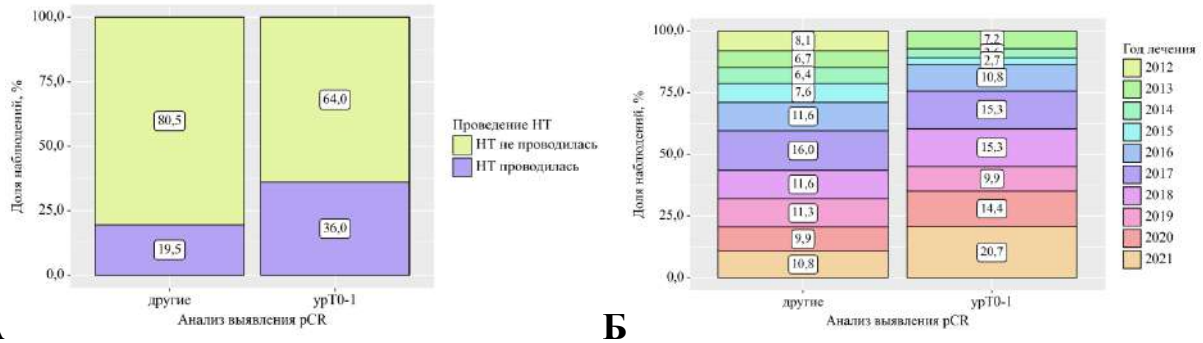


Рисунок 54 — Частота проведения адъювантной лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов (2012–2021 гг.)

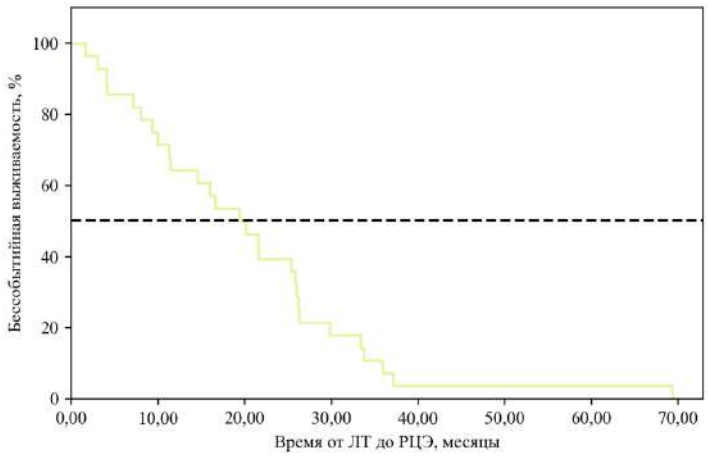
Частота достижения полного патоморфологического ответа на фоне проведенной неоадъювантной терапии составила 38 случаев (36,0%), что в 1,9 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе (19,5%; $p < 0,001$), в которой наблюдалось естественное снижении стадии (downstaging) или в следствии ранее перенесенной лучевой терапии ($p < 0,001$). Кроме того, прослеживается четкая тенденция в увеличении числа случаев со стадией заболевания «pT_{0-1}» в течении 10 лет ($p=0,008$): с 7,2% случаев в 2012г до 20,7% в 2021году, что совпадает с увеличением объема проводимой НТ (см. рис.55).



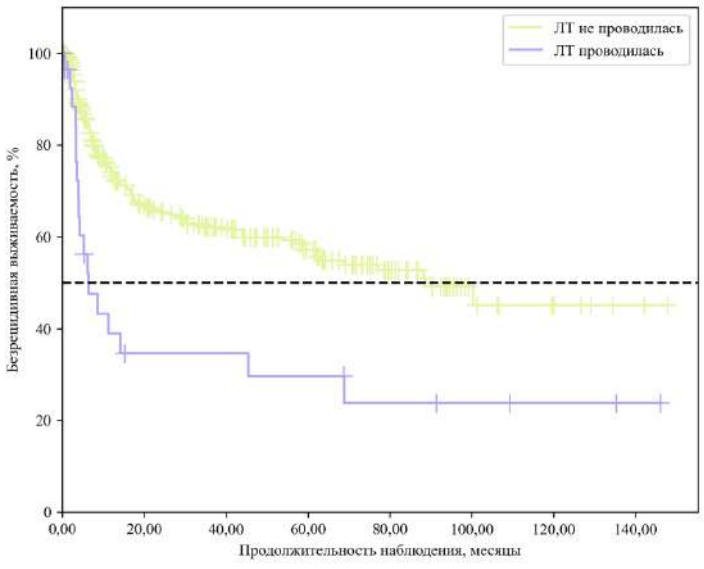
А **Б**

Рисунок 55 — Полный патоморфологический ответ (ypT0N0): влияние неоадъювантной терапии (А) и динамика выявления по годам (Б)

Показаниями для проведения хирургического лечения после курса дистанци ЛТ были следующие диагнозы: «микроцистис», «интермиттирующая макрогематурия», «рецидив рака мочевого пузыря». Время от проведения курса дистанционной ЛТ до момента РЦЭ мы расценивали, как бессобытийная выживаемость, которая составила 19,41 месяцев (95% ДИ: 11,31-25,84), что значимо меньше, чем любые онкологические показатели для подгруппы пациентов «без лучевой терапии» (см. рис. 56).



А



Б

Примечание – (А) время от проведения курса й ЛТ до момента РЦЭ; (Б) 10-летняя БРВ при наличии лучевой терапии в анамнезе (log-rank p<0,001; Cox-регрессия ОР 2,43; 95%ДИ: 1,47-4,00; p<0,001).

Рисунок 56 — Показатели выживаемости при лучевой терапии

Медиана общей выживаемости в группе без ЛТ составила 120,13 месяцев, 95% ДИ 93,08-∞ месяцев, а в случае проведения предшествующего курса ЛТ была значительно ниже – 45,48 месяцев (95% ДИ: 18,66 – ∞ месяцы). При рассмотрении кривой графика Каплана-Майера можно отметить, что кривые выживаемости сопоставимы в течении первых 1,6 года наблюдения (20 месяцев), после чего кривые значительно расходятся в пользу отсутствия прешествующей ЛТ. Риск летального исхода в группе предшествующей ЛТ был выше основной группы на 27%, однако различия были не достоверны (log-rank p=0,470, Cox-регрессия ОР 1,27; 95%ДИ: 0,66-2,44; p=0,471).

Медиана БРВ для пациентов без предшествующей ЛТ (см. рис. 56 Б) была достоверно больше (log-rank p<0,001, Cox-регрессия ОР 2,43; 95%ДИ: 1,47-4,00; p<0,001) и составила 88,75 месяцев (95% ДИ: 62,12- ∞ месяцев) в сравнении с группой ЛТ – 6,33 месяца (3,90-45,48 месяцев). В отношении опухоль-специфической выживаемости различия носили тенденцию, но статистически значимыми не являлись (log-rank p=0,082, Cox-регрессия ОР 1,84 95%ДИ: 0,91-3,7; p=0,087). Таким образом, предшествующая дистанционная ЛТ ассоциирована с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости после РЦЭ, что подчёркивает необходимость строгого отбора пациентов для комбинированного лечения и пересмотра показаний к изолированному проведению ЛТ в предоперационном режиме, в том. числе и в рамках орган-сохраняющего лечения.

Что касается особенностей хирургического лечения в случае предшествующей ЛТ, то в нашем центре в подавляющем большинстве (p=0,998) лечение проводилось с применением минимально-инвазивного доступа – 89,7% (26/29 случаев), при этом значимых отличий по продолжительности операции (p=0,063) или объему кровопотери (p=0,202) установлено не было.

В отношении вариантов уродеривации, то в 24 случаях (82,8%) предпочтение было отдано гетеротопической уродеривации и 5 (17,2%) операций были завершены наложением нефростомических дренажей. Ортотопическая уродеривации не выполнялась ни в одном случае (p=0,012). При сопоставлении патоморфологических показателей, выявлен только 1 случай (3,4%)

положительного хирургического края в данной подгруппе пациентов (p=0,505). В то же время, частота изменения патоморфологической стадии в сторону повышения стадия в группе пациентов с предшествующей ЛТ была с тенденцией к росту: 13 случаев (44,8%) против 146 (34,3%) без ЛТ (p=0,409).

Выполнен факторный анализ влияния вариантов предшествующей терапии (БЦЖ-терапия, лучевая терапия), НТ и АТ на показатели выживаемости. Проведение НТ или АТ не повлияло ни на один из показателей отдаленной онкологической выживаемости. Наиболее неблагоприятным предиктором смерти от прогрессии РМП оказалась предшествующая лучевая терапия (см. рис. 57): риск летальности возрастал при её применении (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,38–1,00; p = 0,049).

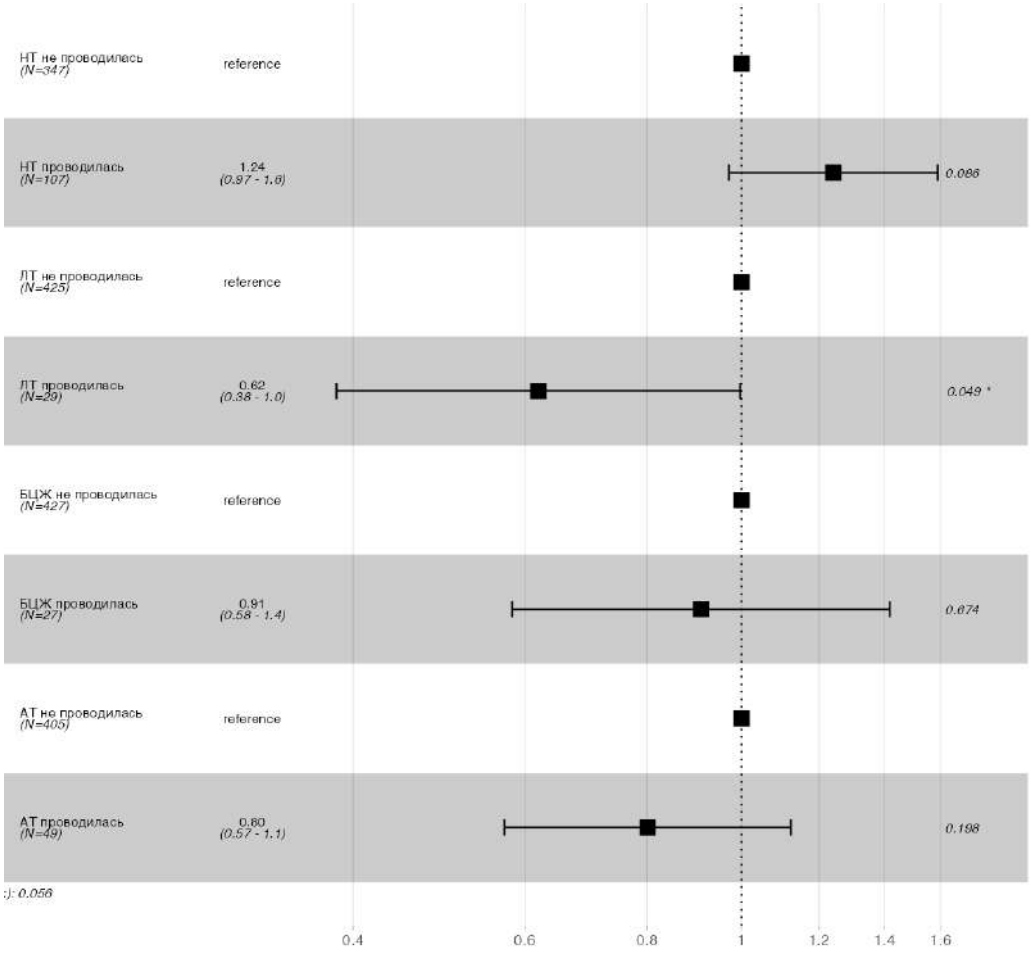


Рисунок 57 — Многофакторный анализ опухоль-специфической выживаемости в зависимости от вариантов периоперационного лечения

Факторный анализ влияния различных вариантов терапии показал, что на общую выживаемость статистически значимых факторов выявлено не было (p = 0,14). Аналогично, проведение ЛТ ассоциировалось с достоверно более высоким риском рецидива РМП (ОР 2,84; 95% ДИ: 1,70–4,70; p <0,001). Факторный анализ представлен на рисунке 58.

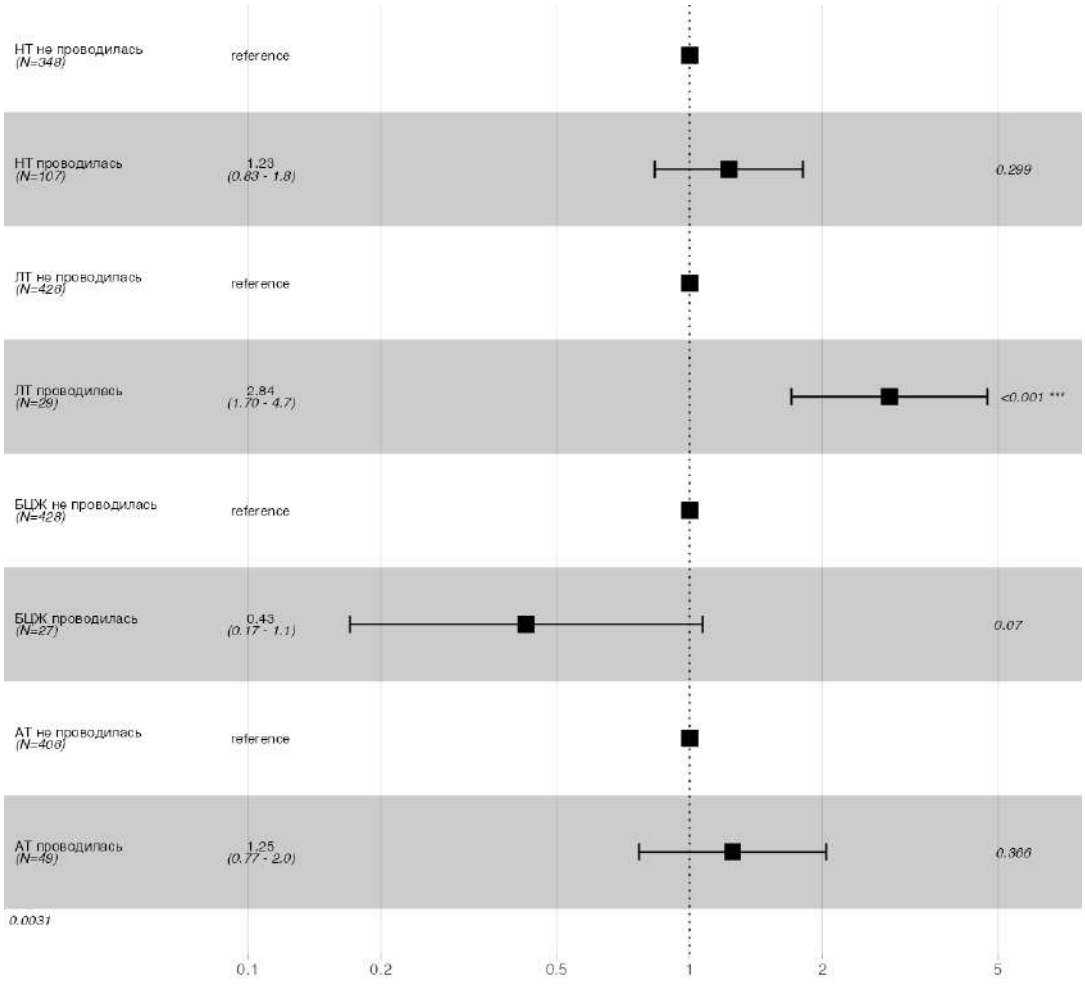


Рисунок 58 — Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от вариантов периоперационного лечения

Анализ влияния вариантов периоперационной терапии продемонстрировал неблагоприятное воздействие предшествующей дистанционной лучевой терапии, как самостоятельного лечения уротелильного рака, на онкологические исходы у пациентов, перенёсших в последствии радикальную цистэктомию. Медиана

времени от дистанционной ЛТ до хирургического вмешательства была значительно меньше, чем любые показатели выживаемости у пациентов без облучения. В группе без ЛТ отмечены достоверно лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости, тогда как проведение ЛТ увеличивало риск рецидива рака мочевого пузыря в 2,84 раза (p <0,001). Эти данные свидетельствуют о необходимости осторожного подхода к выбору ЛТ в предоперационном режиме и учёта её негативного влияния при планировании дальнейшего лечения.

В то же время, ретроспективно на большом собственном материале была установлена ведущая роль неоадъювантной терапии в улучшении результатов хирургического лечения. За период наблюдения зафиксирован значительный рост числа назначений НТ (прирост 721 %), что отражает её постепенное внедрение в практику. Проведение НТ достоверно увеличивало вероятность достижения патоморфологического ответа (стадия урТ0–1) в 3,2 раза (p = 0,001), что напрямую связано с повышением показателей выживаемости. Однако применение НТ у пациентов старших возрастных групп остаётся ограниченным: лишь 1,3 % пациентов старше 75 лет получили данный этап лечения. В связи с чем в рамках факторного анализа не удалось продемонстрировать значимость НТ и АТ из-за огранниченного числа случаев назначения лечения.

Полученные данные раскрывают три основных момента, связанных с периоперационным лечением. Во-первых, наличие ЛТ в анамнезе больного РМП ухудшает прогноз и повышает риск развития рецидива УР после цистэктомии. Во-вторых, НТ повышает вероятность достижения pCR и улучшает показатели выживаемости (БРВ и ОСВ). В-третьих, данные по применению НТ у возрастных пациентов (старше 75 лет) остаются ограниченными, что требует набора данных из большего количества центров для изучения роли НТ химио- и иммунотерапии в данной когорте больных.

4.2. Неоадъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря у больных с компрометированной почечной функцией

Для оценки эффективности НТ химиотерапии у пациентов с компрометированной почеченой функцией (СКФ<60 мл/мин) был проведен сравнительный анализ достижения полного патоморфологического ответа (урТ0) при назначении стандартного однодневного (70 мг/м^2) или расщепленного (40 мг/м^2) введения цисплатина (в 1-й и 8-й дни 21 одноневного цикла) в рамках неоадъювантного этапа лечения МИРМП. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России № 32/355 от 23.12.2020 г.

4.2.1. Дизайн поданализа

Основным критериям включения были:

- Наличие верифицированного операбельного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ($cT_{2\text{-}4}N_xM_0$);
- Проведение как минимум одного цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме sh0636 (гемцитабин 1000 мг/м² на 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м² на 1-й и 8-й дни; цикл 21 день) или sh0637 (гемцитабин 1000 мг/м² на 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м² на 1-й день; цикл 21 день) или sh704 (гемцитабин 750–1250 мг/м² в 1-й, 8-й дни + цисплатин 25–100 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день) в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России;
- Наличие как минимум одной оценки эффективности лечения на момент завершения терапии в виде магнитно-резонансной томографии малого таза;
- Полнота медицинской документации.

Критериями исключения были:

- Назначение схем химиотерапии, отличных от комбинации гемцитабина и цисплатина;
- Наличие редких гистологических вариантов уротелиального рака.

В локальной медицинской информационной системе идентифицировано 155 пациентов, получивших НТ перед радикальной цистэктомией по поводу МИРМП в период с января 2015 по сентябрь 2024 года. Из них 81 пациент (52,2 %) получил лечение в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Из финального анализа исключены данные 21 пациента:

- 10 случаев проведения неоадъювантной иммунотерапии в рамках международных клинических исследований;
- 8 случаев модифицированной химиотерапии, отличной от схем sh0636, sh0637 или sh0704 в связи с редкими гистологическими вариантами опухоли;
- 3 случая из-за отсутствия полной информации в медицинской документации.

Во всех 60 случаях выполнен дополнительно перерасчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) перед началом лекарственного лечения по двум формулам:

1) $\text{Cockroft-Gault (CG)} = \frac{(140 - \text{ВОЗРАСТ,лет}) \times \text{ВЕС,кг} \times \kappa}{\text{КРЕАТИНИН,мкмоль/л}}$,

где κ – стандартизированный коэффициент 1,05 (у женщин) или 1,23 (у мужчин);

2) $\text{CKD-EPI (2021 г)} = 142 \times \min\left(\frac{\text{КРЕАТИНИН,}\frac{\text{мг}}{\text{дл}}}{\kappa}\right)^{\alpha} \times$

$\max\left(\frac{\text{КРЕАТИНИН,}\frac{\text{мг}}{\text{дл}}}{\kappa}\right)^{-1,2}$ $\times\times\ 0{,}9938^{\text{ВОЗРАСТ,лет}} \times 1{,}012$ [у женщин],

где κ – 0,7 (у женщин) или 0,9 (у мужчин); α -0,241 (у женщин) или -0,302 (у мужчин).

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты полного патоморфологического ответа (pCR), для которого характерно полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток (стадия заболевания урT_0N_0). Эта оценка была основана на результатах гистологического исследования мочевого пузыря и тазовых лимфатических узлов.

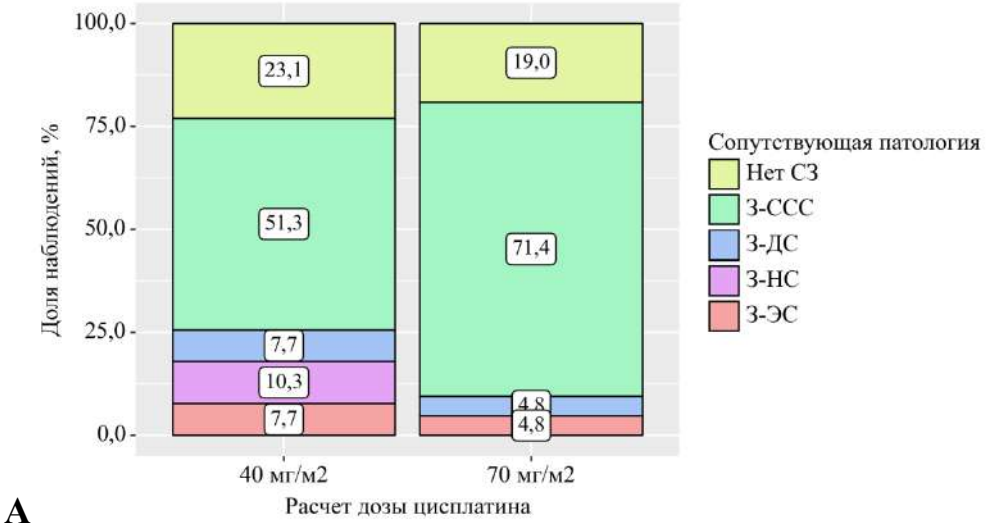
В качестве вторичной конечной точки оценивали частоту полного клинического ответа опухоли (cCR), обозначающего отсутствие видимых признаков опухоли при клиническом обследовании после предоперационного курса химиотерапии по результатам рентгенологического исследования малого таза. Также исследована полнота проведения неоадъювантной терапии (≥ 3 цикла лечения) при сравнении разных режимов лечения. Дополнительно был выполнен перерасчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) перед началом лекарственного лечения по формуле Cockroft-Gault. Для отражения фармакокинетики и клиренса цисплатина в плазме рассчитывалась площадь под кривой его концентрации (AUC).

4.2.2. Общая характеристика пациентов поданализа

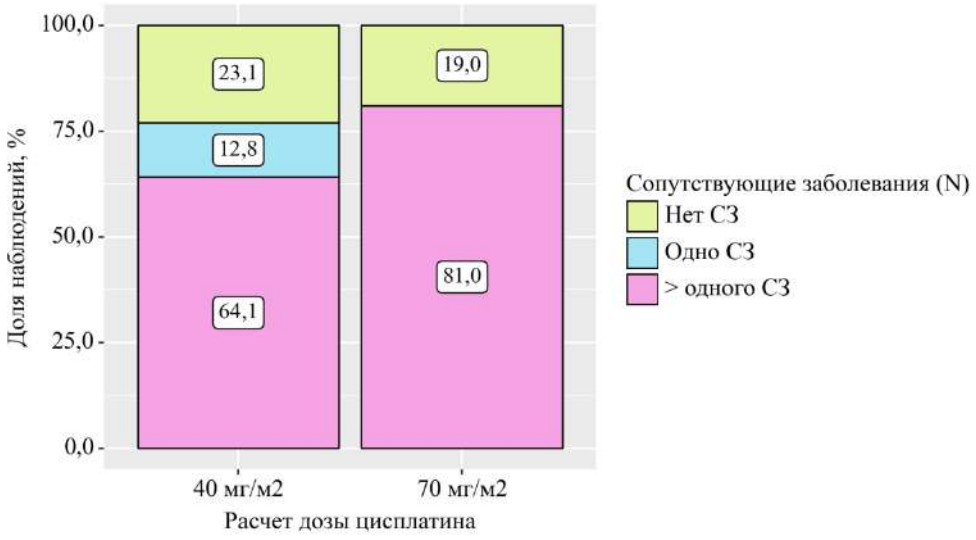
Все исследуемые 60 случаев НТ были разделены на две основные группы в зависимости от режима дозирования цисплатина: группа А (40 мг/м²) – 39 пациентов (65,0%) и группа В (70 мг/м²) – 21 пациент (35,0%). Гемцитабин назначался в стандартной дозировке 1000 мг/м² и применялся одинаково в обеих группах. Средний возраст пациентов, получавших НТ в рамках одноцентрового ретроспективного исследования, составил 64 ± 10 лет (95% ДИ: 62–67), с минимальным порогом 36 лет и максимальным – 87 лет. Лечение пациентов в возрасте >75 лет было проведено в 10 случаях (16,7%). В большинстве случаев предоперационный курс химиотерапии назначался мужчинам – 45 пациентов (75,0%). У 42 из 60 пациентов (70,0%) к началу терапии было выявлено более одного сопутствующего заболевания. Наиболее распространенной коморбидной

патологией являлись сердечно-сосудистые заболевания, которые были диагностированы у 58,3% (35 из 60) пациентов (см. рис. 59).

Оценка степени распространенности онкологического процесса по системе AJCC 8 показала, что в большинстве случаев НТ проводилась при локализованном МИРМП: в 22 случаях (36,7%) при II стадии заболевания и в 28 случаях (46,7%) – при IIIA стадии. У 6 пациентов (10,0%) отмечался местно-распространенный процесс (стадия IIIB), а у 4 пациентов (6,7%) диагностирована IVB стадия заболевания. Важно отметить, что на момент начала НТ все пациенты со стадией IVB имели статус M_0, однако в процессе лечения у них проявились костные метастазы и процесс был рестадирован (статус M_{1b}).



А



Б

Примечание – СЗ – сопутствующее заболевание; З-ССС – сердечно-сосудистой системы; ДС – дыхательной системы; НС – нервной системы; ЭС – эндокринной системы.

Рисунок 59 — Распределение пациентов, получивших неоадъювантную химиотерапию, в зависимости от статуса сопутствующих заболеваний

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, клинической стадии заболевания, частоте вовлечения регионарных лимфоузлов, уровню креатинина до и после неоадъювантного лечения, а также по показателям СКФ, рассчитанным по формулам CKD-EPI и CG (см. таблица 17).

При расчете фактической дозы цисплатина установлено: в группе А средняя доза составила 150 мг, в группе В этот показатель был ниже – 130 мг (p <0,001). У большинства пациентов из группы «цисплатин 40 мг/м²» (97,4%) введение препаратов осуществлялось в 1-й и 8-й дни цикла. В группе В (28,6%) цисплатин преимущественно вводился в первый день цикла. До начала лечения редукция дозы была проведена у 8 пациентов в связи с геронтологическим статусом и сниженной СКФ. Медиана числа проведенных циклов лечения составила 3 (от 1 до 6) и представлена на рисунке 59, при этом в группе В медиана была выше – 4 цикла (p=0,032). Однако, суммарная доза введённого цисплатина за весь период НТ не различалась (см. рис. 60 – 61).

Оценка клинического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент завершения последнего цикла лечения не выявила значимых различий между группами (p=0,595). Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3% (11/60), при этом медиана количества проведенных циклов у этих пациентов составила 2, что ниже по сравнению с остальными случаями. Чаще прогрессирование МИРМП наблюдалось в группе «цисплатин 40 мг/м²»: 23,1% (9 случаев) против 9,5% (2 случая) в группе «цисплатин 70 мг/м²». Риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза у пациентов, получавших цисплатин в дозе 70 мг/м² (группа В), однако различия не достигли статистической значимости (ОШ = 0,351; 95% ДИ: 0,068 – 1,802; p=0,299).

Частота достижения cCR была сопоставима между группами (критерий Фишера, p=1,0): 20,5% (8 случаев) в группе «цисплатин 40 мг/м²» и 19,0% (4 случая) в группе «цисплатин 70 мг/м²» (см. рис. 62). Таким образом, несмотря на тенденцию к снижению риска прогрессирования заболевания при использовании более высоких доз цисплатина, статистически значимых различий в клиническом ответе и частоте ПКО между группами не выявлено.

Таблица 17 — Общая характеристика пациентов, получивших стандартный или расщепленный режимы введения цисплатина в рамках НТ

Показатель		Цисплатин 40 мг/м2	Цисплатин 70 мг/м2	p-value
N пациентов, абс. (%)		39 (65,0)	21 (35,0)	-
Возраст M ± SD (95% ДИ), лет		64 ± 10 (61-68)	65 ± 9 (61-69)	0,837
Мужской пол, абс. (%)		29 (74,4)	16 (76,2)	1,0
Клиническая стадия по AJCC 8, абс. (%)	II	15 (38,5)	7 (33,3)	0,917
	IIIA	17 (43,6)	11 (52,4)	
	IIIB	4 (10,3)	2 (9,5)	
	IVB	3 (7,7)	1 (4,8)	
N статус, абс. (%)	N_0	22 (56,4)	15 (71,4)	0,282
	N_{1-3}	17 (43,6)	6 (28,6)	
Креатинин до НТ[1], M ± SD (95% ДИ), мкмоль/л		90,0 ± 15,7 (84,9 – 95,1)	90,7 ± 20,6 (81,4 – 100,1)	0,875
Креатинин после НТ, Me (Q1-Q3), мкмоль/л		87,0 (80,0 – 100,0)	90,0 (74,5 – 115,0)	0,675
СКФ CKD-EPI до НТ, абс. (%)	<60 мл/мин	11 (28,2)	4 (19,0)	0,541
	60≥ мл/мин	28 (71,8)	17 (81,0)	
СКФ CG до НТ, абс. (%)	<60 мл/мин	15 (38,5)	5 (23,8)	0,390
	60≥ мл/мин	24 (61,5)	16 (76,2)	
Редукция дозы Ц[2] до НТ, абс. (%)		5 (12,8)	3 (14,3)	1,0
Расщепление дозы Ц на 1-й и 8-й дни цикла, абс. (%)		38 (97,4)	6 (28,6)	<0,001
Фактическая доза Ц за 1 цикл НТ, Me (Q1-Q3), мг		150 (140,0 – 160,0)	130 (120,0 – 140,0)	<0,001
Суммарная доза Ц за НТ, Me (Q1-Q3), мг		450 (275,0 – 600,0)	420 (360,0 – 520,0)	0,675
Не выполнена ЦЭ[3] после НТ, абс. (%)		13 (33,3)	7 (33,3)	1,0
Патоморфологическая стадия по AJCC 8, абс. (%)	ypT0N0	5 (15,4)	1 (4,8)	0,729
	ypTaN0	2 (5,1)	1 (4,8)	
	I	3 (7,7)	3 (14,3)	
	II	3 (7,7)	0 (0,0)	
	IIIA	11 (28,2)	7 (33,3)	
	IIIB	2 (5,1)	2 (9,5)	

Примечание –1 – НТ – неоадъювантная терапия;2 – Ц – цисплатин; 3 – ЦЭ – цистэктомия.

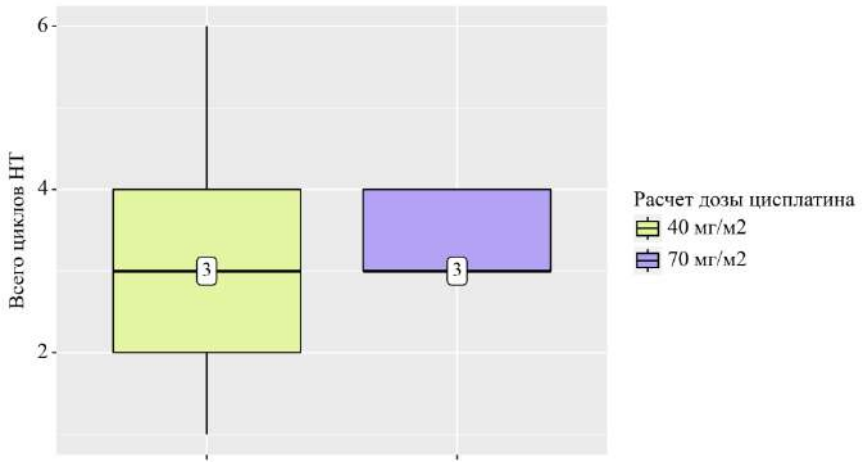


Рисунок 60 — Медиана числа циклов неоадъювантной терапии в зависимости от дозы цисплатина

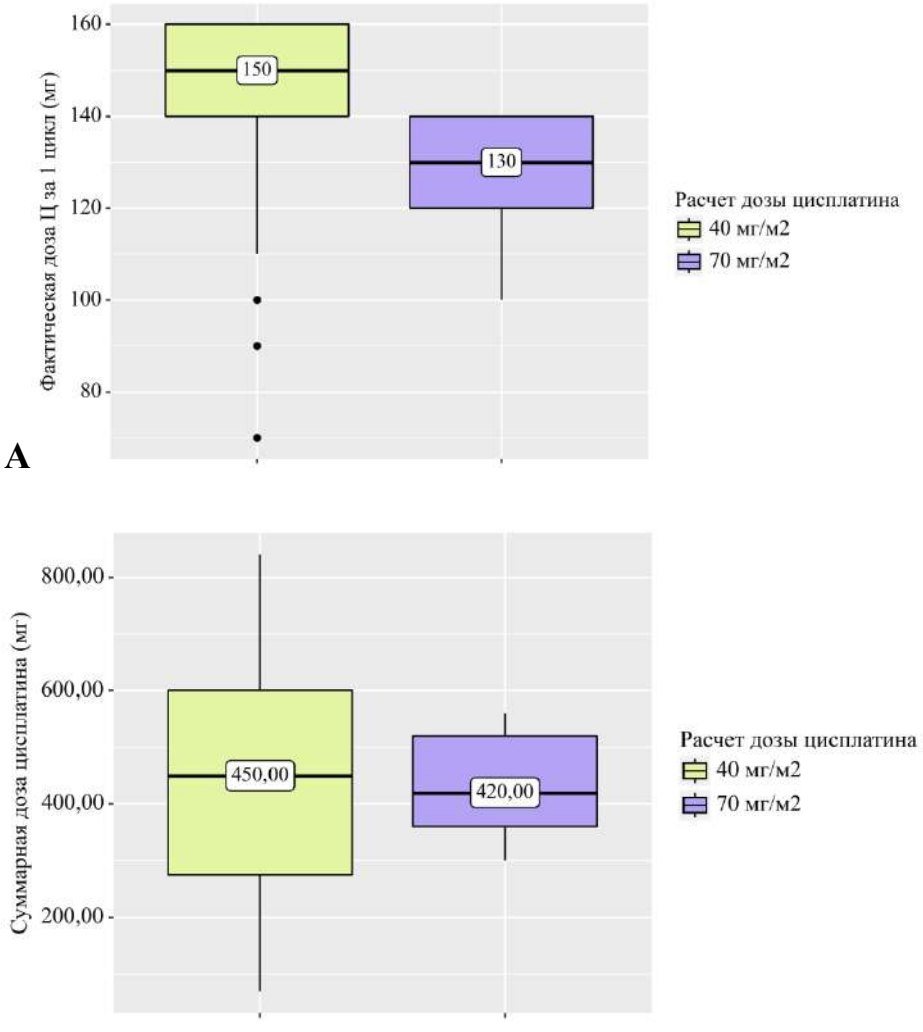
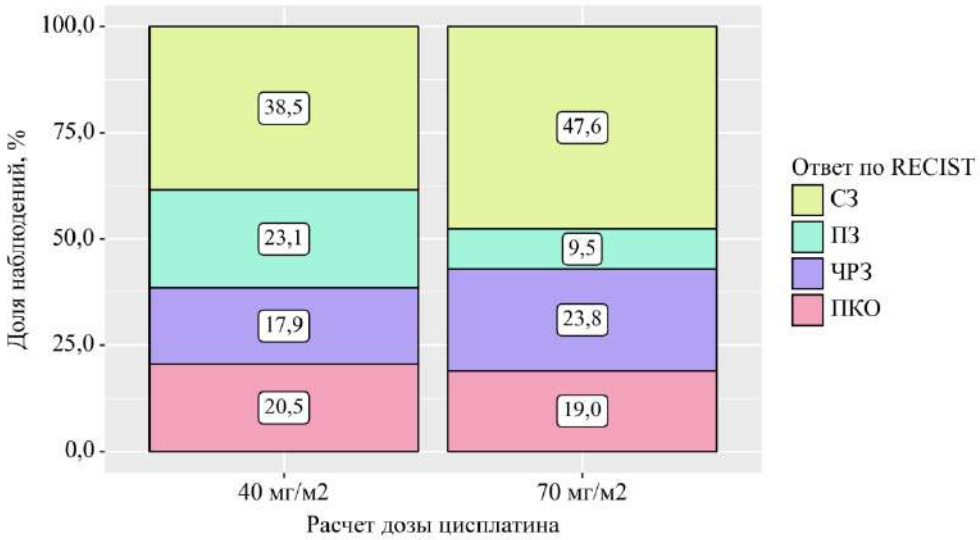


Рисунок 61 — Сравнение нагрузочной дозы цисплатина в зависимости от рассчета дозы: (А) фактическая доза, введённая за 1 цикл; (Б) суммарная доза за весь период неоадъювантной терапии



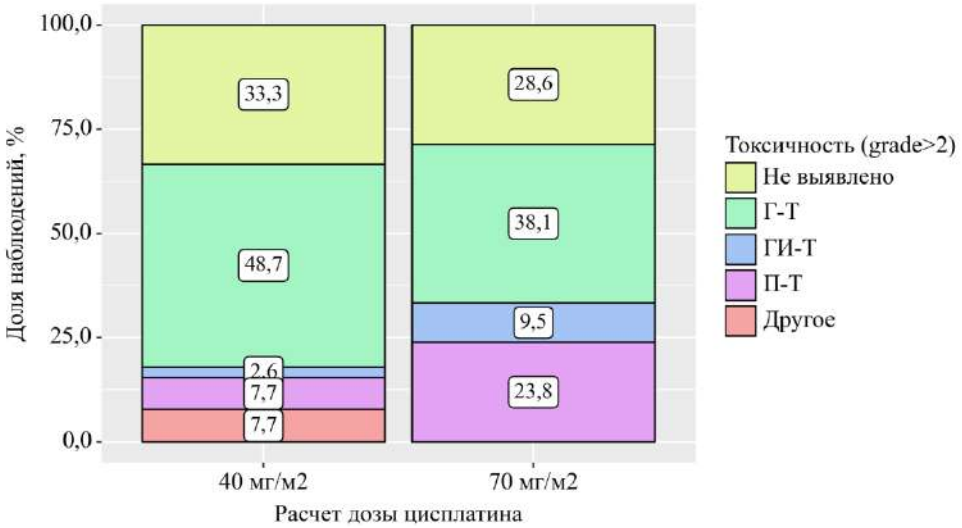
Примечание – СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; ЧРЗ – частичный регресс заболевания; ПКО – полный клинический ответ.

Рисунок 62 — Оценка клинического ответа по шкале RECIST 1.1 после завершения неоадъювантной химиотерапии

Радикальное хирургическое лечение после завершения курса НТ выполнено только 40 пациентам (66,7%), при этом группы А и В по данному показателю не отличались (критерий Фишера p=1,0). Основными причинами невыполнения РЦЭ были: 11 (18,3%) случаев прогрессирования заболевания и 9 случаев (15%) отказа от РЦЭ (3 (6,1%) случая ЛТ, 5 (10,2%) пациентов получили лекарственную терапию и 1 пациент (2,0%) оставлен под наблюдение). Индекс выполнения РЦЭ в случае достижения полного клинического ответа на проводимую НТ составил 83,3%. По результатам гистологического исследования после выполнения радикальной цистэктомии было выявлено 6 случаев (10,0%) pCR и 15 случаев (25,0%) снижения стадии заболевания до <ypT$_2$N$_0$. Сравнение стадий рака мочевого пузыря между группами по системе AJCC 8 не выявило значимых различий (p=0,729). При этом вероятность достижения стадии ypT$_0$N$_0$ у пациентов, получавших цисплатин в дозе 70 мг/м², была в 3,64 раза ниже по сравнению с группой, где применялся цисплатин в дозе 40 мг/м². Однако различия не достигли статистической значимости (ОШ 0,275; 95% ДИ: 0,031-2,454; p = 0,412). Все случаи pCR коррелировали с достижением полного клинического ответа по шкале RECIST 1.1.

4.2.3. Переносимость разных режимов неоадъювантной химиотерапии

Анализ нежелательных явлений (grade >2) не выявил значимых различий между группами (p=0,196). Наиболее часто отмечалась гематологическая токсичность у 45,0% пациентов, гастроинтестинальные осложнения в 5,0% случаев и прогрессирование почечной недостаточности в 13,3% случаев. Дополнительно зарегистрированы три случая госпитализации в связи с инфекцией COVID-19 и один случай массивной тромбоэмболии легочной артерии (см. рис. 63). Риск развития почечной недостаточности у пациентов, получавших цисплатин по схеме 70 мг/м², был в 3,75 раза выше по сравнению с другими нежелательными явлениями. Однако данное различие не достигло статистической значимости (95% ДИ: 0,798-17,629; p=0,114). Таким образом, несмотря на тенденцию к увеличению частоты почечной недостаточности в группе с более высокой дозой цисплатина, существенных различий в профиле токсичности и эффективности между группами не выявлено (см. рис. 64).



Примечание – Г-Т – гематологическая токсичность, ГИ-Т – гастроинтестинальная токсичность; П-Т – почечная токсичность.

Рисунок 63 — Профиль токсичности при различных вариантах лечения

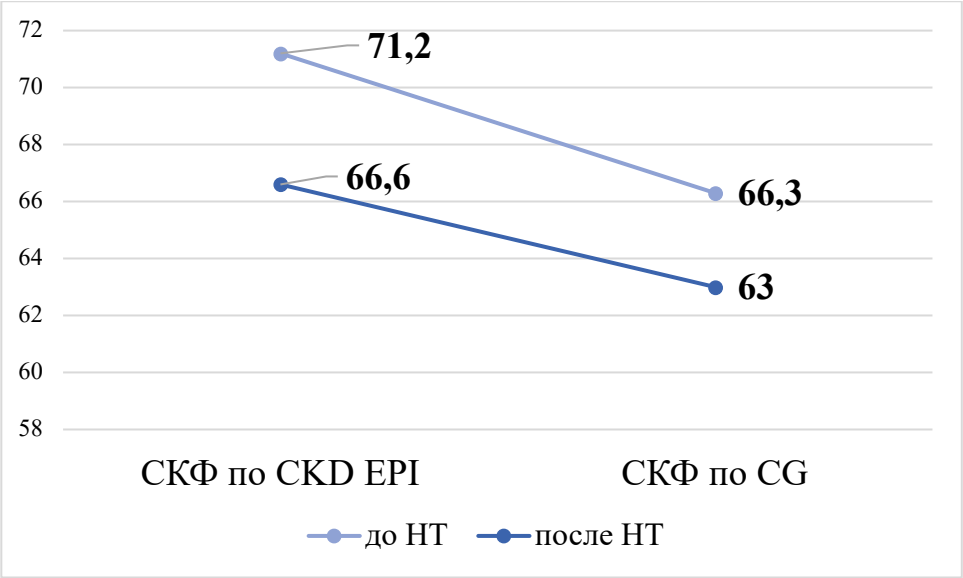


Рисунок 64 — Изменение скорости клубочковой фильтрации на фоне неоадъювантной химиотерапии

Средний уровень креатинина на момент начала химиотерапии составил 90,2 мкмоль/л (95% ДИ: 85,8-94,7), а на момент последнего введения цисплатина 87,5 мкмоль/л (95% ДИ: 77,2-107,7). При расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI до начала проведения неоадъювантной терапии (НТ) показатель составил 71,2 мл/мин (95% ДИ: 67,0–75,4). Уровень СКФ >60 мл/мин был зарегистрирован в 75,0% случаев (95% ДИ: 62,1–85,3). При расчете СКФ по формуле Cockcroft-Gault средний уровень оказался ниже 66,3 мл/мин (95% ДИ: 57,1–81,2). Количество пациентов, у которых НТ проводилась при СКФ >60 мл/мин, оказалось на 8,3% меньше по сравнению с расчетами по CKD-EPI и составило 66,7% (95% ДИ: 53,3–78,3). В ходе проведения НТ (после как минимум одного цикла лечения) не было выявлено значимых различий в уровнях креатинина или СКФ до и после лечения ($p>0,05$). Тем не менее, была отмечена общая тенденция к снижению уровня СКФ на фоне терапии. Таким образом, динамика почечной функции демонстрирует относительную стабильность на фоне проводимого лечения, однако снижение СКФ может потребовать дополнительного контроля у пациентов с исходной пограничной почечной функцией (см. рис. 64).

4.2.4. Оценка эффективности неоадъювантной терапии в зависимости от клиренса креатинина

С учетом того, что пороговым значением скорости клубочковой фильтрации для назначения неоадъювантной терапии принято считать клиренс >60 мл/мин, был проведен подгрупповой анализ эффективности терапии у пациентов (n=60) в зависимости от уровня СКФ. Анализ осуществлялся на основе двух методов расчета – Cockcroft-Gault и CKD-EPI, с целью выявления статистически значимых различий между группами пациентов с СКФ <60 мл/мин и ≥60 мл/мин. Основное внимание уделялось оценке влияния почечной функции на фактические показатели лечения и клинические исходы.

Статистически значимые различия были выявлены исключительно в подгруппе пациентов, для которых расчет СКФ осуществлялся по формуле CG ($p<0,05$). У пациентов с СКФ <60 мл/мин был установлен более высокий возраст – медиана составила 70 лет ($p = 0,002$ для CG; $p = 0,232$ для CKD-EPI). Фактическая доза цисплатина за цикл лечения также была значимо ниже в группе с СКФ <60 мл/мин и составляла 130 мг (варьировала от 108 до 152 мг) ($p = 0,048$ для CG; $p = 0,311$ для CKD-EPI). Медиана числа проведенных циклов химиотерапии составила 2 в группе с СКФ <60 мл/мин, что было достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими СКФ ≥60 мл/мин ($p = 0,038$ для CG; $p = 0,176$ для CKD-EPI). Суммарная доза цисплатина, полученная пациентами с низкой СКФ, была меньше на 160 мг и составила 310 мг.

Другие показатели, включая количество пациентов старше 75 лет, клинические и патоморфологические стадии заболевания, а также уровень ответа по шкале RECIST 1.1, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами (см. таблица 18). Частота полного клинического ответа и патоморфологического ответов оставалась одинаково низкой среди пациентов со сниженной СКФ. Частота ПКО по шкале RECIST 1.1 составила 10,0% (2 случая) у пациентов с СКФ по формуле CG и 6,7% (1 случай) во второй подгруппе. Максимально достигнутым эффектом для пациентов с низкой СКФ являлась

Таблица 18 — Распределение пациентов, получивших неоадъювантную химиотерапию, в зависимости от СКФ

Показатель		Расчёт СКФ по CG			Расчёт СКФ по CKD-EPI		
		<60 мл/мин	≥60 мл/мин	p-value	<60 мл/мин	≥60 мл/мин	p-value
N пациентов, абс. (%)		20 (33,3)	40 (66,7)	-	15 (25,0)	45 (75,0)	-
Возраст M ± SD (95% ДИ) / Me (Q1-Q3), лет		70 (65 – 75)	62 (58-66)	0,002	67 ± 8 (63 – 71)	64 ± 10 (60 – 67)	0,232
Пациенты >75 лет, абс. (%)		6 (30,0)	4 (10,0)	0,070	3 (20,0)	7 (15,6)	0,700
cTNM абс. (%)	II	9 (45,0)	13 (32,5)	0,335	4 (26,7)	18 (40,0)	0,413
	IIIA	10 (50,0)	18 (45,0)		9 (60,0)	19 (42,2)	
	IIIB	1 (5,0)	5 (12,5)		2 (13,3)	4 (8,9)	
	IVB	0 (0,0)	4 (10,0)		0 (0,0)	4 (8,9)	
Фактическая доза Ц за 1 цикл НТ, Me (Q1-Q3), мг		130 (108 – 152)	140 (139 – 160)	0,048	140 (135 – 160)	140 (120 – 150)	0,311
Суммарная доза Ц за НТ, Me (Q1-Q3), мг		310 (190-457)	470 (352-560)	0,012	420 (280-480)	440 (320-560)	0,644
Число циклов, Me (Q1-Q3)		2 (1-2)	3 (2-3)	0,038	3 (2-3)	4 (3-4)	0,176
RECIST[4], абс. (%)	СЗ	11 (55,0)	14 (35,0)	0,150	9 (60,0)	16 (35,6)	0,398
	ПЗ	3 (15,0)	8 (20,0)		1 (6,7)	10 (22,2)	
	ЧР	4 (20,0)	8 (20,0)		4 (26,7)	8 (17,8)	
	ПКО	2 (10,0)	10 (25,0)		1 (6,7)	11 (24,4)	
Выполнена ЦЭ, абс. (%)		12 (60,0)	28 (70,0)	0,563	10 (66,7)	30 (66,7)	1,0
pTNM абс. (%)	ypT0N0	0 (0,0)	6 (15,0)	0,640	0 (0,0)	6 (13,3)	0,207
	ypTaN0	1 (5,0)	2 (5,0)		2 (13,3)	1 (2,2)	
	I	3 (15,0)	3 (7,5)		2 (13,3)	4 (8,9)	
	II	1 (5,0)	2 (5,0)		2 (13,3)	1 (2,2)	
	IIIA	6 (30,0)	12 (30,0)		3 (20,0)	15 (33,3)	
	IIIB	1 (5,0)	3 (7,5)		1 (6,7)	3 (6,7)	

Примечание – 1- НТ – неоадъювантная терапия; 2- Ц – цисплатин; 3 - ЦЭ – цистэктомия;4 - СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ЧР – частичный регресс, ПКО – полный клинический ответ.

стабилизация заболевания: 55,0% в группе СКФ, рассчитанной по формуле CG, и 60,0% в группе формулы CKD-EPI.

В ходе анализа не было зарегистрировано ни одного случая достижения стадии ypT0N0 среди пациентов с СКФ <60 мл/мин. Риск достижения ППО был выше у пациентов с достаточным клиренсом: в 4,5 раза в подгруппе CG (95% ДИ: 0,270–75,832) и в 6,7 раза в подгруппе CKD-EPI (95% ДИ: 0,394–112,601), однако различия в рисках не достигли статистической значимости.

4.3. Влияние аберраций в генах *FGFR2/3* на онкологические результаты лечения локализованного МИРМП

В исследование были включены результаты лечения 24 пациентов, которым в период с февраля 2017 по сентябрь 2023 года проведено комбинированное лечение по поводу рака мочевого пузыря в объёме радикальной цистэктомии в сочетании с неоадъювантной и/или адъювантной терапией. Для морфологического анализа использованы 24 образца опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые в парафин после выполнения радикальной цистэктомии. Из каждого блока выполнялась мануальная микродиссекция опухолевых клеток с целью повышения точности последующих молекулярных исследований. Подробнее дизайн исследования представлен на рисунке 65. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 22-15-00487.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции. Наличие мутаций в гене *FGFR3* и транслокаций с участием генов *FGFR2* и *FGFR3* в исследованных образцах определяли молекулярно-генетическими методами [3]. В частности, для выявления четырех соматических мутаций в гене *FGFR3 (c.746C>G p.S249C COSM715; c.1118A>G p.Y373C COSM718; c.742C>T p.R248C COSM714; c.1108G>T p.G370C COSM716)* использовали подход на основе цифровой

капельной ПЦР. ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией применялась для выявления распространенных слияний: *FGFR3-TACC3v1 (F17;T11), FGFR3-TACC3v3 (F17;T10), FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2), FGFR2-BICC1 (F17;B3) и FGFR2-CASP7 (F17;C2)*. Частота выявления мутации в гене *FGFR3* составила четыре случая (14,8%) и два случая транслокации *FGFR3* (7,4%).



Рисунок 65 — Дизайн исследования по определению аберраций в генах *FGFR2/3*: использованы парафиновые блоки после РЦЭ

Всего в ретроспективный анализ было включено 16 (66,7%) мужчин и 8 (33,3%) женщин. Группы были сбалансированы по возрасту пациентов, индексу массы тела и гистологическому варианту опухоли (см. таблица 19). Курильщики преобладали в группе отсутствия клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR2/3*– семь случаев (38,9%).

Среднее время от момента выявления МИРМП до проведения радикального хирургического лечения в группах составило 178,54 ± 128,81 дней и статистически не отличалось между группами (p=0,250). НТ проведена в 50,0% случаев в группе мутаций/транслокаций генов семейства *FGFR* и в 72,2% случаев в группе без генетических изменений (p=0,362). При этом в группе геномно-стабильных опухолей платиносодержащая НТ химиотерапия проводилась у меньшего числа пациентов – (n=7) 38,9%, в остальных случаях (61,1%) пациенты

Таблица 19 — Базовая характеристика включенных пациентов

Параметр	Аберрации в генах *FGFR2/3* n=6	Нет аберрации в генах *FGFR2/3* n=18	P value
Пол, мужской, абс. (%)	4 (66,7)	12 (66,7)	1,0
Курение в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0)	7 (38,9)	0,130
Возраст M±SD (95% CI), годы	67,8 ± 13,0 (54,2 – 81,5)	62,8 ± 11,3 (57,2 – 68,4)	0,370
ИМТ M±SD (95% CI)	25,57 ± 3,10 (22,32 – 28,82)	28,40 ± 5,25 (25,79 – 31,01)	0,228
Гистологический вариант, абс. (%) – уротелиальный тип; – вариантный тип	 5 (83,3) 1 (16,7)	 14 (77,8) 4 (22,2)	1,0
cT1N0, абс. (%)	1 (16,7)	2 (11,1)	0,349
cT2N0, абс. (%)	2 (33,3)	10 (55,6)	
cT3N0, абс. (%)	1 (16,7)	5 (27,8)	
cT4N2, абс. (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	
cT2N1, абс. (%)	1 (16,7)	1 (5,6)	
ypT0N0, абс. (%)	2 (33,3)	3 (16,7)	0,568
pTNM остальные, абс. (%)	4 (66,7)	15 (83,3	
Неоадъювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	13 (72,2)	0,362
GC/GemCarbo/CMV[1]	0 (0,0)	7 (38,9)	0,306
GC+ИКТ[2]	3 (50,0)	3 (16,7)	
КАП[3]+ИКТ	0 (0,0)	1 (5,6)	
ИКТ	1 (16,7)	2 (11,1)	
Адъювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	10 (55,6)	1,0
GC/GemCarbo/CMV	1 (16,7)	0 (0,0)	0,176
ИКТ	2 (33,3)	10 (55,6)	
Время до проведения РЦЭ M±SD, дней	125,17 ± 134,63	196,33 ± 125,61	0,250
Варианты уродеривации, абс. (%) – гетеротопическая; – ортотопическая; -нефро/кутанеостома	 3 (50,0) 0 (0,0) 1 (16,7)	 13 (72,2) 1 (5,6) 4 (22,2)	0,081
Примечания: 1 GC-гемцитабин и цисплатин; GemCarbo- гемцитабин и карбоплатин; CMV-цисплатин, метотрексат, винбластин; 2 – ИКТ- ингибитор контрольных иммунных точек PD-1 или PD-L1; 3 – КАП- конъюгат антитело-препарат.			

получили лекарственное лечение, включающее иммунотерапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа PD-1 и PD-L1 в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Среднее число циклов НТ между группами не отличалось (p=0,810). АТ проведена в половине случаев в каждой из групп пациентов (p=1,0), при этом в подавляющем числе случаев использовался ИКТ PD-1 в монорежиме: у десяти (55,6%) пациентов в группе без мутаций и у двух больных (16,7%) с выявленными точечными мутациями в гене *FGFR3*.

Хирургическое лечение выполнено всем 24 пациентам в объеме РЦЭ с различными вариантами уродеривации: в группе без мутационной нагрузки в одном случае (5,6%) сформирован ортотопический резервуар, в большинстве случаев (72,2%) выполнена гетеротопическая деривация. В группе с аберрациями семейства генов *FGFR2/3* у трех пациентов выполнена гетеротопическая уродеривация и у одного пациента операция завершена наложением нефростомического дренажа. По вариантам уродеривации группы были сопоставимы (p=0,081).

При анализе частоты рецидива мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в условиях комбинированного лечения в зависимости от мутационного статуса достоверных различий в продолжительности безрецидивной выживаемости выявлено не было (log-rank test p = 0,320). Пятилетняя БРВ в группе без аберраций составила 41,5 % (95 % ДИ: 16,9–64,7), в группе с аберрациями *FGFR2/3* — 41,7 % (95 % ДИ: 5,6–76,7). Тем не менее медиана БРВ выживаемости была меньше при наличии мутационного статуса — 10,1 мес. (95 % ДИ: 7,9–NA), чем без мутаций — 25,5 мес. (95 % ДИ: 22–NA). Cox-регрессия не выявила статистически значимого влияния мутационного статуса на риск смерти (ОР 0,51; p = 0,331). Модель характеризовалась низкой прогностической способностью (C = 0,578; R^2 = 0,035), что указывает на ограниченную ценность данного показателя как независимого фактора прогноза в исследуемой когорте в условиях ограниченной выборки событий (см. рис.66).

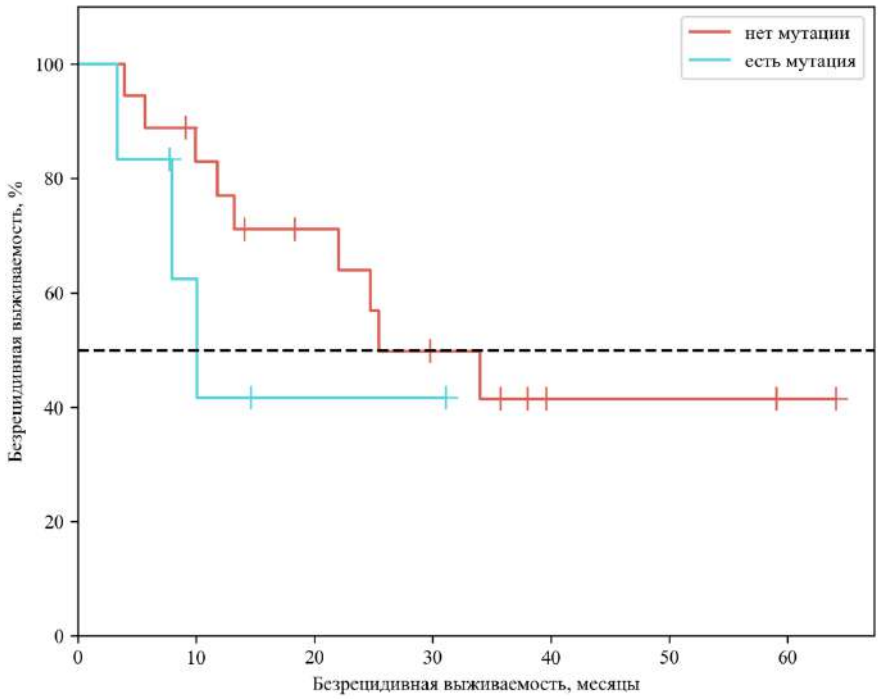


Рисунок 66 — Показатели 5-летней БРВ в зависимости от мутационного статуса *FGFR 2/3* (log-rank test p = 0,320)

В исследуемой когорте (24 пациента, 4 события) медиана выживаемости не была достигнута в обеих группах. Cox-регрессия не выявила статистически значимого влияния мутационного статуса на риск смерти (ОР = 0,87; p = 0,907), а низкие показатели качества модели (C = 0,567; R^2 = 0,001) указывают на отсутствие прогностической ценности данного признака в пределах имеющейся выборки (см. рис.67). Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного размера выборки (n = 24) и малого числа зафиксированных событий (n = 4), что существенно снижает статистическую мощность анализа.

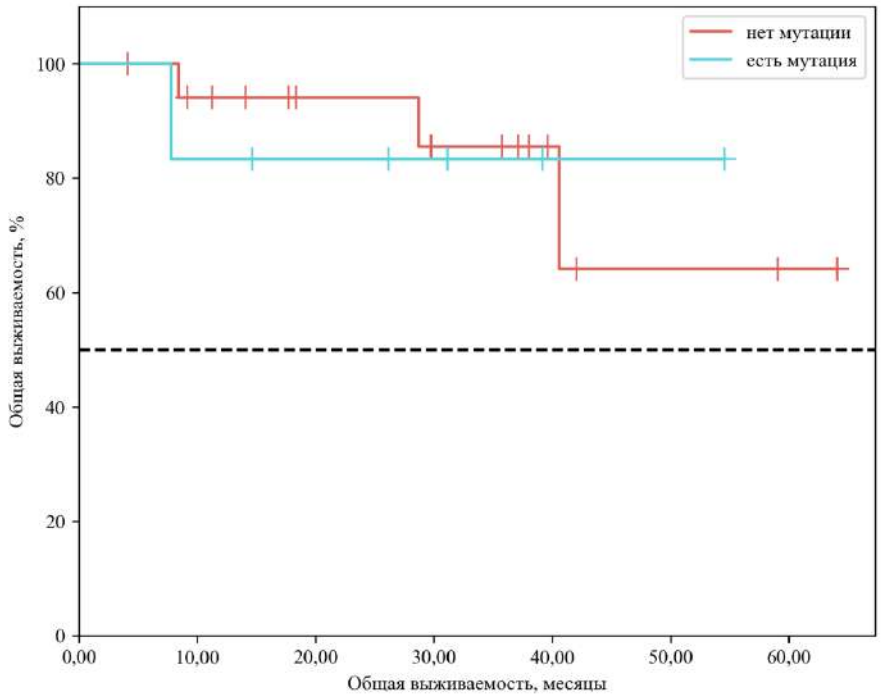


Рисунок 67— Показатели 5-летней ОВ в зависимости от статуса аберраций в генах *FGFR 2/3* (log-rank test p = 0,907)

Дополнительно в работе был проведен регрессионный анализ для оценки связи рецидива УР со следующими показателями: статус аберраций в генах *FGFR2/3*, неоадъювантная терапия, адъювантная терапия (см. рис. 68). Было установлено, что ни выявление мутаций в генах *FGFR* (p=0, 360), ни факт проведения НТ (p=0,296) не оказали достоверного влияния на риск рецидива. Только проведение адъювантной терапии снижало риск рецидива РМП, как в унивариантном (p = 0,014), так и в многофакторном анализе (p = 0,010), что подтверждает её практическую значимость для улучшения отдалённых результатов радикального хирургического лечения. Важно отметить, что большинство пациентов (92,3%) получили именно адъювантную иммунотерапию ИКТ, что подтверждает данные исследования CheckMate 274 в условиях реальной клинической практики о применении ниволумаба в АТ [182, 183]. Проведение аналогичного анализа для выявления связи ОВ с вышеуказанными факторами показал удовлетворительные характеристики модели Кокса (C = 0,792; R^2 = 0,208, p = 0,133). Мутационный статус *FGFR2/3*, факт проведения неоадъювантной и адъювантной терапии не оказали достоверного влияния на ОВ.

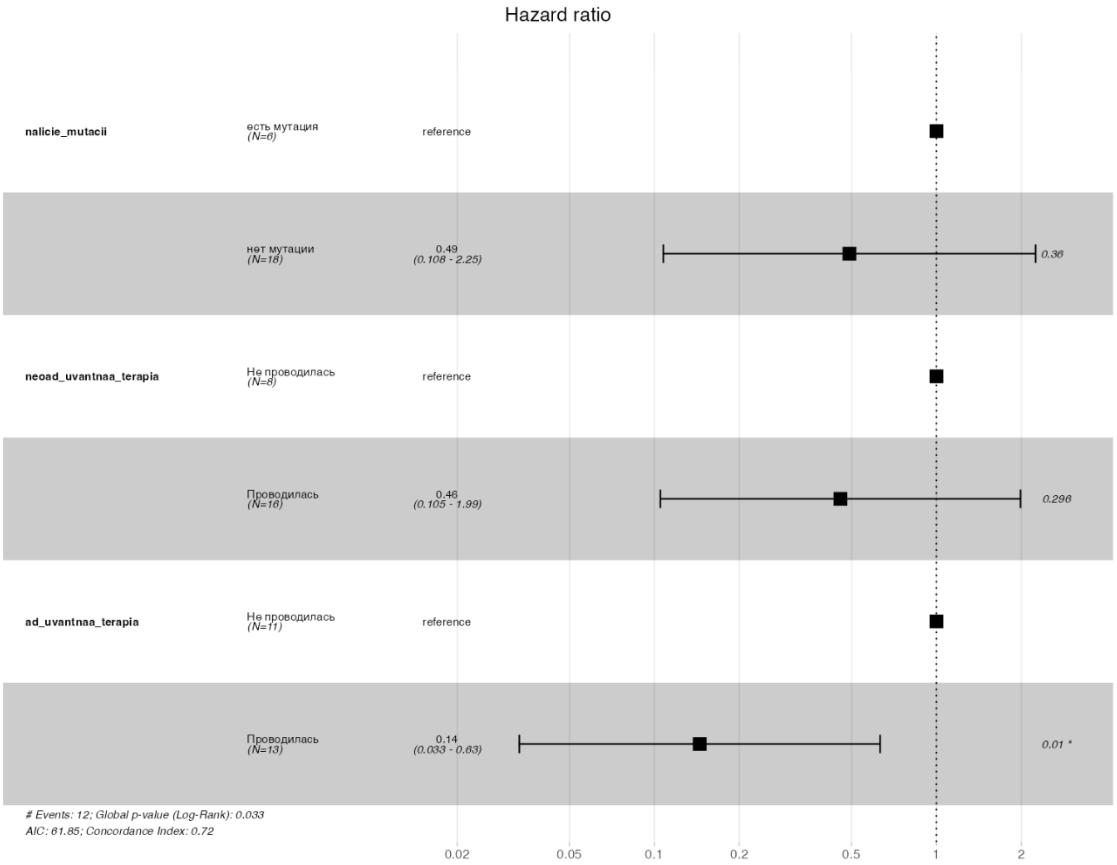


Рисунок 68 — Регрессионный анализ 5-летней БРВ

4.4. Заключение

Эффективность неоадъювантного лечение перед цистэктомией может быть увеличена за счет увеличения разовой дозы цисплатина или уменьшения интервалов между введениями препаратов (дозоуплотненный режим ddMVAC) [78]. Для пациентов с пограничным снижением клиренса в диапазоне 50–60 мл/мин в качестве альтернативы стандартному режиму применяется снижение разовой дозы и раздельное введение цисплатина, но это актуально только при метастатическом РМП [75, 175]. Таким образом, сравнительная эффективность стандартного режима с дозой цисплатина 70 мг/м² и низкодозного режима 40 мг/м² остается предметом дискуссий и данный ретроспективный анализ представляет собой уникальные данные. Согласно собственному анализу данных (n=60), при проведении неоадъювантной химиотерапии по схеме «гемцитабин,

цисплатин», пациенты были разделены на две группы в зависимости от режима дозирования: стандартного («цисплатин 70 мг/м²», n=21) и низкодозного («цисплатин 40 мг/м²», n=39), в соотношении 1:2. Группы были сопоставимы по базовым характеристикам, однако проведенный анализ выявил ряд существенных особенностей.

Во-первых, фактически вводимая доза цисплатина за один цикл лечения оказалась значимо выше в группе низкодозного режима 40 мг/м², где препарат вводился в два дня (150 мг против 130 мг; p<0,001). Это позволяет даже при исходно худших показателях клиренса или статуса по шкале ECOG вводить за один цикл сопоставимую со стандартным режимом дозу цисплатина.

Во-вторых, отсутствие значимых различий в суммарной дозе цисплатина, введенной за весь курс лечения (450 мг в группе стандартного дозирования против 420 мг в группе низкодозного режима, p=0,605), объясняется разницей в числе проведенных циклов. Полноценные 4 цикла НТ чаще выполнялись в группе стандартного введения препарата «цисплатин 70 мг/м²», тогда как в группе расщепленного введения чаще проводилось только 3 цикла терапии.

В-третьих, сравнительный анализ эффективности показал, что оба режима обладают сопоставимой клинической значимостью. По критериям RECIST 1.1 на момент завершения терапии статистически значимых различий в частоте объективного ответа между когортами не выявлено (p=0,595). Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3% (11 из 60 пациентов), причём медиана числа циклов у данной группы составляла два, что было меньше, чем у пациентов без прогрессирования. Чаще прогрессирование отмечалось в группе низкодозного режима (23,1% против 9,5%). Риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза у пациентов, получавших цисплатин 70 мг/м² (ОШ 0,351; 95% ДИ: 0,068-1,802; p=0,299), однако различия не достигли статистической значимости. Частота полного патоморфологического ответа также не различалась между группами (p=0,412), аналогично результатам анализа полного клинического ответа (p=1,0).

Согласно международным регистрационным и наблюдательным данным, до 30–40% пациентов не получают неоадъювантное лечение в связи с

непригодностью к цисплатину (хроническая почечная недостаточность, возраст >75 лет, ECOG ≥ 2, коморбидность) либо в силу организационных факторов. В настоящем ретроспективном исследовании по проведению НТ у пациентов со сниженным уровнем СКФ (<60 мл/мин) стандартный и низкодозный режима дозирования цисплатина продемонстрировали сопоставимую эффективность. На практике это означает, что применение расщепленного введения цисплатина 40мг/м2 в 1-й и 8-й дни цикла может быть использовано у пациентов с ограниченными функциональными резервами почек или ECOG ≥ 2.

Однако, внезависимости от проводимого режима дозирования цисплатина, частота полного патоморфологического ответа не превышала 10%. Этот показатель оказался существенно ниже данных международных клинических исследований, где он варьирует от 26% до 32% [182, 183]. Данные результаты указывают на то, что ни один из исследованных режимов цисплатина (70 мг/м² или 40 мг/м²) не обеспечивает требуемого уровня лечебного патоморфоза. Это подчёркивает необходимость оптимизации существующих схем терапии и проведения дальнейших исследований, направленных на выделение подгруппы пациентов, которые могут получить максимальную пользу от каждого из режимов лечения. С другой стороны, важно понимать, что достижение патоморфоза на фоне НТ значимо кореллирует с с показателями выживаемости. Так, в недавней отечественной работе Атдуева В.А. и соавт. (2025) подчеркнуто, что значимым фактором, сильнее других увеличивающим риск развитие рецидива РМП больных после РЦЭ, по-прежнему является полнота гистологического ответа на проведенное неоадъювантное лечение [4].

Анализ эффективности лечения относительно СКФ показал, что формула Cockcroft-Gault обладает большей чувствительностью при выявлении особенностей лечения у пациентов с СКФ <60 мл/мин. Эти пациенты, как правило, были старше 70 лет и с худшими показателями переносимости терапии. Для этой погруппы больных фактическая доза цисплатина за один цикл была меньше и составила 130 мг (p=0,048), медиана суммарно введеной доза цисплатина за все циклы составила 310 мг (p=0,012), однако клинический ответ

по шкале RECIST 1.1. между группами цисплатина не отличался (p=0,150). Поэттому полученные результаты дополнительно подчеркивают возможность рассчета СКФ по формуле Cockcroft-Gault среди пациентов старше 70-75 лет, с повышенным уровнем креатинина.

Следует отметить, что в рамках анализа мутационный статус *FGFR2/3* не показал достоверного влияния ни на безрецидивную (ОР 0,51, p=0,331), ни на общую выживаемость (ОР 0,87, p=0,907). Cox-модели продемонстрировали низкую прогностическую ценность (C = 0,567-0,578; $R^2 \leq 0,035$), что обусловлено малым числом пациентов и крайне ограниченным количеством событий (n = 4-12), вследствие чего результаты должны интерпретироваться с осторожностью. Основными ограничениями исследования являются его ретроспективный характер и небольшая выборка пациентов, что снижает статистическую мощность и не позволяет однозначно оценить взаимосвязь между выживаемостью и наличием аберраций *FGFR2/3*. Тем не менее полученные данные позволяют предположить, что выбор пред- или послеоперационной терапии может зависеть от результатов молекулярного тестирования, а выявление аберраций в генах семейства *FGFR* следует рассматривать как потенциальный критерий персонализации лечения. Для окончательного подтверждения этих выводов необходимо проведение более крупных проспективных исследований.

5. ГЛАВА. РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. ЛОКАЛЬНОЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ КАК НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИСТЭКТОМИИ

5.1. Материалы и методы. Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений

Анализ 30-дневных осложнений после РЦЭ выполнен на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В ретроспективное исследование включены результаты хирургического лечения 455 РЦЭ в период с 2012 по 2021 гг. Общая характеристика пациентов представлена ранее в разделе 3.4.3. В данной части работы изучались общая частота ранних послеоперационных осложнений, связь осложнений с хирургическим доступом, типом уродеривации, объемом лимфаденэктомии. Для оценки тяжести осложнений использовалась классификация Clavien–Dindo, адаптированная для урологической практики (см. приложение В) [113].

Всего в период 30-дневного наблюдения за пациентами после РЦЭ (n=455) было выявлено 203 случая ранних 30-дневных осложнений (44,6%). Анализ зависимости частоты осложнений от применяемого хирургического доступа показал отсутствие статистически значимых различий между группами (p = 0,529): в лапароскопической подгруппе послеоперационный период протекал без осложнений у 228 пациентов (55,9 %), в группе открытого хирургического доступа у 24 пациентов (51,1 %).

Группы лапароскопического и лапаротомного доступов не отличались по частоте 30-дневных осложнений, оцененых по классификации Clavien–Dindo (p = 0,193) (см. рис. 69). В группе лапароскопического доступа чаще фиксировались осложнения III степени (18,6 % против 10,6 %), в группе лапаротомного доступа чаще наблюдались осложнения I (10,6 % против 3,9 %) и IV степени (12,8 %

против 7,4 %). По летальности группы не различались: осложнения V степени составили 2,2 % в группе ЛС-РЦЭ и 2,1 % в группе открытого доступа.

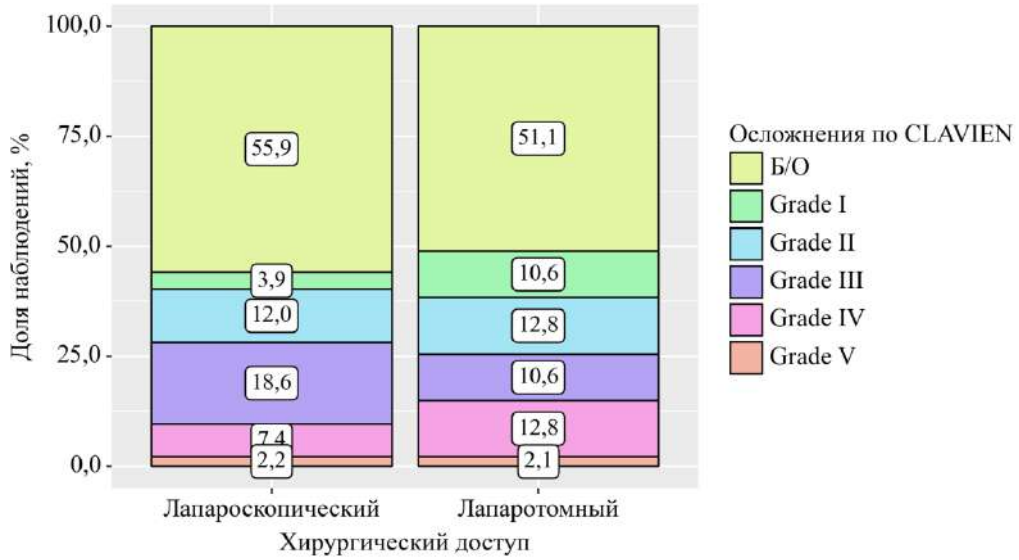


Рисунок 69 — Ранние осложнения после радикальной цистэктомии в зависимости от хирургического доступа

5.1.1. Анализ влияния типа уродеривации на частоту 30-дневных послеоперационных осложнений

Проведенный анализ показал, что частота 30-дневных осложнений зависела от выполненного варианта уродеривации ($p = 0,036$). Наиболее высокий уровень осложнений наблюдался при ортотопическом типе деривации (66,7%), тогда как при гетеротопической в 44,1% случаев и наименьший уровень в 21,4% зафиксирован при использовании нефро-/кутанестом (см. рис.70). Парные сравнения также показали различия между всеми группами ($p < 0,05$).

Структура осложнений также различалась между группами ($p<0,001$). При ортотопической деривации чаще наблюдались несостоятельность УИА в 15,4% случаев, в сравнении, например, с гетеротопической (4,9%); инфекционно обструктивные осложнения ВМВП встречались в 12,8% при ортотопической деривации против 3,6% при формировании илеорезервуара Bricker. В подгруппе

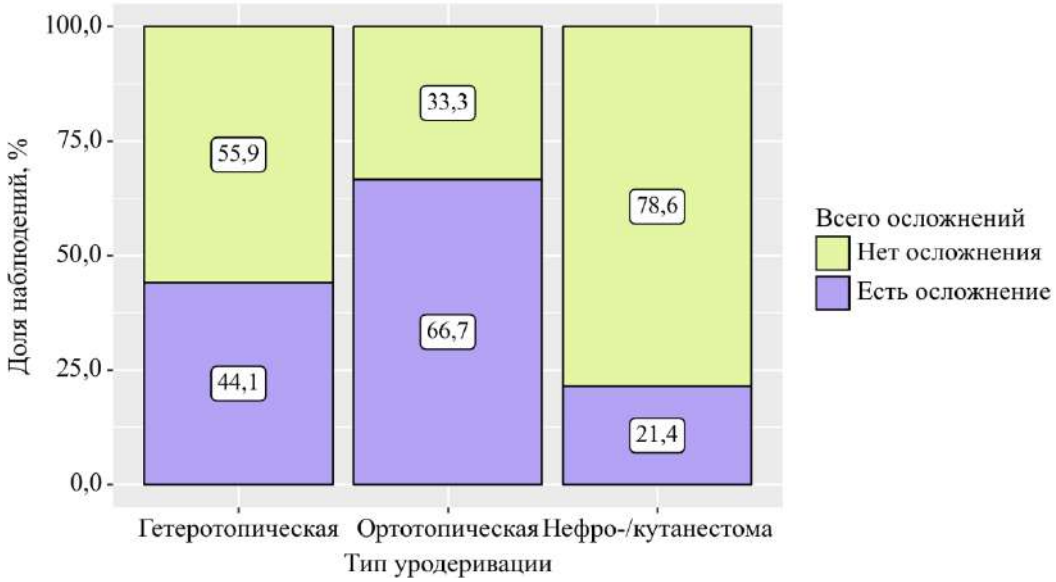


Рисунок 70 — Общая частота ранних послеоперационных осложнений в зависимости от выполненной уродеривации

гетеротопической деривации чаще выявляли динамическую кишечную непроходимость (5,7% случаев) и клинически значимое лимфоцеле (в 8,0% случаев). У пациентов после нефро-/кутанестомы осложнения чаще регистрировалась терапевтическая патология (7,1%) и ИОХВ (7,1%).

Степень тяжести 30-дневных осложнений также различалась между группами уродеривации (p = 0,027). В группе ортотопической деривации чаще фиксировались осложнения II степени (23,1 %) и III степени (28,2 %). При гетеротопической деривации чаще встречались осложнения I степени (5,2 %), тогда как при ортотопической уродеривации они отсутствовали. Летальные исходы (Grade V) наблюдались в каждой из групп, однако различий между ними выявлено не было (см. рис. 71).

По мнению Носова А.К. и соавт. (2017), наибольшая частота осложнений характерна для ортотопической уродеривации, преимущественно за счёт развития несостоятельности УИА и присоединения ИВМП [57]. При гетеротопической деривации чаще встречались гастроинтестинальные (типичное ущемление тонкой кишки в правом боковом канале из-за изменения синтопии органов) и клинически значимые лимфоцеле, которые требовали дренирования. Частота данных типов

осложнений была ниже при отказе от пластического этапа операции в пользу нефро-/кутанестоме.

Медиана продолжительности госпитализации при примнении нефро-/кутанестом составляла 14 дней (7-20 койко/дней) против 18 (16-26 койко/дней) дней при континентном типе деривации. Данные различия были значимы (Критерий Краскела–Уоллиса, p=0,002) и подтверждают целесообразность применения нефро-/кутанестом у ослабленных пациентов (ECOG 1-3), высоким коморбидным статусом, поскольку увеличение сроков госпитализации влияет на задержку начала АТ. В то же время, выявленная высокая частота 30-дневных осложнений в отношении раневой инфекции, ИВМП, гатсроинтестинальные осложнения и частота НУИ подчёркивает необходимость поиска и внедрения дополнительных мер профилактики.

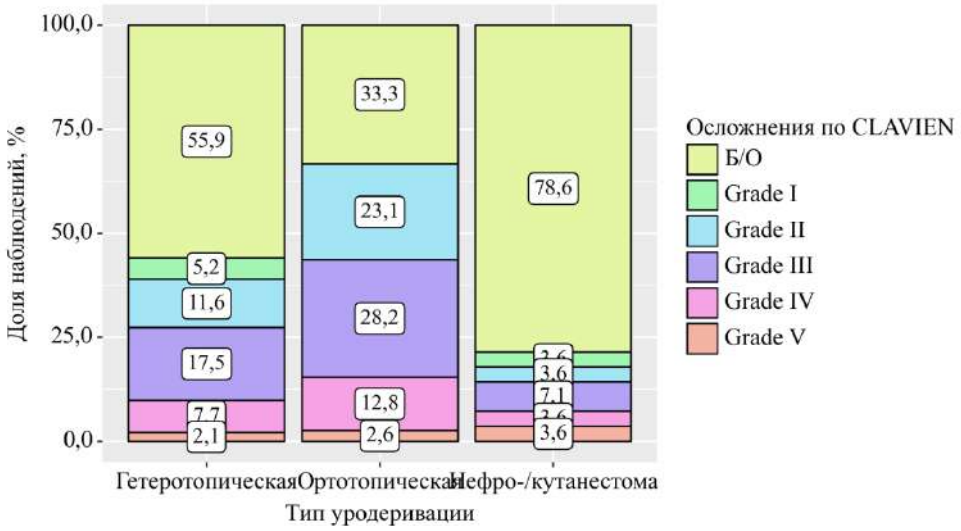


Рисунок 71 — Ранние осложнения после радикальной цистэктомии в зависимости от типа уродеривации

5.1.2. Зависимость частоты ранних послеоперационных осложнений от объема лимфаденэктомии

Анализ влияния объема ЛАЭ на частоту ранних осложнений показал, что статистически значимых различий между подгруппами не выявлено (p = 0,787). В группе ограниченной лимфаденэктомии осложнения были зарегистрированы у 41,4 % пациентов, в подгруппе стандартной — у 44,9 %, а при расширенной — у 45,7 % (см.рис. 72). Таким образом, увеличение объема ЛАЭ не сопровождалось ростом риска осложнений, что свидетельствует о сопоставимом профиле безопасности.

С другой стороны, с учетом данных литературного обзора о риске развития несостоятельности УИА или ращвития клинически значимого лимфоцеле (степень тяжести III) в следствии высого уровня лимфодиссекции проведен дополнительный анализ (см. таблицу 20). Несостоятельность УИА встречалась в 9,2 % случаев после ограниченной лимфаденэктомии, в 5,1 % — после стандартной и в 7,1 % — после расширенной, однако различия оказались недостоверными. При анализе частоты лимфоцеле в зависимости от объема лимфаденэктомии также достоверных различий выявлено не было (p = 0,111). В подгруппе ограниченной лимфаденэктомии лимфоцеле наблюдалось у 3,4 % пациентов, после стандартной — у 10,8 %, а при расширенной — у 7,1 %. Несмотря на несколько более высокую частоту при при более расширенном объеме вмешательства, различия между группами оказались статистически незначимыми. Это и подтверждается и оценкой зависимости частоты осложнений от числа удалённых лимфатических узлов (p = 0,701): в группе пациентов «без осложнений» меидиана удалённых лимфоузлов составила 19,0 (Q1–Q3: 12,0–27,0), тогда как в группе «с осложнениями» – 20,0 (Q1–Q3: 12,0–28,0). Подробнее на рисунке 73.

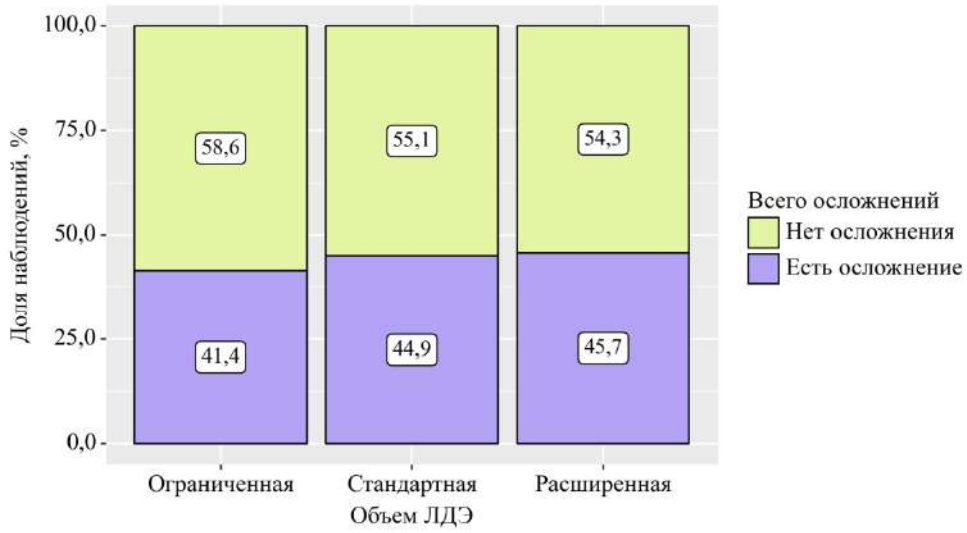


Рисунок 72 —Общая частота ранних послеоперационных осложнений в зависимости от объема лимфаденэктомии

Таким образом, общее число удалённых лимфоузлов не оказывало значимого влияния на вероятность развития осложнений. Полученные данные позволяют предположить, что риск послеоперационных осложнений определяется другими факторами (объем хирургического доступа, тип уродеривации, индивидуальные особенности пациента), тогда как количество удалённых лимфоузлов отражает лишь полноту онкологического этапа операции и не связано напрямую с хирургическим риском.

Таблица 20 — Частота ранних послеоперационных осложнений в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии

Показатели	Категории	Объем лимфаденэктомии			p
		Ограниченная	Стандартная	Расширенная	
Ранние осложнения	другие	79 (90,8)	149 (94,9)	195 (92,9)	0,463
	Н-УИА	8 (9,2)	8 (5,1)	15 (7,1)	
Оценка Лимфоцеле	другие	84 (96,6)	141 (89,2)	195 (92,9)	0,111
	Лимфоцеле	3 (3,4)	17 (10,8)	15 (7,1)	
Примечание – Н-УИА – несостоятельность уретероилеоанастомоза; ЛАЭ – лимфаденэктомия.					

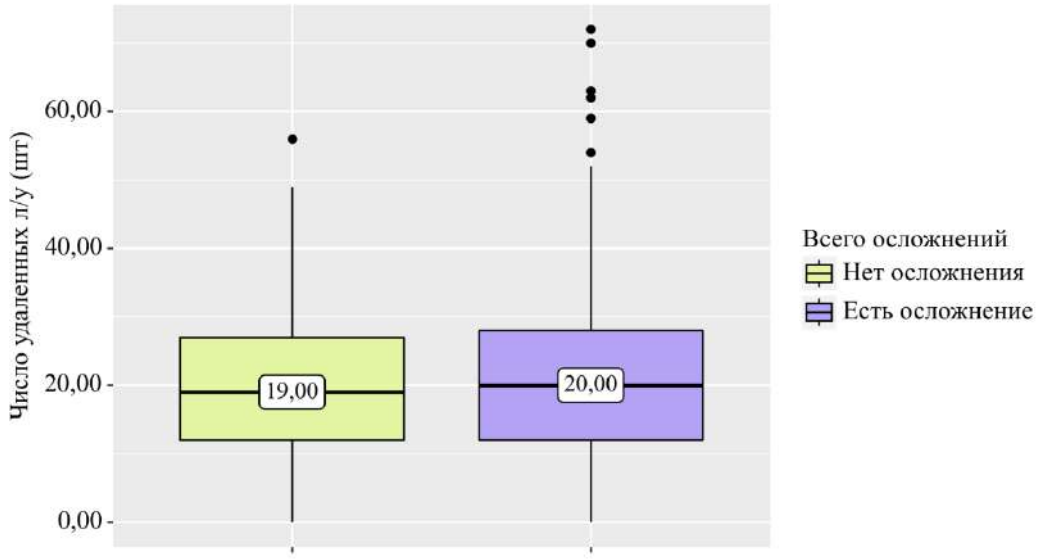
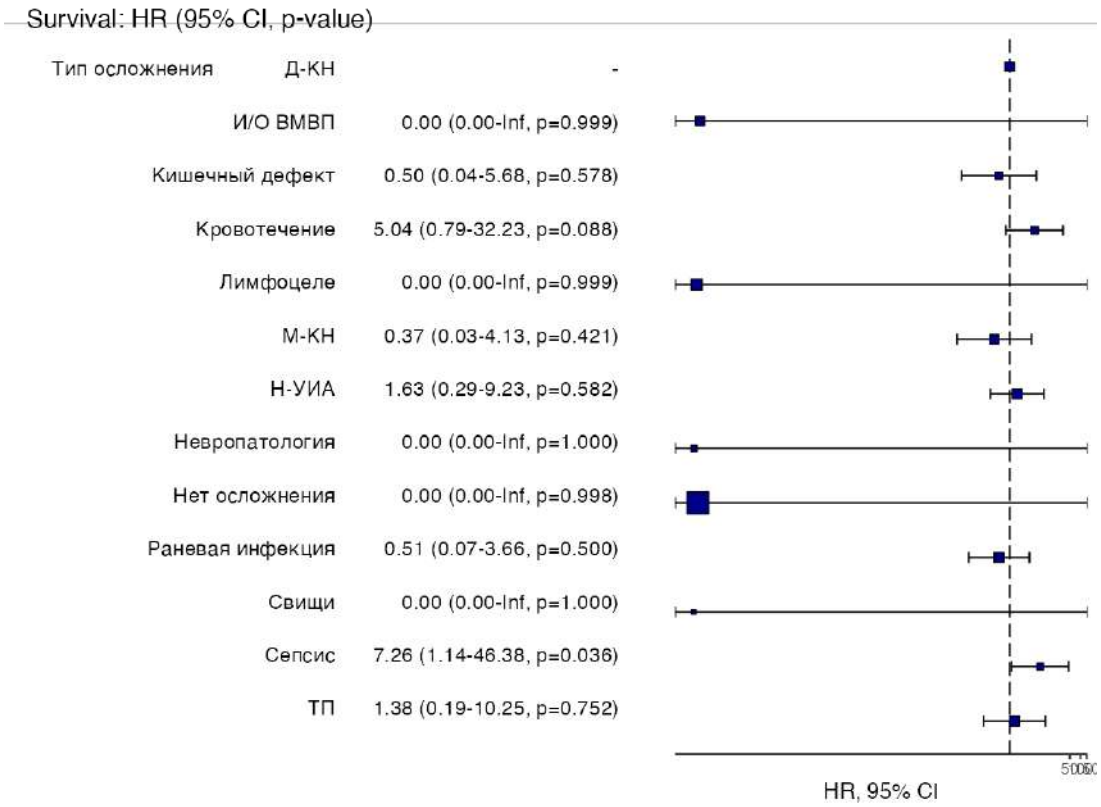


Рисунок 73 — Общее число удаляемых лимфатических узлов в зависимости от факта выявления раннего послеоперационного осложнения

5.1.3. Прогностическая роль осложнений в развитии госпитальной летальности (регрессионный анализ Кокса)

Дополнительно был выполнен анализ влияния осложнений на риск развития летального исхода в период госпитализации (см. рис. 74), и была построена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, включавшая 455 пациентов. Модель продемонстрировала высокую предсказательную ценность и статистическую значимость. Всего в анализ было включено 18 событий (летальность в период госпитализации – 3,95%), что составило сравнительно небольшую долю от всей выборки, однако позволило провести оценку дискриминационной способности модели. Полученное значение C-статистики составило 0,892 (SE = 0,025), что свидетельствует о высокой точности ранжирования пациентов по уровню риска. Это означает, что в подавляющем большинстве случаев модель корректно определяла, какой из двух пациентов имел более высокий риск неблагоприятного исхода. Совокупный вклад переменных, представленных на рисунке 74, оказался статистически значимым

(Likelihood ratio test = 36,199; df = 12; p < 0,001) и построенная модель Кокса позволяет сделать вывод о том, что такие осложнения как сепсис (p=0,036) и послеоперационное кровотечения (0,08) повышали риск летальности в период госпитализации.



Примечание – Д-КН- динамическая кишечная непроходимость, М-КН- механичсекая кишечная непроходимость, Н-УИА- несостоятельность уретероилеанастомоза, И/О ВМВП- инфекция и/или обструкция верхних мочевыводящих путей, ТП- терапевтическая патология.

Рисунок 74 — Регрессионный анализ оценки влияния различных вариантов осложнений на риск смерти в период госпитализации после РЦЭ

Отдельного внимания заслуживают инфекционные осложенения в преиод госпитализации. Согласно результатам регрессионного анализа, представленного на рисунке 74, сепсис достоверно повышал риск смерти в 7,26 раза (95% ДИ: 1,14–46,38;). Это подчёркивает значимость инфекций в формировании неблагоприятного прогноза послеоперационного периода. Другие осложнения, в

том числе кишечные, урологические и локальные хирургические, в большей степени отражают краткосрочные трудности ведения больных, но при своевременной коррекции не оказывают значимого влияния на краткосрочные результаты выживаемости.

5.2. Особенности ведения пациентов в условиях пандемии COVID-19 и положительная роль протокола ERAS

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) представляет собой потенциально тяжёлое острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Клиническое течение COVID-19 варьирует от лёгкой формы острой респираторной вирусной инфекции до тяжёлых состояний, осложняющихся вирусной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью и высоким риском летального исхода. Быстрое глобальное распространение инфекции стало серьёзным вызовом для систем здравоохранения и вызвало масштабные социальные и экономические изменения в жизни населения всего мира [135].

В рамках настоящего исследования проведён анализ изменений в деятельности онкоурологической службы на фоне первой волны пандемии COVID-19 на примере отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, за период с 16 марта по 18 мая 2020 года с целью оценить краткосрочные результаты работы хирургического отделения онкоурологии в условиях первой волны пандемии COVID-19 (см. таблицу 21). Всего за указанный период времени проанализировано 96 законченных случаев госпитализации. Хирургическое лечение было выполнено 79,2% пациентов, химиотерапевтическое — 12,5%, а 8,3% больных были выписаны без проведения специализированного лечения. Из них на долю НМИРМП приходилось 15 случаев (15,6%), а на МИРМП 12 случаев (12,5%), в том числе 4 выявленных случая COVID-19 во время госпитализации.

Таблица 21 — Клинико-демографическая характеристика пациентов в первую волну COVID-19

Параметр / Parameter	Группа COVID-19 (–)	Группа COVID-19 (+)	p-value
Всего пациентов, n	85	11	
Мужчин, n (%)	68 (70,83%)	10 (90,91%)	
Женщин, n (%)	10 (10,42%)	1 (9,09%)	0,345
Возраст, лет (±SD)	60,53 ±13,80	69,4 ±9,15	0,024
ИМТ, кг/м² (±SD)	28 (±4,76)	29 (±5,09)	0,324
ASA шкала	2,69 ± 0,87	2,77 ± 0,32	>0,05
Рак почки cT1-2	6 (7,06%)	1 (9,09%)	
Рак почки cT3+	10 (11,76%)	1 (9,09%)	
Рак предстательной железы, n (%)	15 (19,8%)	5 (45,45%)	
НМИРМП, n (%)	15 (19,8%)	0	
МИРМП, n (%)	8 (10,4%)	4 (36,36%)	
Иные локализации, n (%)	11 (14,4%)	0	
Продолжительность пребывания в стационаре (койко-дни) до операции, койко-дни (медиана)	1,78 ± 1,74	2,22 ± 1,64	>0,050
После операции, койко-дни (медиана)	7,32 ± 7,7	12,2 ± 8,9	0,034

Критериями диагностики COVID-19 являлось сочетание двух и более признаков: повышение температуры тела на 2–3-и сутки после операции выше 37,5 °C, непродуктивный кашель, частота дыхания более 20 в минуту, снижение сатурации <94% SpO_2, повышение уровня С-реактивного белка. Подтверждение диагноза выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при взятии мазка из носоглотки. При подозрении на пневмонию проводилась компьютерная томография органов грудной клетки. Конечной точкой исследования являлся 30-дневный период наблюдения, в течение которого оценивалась послеоперационная

смертность, связанная с SARS-CoV-2. Ниже представлена таблица по базовым характеристикам пациентов.

В исследование были включены 96 пациентов, из которых 85 (88,5%) составили группу COVID-19 (–), а 11 (11,5%) — группу COVID-19 (+). В обеих когортных группах преобладали мужчины: 68 (70,8%) в группе COVID-19 (–) и 10 (90,9%) в группе COVID-19 (+), различия статистически не достигли значимости (p = 0,345). Средний возраст пациентов с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 был достоверно выше по сравнению с контрольной группой: 69,4 ± 9,15 лет против 60,5 ± 13,8 лет (p = 0,025). Индекс массы тела между группами существенно не различался (29 ± 5,09 против 28 ± 4,76 кг/м²; p = 0,324), аналогично не выявлено статистически значимых различий по шкале ASA (2,77 ± 0,32 против 2,69 ± 0,87; p > 0,05). Анализ структуры онкологических заболеваний показал, что у больных с COVID-19 чаще встречался рак предстательной железы (45,5% против 19,8%) и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (36,4% против 10,4%). В то же время случаи немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (19,8%) и опухолей других локализаций (14,4%) были зарегистрированы только в группе COVID-19 (–).

При оценке продолжительности госпитализации установлено, что медиана койко/дней до хирургического лечения не различались между группами (2,22 ± 1,64 против 1,78 ± 1,74 койко-дней; p> 0,05). Однако в послеоперационном периоде у пациентов с COVID-19 (+) отмечено увеличение медианы койко-дней до 12,2 ± 8,9 койко-дней против 7,32 ± 7,7 в контрольной группе (p = 0,034).

Для выявления факторов риска присоединения инфекции COVID-19 на госпитальном этпапе был проведён регрессионный анализ. Ключевыми предикторами инфицирования оказались возраст> 65 лет и длительность госпитализации в послеоперационном периоде. В однофакторном анализе установлено, что возраст более 65 лет повышал риска заражения в 1,19 раза (95% ДИ: 1,13–3,4; p = 0,016), а пребывание в стационаре> 6 суток повышало риск инфицирования в 1,25 раза (95% ДИ: 0,068–0,074; p = 0,004). Мужской пол и индекс массы тела >30 кг/м² демонстрировали статистическую значимость только

в однофакторном анализе (ОР = 0,24; 95% ДИ: 0,07–0,83; p = 0,025 и ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,035–0,94; p = 0,022).

Дополнительно проведенный ROC-анализ показал высокую прогностическую значимость возраста пациента на момент госпитализации в стационар: AUC 0,76 (95% ДИ: 0,77–0,96) с чувствительностью 77,8% и специфичность 77,8%. Однако наиболее значимым фактором риска оказалось увеличение срока пребывания в стационаре: выявлен порог в 6 койко-дней, после превышения которого вероятность инфицирования возрастала на 79,7% (95% ДИ: 0,058–0,743) (рис. 75).

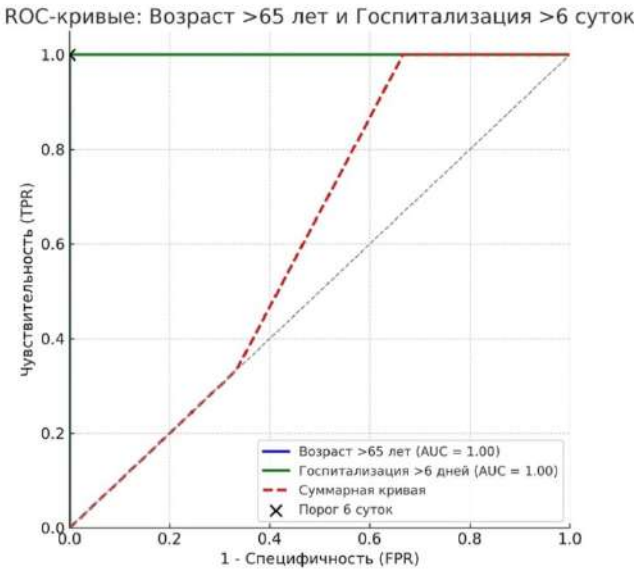


Рисунок 75 — ROC-кривая прогностической модели с учётом возраста и длительности госпитализации

5.3. Внедрение протокола ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS)

Протокол раннего восстановления после операций (ERAS) зарекомендовал себя эффективным инструментом профилактики типичных хирургических осложнений в колопроктологии, гинекологии, травматологии и с 2013 года активно внедряется в онкоурологическую практику [100]. С момента появления протокола, в который вошли ключевые принципы ведения пациентов на дооперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах, многие медицинские учреждения адаптировали его под свои нужды, модифицируя отдельные элементы для достижения наилучших результатов [100].

В отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с сентября 2015 года был внедрен протокол раннего послеоперационного восстановления, направленный на повышение эффективности реабилитации пациентов. Ключевые элементы протокола включали:

- Мультимодальную анальгезию, обеспечивающую контроль боли без применения опиоидных анальгетиков.
- Поддержание нормотермии в течение всей операции для предотвращения осложнений.
- Использование малоинвазивных хирургических методик, сокращающих время восстановления.
- Раннее энтеральное питание, ускоряющее восстановление функций желудочно-кишечного тракта.
- Активизация и мобилизация пациентов в послеоперационном периоде, минимизирующие риск тромбоэмболических осложнений.
- Применение препаратов для профилактики тошноты и улучшения кишечной перистальтики.

Этот подход не только повысил качество жизни пациентов в послеоперационный период, но и продемонстрировал снижение уровня осложнений, способствуя более быстрому и безопасному восстановлению.

Таким образом, хирургическое лечение в объёме радикальной цистэктомии с применением периоперационной реабилитации в соответствии с приницпами программы ERAS (группа ERAS+) получили 344 (75,6 %) пациента, а 111 пациентов (24,4 %) лечились по стандартной схеме (группа ERAS–). Распределение пациентов по группам представлено в таблице 22.

Таблица 22 — Базовая характеристика пациентов в исследовании влияния протокола ERAS на гастроинтестинальные осложнения

Характеристика		ERAS (-) n=111	ERAS (+) n=344	p-value
Возраст, Me (Q1-Q3), лет		65,00 (57,50 – 73,00)	65,00 (58,00 – 70,00)	0,765[1]
<75 лет, абс.(%)		91 (82,0)	313 (91,0)	0,009[2]
>75 лет, абс.(%)		20 (18,0)	31 (9,0)	
ИМТ, Me		25,00 (23,29 – 28,12)	26,59 (23,96 – 29,58)	0,023[1]
Пол мужской, абс.(%)		94 (84,7)	282 (82,0)	0,513
Статус курения, абс.(%)		51 (45,9)	155 (45,1)	0,870
Неоадъювантная терапия, абс. (%)		16 (14,4)	91 (26,5)	0,009[2]
Предшествующая лучевая терапия, абс. (%)		7 (6,3)	22 (6,4)	0,973
Клиническая стадия AJCC8, абс. (%)	0A	1 (0,9)	3 (0,9)	<0,001[2]
	0IS	0 (0,0)	15 (4,4)	
	I	14 (12,6)	46 (13,4)	
	II	29 (26,1)	138 (40,1)	
	IIIA	41 (36,9)	118 (34,3)	
	IIIB	14 (12,6)	14 (4,1)	
	IVA	6 (5,4)	7 (2,0)	
	IVB	6 (5,4)	3 (0,9)	
Патоморфологическая стадия AJCC8, абс. (%)	T0-1	15 (13,5)	96 (28,0)	<0,001[2]
	II	27 (24,3)	73 (21,2)	
	IIIA	27 (24,3)	114 (33,1)	
	IIIB	21 (18,9)	32 (9,3)	
	IVA	12 (10,8)	26 (7,6)	
	IVB	9 (8,1)	3 (0,9)	
ASA шкала, абс. (%)	ASA1	11 (9,9)	33 (9,6)	0,557
	ASA2	44 (39,6)	118 (34,3)	
	ASA≥3	56 (50,5)	193 (56,1)	
Примечание – 1- U–критерий Манна–Уитни; 2- Хи-квадрат Пирсона.				

Сравнение базовых характеристик пациентов показало, что медиана возрасат пациентов в обеих группах была одинаковой и составил 65 лет, однако доля пациентов старше 75 лет оказалась выше в группе «ERAS⁻» (18,0 % против 9,0 %; p = 0,009). Пациенты из группы «ERAS⁺» имели более высокий индекс массы тела (26,59 против 25,00; p = 0,023), а также чаще получали неоадъювантную терапию (26,5 % против 14,4 %; p = 0,009). Гендерное распределение, статус курения, а также частота предшествующей лучевой и адъювантной терапии между группами, статус по шкале ASA – статистически значимо не различались. При анализе клинической и патоморфологической стадии по классификации AJCC8 выявлены достоверные межгрупповые различия (p <0,001). Подробно представлено в таблице 22 (пациенты, включённые в протокол ERAS, в целом характеризовались менее распространённым опухолевым процессом).

В таблица 23 представлены особенности хирургического этапа лечения при применении протокола ERAS. Так, медиана продолжительность операции в группах различалась (p <0,001): в группе ERAS⁻ она была 300 минут (Q1–Q3: 270–330), тогда как у пациентов ERAS⁺ 270 минут (220–320). Аналогичные различия отмечены по объёму интраоперационной кровопотери (p <0,001): в группе ERAS⁻ она была 200 мл (100–400) против 102,5 мл (100–300) у пациентов ERAS⁺. В группе ERAS⁺ чаще выполнялась расширенная ЛАЭ (52,6 % против 26,1 %), тогда как ограниченная ЛАЭ преобладала в группе без примнения протокола ERAS (34,2 % против 14,2 %). Хирургический доступ различался между группами (p <0,001): малоинвазивные вмешательства проводились в 98,5 % случаев в группе ERAS⁺, в то время как в группе ERAS⁻ такие операции выполнялись на 35,8% реже. Кроме того, мобилизация илеоцекального угла была характерна исключительно для группы ERAS+ (49,4 % против 0 %, p <0,001).

Общая частота осложнений была выше среди пациентов ERAS– (56,8 % против 40,7 %; p = 0,003). При анализе структуры осложнений по классификации Clavien–Dindo выявлено, что в группе ERAS+ реже встречались осложнения I и IV степени (3,2 % и 6,7 % против 9,0 % и 11,7 % соответственно), тогда как доля

Таблица 23 — Особенности хирургического этапа лечения при применении протокола ERAS

Характеристика		ERAS (-) n=111 (24,40%)	ERAS (+) n=344 (75,60%)	p-value
Продолжительность операции, Me (Q1 – Q3), минут		300 270,00 - 330,00	270 220,00 - 320,00	<0,001[1]
Объем кровопотери, Me (Q1 – Q3), мл		200 100,00 - 400,00	102,5 100,00 - 300,00	<0,001[1]
Варианты уродеривации, абс. (%)	гетеротопическая	100 (90,1)	288 (83,7)	0,169
	ортотопическая	8 (7,2)	31 (9,0)	
	нефро/кутанеостомы	3 (2,7)	25 (7,3)	
Объем лимфаденэктомии, абс. (%)	ограниченная	38 (34,2)	49 (14,2)	< 0,001[2]
	стандартная	44 (39,6)	114 (33,1)	
	расширенная	29 (26,1)	181 (52,6)	
Хирургический доступ, абс. (%)	лапароскопический	69 (62,2)	339 (98,5)	< 0,001[2]
	лапаротомный	42 (37,8)	5 (1,5)	
Общая частота осложнений, абс. (%)		63 (56,8)	140 (40,7)	0,003[2]
Осложнения по классификации CLAVIEN-EAU, абс. (%)	Grade I	10 (9,0)	11 (3,2)	0,008[2]
	Grade II	12 (10,8)	43 (12,5)	
	Grade III	26 (23,4)	55 (16,0)	
	Grade IV	13 (11,7)	23 (6,7)	
	Grade V	2 (1,8)	8 (2,3)	
Варианты осложнений*, абс. (%)	Д-КН	9 (8,1)	13 (3,8)	0,045[2]
	М-КН	7 (6,3)	15 (4,4)	
	Лимфоцеле	15 (13,5)	20 (5,8)	
	Кишечный дефект	3 (2,7)	6 (1,7)	
	Н-УИА	5 (4,5)	20 (5,8)	
	И/О ВМВП	2 (1,8)	17 (4,9)	
	ТП	8 (7,2)	17 (4,9)	
	Раневая инфекция	6 (5,4)	18 (5,2)	
	Кровотечение	4 (3,6)	6 (1,7)	
	Свищи	1 (0,9)	1 (0,3)	
	Сепсис	1 (0,9)	5 (1,5)	
	Невропатология	2 (1,8)	2 (0,6)	
Мобилизация илеоцекального угла, абс. (%)		0 (0,0)	170 (49,4)	<0,001[2]
Продолжительность госпитализации Me (Q1 – Q3), койко-дней		23 (19 - 29)	14 (11 -19)	<0,001[1]

Примечание – используемый метод: 1- U критерий Манна-Уитни; 2- используемый метод: Хи-квадрат Пирсона; *-варианты осложнений: Д-КН- динамическая кишечная непроходимость, М-КН- механичсекая кишечная непроходимость, Н-УИА- несостоятельность уретероилеанастомоза, И/О ВМВП- инфекция и/или обструкция верхних мочевыводящих путей, ТП- терапевтическая патология.

осложнений II–III степени была сопоставимой между группами. Среди конкретных вариантов осложнений статистически значимыми оказались различия по частоте динамической кишечной непроходимости (8,1 % против 3,8 %; p = 0,045) и лимфоцеле (13,5 % против 5,8 %). Важным итоговым показателем явилась продолжительность госпитализации, которая была достоверно ниже в группе ERAS+: медиана составила 14 дней (Q1–Q3: 11–19) против 23 дней (19–29) в группе ERAS– (p < 0,001). Таким образом, использование протокола ERAS в периоперационном ведении пациентов с РЦЭ ассоциировалось с улучшением непосредственных хирургических результатов, снижением частоты осложнений и значительным сокращением продолжительности госпитализации.

Для анализа предикторов риска развития любых послеоперационных осложнений в течении 30 дней после РЦЭ была построена регрессионная модель. Результаты представлены в таблице 24. В качестве независимых переменных использованы клинико-демографические характеристики, особенности хирургического вмешательства, а также факт применения протокола ERAS. Девиантность составила 590, а критерий Акаике (AIC) 608, что отражает приемлемый уровень подгонки модели. При этом псевдо-R^2 по МакФаддену был равен 0,0568 (модель учитывает менее 6% вариабельности результатов). Наиболее значимым предиктором развития любого осложнение оказался протокол ERAS: его применение снижало такую вероятность. Отрицательный коэффициент (β = -0,910; p = 0,001) указывает на то, что пациенты, включенные в программу ERAS, имели более благоприятный послеоперационный исход по сравнению с пациентами, оперированными в стандартном режиме.

Показатели по шкале ASA не продемонстрировали статистически значимого влияния на частоту осложнений (ASA II: p = 0,630; ASA III: p = 0,126). Также не выявлено достоверных различий в зависимости от варианта хирургического доступа (лапаротомный против лапароскопического; p = 0,309) и объема лимфодиссекции (стандартная и расширенная против ограниченной; p > 0,300).

Интересные результаты были получены при анализе типа уродеривации. Пациенты с нефро-/кутанеостомой имели статистически достоверно более высокий риск осложнений (β = 0,960; p = 0,049) по сравнению с гетеротопической деривацией, что обусловлено применением данного типа деривации у более ослабленных пациентов или когда хирургическая ситуация заведома сопряжена с послеоперационными рисками. Ортотопическая деривация ассоциировалась со снижением вероятности осложнений (β = −1,026; p = 0,005). Таким образом, включение протокола ERAS, как и ряд характеристик оперативного вмешательства, ассоциируется с изменением вероятности развития осложнений, однако их вклад не объясняет значительную часть вариабельности исходов.

Таблица 24 — Анализ риска развития любого осложнения в ранний послеоперационный период на основе биномиальной регрессии

Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95% ДИ
Константа	0,863	0,406	2,124	0,034	2,369	1,069-5,251
Протокол ERAS						
ERAS (-) – ERAS (+)	-0,910	0,277	-3,290	0,001	0,402	0,234-0,692
ASA шкала						
ASA 2 – ASA 1	0,174	0,362	0,482	0,630	1,191	0,586-2,421
ASA 3 – ASA 1	-0,526	0,344	-1,530	0,126	0,591	0,301-1,159
Хирургический доступ						
Лапаротомный доступ – Лапароскопический доступ	0,386	0,379	1,016	0,309	1,470	0,699-3,092
Тип уродеривации:						
Нефро-/кутанестома – Гетеротопическая	0,960	0,489	1,966	0,049	2,613	1,003-6,807
Ортотопическая – Гетеротопическая	-1,026	0,367	-2,799	0,005	0,358	0,175-0,735
Объем лимфаденэктомии						
Расширенная – Ограниченная	-0,285	0,283	-1,009	0,313	0,752	0,432-1,308
Стандартная – Ограниченная	-0,173	0,287	-0,603	0,546	0,841	0,480-1,476

В частности, в рамках многофакторного анализа ключевым протективным фактором выступил протокол ERAS, тогда как другие переменные (ASA, хирургический доступ, объем лимфодиссекции) не оказали достоверного влияния. В отношении выбора метода уродеривации -результаты оказались логически обусловлены статусом пациента до операции (когда в виду высоких хирургических рисков отдается предпочтение более быстрому и простому типу деривации уретерокутанео/нефростомии, равно как у сохранных больных с ECOG 0 и адекватным ментальным статусом отдается предпочтение ортотопической уродеривации). Вероятные причины низкой прогностической ценности модели связаны с высокой клинической гетерогенностью выборки, недостаточной мощностью выборки для отдельных категориальных переменных, а также с отсутствием включения в модель ряда потенциально значимых факторов риска (например, сопутствующих заболеваний, нутритивного статуса у возрастных пациентов).

В таблице 25 представлен регрессионный анализ развития динамической кишечной непроходимости. Модель показала, что возраст и предшествующая терапия имеют влияние на вероятность формирования Д-КН. Так, у пациентов в возрасте 60-74 лет по сравнению с группой <59 лет риск данного осложнения оказался значительно выше (ОР 0,104; 95% ДИ: 0,014–0,795; p = 0,029). Для группы ≥75 лет тенденция к снижению риска также сохранялась (ОР 0,183; 95% ДИ: 0,018–1,831; p = 0,148). По результатам анализа особого внимание заслуживает влияние предшествующей ЛТ. Данных фактор связан с повышением риска развития Д-КН (ОР 0,217; 95% ДИ: 0,071–0,661; p = 0,007). Протективное значение в отношении Д-КН имел фактор внедрения протокола ERAS: пациенты, получавшие лечение по программе ранней реабилитации, демонстрировали более низкую частоту Д-КН (ОР 0,386; 95% ДИ: 0,155–0,965; p = 0,042).

Рессионный анализ развития клинически значимого лимфоцеле представлен в таблице 26 и согласно полученным данным, наибольшее влияние оказало применение именно протокола ERAS. Включение программы ранней реабилитации пациентов снижало риск развития лимфоцеле более чем в 2 раза

(ОР 0,34; 95% ДИ: 0,16–0,71; p = 0,004). Значение для развития лимфоцеле также имел объем лимфаденэктомии. Стандартная ЛАЭ была ассоциирована со снижением вероятности формирования лимфоцеле (ОР 0,24; 95% ДИ: 0,07–0,86; p = 0,029).

Таблица 25 — Регрессионный анализ развития динамической кишечной непроходимости

Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95% ДИ
Константа	5,336	1,034	5,16	<,001	207,732	27,402-1574,819
Разбивка по возрастам						
от 60 до 74 лет – до 59 лет	2,264	1,038	2,18	0,029	0,104	0,014-0,795
от 75 лет – до 59 лет	1,699	1,175	1,45	0,148	0,183	0,018-1,831
Предшествующая лучевая терапия						
ЛТ проводилась – ЛТ не проводилась	-1,526	0,568	-2,69	0,007	0,217	0,071-0,661
Протокол ERAS						
ERAS (-) – ERAS (+)	-0,951	0,467	-2,04	0,042	0,386	0,154-0,965
Примечание – Девиантностью модели = 157, AIC = 167; Значение псевдо-R^2 по МакФаддену 0,108 (вариабельность ±11%). Уровень предсказательной ценности умеренный.						

Таблица 26 — Регрессионный анализ развития клинически значимого лимфоцеле

Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95% ДИ
Константа	3,94	0,644	6,12	< ,001	51,323	14,537-181,199
Протокол ERAS						
ERAS (-) – ERAS (+)	-1,08	0,377	-2,86	0,004	0,339	0,162-0,711
Объем лимфаденэктомии						
Расширенная – Ограниченная	-1,15	0,667	-1,73	0,084	0,315	0,085-1,165
Стандартная – Ограниченная	-1,42	0,650	-2,19	0,029	0,241	0,067-0,862

5.4. Отрицательное раневое давления как новый способ коррекции инфекции области хирургического вмешательства при РЦЭ

5.4.1. Материалы и методы исследования

Подробному анализу подвергались случаи инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), выявленные в течение 30 дней после радикальной цистэктомии, за исключением случаев с неполными данными и случаев с повторными операциями в объеме диагностики или перкутанного дренирования под УЗ-контролем. Всего отобрано 62 случая за период с 2012 по 2021 гг., которые в соответствии с требованиями Национального руководства и были разделены на поверхностные и глубокие [1, 7, 12].

В работе использовалась шкала оценки тяжести состояния пациентов при постановке диагноза ИОХВ (англ. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II) [93]. В качестве метода оценки степени осложнений использовалась классификация Clavien в модификации ACCORDION [21], с учетом принципов репортирования осложнений, рекомендованных в урологии EAU [8]. При оценке показателей ведения глубоких ИОХВ дополнительно оценивали следующие показатели: медиана койко-дней в стационаре, число выполненных программных санаций, общее число хирургических обработок раны или частота смены NPWT-повязок, динамика С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Последний рассчитывался по упрощенной формуле В. К. Островского: $\frac{\text{нейтрофилы}*10^9/\text{л}}{(\text{лимфоциты}+\text{моноциты}+\text{эозинофилы}+\text{базофилы})*10^9/\text{л}}$ [14].

Группу А (n=10 случаев) составили случаи поверхностной ИОХВ, которые затрагивали только кожу, подкожно-жировую клетчатку в месте хирургического доступа; в *группу В* (n=52 случая) входили случаи глубокой ИОХВ, которые вовлекали в инфекционно-воспалительный процесс глубокие мягкие ткани, полости и/или внутренние органы. Зону особого интереса представляли способы ликвидации осложнений, которые были разделены также на две подгруппы в зависимости от способа ведения раневой инфекции: *группа С* (n=36 случаев)

традиционный способ ведения ИОХВ, который заключался в хирургической обработке раны, удаление инфицированных тканей и инородных тел или некрэктомия, дренирование [1]; *группа D* (n=26 случаев), в которой дополнительно к стандартному методу контроля инфекции использовались герметичные повязки отрицательного раневого давления negative pressure wound treatment, NPWT), подключенные к аппарату ATMOS S 042 NPWT VivanoTec (Hartmann, Германия). Дизайн исследования представлен на рисунке 76.

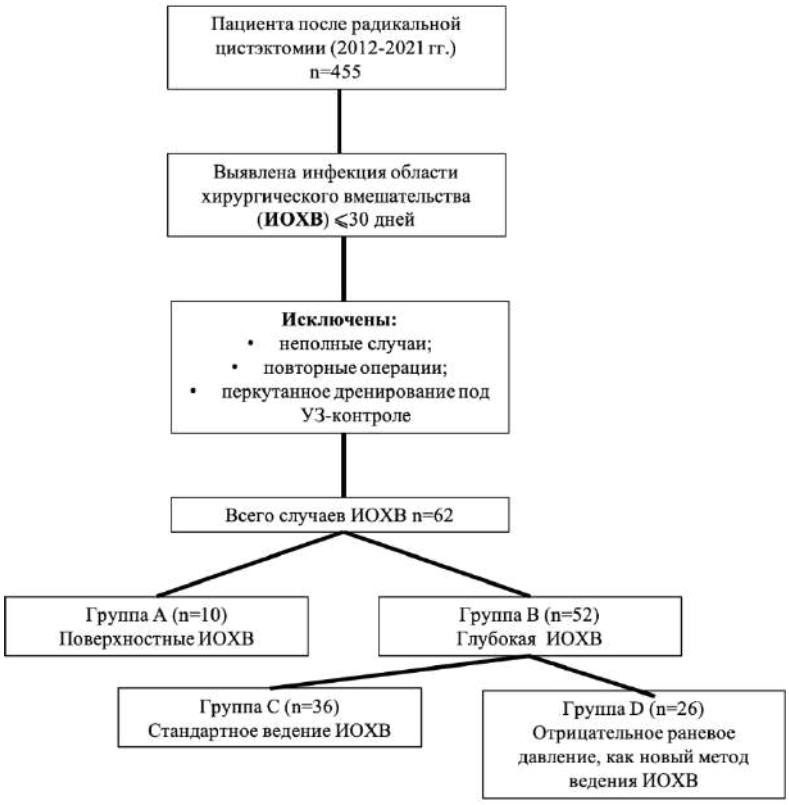


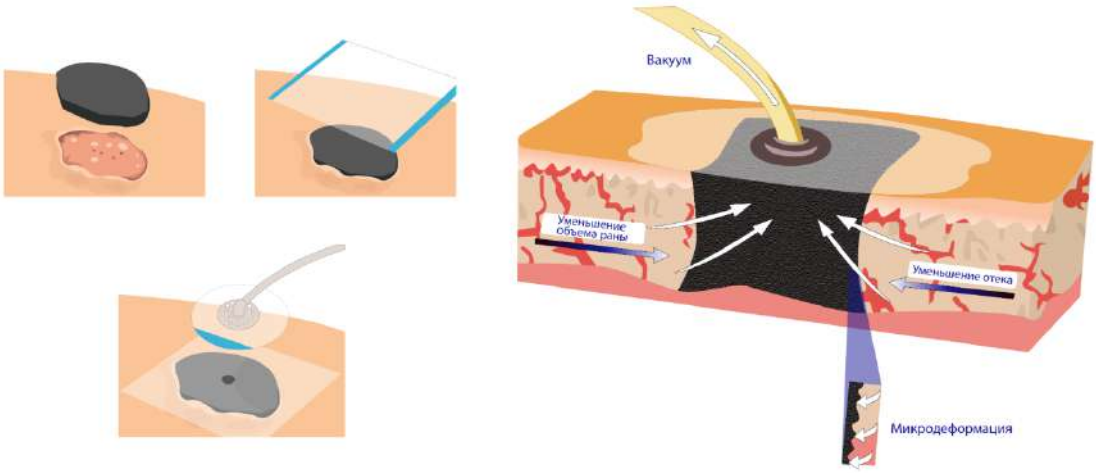
Рисунок 76 — Дизайн исследования разных способов коррекции глубокой инфекции области хирургического вмешательства

Все повязки отрицательного давления состояли из трех обязательных компонентов: мелкопористой гипоаллергенной полиуретановой губки, адгезивной прозрачной пленки с целью герметизации раны и создания вакуума и неспадающейся дренажной трубки, соединяющей аппарат отрицательного давления с полостью раны и ёмкостью для сбора экссудата. Диапазон отрицательного давления в постоянном режиме составлял от 85 до 120 мм рт. ст.

При лечении поверхностных ИОХВ после хирургической обработки раны, раневой дефект заполняют полиуретановой губкой, герметично закрывают прозрачной адгезивной пленкой и подключают вакуумную систему для эффективного удаления экссудата (см. рис. 77). При глубокой ИОХВ (перитонит, абсцесс малого таза) протоколы лечения предусматривают дополнительные меры защиты (см.рис. 78). Перед заполнением раневой полости губкой окружающие органы, такие как кишечник, сосуды и нервы, изолируют специальной неадгезивной пористой пленкой. Это обеспечивает безопасность тканей и предотвращает повреждение тканей при применении отрицательного давления. Смена NPWT-повязок проводится с интервалом от 1 до 4 суток, что определяется степенью тяжести раневой инфекции. Такой индивидуальный подход позволяет эффективно контролировать инфекцию и стимулировать заживление. Этап ревизии раны мог включать этапную некрэктомию. В случае развития глубокой ИОХВ все операции выполнлись под общей анестезией. При поверхностной ИОХВ этап установки/смены полипропиленовой губки выполнялся с использованием местной инфильтрационной анестезии.

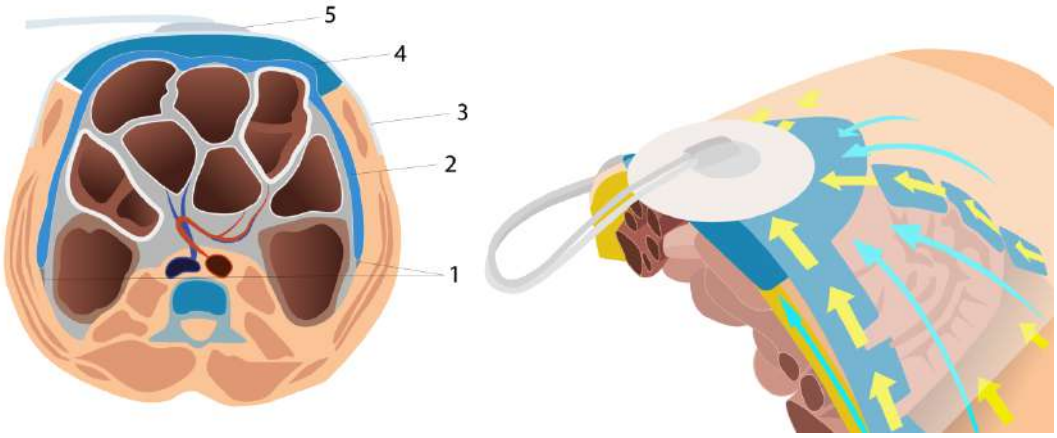
5.4.2. Сравнение стандартного подхода к ведению раневой инфекции и использование NPWT-повязок

Большинство пациентов, с развившейся ИОХВ были 57 мужчин (91,93%), женщин было всего 5 (8,07%). Средний возраст мужчин и женщин был сопоставим и составил 63,47±10,58 года и 67,61±10,38 года, соответственно. Индекс массы тела пациентов также сопоставимым между группами: среди мужчин 26,12±3,73 и 25,71±3,49 у женщин. Детальная характеристика пациентов представлена в таблице 27. Среди пациентов с раневой инфекций 46,7% были курильщиками. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие связи между статусом курения и развитием глубокой инфекции области хирургического вмешательства (r=0,319, p=0,006). Эта связь бвла подверждена результатами однофакторного анализа (F=2,65; p=0,040).



Примечание – Схема последовательного наложение вакуумной повязки: рана заполняется гидрофильной полипропиленовой губкой, гермитизация раны адгезивной пленкой и присоединение двухпросветной портативной системы для создания отрицательного давления и отведения избыточного экссудата.

Рисунок 77 — Принцип работы системы отрицательного давления при поверхностной раневой инфекции



Примечание – А- аксиальный срез брюшной полости, на которой указаны части NPWT-повязки : 1- боковые каналы живота, линия Тольда; 2 - неадгезивная пористая пленка изолирует петли кишечника и максимально заведена вдоль боковых каналов по бокам, каудально в полость малого таза и область тазовых сосудов (брюшина вскрыта во время лимфаденэктомии), краниально до верхнего этажа брюшной полости, в том числе изолирована париетальная поверхность печени; 3-адгезивная гермитизирующая пленка; 4- полипропиленовая гидрофильная пористая губка; 5- двухпросветной портативной системы для создания отрицательного давления и отведения избыточного эссудата; В: направление движения экссудата, способствующее профилактике медиализации краев раны.

Рисунок 78 — Принцип работы системы отрицательного давления при глубокой раневой инфекции

Таблица 27 — Общая характеристика пациентов в исследовании NPWT повязок

	Группа C (NPWT-) n=36	Группа D (NPWT+) n=26	p-value (тест)
Группа A (поверхностные), абс. (%)	7 (11,29%)	5 (8,07%)	0,623
Группа B (глубокие), абс. (%)	29 (46,77%)	21 (33,37%)	
Пол, мужской абс. (%)	33 (92%)	24 (92%)	0,939
Возраст M±SD, лет	63,47±10,58	67,61±10,38	0,933
ИМТ M±SD	26,12±3,73	25,71±3,48	0,736
Курение, абс (%)	17 (47,2%)	12 (46,15%)	0,776
Лучевая терапия, абс. (%)	4 (11,11%)	0	0,081
Лекарственная терапия, абс. (%)	8 (22,22%)	9 (34,61%)	0,324
Физический статус пациентов по классификации ASA, абс. (%)			
ASA 1	6 (16,81%)	4 (15,31%)	0,227
ASA 2	19 (52,63%)	15 (57,69%)	
ASA 3	11 (30,56%)	7 (27,0%)	
Примечание – лучевая терапия до операции по основному заболеванию; лекарственная терапия в объеме неоадъювантной химио- или иммунотерапии (в рамках клинического исследования случаи).			

РЦЭ выполнена, в основном, с применением минимально-инвазивного доступа 85,48% (52/62) с интракорпоральной уродеривацией у 58 пациентов. Лапаротомный доступ использовался только в 2012 году в 10 случаях (14,52%) на этапе становления эндоскопической хирургии в учреждении (см. рис. 79). На рисунке 80 представлено распределение пациентов с выявленной ИОХВ в зависимости от предшествующего варианта уродеривации. Гетеротопическая уродеривация (модификация Bricker, Mainz-I) выполнена в 47 случаях (75,8%), ортотопическая деривация (модификация J-pouch) у 11 пациентов (17,74%),

формированием уретероктуанеостом в одном случае и 3 случая (4,83%) завершены выведением нефростом.

В отношении глубоких ИОХВ, которые развивались в раннем послеоперационном периоде, значимой зависимости от предшествующего хирургического доступа обнаружено не было (Точный критерий Фишера, p = 0,441), однако в большинстве случаев основным хирургическим доступом был лапароскопический в 84,0% (42/50). Частота развития глубоких ИОХВ в зависимости от выполненного ранее метода уродеривации также значимо не различалась между группами C и D (p = 0,687). В большинстве случаев данный вариант осложнений возникал при гетеротопической уродеривации по Bricker или Mainz-I в 82,0% случаев (41/50). Значимых различий по продолжительности РЦЭ между группами C и D не получено (p=0,272), однако объем интраоперационной кровопотери в группе D был значительно выше 291,15±394,86 vs 210,41±227,90 в группе C. При корреляционном анализе была установлена умеренная обратная зависимость между типом уродеривации и развитием ИОХВ: проведение интракорпоральной ортотопической деривации сопряжено было с риском развития глубокой хирургической инфекции (r=-0.328, p=0,009).

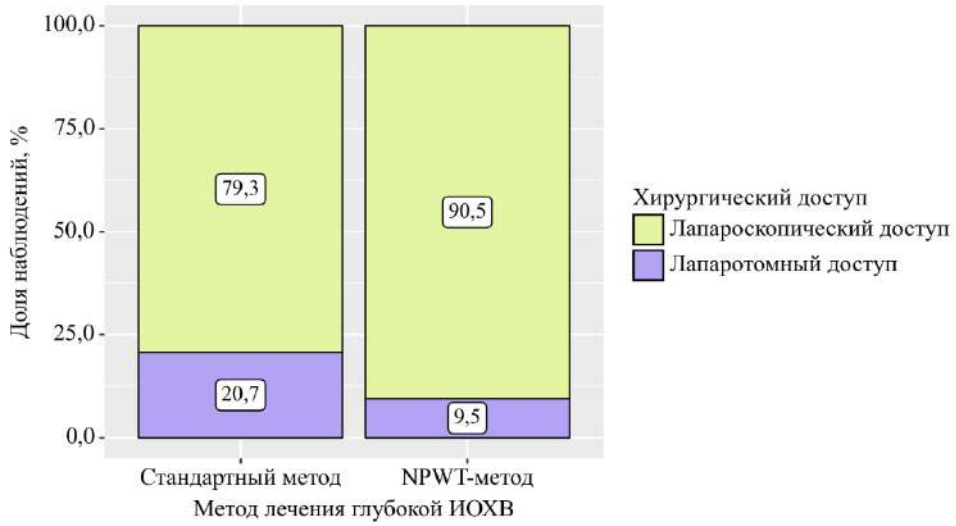


Рисунок 79 — Гистограмма зависимости метода ведения пациентов с глубокой ИОХВ от варианта хирургического доступа при выполнении РЦЭ

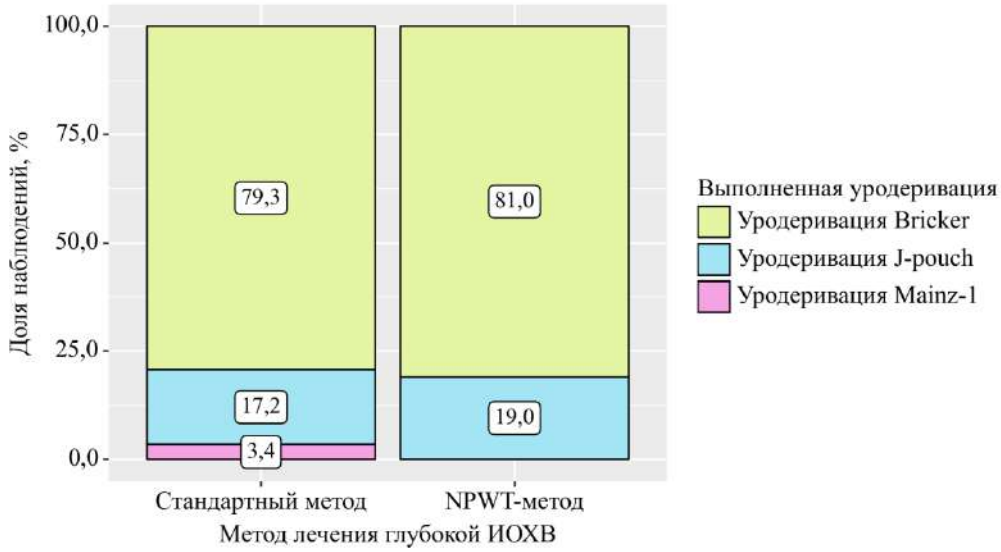


Рисунок 80 — Распределение пациентов с выявленной ИОХВ в зависимости от предшествующего варианта уродеривации

На основе анализа таблицы 28, отражающей общую характеристику всех пациентов (n=62) с раневой инфекцией в зависимости от методов лечения (группы NPWT- и NPWT+), можно выделить следующие ключевые аспекты. Во-первых, группы C и D были сопоставимы по времени выявления раневой инфекции и началу применения классического варианта лечения раневой инфекции или метода отрицательного раневого давления (p=0,566). Так, в группе без применения NPWT (группа C) медиана времени выявления раневой инфекции составила 5,5 дней (от 3,00 до 10,25 дней), тогда как в группе с использованием NPWT (группа D) медиана составила 7,5 дней (от 3,50 до 12,0 дней).

Во-вторых, не смотря на более продолжительный период времени, необходимый в группе D на закрытие раны вторично отсроченными швами либо ведение раны вторичным натяжением до выписки из стационара (p=0,026), общая продолжительность госпитализации между группами не отличалась (p=0,599). В группе C медиана времени от первой хирургической обработки раны до ее закрытия (перевода на вторичное натяжение) составила 4 дня (0 до 8,75 дней), тогда как в группе D – 8,5 дней (от 3,25 до 12,0 дней). Использование NPWT-повязок связано с увеличением времени до закрытия раны за счет необходимости

Таблица 28 — Общая характеристика пациентов в зависимости от применяемых методов лечения ИОХВ

Характеристика	Группа C (NPWT-) n=36	Группа D (NPWT+) n=26	p-value, тест
Время от РЦЭ до развития ИОХВ, Me [LQ; UQ]), дни	5,5 [3; 10,25]	7,5 [3,5; 12]	0,566
Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II при выявлении ИОХВ, абс. (%)			
0–9 баллов	2/29 (6,90)	1/21 (4,76)	0,576
10–19 баллов	12/29 (41,40)	1/21 (4,76)	0,013
20–29 баллов	11/29 (37,90)	13/21 (61,91)	0,009
> 30 баллов	4/29 (13,80)	6/21 (28,57)	0,037
Время от первой хирургической обработки раны до ее закрытия, Me [LQ; UQ]), дни	4 [0 -8,75]	8,5 [3,25 -12]	0,026
Общее число койко-дней, M ± SD (95% ДИ), дни	28,08 ± 12,80 (24–32)	30,03 ± 16,27 (23–37)	0,599
СРБ при диагностике ИОХВ, M ± SD (95% ДИ), мг/мл	155,70 ± 96,59 (123,01–188,37)	233,72 ± 139,67 (177,31–290,15)	0,018
ЛИИ при диагностике ИОХВ, Me [LQ; UQ])	0,09 [0,06; 0,15]	0,095 [0,05; 0,13]	0,943
СРБ на момент выписки, M ± SD (95% ДИ), мг/мл	91,4 ± 35,64 (79,35–103,47)	82,90 ± 53,63 (61,24–104,57)	0,485
ЛИИ на момент выписки, Me [LQ; UQ])	0,19 [0,12; 0,32]	0,20 [0,13; 0,29]	0,869
Частота летальности, абс. (%)	6 (16,67)	9 (34,61)	0,137

Примечание – NPWT+ – группа, в которой дополнительно применяли наложение повязок под отрицательным давлением (англ. negative pressure wound treatment, NPWT); NPWT- – группа стандартного ведения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ): хирургическая обработка раны, некрэктомия, дренирование или ведение лапаростомной раны (открытый живот); ДИ – доверительный интервал, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, РЦЭ – радикальная цистэктомия, СРБ – С-реактивный белок.

периодической смены герметичных повязок и оценки течения раневого процесса через интервалы времени. Однако, медиана госпитализации в группах была сопоставима: средняя продолжительность госпитализации в группе C составила 28,08 ± 12,80 дней (95% ДИ 24-32 дня), а в группе D 30,03 ± 16,27 дней (95% ДИ: 23-37 дней), подробнее на рисунке 81.

В-третьих, при оценке динамики индексов воспалительного процесса установлено следующее факты. Медианные значения ЛИИ в группах оказались сопоставимыми (p=0,943), что указывает на одинаковую степень системной воспалительной реакции у пациентов обеих групп на момент выявления ИОХВ. С другой стороны, уровень подъема СРБ был значительно выше в группе D: 233,72 ± 139,67 мг/мл (95% ДИ: 177,31–290,15), по сравнению с группой C: 155,70 ± 96,59 мг/мл (95% ДИ: 123,01–188,37). Различие между группами оказалось статистически значимым (см. рис. 82).

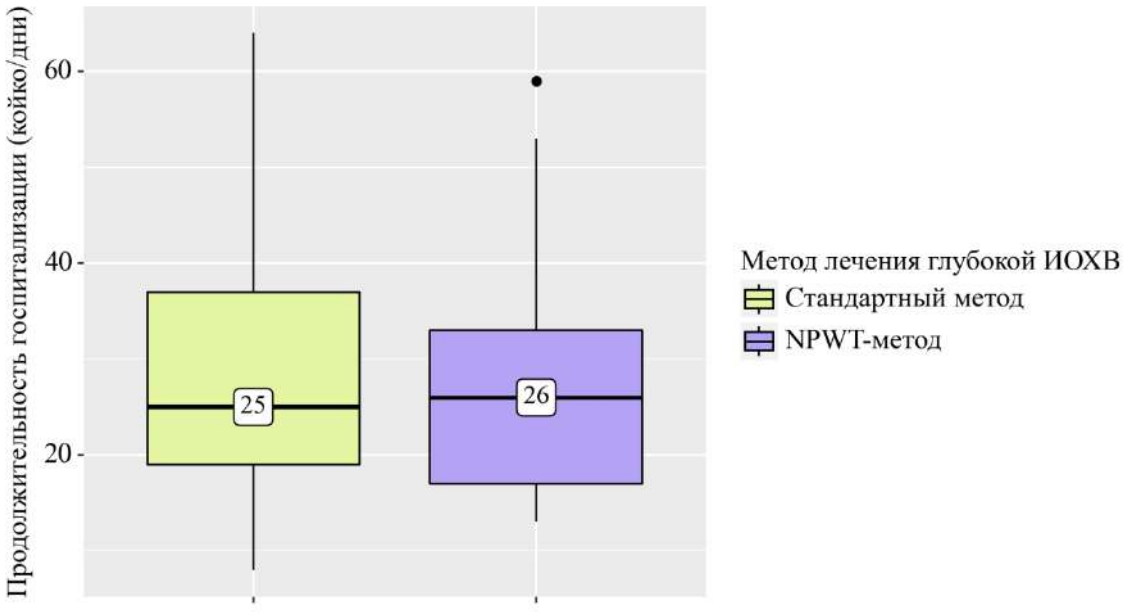


Рисунок 81 — Продолжительность госпитализации в зависимости от применяемого метода лечения глубокой ИОХВ
(U–критерий Манна–Уитни, p = 0,658)

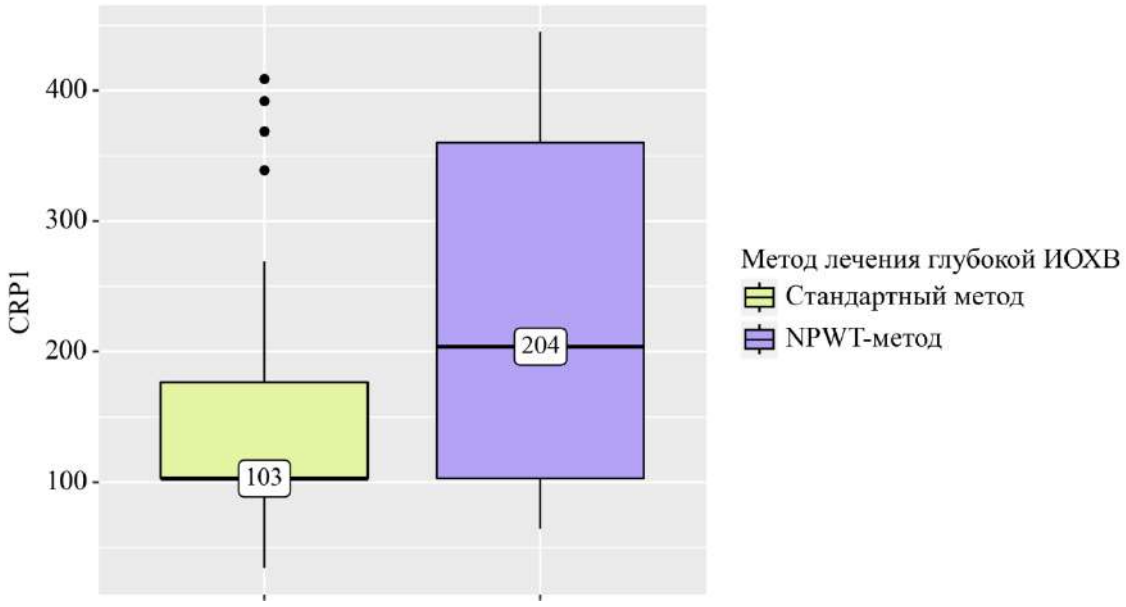


Рисунок 82 — Максимальный уровень подъема С-реактивного белка (мг/мл) в день выявления глубокой ИОХВ (U–критерий Манна–Уитни, p=0,019)

Это может свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции у пациентов в группе применения нового метода лечения отрицательным раневым давлением. Данный факт подтверждается оценкой тяжести состояния пациентов по шкале APACHE-II (см. таблицу 28), которая была статистически отлична между группами (p <0,05). Так, в группе с применением NPWT-повязок значимо чаще встречались пациенты с высокими баллами по шкале APACHE-II >20, что характеризуют данную группу пациентов с выраженными и крайне выраженными нарушениями физиологических расстройств, хронических нарушений состояния на момент принятия решения о лечении ИОХВ. При этом проводимое лечение позволило выровнять показатели системной воспалительной реакции и к выписке значимых различий по ЛИИ (p=0,869) и СРБ (p=0,485) выявлено не было.

В-четвертых, важно отметить, что 80,6% (n=50) включенных пациентов имели глубокую ИОХВ в виде ограниченного или разлитого перитонита, инфицированной гематомы или лимфокисты малого таза, перфорации кишечника. И тем не менее, приведенные показатели в таблице 28 также оказались сопоставим.

Наконец, при оценке показателей безопасности лечения стоит отметить два факта – 30-дневную летальность в группах и частоту событий, представляющую

клинический интерес для глубокой ИОХВ. Так, не смотря на прогностически более тяжелую группу D (90,48% пациентов имели балл по шкале APACHE-II> 20) частота 30-дневной летальности была несколько выше в данной группе (34,61%), однако значимой разницы выявить не удалось из-за малого числа событий (p=0,137). В группе C было зарегистрировано 6 событий, представляющих клинический интерес (20,69%), тогда как в группе D событий КИ не было, различие статистически значимо (p=0,033). При оценке риска развития осложнений «открытого живота» в виде появления кишечных свищей, латерализации краев раны или вентральной грыжи, они были в 11,89 раза меньше в группе D, по сравнению с группой стандартного ведения глубокой ИОХВ (ОШ = 0,084; 95% ДИ: 0,004 – 1,583).

5.4.3. Моделирование вероятности клинически значимого исхода при глубокой ИОХВ по данным бинарной логистической регрессии

Дополнительно была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска события представляющего клинический интерес в зависимости от метода лечения глубокой ИОХВ (NPWT +/-), хирургического доступа (лапаротомный/ лапароскопический), пол (мужской/ женский) методом бинарной логистической регрессии (см. рис. 83). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -22{,}997 - 22{,}110X_{\text{NPWT-метод}} + 2{,}944X_{\text{Лапаротомный доступ}} + 20{,}745X_{\text{Мужской}}$$

где P – вероятность было событие, $X_{NPWT\text{-}метод}$ – NPWT (0 – Стандартный метод, 1 – NPWT-метод), $X_{Лапаротомный\ доступ}$ –хирургический доступ (0 – Лапароскопический доступ, 1 – Лапаротомный доступ), $X_{Мужской}$ – пол (0 – Женский, 1 – Мужской).

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой (p = 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель

объясняет 52,2% наблюдаемой дисперсии риска события, при этом только вариант хирургического доступа оказался значимым в многофакторном анализе (p=0,010): ОР 18,9 (95% ДИ: 2,03 – 177,86).

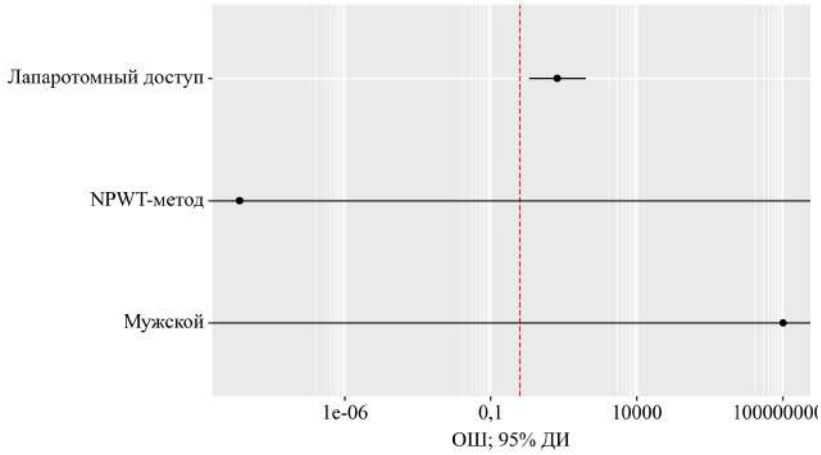


Рисунок 83 — Выявление факторов риска развития осложнений, связанных с лечением глубокой раневой инфекции

Площадь под ROC-кривой составила 0,898 ± 0,087 с 95% ДИ: 0,727 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,667. Модель логистической функции прогнозирует клинически значимое событие с высокой точностью (AUC = 0,898). Оптимальный порог P=0,667 обеспечивает баланс между чувствительностью (66,7%) и специфичностью (95,5%), минимизируя ложноположительные результаты (см. рис. 84).

Таблица 29 — Показатели чувствительности и специфичности для полученной модели (развитие событий, представляющих клинический интерес)

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,667	66,7	95,5	93,6	74,1
0,095	100,0	52,3	67,7	100,0
Примечание – PPV (ценность положительного результата); NPV (ценность отрицательного результата модели).				

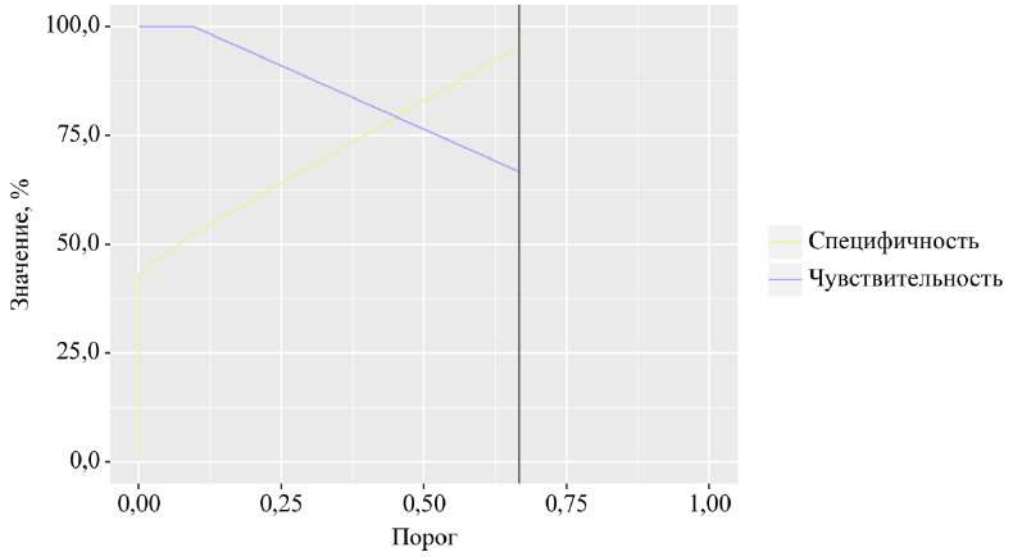


Рисунок 84 — ROC анализ «Развития осложнений «открытого живота»»

Таблица 30 — Характеристика пациентов с глубокой раневой инфекцией

Характеристика	Группа C (NPWT-) n=29	Группа D (NPWT+) n=21	p-value, тест
Время от первой хирургической обработки раны до ее закрытия, Me (Q1-Q3), койко/дни	3 0 – 7	8 3 – 12	0,025[1]
Продолжительность госпитализации, Me (Q1-Q3), койко/дни	25 (19 – 37)	26 (17 – 33)	0,658
СРБ при диагностике ИОХВ, Me (Q1-Q3), мг/мл	103 (103 – 177)	204 (103 – 360)	0,019[1]
ЛИИ при диагностике ИОХВ, Me (Q1-Q3)	0,08 (0,06; 0,16)	0,09 (0,05; 0,15)	0,776
СРБ на момент выписки, Me (Q1-Q3), мг/мл	103 (90-109)	98 (41 – 110)	0,775
ЛИИ на момент выписки, Me (Q1-Q3)	0,19 (0,12; 0,31)	0,19 (0,13; 0,29)	0,694
Частота летальности, абс. (%)	6 (20,7)	8 (38,1)	0,213
События, представляющие клинический интерес (кишечные фистулы, латерализация краев, вентральные грыжи), асб. (%)	6 (20,69)	0	0,033[2]
Примечание – 1 U критерий Манна- Уитни; 2 Точный критерий Фишера.			

5.5. Заключение

Лечение раневой инфекции отрицательным давлением сегодня занимает важное место в комплексном лечении ИОХВ. Данная методика ранее не изучалась средики пациентов онкоурологического профиля. Активное удаление экссудата, уменьшение отёка тканей, стимуляция ангиогенеза и образования грануляционной ткани способствуют очищению и ускорению заживления раны. Особое значение метод приобретает при лечении осложнённых послеоперационных ран и ведении пациентов с «открытым животом» на фоне тяжёлого перитонита.

В проведённом ретроспективном когортном исследовании значимых различий в частоте летальных исходов между группой стандартного ведения ИОХВ и группой NPWT выявить не удалось: летальность составила соответственно 16,67% и 34,61% ($p = 0,137$), с тенденцией к снижению в группе NPWT. Это подчеркиваеват сопостовимость новой методики ведения раневой инфекции, и возможность применения у онкологических пациентов. При этом вероятность летального исхода коррелировала с повышенным уровнем С-реактивного белка ($r = 0,318$; $p = 0,011$), зарегистрированным в группе NPWT. Полученные данные подчёркивают прогностическую значимость СРБ как косвенного маркера выраженности инфекционно-воспалительного процесса и указывают на необходимость учитывать исходную тяжесть состояния пациентов при оценке результатов вакуумной терапии.

В серии из 26 наблюдений применения NPWT не зарегистрировано случаев формирования кишечных фистул или развития синдрома «замороженного живота» на всем этапе лечения больных. В двух случаях в отдалённом периоде сформировались вентральные грыжи, потребовавшие дополнительной операции. Безопасность применения NPWT-повязок обусловлена изначально максимальным сопоставлением краёв раны и апоневроза по срединной линии, последовательной тракции краёв раны медиально и надёжной изоляцией внутренних органов с помощью неадгезивной пористой плёнки.

6. ГЛАВА. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТИПОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИСТЭКТОМИИ

С целью профилактики типовых ранних послеоперационных осложнений цистэктомии с уродеривацией были разработаны и внедрены следующие методики. Во-первых, стандартизирована техника мобилизации илеоцекального угла, направленная на снижение риска механической кишечной непроходимости, связанной с перегибом или избыточным натяжением кишечной петли. Во-вторых, проспективно изучена роль пролонгированной антибиотикопрофилактики в снижении частоты раневой инфекции и инфекционных осложнений верхних мочевыводящих путей. Кроме того, в рамках наблюдательного исследования апробирована методика интраоперационной оценки перфузии мочеточников при формировании уретероилеоанастомозов с целью ранней идентификации риска ишемических осложнений и несостоятельности анастомозов.

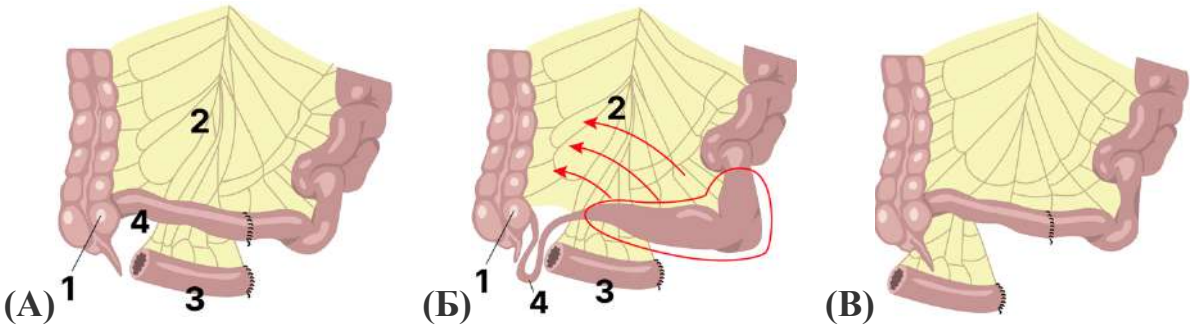
6.1. Разработка способа профилактики развития гастроинтестинальных осложнений

6.1.1. Описание методики мобилизации илеоцекального угла

С целью профилактики странгуляционной механической кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде был разработан метод профилактики – мобилизация илеоцекального угла. У части пациентов за период с 2012 по 2017 гг. был выявлен рост частоты подтипа странгуляционной МКН (с 5,8 % в 2016 г. до 9,7 % в 2017 г.), обусловленный нарушением анатомического расположения органов брюшной полости в области правого бокового канала и купола слепой кишки.

Изменение синтопии сопровождается западением петли тощей кишки в полость малого таза через отверстие, которое формируется между фиксированным куполом слепой кишки, илеостомой и боковой стенкой брюшной полости, покрытой брюшиной. Эти анатомические ориентиры образуют треугольные грыжевые ворота. В случае проникновения петли тонкой кишки в полость малого таза через указанные грыжевые ворота нормальная перистальтика и продвижение химуса затрудняют высвобождение ущемленной петли. И единственным способом устранить это осложнение остается проведение повторной операции.

Широкая мобилизация илеоцекального угла (ИЦУ) выполнялась на реконструктивном этапе цистэктомии до выделения фрагмента подвздошной кишки при формировании кондуита. В момент моблизации рассекается париетальная брюшина по правому боковому каналу с последующим отведением медиально купола слепой кишки, части восходящего отдела ободочной кишки в слое под фасцией Тольдта. Мобилизация восходящего отдела производится, не достигая 15–20 см печеночного изгиба ободочной кишки. Именно за счет мобильности купола слепой кишки нарушается строение окна грыжевых ворот (см. рис. 85-86). Эффективность предложенной методики, защищенной патентом (№ RU 2752708 C1 «Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker»), также была проанализирована в рамках настоящей работы.



Примечание – (А) синтопия органов в момент завершения формирования илеокондуита по Bricker: 1 – не мобилизованный илеоцекальный угол; брыжейка тонкой кишки; 3 – сам илеокондуит; 4 – свободное пространство в брюшной полости; зубчатая линия – зона межкишечного анастомоза; (Б). Смещение брыжейки тонкой кишки вместе с петлями в правую сторону: 1 – фиксированный купол слепой кишки; 2 – брыжейка тонкой кишки и направление смещения петель; 3 – илекондуит; 4 – ущемление петли кишечника в грыжевом кармане; (В). Синтопия органов брюшной полости в случае мобилизации илеоцекального угла и устранение естественного грыжевого кармана между органами.

Рисунок 85 — Схематическое изображение методики мобилизации илеоцекального угла

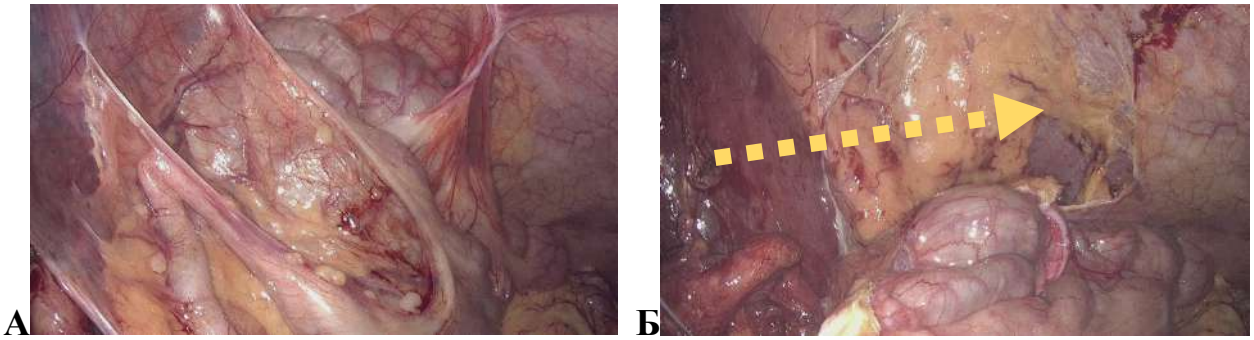


Рисунок 86 — Интраоперационный вид на зону илеоцекального угла: (А) перед началом реконструктивного этапа цистэктомии; (Б) вид на зону илеоцекального угла после применения методики мобилизации (пунктирной линией указана линия и направление диссекции брюшины в пределах фасции Тольда)

6.1.2. Мобилизация илеоцекального угла, как способ профилактики развития внутреннего грыжевого ущемления

Внедрение «Способа мобилизации илеоцекального угла» было начато с мая 2018 года. В настоящий анализ вошли результаты 148 случаев применения данной методики. Базовые характиристики пациентов представлены в таблице 31. На основании представленных данных можно проследить отчетливую динамику внедрения методики мобилизации илеоцекального угла в течение исследуемого периода (см. рис. 87). Ситуация начала меняться в 2018 году, когда мобилизация была проведена у 11 (19,3%) пациентов, что уже стало статистически значимым отличием по сравнению с предшествующими периодами (p=0,019 по сравнению с 2016 г.; p=0,002 по сравнению с 2017 г.). Наиболее выраженный рост частоты применения методики отмечен с 2019 года: мобилизация выполнена у 45 (90,0%) пациентов (p<0,001 для сравнения с любым из периодов 2012–2018 гг.). В 2020 году доля мобилизации ИЦУ составила 84,0% (42 пациента), а в 2021 году – 83,3% (50 пациентов), что свидетельствует о закреплении новой хирургической техники в клинической практике и ее устойчивом применении. Полученные данные подтверждают системный переход клиники на новую хирургическую тактику, сопровождавшийся статистически значимыми изменениями частоты применения данной методики по сравнению с предшествующими годами (общий тренд, p<0,001) и сегодня мы ее используем у всех пациентов, кому планируется гетеротопическая уродеривация.

Таблица 31 — Характеристика пациентов, включенных в анализ влияния мобилизации илеоцекального угла

Характеристика		Мобилизация ИЦУ (-) (n=238)	Мобилизация ИЦУ (+) (n=148)	p-value
Возраст, Me (Q1-Q3), лет		65,00 (57,00 – 70,00)	66,00 (60,00 – 71,00)	0,431
>75 лет, абс.(%)		43 (14,0)	8 (5,4)	0,006
Пол мужской, абс.(%)		252 (82,1)	124 (83,8)	0,654
До 2018 года, абс. (%)		238 (83,5)	0	<0,001[5]
Продолжительность операции, Me (Q1 – Q3), минут		270,00 (230,00 – 315,00)	275,00 (240,00 – 322,50)	0,572
Объем кровопотери, Me (Q1 – Q3), мл		150,00 (100,00 – 300,00)	100,00 (100,00 – 385,50)	0,077
Хирургический доступ, абс. (%)	Лапароскопический	261 (85,0)	147 (99,3)	<0,001[1]
	Лапаротомный	46 (15,0)	1 (0,7)	
Тип деривации, абс. (%)	ГТ[2]	250 (81,4)	138 (93,2)	<0,001[1]
	ОТ[3]	29 (9,4)	10 (6,8)	
	Н/К[4]	28 (9,1)	0 (0,0)	
Протокол ERAS, абс. (%)		196 (63,8)	148 (100,0)	<0,001[1]
Примечание – 1 – индекс массы тела; 2 – гетеропическая уродеривация; 3 – ортотопическая уродеривация; 4 – нефростомия/кутанеостомия; 5 –Хи-квадрат Пирсона.				

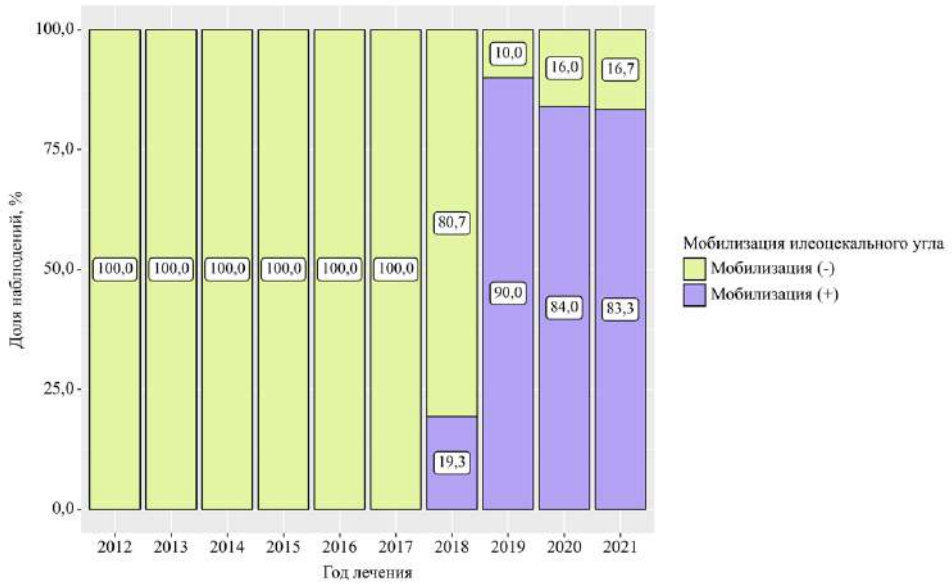


Рисунок 87 — Динамика внедрения мобилизации илеоцекального угла в центре

Медиана возраста пациентов в группе без мобилизации ИЦУ составляет 65 лет (57,00–70,00), а в группе с мобилизацией ИЦУ — 66 лет (60,00–71,00). Значимых различий по возрасту между группами продемонстрировано не было (p=0,431). При этом в группе без внедренного метода пациентов «старше 75 лет» было значительно больше (14,0%) по сравнению с группой с мобилизацией ИЦУ (5,4%) (p=0,006), что указывает на статистически значимые различия (см. рис. 88). Средний индекс массы тела пациентов в обеих группах был близок (26,00 и 26,45), статистически значимых различий также не выявлено (p=0,289).

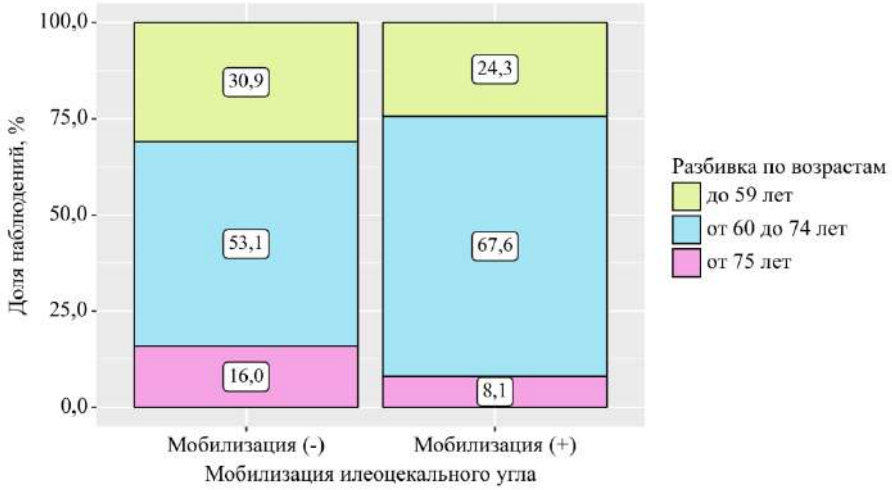


Рисунок 88 — Зависимость показателей возраста от внедрения «Способа мобилизации илеоцекального угла»

В обеих группах по показателю «пол» преобладали мужчины (82,1% и 83,8%), различия по полу статистически незначимы (p=0,654). Статус курения также значимо не отличался между исследуемыми группами (p=0,160): в группе с мобилизацией ИЦУ курящих пациентов было (50,0%), в группе без мобилизации (43,0%). В группе с мобилизацией ИЦУ все операции выполнены минимально-инвазивным лапароскопическим доступом (99,3% против 85,0% в группе без мобилизации), что является статистически значимым различием (p<0,001).

В отношении периоперационных показателей, внедрение нового метода профилактики не отразилось на увеличении средней продолжительности операции (статистически значимых различий не выявлено, p=0,572): медиана времени операции в обеих группах примерно одинакова (270 минут и 275 минут). Аналогичные показатели отмечены в отношении объема интраоперационной кровопотери. В группе с мобилизацией ИЦУ объем кровопотери несколько ниже (100,0 мл) по сравнению с группой без мобилизации (150,0 мл), но разница статистически незначима (p=0,077). Подробнее на рисунках 89-90.

В отношении выбранного типа уродеривации, в основном преобладала гетеротопическая деривация, в отношении которой изначально и разрабатывался данный метод профилактики МКН (93,2%), тем не менее мобилизация ИЦУ также дополнительно была выполнена и при ортотопической деривации в 6,8% случаев (10/148).

В послеоперационном периоде все пациенты в группе с мобилизацией ИцУ участвовали в протоколе ERAS (100%), в то время как в группе без мобилизации только 63,8%, что также было статистически значимо (p<0,001).

Таким образом, пациенты, которым была выполнена мобилизация илеоцекального угла, чаще имели следующие характеристики: возраст до 75 лет, лапароскопический доступ, обязательное проведение протокола раннего послеоперационного восстановления и использовалась в основном при гетеротопическом типе уродеривации, для которого и разрабатывалась данная профилактическая методика. Различия между группами по таким параметрам, как ИМТ, пол, статус курения, продолжительность операции и объем кровопотери, не являлись статистически значимыми, что характеризует исследуемую группу пациентов, как типичную популяцию больных, которые сталкиваются с грозным осложнением в виде странгуляционной механической кишечной непроходимости. Полученные данные, при анализе базовых характеристик, могут свидетельствовать о более широком применении мобилизации ИЦУ после 2018 года в условиях использования лапароскопического доступа одномоментно с принципами протокола ERAS, внедренного в 2015 году.

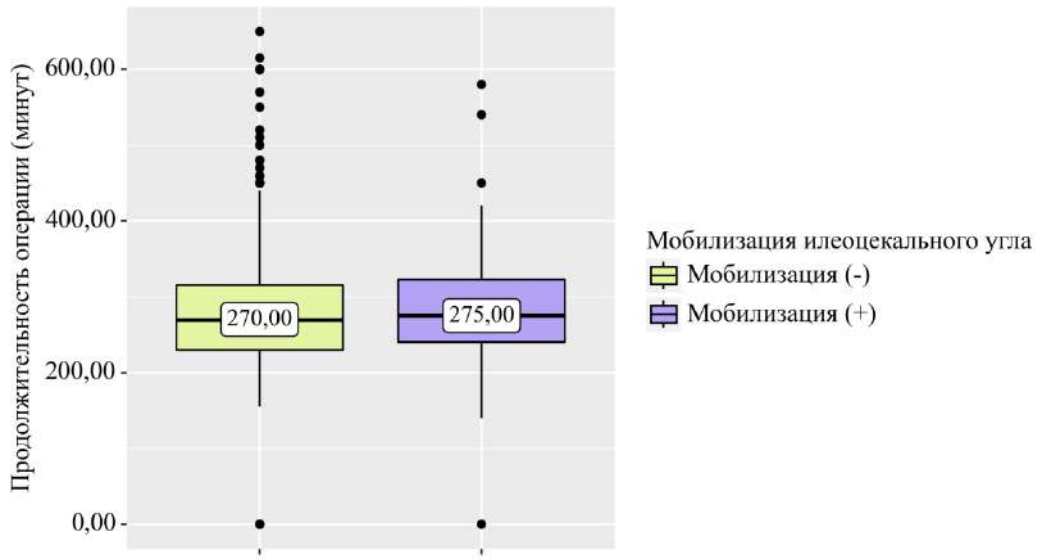


Рисунок 89 — Влияние мобилизации илеоцекального угла на продолжительность операции (p = 0,735)

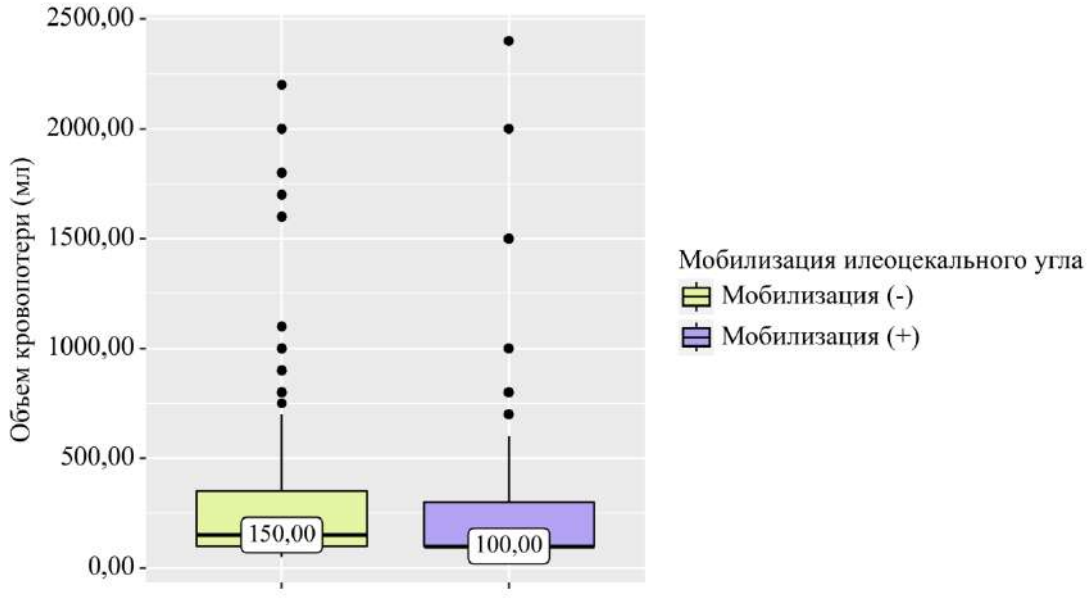


Рисунок 90 — Влияние мобилизации илеоцекального угла на объем интраоперационной кровопотери (p = 0,077)

Частота развития любого варианта механической кишечной нерпоходимости (МКН) составила 4,6%. Дальнейшему анализу были подвергнуты только ситуации развития типичного внутреннего грыжевого ущемления тонкой кишки (между уростомой и правым боковым каналом). В группе пациентов без мобилизации ИЦУ частота МКН была 15 случаев (4,9%), тогда как во второй группе (выполнена мобилизация) всего 2 случая (1,3%), p = 0,069. Данные результаты указывают на клиническую значимость методики. Разработанная нами методика позволяет улучшить топографические условий для формирования илеостомы, тонко-тонкокишечного анастомоза, и в итоге снижениет риска механических препятствий для пассажа кишечного содержимого. (см. рис. 91).

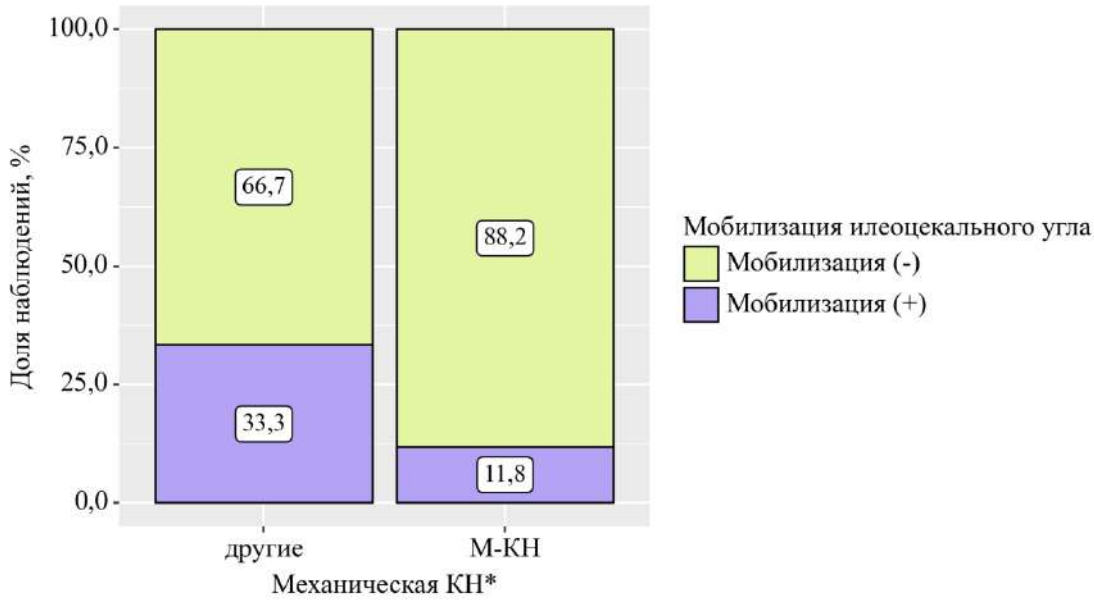


Рисунок 91 — Частота развития механической кишечной непроходимости

6.1.3. Влияние методики мобилизации илеоцекального угла на риск развития механической кишечной непроходимости

Для изучения зависимости частоты МКН от применения разработанной методики мобилизации ИЦУ была построена регрессионная модель (девиантность составила 123, AIC 139, R^2 McFadden 0,152). Изучено влияние следующих факторов: проведение мобилизации ИЦУ, использование протокола ERAS,

проведение малоинвазивной РЦЭ и тип уродеривации (орто- или гетеротопическая) (см. таб. 32). Оказалось, что мобилизации ИЦК связана со снижением риска развития МКН в шесть раз (ОШ 0,181; 95% ДИ: 0,033-1,002; p = 0,050). По нашему мнению, включение данного этапа в стандартный объём оперативного вмешательства может иметь профилактическое значение в отношении гастроинтестинальных осложнений. Протокол ERAS, тип уродеривации и хирургический доступ не продемонстрировали влияния на частоту МКН (p> 0,05). Лапаротомный доступ показал тенденцию к повышению риска МКН (ОР 6,70; p = 0,099). Основным ограничением данного анализа является мальнькая выбока случаев МКН, поэтому данные результаты нуждают в валидации на проспективной выборке.

Таблица 32 — Влияние методики мобилизации илеоцекального угла на риск развития механической кишечной непроходимости

Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95% ДИ
Константа	5,819	0,970	5,999	<,001	336,599	50,293-2252,769
Мобилизация илеоцекального угла						
Мобилизация $^{(-)}$ – Мобилизация $^{(+)}$	-1,711	0,874	-1,958	0,050	0,181	0,033-1,000
Протокол ERAS						
ERAS $^{(-)}$ – ERAS $^{(+)}$	0,116	0,598	0,194	0,846	1,123	0,348-3,621
Доступ						
Открытая РЦЭ vs ЛС-РЦЭ	1,902	1,152	1,651	0,099	6,702	0,701 64,105
Вариант уродеривации						
Орто- vs гетеротопическая	-0,178	0,700	-0,255	0,799	0,837	0,212-3,300

6.2. Анализ краткосрочных результатов внедрения методики визуализации перфузии мочеточников

В рамках наблюдательного исследования предлагалось изучить значение интраоперационной ICG-визуализации перфузии дистальной части мочеточника. Ранее в разделе 1.3.2 были обсуждены особенности кровоснабжения мочеточника и повышенный риск ишемии той части мочеточника непосредственно участвующей в формировании УИА. Методика ICG-перфузии применялась только в сочетании с минимально-инвазивными вмешательствами (ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ), при этом этап цистэктомии и уродеривации не отличались между собой. Целью данной части работы стала оценка краткосрочных результатов эффективности визуализации мочеточников с помощью ICG-флуоресценции, как метода профилактики послеоперационных осложнений (несостоятельности или стриктура УИА).

6.2.1. Дизайн наблюдательного исследования: описание методики

Лапароскопические вмешательства выполнены с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией ближнего инфракрасного свечения с видеоголовкой 4K OPAL1® NIR/ICG (Karl Storz, Германия), прямой оптикой 0°, набора стандартных инструментов для лапароскопии, ультразвукового скальпеля (Harmonic, режим работы 3:5). Робот-ассистированные операции выполнялись с применением роботической системы DaVinci® Xi (Intuitive Surgical, Соединенные Штаты Америки), оборудованной технологией FireFly® и эндоскопом da Vinci Xi 0°. Встроенная система da Vinci Firefly предназначена для обеспечения эндоскопической визуализации в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне флуоресценции в реальном времени. В обоих случаях флуоресцентная визуализации с ICG-красителем выполнялась в соответствии с разработанным протоколом Патента № 2809070 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/0275, A61B 17/00, A61K 31/10 «Способ периоперационной оценки объёма пластической коррекции дефектов

мочеточников с иссечением» и Патентом № 2820490 C1 Российская Федерация, МПК A61B 10/00 «Способ периоперационной оценки уровня стриктуры мочеточника у пациентов с нефростомическим дренажом». Дизайн исследования представлен на рисунке 92.



Примечение: ЛС-РЦЭ лапароскопическая радикальная цистэктомия; РА-РЦЭ робот-ассистированная радикальная цистэктомия; * планировалось выполнить 10 оперативных вмешательств, в случае возникновения технических сложностей запланировано проведение 2 дополнительных операций.

Рисунок 92 — Дизайн исследований для оценки васкуляризации дистальной трети мочеточника с применением ICG-красителя

В качестве ICG-красителя использовался препарат Индоцианин зеленый 25 мг (ООО «Фермент», Россия). Разведение препарата для ICG-визуализации выполнялось в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Минздрава России (ЛП 008003-310322). Флакон 25 мг был разведен в 5 мл дистиллированной воды для инъекций. Доза определялась из расчёта 0,3 мг/кг веса пациента. Например, при весе пациента 60 кг доза готового раствора для болюсного введения составила: $\frac{\left(0{,}3\frac{\text{мг}}{\text{кг}} \times 60\right) \times 5\ \text{мл}}{25\ \text{мг}} = 3{,}6$ мл готового раствора. Внутривенное болюсное введение препарата через любой

венозный доступ (центральный, периферический) выполнялось врачом-анестезиологом по команде основного хирурга. Визуализация сосудов, в том числе и мочеточника в режиме флуоресценции NIR/ICG или FireFly®, происходила через 15–30 секунд после введения раствора. Наибольший эффект флуоресценции длится в среднем 3–5 минут. Выведение красителя с желчью в среднем наступает через 2–3 часа.

В зависимости от вида оптического оборудования и программного обеспечения, участки мочеточника с достаточным кровоснабжением подсвечивались зеленым светом (режим флуоресценции) или белым светом (монохромный режим), в то время как участки с дефектом перфузии не окрашивались или оставались темными соответственно. Переход к выполнению реконструктивного этапа сопровождался иссечением деваскуляризированного участка мочеточника (последний был направлен на плановое гистологическое исследование, в том числе для оценки протяженности последнего).

6.2.2. Результаты оценки васкуляризации дистальной трети мочеточника: проспективное наблюдательное исследование

Всего за период с марта 2022 года по декабрь 2024 года выполнено 12 операций в соответствии с разработанной методикой RU 2809070 C1 «Способ периоперационной оценки объема пластической коррекции дефектов мочеточников с иссечением», из них 4 ЛС-РЦЭ и 8 РА-РЦЭ с интраоперационной ICG-визуализацией перфузии мочеточника, в том числе 3 случая, когда индоцианин зеленый дополнительно антеградно вводился через нефростому (в соответствии с разработанной методикой RU 2 820 490 C1). Для оценки перфузии дистальной трети мочеточников перед наложением анастомоза выполнялось внутривенное введение 5 мл раствора индоцианинового зеленого, приготовленного по стандартизированной методике. Оценка включала две последовательные фазы: артериальную — с определением флуоресценции мелких периуретеральных сосудов, и перфузионную — с анализом равномерности

накопления красителя в стенке мочеточника. Для артериальной оценки использовался временной интервал 30–60 секунд после введения ICG; визуализация перфузии тканей проводилась через 5 минут после инъекции.

В группу с использованием флуоресцентной навигации на основе ICG - метода вошли пациенты со средним возрастом 66 лет (±5,4). Средний индекс массы тела составил 27,1 кг/м² (±2,5). По половому составу все были мужчины, что отражает общую тенденцию большей частоты урологических злокачественных заболеваний среди мужского населения. При оценке предоперационного анестезиологического риска по шкале ASA распределение оказалось следующим: ASA I — 4 пациента (33,3%), ASA II — 5 пациентов (41,6%), ASA III — 3 пациентов (25,1%). Таким образом, большинство больных относились к категории умеренного операционного риска (ASA II), что согласуется с данными по аналогичным когортам (подробнее в таблице 33).

Нежелательных лекарственных реакций, связанных с введением ICG, зарегистрировано не было. Использование флуоресцентного красителя не оказало влияния на выбор метода деривации мочи. Средняя длина резецированного мочеточника составила 2,6 ± 1,6 см, что согласуется с данными ранее опубликованных исследований, включавших контрольные группы.

Таблица 33 —Наблюдательное исследование по оценке перфузии мочеточников: общая характеристика пациентов

Параметр	Лапароскопия (n=4)	Робот-ассистированные операции (n=8)
Средний возраст, лет (±SD)	65,8 (±5,6)	66,1 (±5,3)
Индекс массы тела, кг/м² (±SD)	27,4 (±2,2)	27,0 (±2,6)
ASA I, n (%)	1 (25,0%)	3 (37,5%)
ASA II, n (%)	2 (50,0%)	3 (37,5%)
ASA III, n (%)	1 (25,0%)	2 (25,0%)
Продолжительность этапа ICG-оценки перфузии мочеточников, медиана, мин	13,5 ±3	16,1 ±2,7

При отдалённом наблюдении (через 1, 6 и 12 месяцев), при применении ICG визуализации дистальной трети мочеточникова в момент илеоцистопластики ЛС-РЦЭ и РА-РЦЭ стриктур анастомозов выявлено не было. Эти результаты подчёркивают клиническую значимость интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием ICG.

Учитывая полученные обнадёживающие результаты, данный метод в перспективе может занять место стандарта в практике реконструктивных операций мочевыводящих путей, особенно у пациентов с отягощённым соматическим фоном и множественными заболеваниями.

Клинический пример 1. Лапароскопическая радикальная цистэктомия с интраоперационной ICG-визуализацией NIR/ICG (Karl Storz). Пациент Б., 66 лет. Поступил на отделение онкоурологии в январе 2024г для оперативного лечения по основному заболеванию: Рак мочевого пузыря T2N0M0 II стадия, ТУР мочевого пузыря (22.04.2023). Состояние на фоне 4 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме GC, частичный регресс. По данным магнито-резонансного исследования малого таза 30.11.2023 г.: отмечено уменьшение количества образований, максимальным размером до 2 см, без признаков достоверной инвазии в паравезикальную клетчатку. По данным КТ грудной клетки и брюшной полости от 01.12.2024г данных за вторичное поражение систем и органов не выявлено. 18.01.2024г пациенту выполнена лапароскопическая РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией с гетеротопической уродеривацией по Bricker. Реконструктивно пластический этап дополнен оценкой ICG-визуализации мочеточников NIR/ICG (см. рис. 93-95).

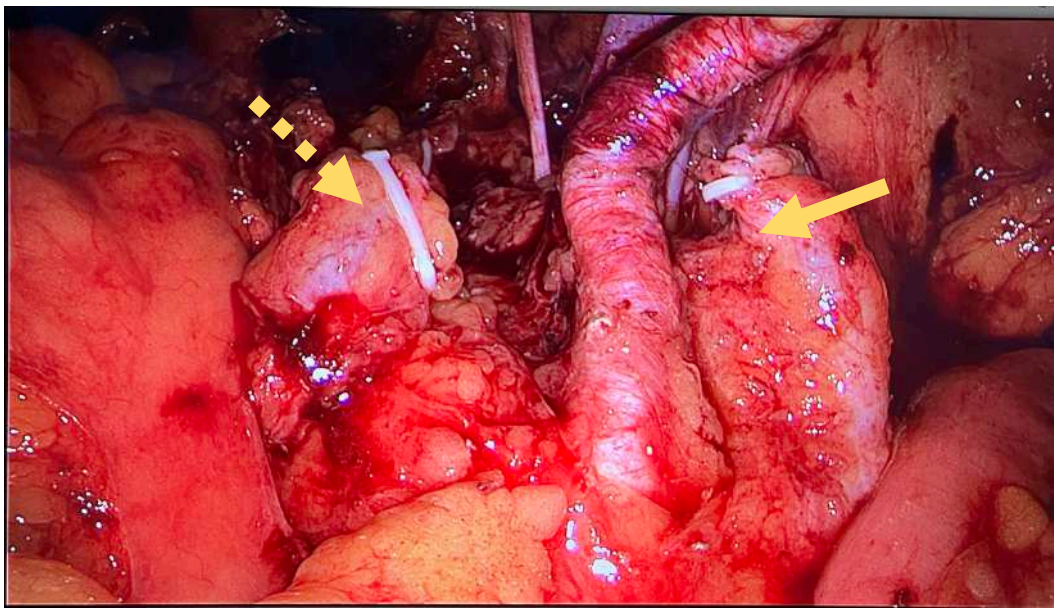
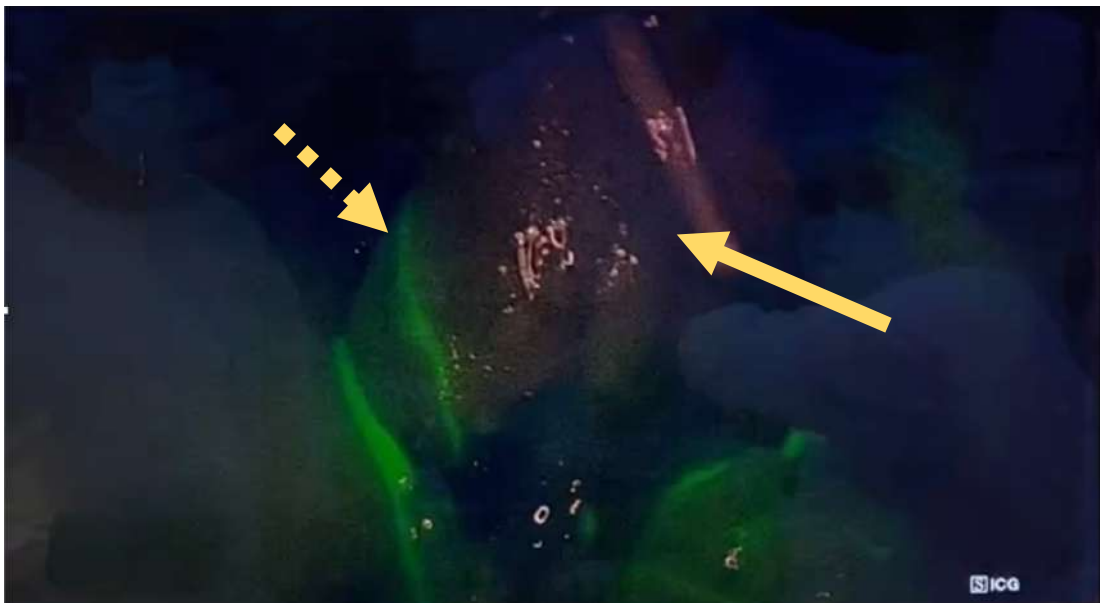
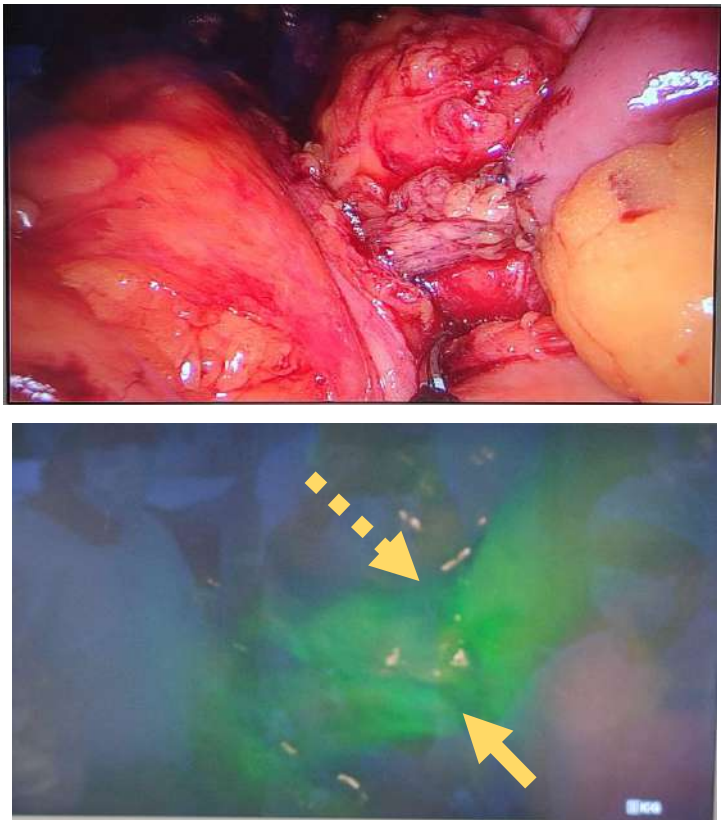


Рисунок 93 — Интраоперационная картина расположения клипированных мочеточников до начала реконструктивного этапа операции (пунктирная стрелка- дистальная треть левого мочеточника, сплошная стрелка- правый мочеточник)



Примечание – пунктирная стрелка- демаркационная линия перфузии мочеточника, сплошная стрелка- участок мочеточника на протяжении 2 см с нарушением перфузии.

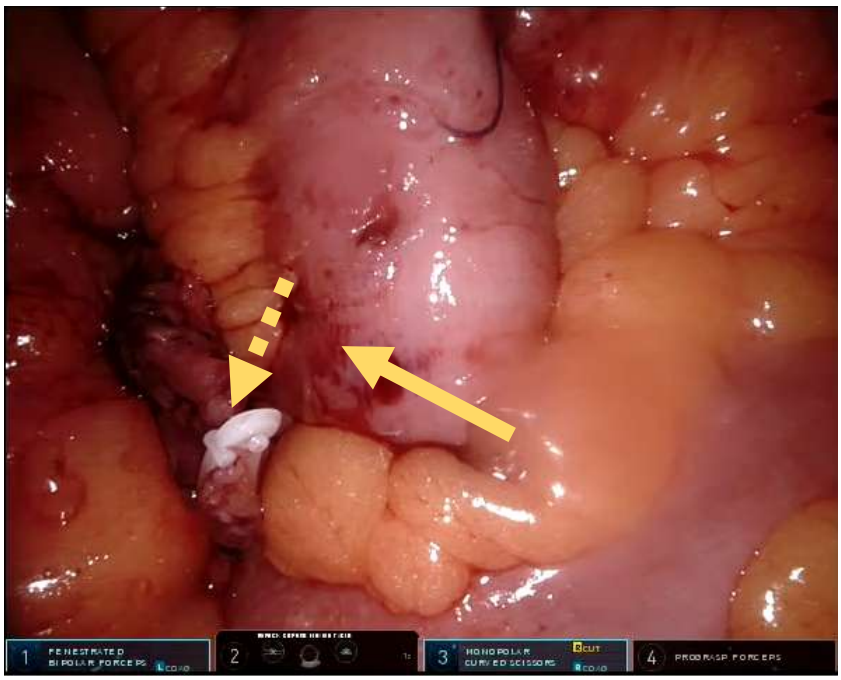
Рисунок 94 — Интраоперационная картина флуоресценции после введения ICG-красителя и оценки перфузии дистальной трети левого мочеточника



Примечание – В режиме ICG-визуализации отмечено равномерное распределение контраста вдоль всей стенки мочеточника и в зоне анастомоза (пунктирная стрелка).

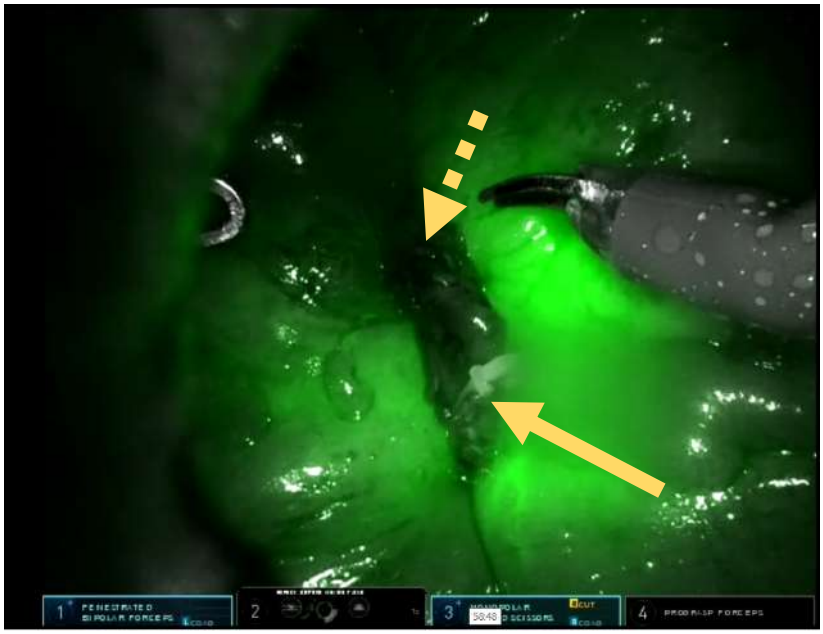
Рисунок 95 — Сформированный левый уретероилеоанастомоз

Клинический пример 2. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интраоперационной ICG-визуализацией FireFly®. Пациент Ш., 40 лет. Основной диагноз: Рак мочевого пузыря T2N0M0 II стадия, проведено 4 цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме GC с 20.05 по 21.08.2024г, достигнут полный клинический ответ на проведенное лечение. По данным предоперационного обследования от 21.09.2024 г: данных за накопление контрастного вещества в стенке мочевого пузыря не получено. 08.10.2024г пациенту выполнена РА-РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией с формированием W-образного подвздошно-кишечного резервуара по Хаутману. Реконструктивно пластический этап дополнен оценкой ICG-визуализации мочеточников в режиме FireFly® (см. рис. 96-98).



Примечание – пунктирная стрелка- дистальная треть левого мочеточника, сплошная стрелка- сегмент подвздошной кишки, подготовленный для имплантации).

Рисунок 96 — Робот-ассистированная цистэктомия, вид до начала реконструктивного этапа операции



Примечание – пунктирная стрелка- дистальная треть левого мочеточника, нарушена перфузия, сплошная стрелка- сегмент подвздошной кишки, подготовленный для реимплантации, оптимальная перфузия).

Рисунок 97 — Робот-ассистированная цистэктомия, режим флуоресценции FireFly® после введения ICG-раствора и оценки перфузии дистальной трети левого мочеточника



Примечание – пунктирная стрелка- дистальная треть правого мочеточника в белом свете, сплошная стрелка-указана демаркационная линия нарушения перфузии в стенке правого мочеточника в режиме флуоресценции FireFly®).

Рисунок 98 — Робот-ассистированная цистэктомия, вид операционного поля до начала реконструктивного этапа операции

6.3. Изучение влияния разных вариантов антибиотикопрофилактики на риск развития инфекционных осложнений в течении 30 дней после цистэктомии: просективное исследование NCT05392634 (MACS)

Исследование NCT05392634 (MACS) является первым российским проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием III фазы, оценивающим эффективность пролонгированной антибиотикопрофилактики (120 часов) для снижения частоты развития инфекционных послеоперационных осложнений в период 30 дней после РЦЭ. К событиям, представляющим особый клинический интерес, относили инфекции ВМВП, ИОХВ, сепсис. Работа получила одобрение Локального этического комитета № 1/129 от 28.04.2022 года и официально зарегистрирована в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05392634). Вся работа проведена при поддержке гранта РакФонда от 22.05.2022 г.

6.3.1. Дизайн проспективного рандомизированного исследования NCT05392634 (MACS)

В данное исследование включались участники мужского и женского полов с морфологически подтвержденным диагнозом уротелиального рака мочевого пузыря $cT_1N_0M_0$ высокого и очень высокого риска прогрессирования, а также пациенты с подтвержденным МИРМП ($cT_{2-4}N_xM_{0-1}$). Дополнительными критериями включения были:

- Возраст старше 18 лет на момент подписания формы информированного согласия;
- приемлемый уровень соматического статуса пациента ECOG > 2;
- пациенту запланировано и получено согласие на выполнение РЦЭ с одним из вариантов уродеривации (ортотопическая или гетеротопическая илеоцистопластика);
- определены лабораторные параметры адекватной функции внутренних органов по лабораторным и инструментальным предоперационным обследованиям;
- в хирургическом стационаре используется протокол раннего послеоперационного восстановления (ERAS) пациента после радикальной цистэктомии.

Участники исследования были исключены из скрининга, если выявлен как минимум один критерий:

- наличие тяжёлых или неконтролируемых сопутствующих заболеваний, развитие острого заболевания или состояния, которые, по мнению врача, препятствуют проведению процедур исследования;
- отказ пациента выполнять процедуры исследования или отказ пациента от продолжения участия в исследовании;
- выбран тип уродеривации в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II);

- наличие индивидуальной непереносимости антибактериальных препаратов, используемых в протоколе исследования;
- наличие двух и более критериев синдрома системной воспалительной реакции на момент госпитализации пациента в стационар (оценка данных факторов < 7 дней до рандомизации):
  - температура ≥ 38 ˚С или ≤ 36 ˚С;
  - частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 90/мин;
  - частота дыхания < 20/мин или Ра CO_2 ≤ 32 мм рт. ст.;
  - лейкоциты крови > 12 х 10^9/л или < 4 х 10^9/л;
- неадекватная функция костного мозга, печени, почек, выявленная по данным лабораторных анализов, взятых не более чем за 10–14 дней до операции.

Исследование выполнено на базе трех клинических центров г. Санкт-Петербурга (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»), работающих по протоколу ERAS. За период с 30.05.2022 г по 29.03.2024 г на этапе скрининга было включено 116 пациентов (см. рис. 99). Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения и исключения, подписавшие информированное согласие, получили оперативное лечение с применением малоинвазивных технологий по основному онкологическому заболеванию в объёме радикальной цистэктомии с уродеривацией.

92 пациента мужского (n=84) и женского (n=8) полов были рандомизированы 1:1 в две группы лечения. Первая группа стандартной антибиотикопрофилактики (*группа А*), где назначение антибактериального препарата (АБП) выполнялось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1, 4, 7, 12]. В данной группе АБП (Амоксициллин/ клавулановая кислота 1,2 г или Цефуроксим 1,5 г) вводился парентерально за 30 минут до разреза и общей продолжительностью профилактики не более 24 часов. При продолжительности операции более 4 часов или интраоперационной

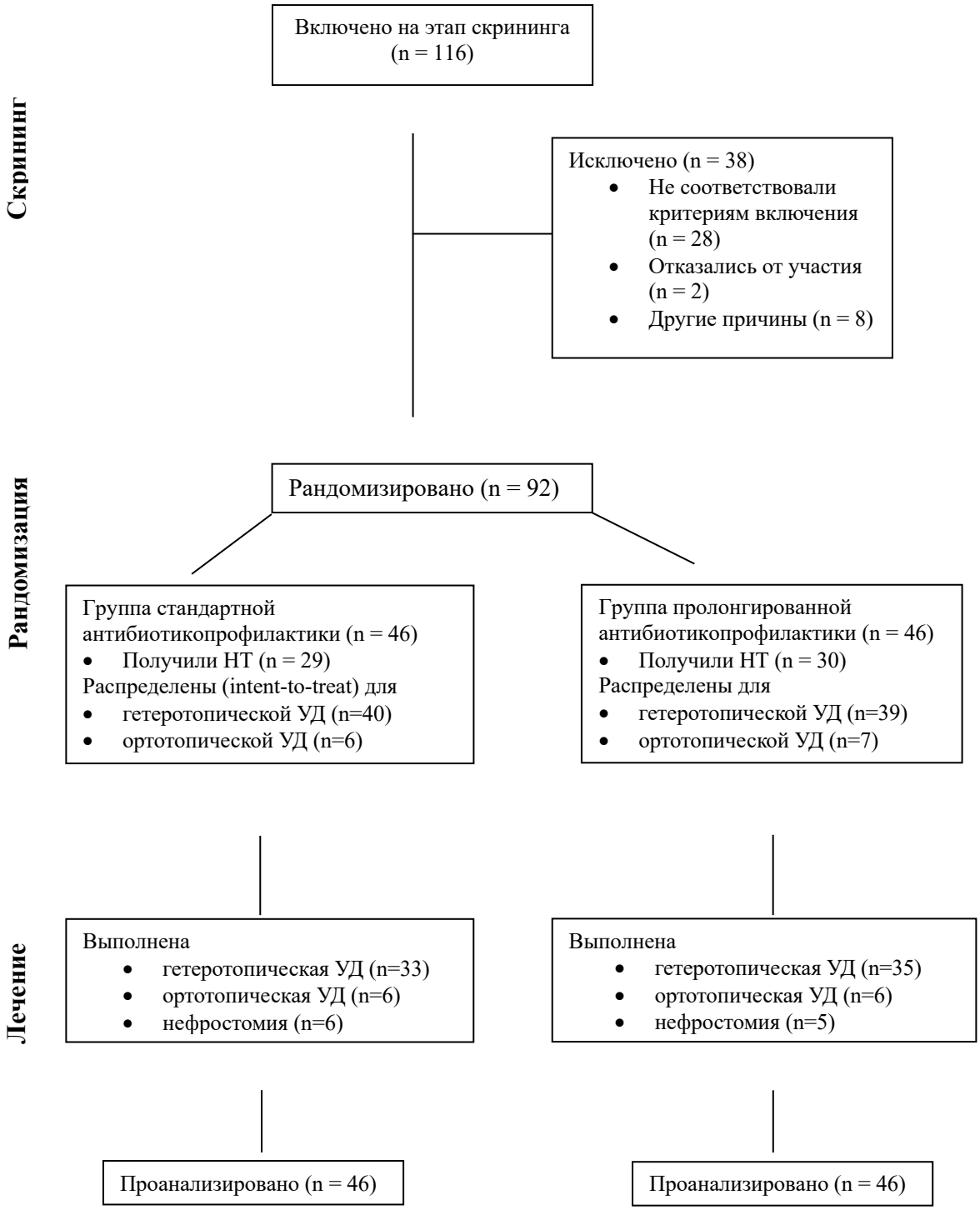


Рисунок 99 — Дизайн исследования рандомизированного исследования (НТ-неоадъювантная терапия; УД- уродеривация мочи)

кровопотере более 1,5 литров выполнялось интраоперационное введение дополнительной дозы АБП. Длительность периоперационной АП в данной группе было не более 24 часов. Продление терапии в данной группе не допускалось. Во второй группе пролонгированной антибиотикопрофилактики (*группа В*) в качестве АБП использовался АБП из группы карбопенемов (Меропенем по 1г каждые 8 часов) и длительность АП составляла 120 часов. Дополнительное назначение АБП разрешено было в случае возникновения осложнения, требовавшего антибактериальную терапию. Подробно назначение АБП представлено в таблице 34.

Таблица 34 — Перечень антибактериальных препаратов, используемых в исследовании NCT05392634

№	Препарат (международная непатентованная номенклатура)	Разовая доза	Способ введения	Повторная доза
1	Цефуроксим[1]	1,5 г	в/в медленно струйно	0,75
2	Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г	в/в медленно струйно	1,2 г
3	Меропенем[2,3]	1 г каждые 8 часов	1) для внутривенной болюсной инъекции разводить водой для инъекций до концентрации раствора 50 мг/мл (10 мл на каждые 500 мг), вводить в течение 5 мин. 2) или в виде для внутривенной инфузии разводить в 50-100 мл совместимого инфузионного раствора (0,9 % раствор натрия хлорида, 5-10 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы с 0,225 % натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы с 0,15 % калия хлорида, 2,5 и 10 % раствор маннитола), вводить в течение 15-30 мин.	0,75
Примечание – 1. В случае использования АБП у пациентов с массой тела более 90 кг цефуроксима, вводится его двойная доза; 2. Коррекция дозы не требуется у больных с печеночной недостаточностью, пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина> 50 мл/мин); 3. При клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин доза препарата 0,5г каждые 12 часов.				

Стратификация пациентов осуществлена по факту проведения неоадъювантной терапии (проводилась или нет) и варианту уродеривации мочи (гетеротопическая или ортотопическая). Анализ выполнен в соответствии с принципом *intent-to-treat.*

Выбор первичных и вторичных конечных точек осуществлен в соответствии с рекомендациями Проекта по борьбе с бактериальной резистентностью в Европе [209]. *К первичным конечным точкам* исследования были отнесены:

1) частоту развития инфекционных осложнений, представляющих клинический интерес в период 30 дней после РЦЭ;
2) время до развития событий, представляющих клинический интерес в период 30 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS;

К *вторичным конечным точкам* анализа относились:

1) динамика биомаркеров системного воспалительного ответа: СРБ, ЛИИ;
2) частота возникновения приобретенных карбапенемаз на фоне пролонгированной антибиотикопрофилактики препаратом антибиотикорезерва меропенемом;
3) частота дополнительного назначения других антибактериальных препаратов в случае возникновения инфекционного осложнения в послеоперационном периоде.

В качестве аналитических измерений выполнен посев мочи на наличие микроорганизмов (БП1) интраоперационно в стерильных условиях до разреза кожи и до введения АБП. Второй забор биологического материала (БП2) выполнен после полного удаления мочеточниковых интубаторов или уретрального катетера в случае ортотопической деривации. Третий анализ (БП3) выполнялся только в случае развития инфекционного осложнения. Результат расценивался как позитивный при микробиологическом титре ≥ 105 КОЕ/л.

С целью определения устойчивости изолированной бактериальной колонии к антибиотикам группы карбапенемов и появления приобретенных карбопенемаз был выполнен иммунохроматографический анализ методом экспресс-теста «NG-

Test CARBA 5» (NG Biotech Z. A., Франция), который позволяет выявить карбапенемазы KPC, OXA, VIM, IMP и NDM в бактериальной колонии из культуры, выделенной во время забора БП1-3 [214].

Для оценки динамики биомаркеров системного воспалительного ответа выполнялся контроль показателей общего анализа крови в 1-е и 14-е сутки после операции, а уровень С-реактивного белка (мг/л) на 1, 3 и 9-и сутки. Расчет показателей ИВИ выполнен по формуле:

$$\text{число тромбоцитов} \times \frac{10^9}{\text{л}} \times \frac{\text{число нейтрофилов } 10^9/\text{л}}{\text{число лимфоцитов } 10^9/\text{л}}.$$

6.3.2. Сравнительная характеристика периоперационных показателей применения разных вариантов антибиотикопрофилактики

Группы в исследовании были сбалансированы по полу, возрасту, ИМТ, проводимому предшествующему лекарственному лечению, наличию ранее установленных дренажей (см. таблицу 35). Подавляющее большинство пациентов обеих групп были мужчины 91,3% (84/92), с медианой возраста в первой группе 63,4 ± 8,8 (60,8-66,0) лет и 66,7 ± 8,3 (64,2 – 69,2) в группе пролонгированной АП (p=0,067). Медиана ИМТ в первой группе составила 26,9, во второй группе 26,2. Важно отметить, что 87,0% (80/92) больных на момент операции удовлетворительную оценку общего состояния онкологического пациента.

При оценке влияния стратификационных факторов установлено, что группы были сбалансированы (критерий Фишера p=1,0). В каждой группе более 65,0% пациентов получили неоадъювантную лекарственную терапию в случае выявленного МИРМП, при этом превалировало назначение цисплатин-содержащей схемы лекарственного лечения. По типу варианта уродеривации (intent-to-treat) основным методом деривации была выбрана гетеротопическая уродеривация по Bricker в 85,9% случаев (79/92). При этом в группе стандартной АП в большинстве случаев – 40 (87,0%) планировалась гетеротопическая

Таблица 35 — Базовая характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование MACS

Показатели		Стандартная АП (группа А) n=46	Пролонгированная АП (группа В) n=46	P value
Мужской пол, abs, (%)		42 (91,3)	42 (91,3)	1,0
Возраст, M±SD (95% CI), лет		63,4 ± 8,8 (60,8-66,0)	66,7 ± 8,3 (64,2 – 69,2)	0,067
ECOG статус, abs, (%) 0 1		 40 (87,0) 6 (13,0)	 40 (87,0) 6 (13,0)	1,0
Наличие дренажей[1], abs, (%)		7 (41,2)	10 (58,8)	0,592
НТ[2], abs, (%)		30 (65,2)	30 (65,2)	1,0
GC, abs, (%)		26 (56,5)	28 (60,9)	0,672
MVAC, abs, (%)		2 (4,3)	0 (0,0)	0,495
Иммунотерапия, abs, (%)		2 (4,3)	2 (4,3)	1,0
Тип уродеривации, *(intent-to-treat)*	ГТ, abs, (%)	40 (87,0)	39 (84,8)	1,0
	ОТ, abs, (%)	6 (13,0)	7 (15,2)	
Гистологические варианты: -уротелиальный рак, abs, (%) -вариантные подтипы, abs, (%)		 42 (91,3) 4 (8,7)	 42 (91,3) 4 (8,7)	1,0
cT	$T_{a/is}$, abs, (%)	4 (8,7)	3 (6,5)	0,772
	T_1, abs, (%)	7 (15,2)	10 (21,7)	
	T_2, abs, (%)	15 (32,6)	17 (37,0)	
	T_3, abs, (%)	17 (37,0)	12 (26,1)	
	T_4, abs, (%)	3 (6,5)	4 (8,7)	
cN	cN_0, abs, (%)	41 (89,1)	38 (82,6)	0,551
	cN_{1-3}, abs, (%)	5 (10,9)	8 (17,4)	
cM	cM_0, abs, (%)	45 (97,8)	43 (93,5)	0,617
	cM_1, abs, (%)	1 (2,2)	3 (6,5)	

Примеание: 1-наличие установленной нефростомы до цистэктомии; 2-неоадъювантная терапия проводилась по следующим схемам лечения: GC гемцитабин, цисплатин, MVAC- метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин; Иммунотерапия проводилась в рамках клинических исследований.

уродеривация, у 6 (13,0%) пациентов ортотопическая; в группе пролонгированной АП – гетеротопическая уродериваций запланирована была у 39 (84,8%) пациентов, ортотопическая в 7 случаях (15,2%). Чистый вариант уротелиальной карциномы до РЦЭ встречался в 91,3% случаев (84/92), а вариантная гистология выявлена у 8 больных (8,7%). При оценке клинической стадии большинство пациентов имели локальную форму МИРМП – 68 (73,9%), местно-распространенный процесс был установлен у 13 больных (14,1%) и у 3 пациентов оперативное лечение было предложено в качестве паллиативной формы (3,26%).

При сравнении периоперационных характеристик были установлены следующие особенности (см. таблицу 36):

1. Хирургический доступ:
   - Лапароскопический доступ был наиболее часто используемым методом в обеих группах (95,7% в группе А и 93,5% в группе В). Различия между группами статистически незначимы (p = 1.0).
   - Лапаротомный доступ использовался реже, его частота была чуть выше в группе В (6,5% против 4,3% в группе А), однако различия также не были значимыми.
2. Интраоперационные характеристики:
   - Объем кровопотери в группе В оказался несколько выше (медиана 325 мл) по сравнению с группой А (300 мл), но различия не достигли уровня статистической значимости (p = 0,133).
   - Продолжительность операции была больше в группе В (297,5 минут) по сравнению с группой А (267,5 минут), однако эти различия также не являются значимыми (p = 0,246).
3. Постоперационные аспекты:
   - Дренирование брюшной полости проводилось с похожей частотой в обеих группах (23,9% в группе А и 28,3% в группе В, p = 0,635).
   - По другим послеоперационным параметрам, таким как удаление мочеточниковых стентов (9 дней в группе А и 10 дней в группе В) и

удаление уретрального катетера (21,8 дня в группе А против 20,2 дня в группе В), статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

4. Тип уродеривации:

- Гетеротопическая уродеривация была наиболее распространенной процедурой (71,7% в группе А и 76,1% в группе В), значимых различий между группами не отмечено ($p = 0,822$).
- Ортотопическая уродеривация проводилась одинаково часто (13,0% в обеих группах), другие варианты встречались редко (15,2% в группе А и 10,9% в группе В).

5. Патоморфологические характеристики:

- Гистологические типы опухоли: в обеих группах доминирует уротелиальный рак (91,3% в группе А и 84,8% в группе В), без значимых различий ($p = 0,522$).
- Позитивный хирургический край был обнаружен в 8,7% случаев в группе А и в 4,3% в группе В. Различия статистически незначимы ($p = 0,677$).

6. Значимые различия между группами:

- В отношении частоты повторного назначения антибиотиков в течение 30 дней после РЦЭ в группе стандартной АП она составила 47,8% (22/46), тогда как в группе пролонгированной АП – только 17,4% (8/46). Использование пролонгированного режима меропенема достоверно снижало риск повторного назначения антибиотиков на 64,0% (ОР=0,36; 95% ДИ 0,18–0,73; $p=0,002$).

Таблица 36 — Периоперационные характеристики пациентов, включенных в проспективное исследование MACS

Показатели		Стандартная АП (группа А) n=46	Пролонгированная АП (группа В) n=46	P value
Лапароскопический доступ, abs, (%)		44 (95,7)	43 (93,5)	1,0
Лапаротомный доступ, abs, (%)		2 (4,3)	3 (6,5)	
Объем кровопотери, Me (Q1-Q3) мл		300,0 (150,0-400,0)	325,0 (212,5-500,0)	0,133
Продолжительность операции, Me (Q1-Q3), мин		267,5 (232,5-342,5)	297,5 (250,0-358,8)	0,246
Дренирование брюшной полости, abs, (%)		11 (23,9)	13 (28,3)	0,635
Тип уродеривации *(as treated)*				
Гетеротопическая, abs, (%)		33 (71,7)	35 (76,1)	0,822
Ортотопическая, abs, (%)		6 (13,0)	6 (13,0)	
Другие варианты[1], abs, (%)		7 (15,2)	5 (10,9)	
Патоморфологические характеристики РМП[2]				
Гистологические варианты: -уротелиальный рак, abs, (%) -вариантные подтипы, abs, (%)		 42 (91,3) 4 (8,7)	 39 (84,8) 7 (15,2)	0,522
Позитивный хирургический край[3], abs, (%)		4 (8,7)	2 (4,3)	0,677
	ypT0, abs, (%)	7 (15,2)	13 (28,3)	0,048
	pT1, abs, (%)	14 (30,4)	5 (10,9)	
	pT2a, pT2b, abs, (%)	4 (8,7)	11 (23,9)	
	pT3a, abs, (%)	5 (10,9)	5 (10,9)	
	pT3b, abs, (%)	8 (17,4)	6 (13,0)	
	pT4a, abs, (%)	5 (10,9)	6 (13,0)	
	pT4b, abs, (%)	3 (6,5)	0 (0,0)	
	pN_0, abs, (%)	35 (76,1)	36 (78,3)	0,903
	pN_{1-3}, abs, (%)	11 (23,9)	10 (21,7)	
Всего койко/дней, Me (Q1-Q3), days		19,0 (13,0 – 22,0)	17,0 (14,0 – 21,8)	0,398
30-дневная летальность, abs, (%)		2 (4,3)	1 (2,2)	1,0
Удаление мочеточниковых стентов, Me (Q1-Q3), days		9,0 (7,0-11,0)	10,0 (8,0-12,0)	0,162
Удаление уретрального катетера[4], M±SD (95% CI), days		21,8 ± 12,7 (6,1 – 37,6)	20,2 ± 8,0 (10,4 – 30,0)	0,817
Повторное назначение антибиотиков, abs, (%)		22 (47,8)	8 (17,4)	0,002

Примечание – 1 – другие варианты уродеривации: операция завершена клипированием мочеточников и наложением нефростомического дренажа; 2 – РМП – рак мочевого пузыря; 3 – положительный хирургический край мочеточников, уретры или инвазия в стенку таза; 4 – РМП- рак мочевого пузыря.

6.3.2.1. Прогностическая значимость модифицированного протокола антибиотикопрофилактики в снижении риска инфекционных осложнений

Для анализа эффективности внедрения модифицированного протокола антибиотикопрофилактики у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, была построена бинарная логистическая регрессионная модель. Целью являлось выявление факторов, ассоциированных с риском инфекционных осложнений, и определение вклада нового метода профилактики.

Наибольшее влияние на дополнительное назначение антибактериальных препаратов в преиод госпитализации после РЦЭ оказали два фактора: продолжительность госпитализации (β = –0,192; p <0,001) и выбранный ранее вариант АП (β = –1,757; p = 0,004). Другие факторы (хирургический доступ, вариант уродеривации, дренирование брюшной полости после поерации, а также наличие нефростомы или эпицистостомы до РЦЭ) влияние не оказывали (p> 0,05). Данный анализ представлен в таблице 37. Девиантность модели составила 79,9, AIC 95,9, R^2 McF 0,312. Предложенная модель обладает удовлетворительной прогностической ценностью и объясняет 31% вариабельности исследуемого исхода. Площадь под ROC-кривой данной модели составила 0,860 (см. рис. 100).

Таблица 37 — Дополнительное назначение антибактериальных препаратов в период госпитализации после цистэктомии

Предиктор	Вес	SE	Z	p
Константа	5,626	1,483	3,794	<0,001
Койко-дни	-0,192	0,052	-3,716	<0,001
Антибиотикопрофилактика стандартная vs пролонгированная	-1,757	0,612	-2,871	0,004
Открытая РЦЭ vs ЛС-РЦЭ	0,699	1,769	0,395	0,693
Орто- vs гетеротопическая уродеривация	1,039	1,075	0,967	0,334
Дренирование после операции	-1,019	0,768	-1,328	0,184
Наличие нефростомы/эпицистостомы до операции	0,716	0,732	0,978	0,328

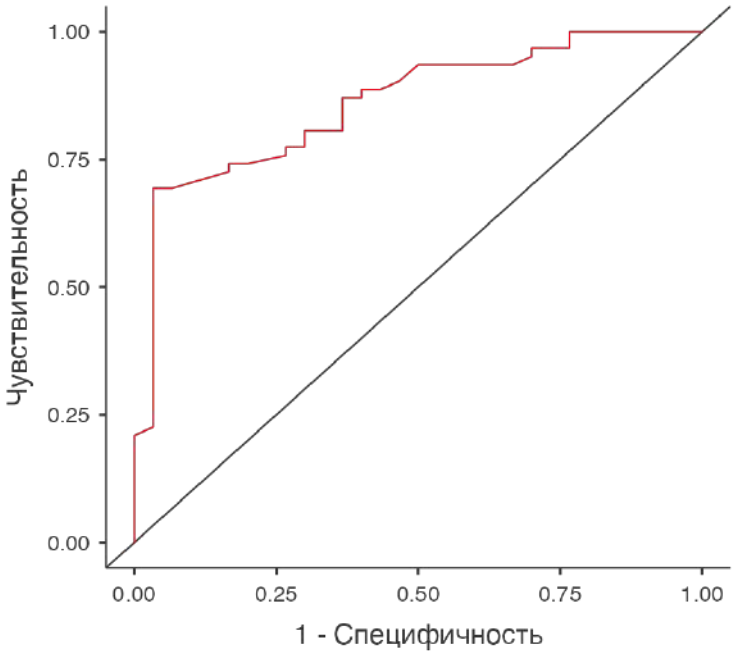
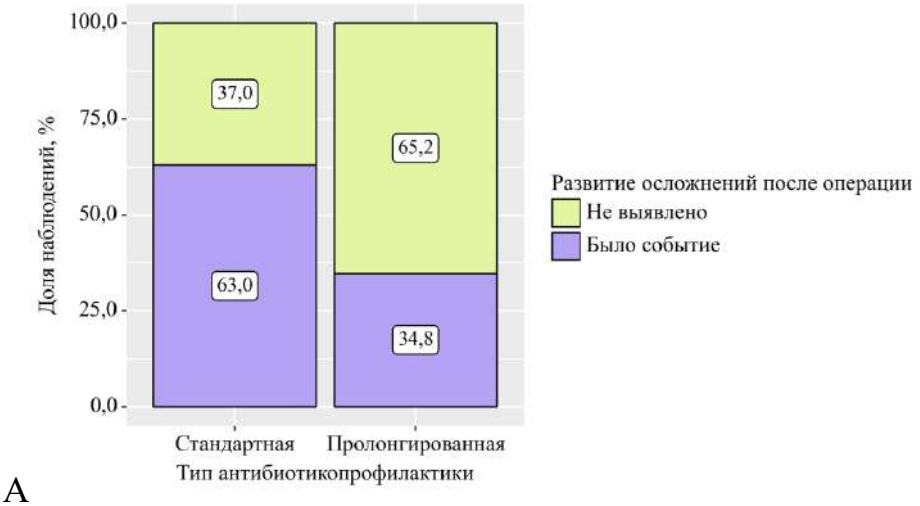


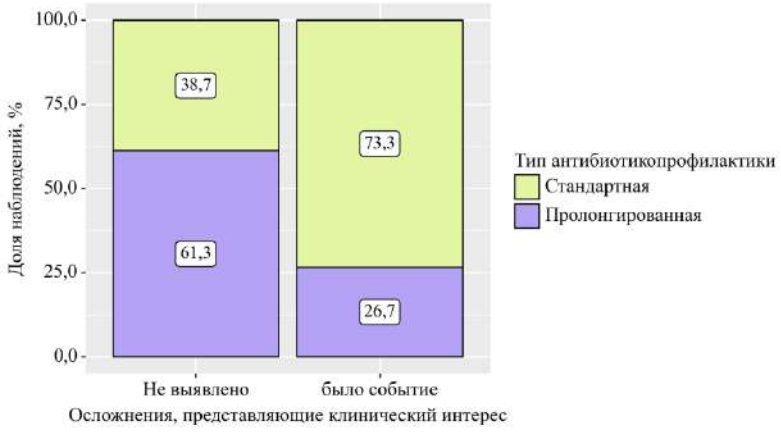
Рисунок 100 — Оценка уровня дискриминативной способности представленной модели по дополнительному назначению антибактериального препарата

6.3.3. Результаты оценки первичной конечной точки исследования

Тяжесть 30-дневных осложнений после РЦЭ по классификации Clavien-Dindo не отличалась между группами (p=0,065) (см. рис. 101-102), однако общее число осложнений в группе стандартной АП было значимо выше – 63,0% по сравнению с 34,8% в группе пролонгированной АП (p=0,007). Относительный риск развития любого неблагоприятного события был ниже в группе пролонгированной АП на 45,0% (ОР=0,55, 95% ДИ 0,35–0,87, p=0,005). Общее число клинически значимых осложнений также было выше в группе А: 47,8% (22/46) против 17,4% (8/46) (p=0,002). Относительный риск событий КИ был ниже в группе пролонгированной АП на 64,0% (ОР=0,36, 95% ДИ 0,18–0,73, p=0,002).



А



Б

Примечание – А - частота развития любых осложнений; Б - частота развития осложнений, представляющих клинический интерес.

Рисунок 101 — Частота развития осложнений после радикальной цистэктомии в зависимости от антибиотикопрофилактики

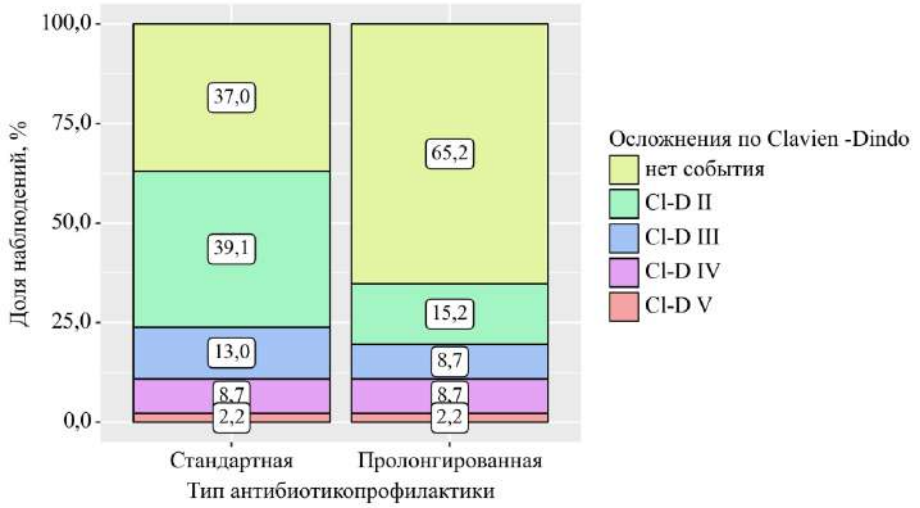


Рисунок 102 — Частота развития 30-дневных послеоперационных осложнений по классификации Clavien Dindo (критерий Хи-квадрат Пирсона, p=0,065)

При сопоставлении вариантов осложнений после РЦЭ в зависимости от АП, были выявлены существенные различия (Хи-квадрат Пирсона, p <0,001), подробнее представлено на рисунке 103. Среди терапевтических осложнений, которые чаще выявлялись в группе стандартной АП, отмечено развитие венозных тромбозов с развитием инфаркт-пневмонии и присоединение инфекции COVID-19 в 6,5% случаев (6/92). Повторная операция потребовалась у 20 пациентов. Показаниями для хирургического вмешательства были эвентерация (2,2%), инфицирование срединной послеоперационной раны (6,5%), несостоятельность уретероилеоанастомозов (7,6%), кишечная непроходимость (5,4%) и один случай (1,1%) перфорации тонкого кишечника. 30-дневная смертность не отличалась между группами (p=1,0).

Среди клинически значимых событий в группе стандартной АП наиболее часто диагностировались ИМВП – в 22,0% случаев (10 из 46) и ИОХВ – в 13,0% случаев (6 из 46). В группе пролонгированной АП ИМВП отмечались лишь в 2,2% случаев (1 из 46), а ИОХВ не выявлены. В то же время в группе пролонгированной АП зарегистрировано два случая эвентрации (4,3%).

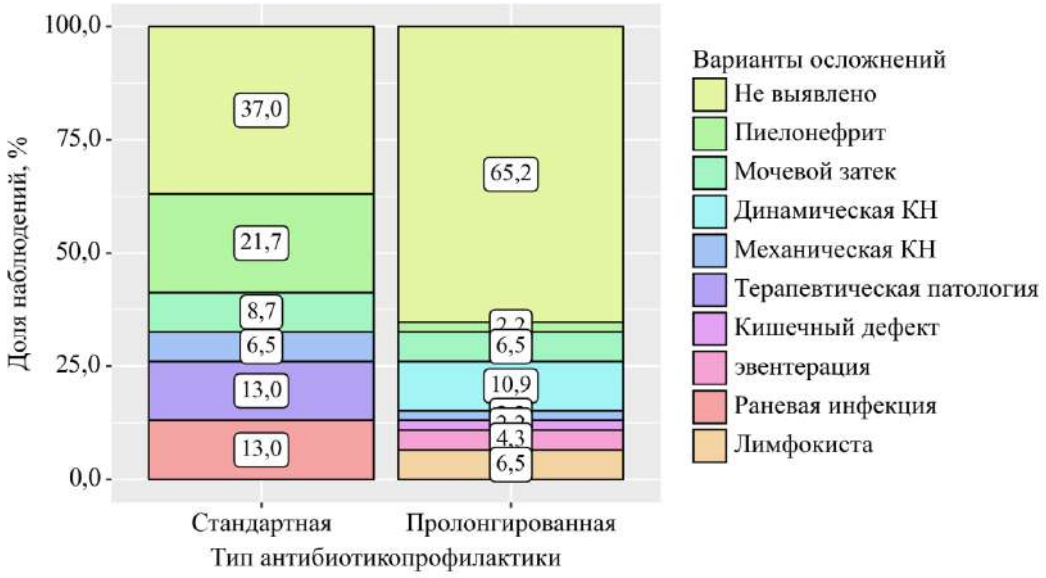


Рисунок 103 — Варианты 30-дневных послеоперационных осложнений в зависимости от варианта антибиотикопрофилактики

Сравнение частоты развития ИОХВ между группами выявило значимые различия (точный критерий Фишера, p=0,026): 13,0% (6 случаев) в группе стандартной АП против 0% в группе пролонгированной АП. Несмотря на то, что риск развития раневой инфекции в группе пролонгированной АП был ниже в 13 раз, различия рисков не достигли статистической значимости (ОР = 0,077; 95% ДИ: 0,004–1,327).

При оценке влияния варианта АП на частоту ИМВП было выявлено значительное преимущество пролонгированной АП (ОР = 0,10; 95% ДИ: 0,01–0,75; p=0,012). Таким образом, пролонгированная АП демонстрирует преимущество в профилактике ИВМВП и ИОХВ, хотя статистическая значимость в отношении некоторых параметров требует дополнительных исследований. Медиана время до развития любого осложнения составила 1,0 день (0,0–6,0). Медиана времени до развития осложнения, представляющего КИ, в группе А составила 7,00 дней (95% ДИ: 3,00–7,00 дней), а в группе В – 9,00 дней (95% ДИ: 6,00–10,00 дней) (log rank test p=0,05) — представлена на рисунке 104.

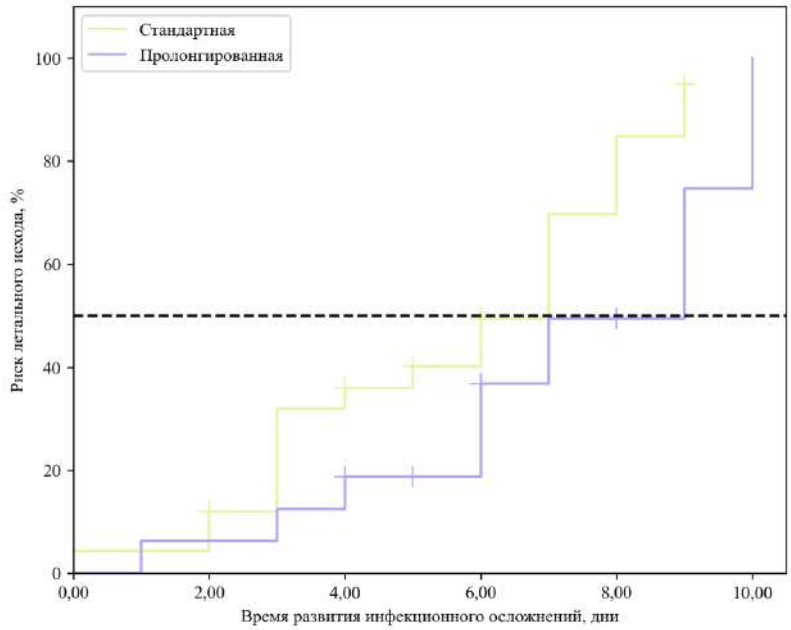


Рисунок 104 — Кривая риска развития осложнения, представляющего клинический интерес, в зависимости от варианта антибиотикопрофилактики

Для анализа предикторов развития событий, представляющих клинический интерес, была построена бинарная логистическая регрессионная модель (девиантность 60,5; AIC 78,5; R^2 = 0,479). Модель включала в себя такие параметры, как длительность времени до события, схема антибиотикопрофилактики, хирургический доступ, тип уродеривации, применение дренирования в послеоперационном периоде, наличие нефростомы, а также выявление карбапенемаз-продуцирующих штаммов (см. таблица 38):

- время до наступления события отрицательно коррелировало с риском его возникновения (β = –0,593; p < 0,001). События, представляющий клинический интерес, развивались в ближайший и ранний послеоперационный период. Данный преиод времени не покрывает стандартная АП (всего 24 часа);
- пролонгированная схема АП снижала риск развития событий, представляющих клинический интерес (β = –1,720; p = 0,018);
- выявление карбапенемазопродуцирующих штаммов в моче повышало риск риск развития инфекционных осложнений (β = 2,813; p = 0,017);
- хирургический доступа, тип уродеривации, выполнение послеоперационного дренирования и наличие нефростомы/эпицистостомы не влияли (p > 0,05) на риск развития событий, представляющих клинический интерес.
- хотя для ортотопической деривации (p = 0,079) и отсутствия дренирования (p = 0,080) была отмечена тенденция к влиянию.

Дополнительно выполнена оценка взаимосвязи времени до развития осложнения, представляющего клинический интерес (n=30 событий), с изучаемыми факторами методом регрессии Кокса. Коэффициент согласованности модели составил C = 0,742 (SE = 0,067), R^2 = 0,146. Результаты анализа представлены на рисунке 105.

Таблица 38 — Влияние карбопенемаз-продуцирующих штаммов на повторное назначение антибактериальных препаратов в период госпитализации

Предиктор	Вес	SE	Z	p
Константа	1,791	1,561	1,147	0,251
Время наступления осложнения	-0,593	0,133	-4,439	< ,001
Антибиотикопрофилактика стандартная vs пролонгированная	-1,720	0,729	-2,359	0,018
Открытая РЦЭ vs ЛС-РЦЭ	-1,336	1,960	-0,681	0,496
Орто- vs гетеротопическая уродеривация	-1,807	1,028	-1,759	0,079
Дренирование после операции	-1,659	0,949	-1,748	0,080
Наличие нефростомы/эпицистостомы до операции	1,286	0,922	1,395	0,163
Наличие карбопенемаз-продуцирующих штаммов в моче	2,813	1,176	2,392	0,017

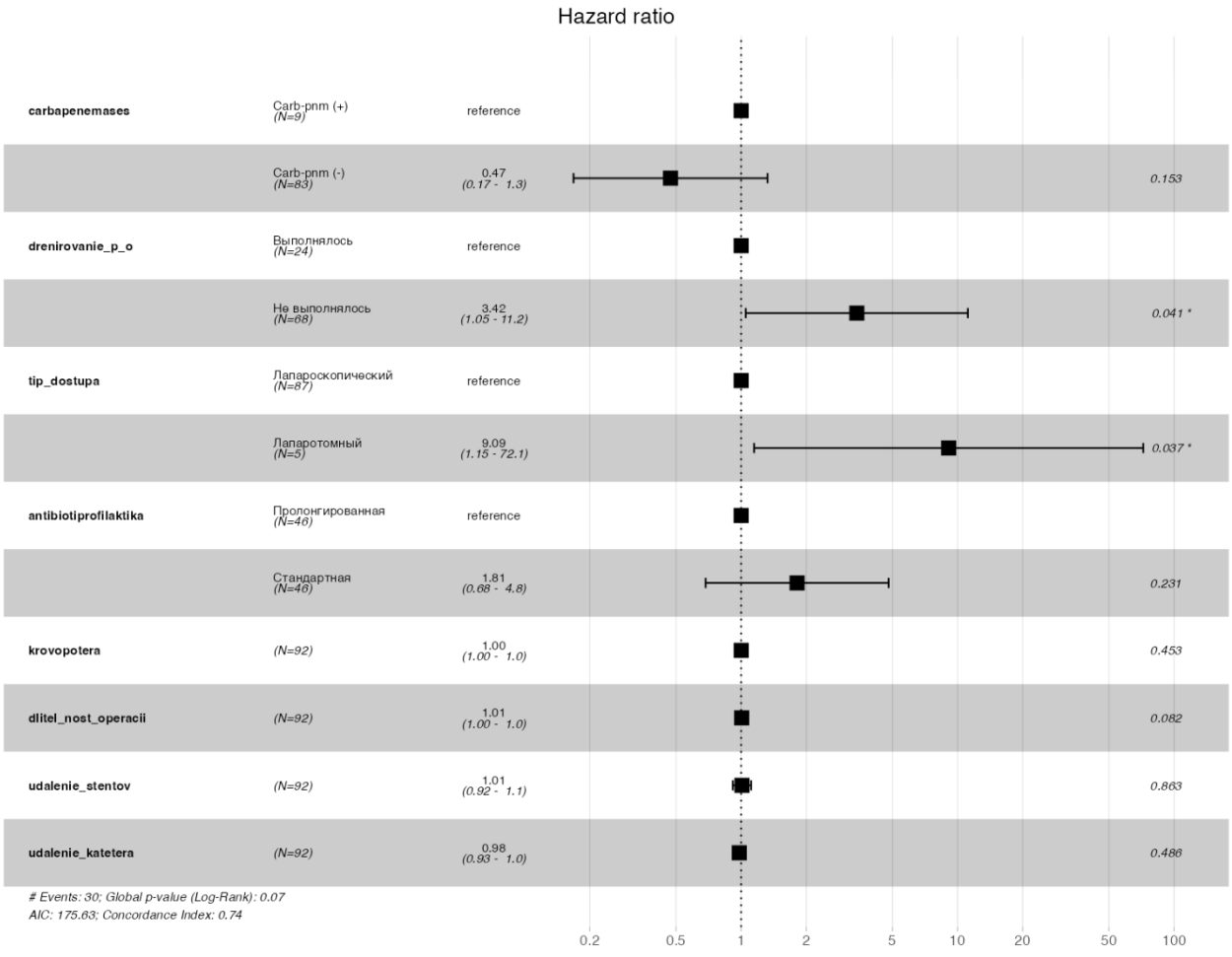


Рисунок 105 — Регрессионный анализ Кокса о влиянии факторов на риск развития осложнения, представляющего клинический интерес

В унтивариантном анализе установлено, что отсутствие карбапенемазпродуцирующего штамма в моче снижало риск развития инфекций (ОР 0,37; 95% ДИ: 0,15–0,88; p = 0,024). В многофакторной модели сохраняли влияние отсутствие дренирования в послеоперационном периоде: ОР 3,42 (95% ДИ: 1,05–11,15; p = 0,041) и лапаротомный доступ: ОР 9,09 (95% ДИ: 1,15–72,08; p = 0,037). Полученные подчеркивают высокую контаминированность цистэктомии. При этом наличие карбапенемаз и тип антибиотикопрофилактики не демонстрировали достоверного влияния на риск события в многофакторной модели (p> 0,05). Следует отметить, что показатели кровопотери, продолжительности операции, сроки удаления стентов и катетеров не имели статистически значимого влияния ни в универиантном, ни в мультивариантном анализе. Таким образом, применение пролонгированной антибиотикопрофилактики может рассматриваться как потенциальный фактор снижения риска.

6.3.4. Оценка вторичной конечной точки: маркерный анализ

Маркерный анализ данного проспективного исследования состоял из анализа трех основных компонентов – динамика индексов системного воспаления (СРБ и ИВИ), наличие микроорганизмов в биологических пробах ($БП_{1-3}$), а также выявление карбопенемаз методом иммунохромотаграфического анализа.

Анализ показателей системного воспаления не выявил значимых различий в динамике уровня ИВИ на 1-е и 14-е сутки после операции (p=0,791 и p=0,219, соответственно). Показатели представлены в таблице 39. При анализе уровня СРБ на 1-е, 3-е и 9-е сутки после РЦЭ во всех случаях отмечено значимое отклонение от верхней границы нормы (>5 мг/л). При этом отмечено повышение СРБ до 100,57 (73,99 – 132,25) мг/л с первых суток у категории пациентов, у которых в последствии развивались любые осложнения (p<0,001). В то же время, в группе пролонгированной АП подъем уровня СРБ на 1-е сутки был менее выраженным: 54,05 мг/л против 89,6 мг/л (p=0,020), однако на 3-9 сутки значимой разницы между группами установить не удалось.

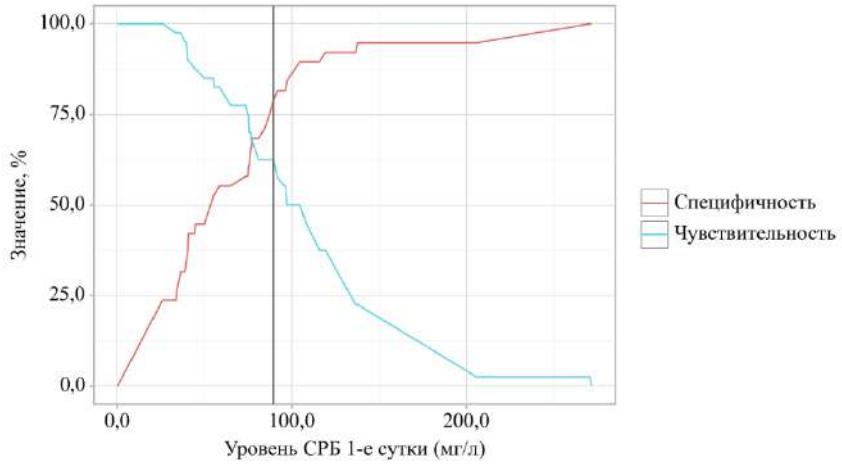
Таблица 39 — Сравнительный анализ макрерных показателей в зависимости от варианта антибиотикопрофилактики

Показатели	Стандартная АП (группа А)	Пролонгированная АП (группа В)	P value
ИВИ 1 сутки, Me (Q1-Q3)	531,05 (292,25 – 1311,97)	557,50 (295,73 –-1115,53)	0,791
ИВИ 14 сутки, Me (Q1-Q3)	1139,40 (865,80 – 1637,88)	983,10 (608,12 – 1596,03)	0,219
СРБ 1 сутки, Me (Q1-Q3), мг/мл	89,60 (74,58 – 119,30)	54,05 (39,60 – 99,11)	0,020
СРБ 3 сутки, Me (Q1-Q3), мг/мл	172,25 (136,44 – 278,68)	143,74 (97,75 – 219,47)	0,067
СРБ 9 сутки, Me (Q1-Q3), мг/мл	60,05 (34,65 – 77,36)	47,31 (18,01 – 103,55)	0,352
$БП_1$ (есть рост), abs. (%)	16 (34,8)	18 (39,1)	0,666
$БП_2$ (есть рост), abs. (%)	22 (47,8)	14 (30,4)	0,087
$БП_3$ (есть рост), abs. (%)	11 (23,9)	4 (8,7)	0,088
Карбапенемазы в $БП_1$, abs. (%)	1 (2.2)	1 (2.2)	0,111
Карбапенемазы в $БП_{2-3}$, abs. (%)	6 (13.0)	1 (2.2)	
Примечание – ИВИ- иммуновоспалительный индекс; СРБ- С-реактивный белок; $БП_1$-бактериальный посев выполнен интраоперационно, $БП_2$ в момент удаления стентов/катетера, $БП_3$ при развитии инфекционного осложнения.			

Вероятности развития любого инфекционного осложнения после РЦЭ в зависимости от уровня СРБ была оценена с помощью ROC-анализа (см. рисунок 106-107). На 1-е сутки после РЦЭ площадь под ROC-кривой составила 0,75 ± 0,05 (95% ДИ: 0,65–0,86; p <0,001), что указывает на умеренную точность модели. Чувствительность и специфичность модели составили 62,5% и 78,9% соответственно, а пороговое значение уровня СРБ в точке cut-off, соответствующее наивысшему индексу Юдена, было равно 89,60 мг/л.

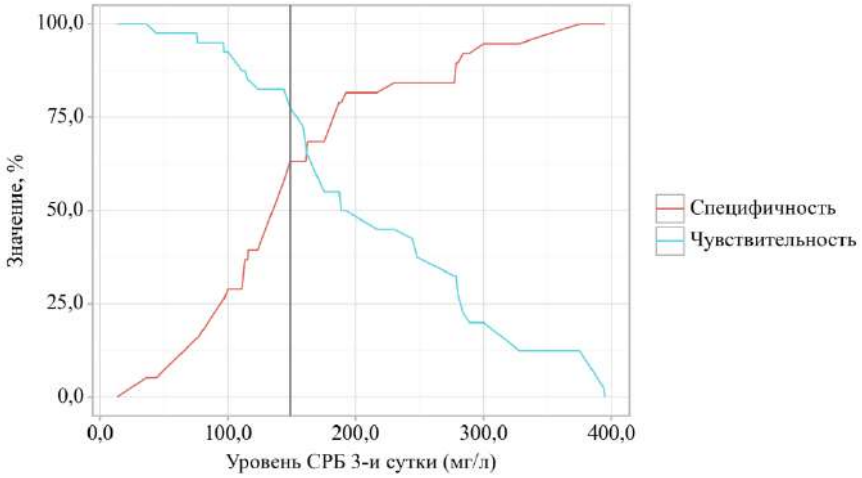
Оценка СРБ на 3-и сутки также продемонстрировала статистически значимую модель (AUC 0,72 ± 0,06; 95% ДИ: 0,61–0,83; p <0,001). Чувствительность и специфичность составили 77,5% и 63,2%, а пороговое

значение СРБ в точке cut-off достигло 148,80 мг/л. Модель, построенная на основе данных СРБ, взятых на 9-е сутки, была статистически не значима.



Примечание – пороговое значение СРБ — 89,6 мг/л, чувствительность — 62,5%, специфичность — 78,9%.

Рисунок 106 — Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня СРБ в 1-е сутки



Примечание – чувствительность — 77,5%, специфичность — 63,2%.

Рисунок 107 — Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня СРБ (148,8 мг/л) на 3-и сутки

Частота бактериурии до РЦЭ составила 34,8% (16/46) в контрольной группе и 39,1% (18/46) в группе В (p=0,666). В $БП_1$ бактериурия была связана с *E. coli* у 13,0% участников группы А и у 6,5% группы В; *E. faecalis* обнаружен у 6,5% участников группы А и у 13,0% группы В, тогда как *K. pneumonia* присутствовала в равных долях – по 4,3% в обеих группах (см. рис.108).

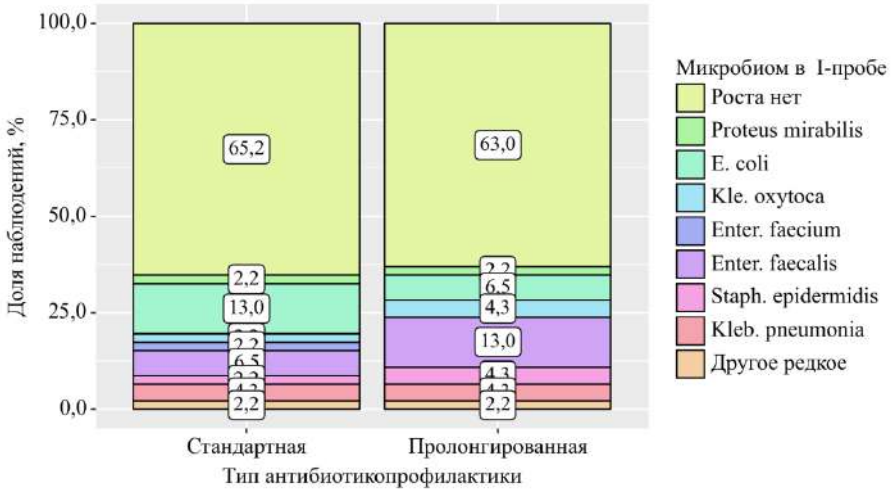


Рисунок 108 — Состав микробиома в I-й биологической пробе до РЦЭ

Все стенты были удалены на 9-й день после операции (±1 день), а анализ $БП_2$ показал одинаковую бактериальную колонизацию в обеих группах (p=0,087). Однако риск положительного посева был ниже в группе В по сравнению с группой стандартной АП, но без статистической достоверности (ОР=0,64; 95% ДИ 0,37–1,08; p=0,05). Наиболее частым патогеном в пробе 2 в обеих группах был *E. faecalis* – 6,5% и 13,0% соответственно, а в группе А: *K. oxytoca* (6,5%) и *E. coli* (15,2%). Микробиом в 3-й биологической пробе также не различался между группами, однако в группе пролонгированной АП преобладали *E. coli* (4,3%), *Sph. epidermidis* (4,3%) и *K. aerogenes* (2,2%). Подробно на гисторгаммах рисунка 109 А, Б.

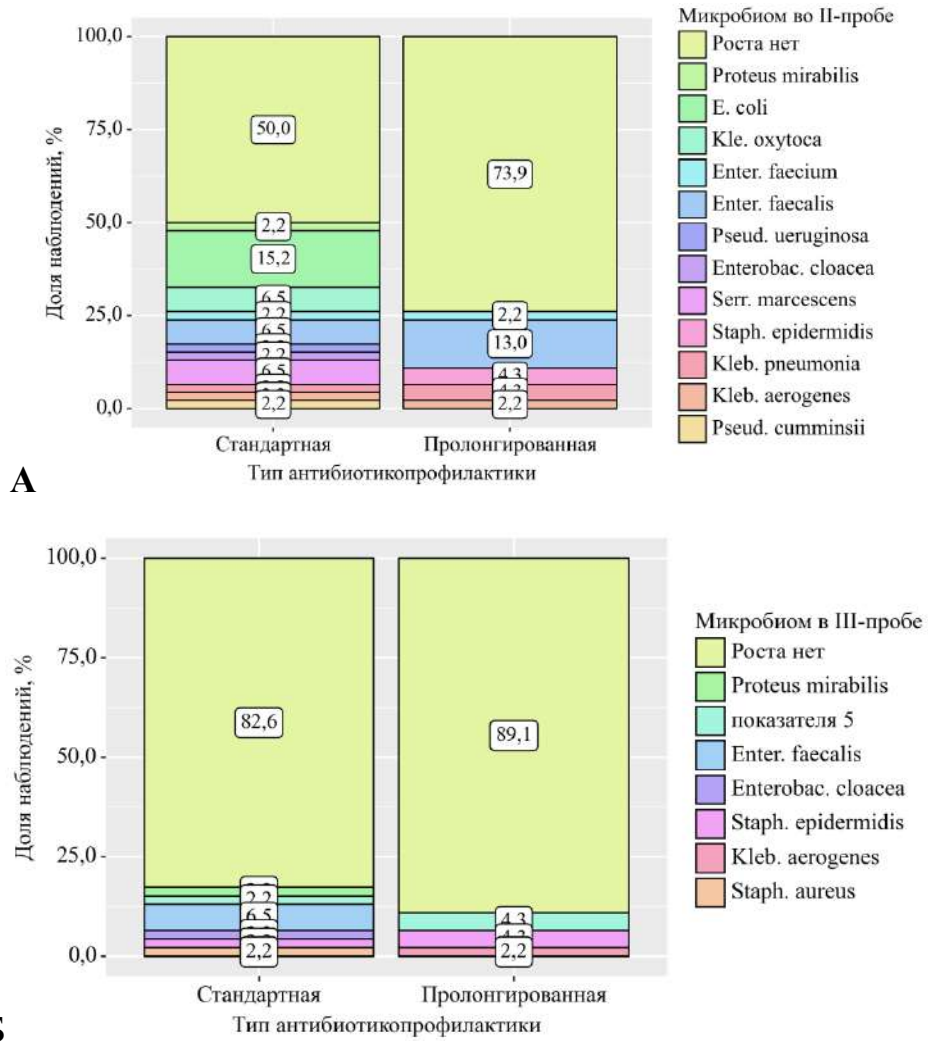


Рисунок 109 — Состав микробиома во II-й (А) и III-й биологической пробе (Б)

При проведении экспресс-теста «NG-Test Carba 5» установлено всего 9,8% случаев (9/92 случаев) появления в биологических пробах ($БП_{1-3}$) ферментов группы β-лактамаз, способных гидролизовать меропенем, при этом у двух пациентов (2,2%) карбопенемазы выявлены были в первой биологической пробе до проведения РЦЭ (см. рис. 110). Чистый тип В-класса (VIM, NDM-тип) был выявлен только в одном случае и у 8 пациентов (8,7%) отмечен смешанный тип β-лактамаз В и D класса (OXA 48, NDM). При сопоставлении частоты развития β-лактамаз в зависимости от варианта АП не выявлено значимого повышения штамм-продуцентов при проведении пролонгированного режима АП: 15,2% (7/46 случаев) в группе А против 4,3% (2/46 случаев) в группе В. При сопоставлении рисков выявления штаммов карбапенемаз-продуцентов в 3,95 раза реже в группе

пролонгированной АП, однако различия не были статистически значимыми (ОР=0,29; 95% ДИ: 0,06–1,3; p=0,052).

При регрессионном анализе установлена значимая зависимость между выявлением любой карбапенемазы и развитием события, представляющего клинический интерес ОР 2,73 (1,14 – 5,62 p=0,024.) Появление смешанного типа карбопенемаз B и D классов (OXA 48, NDM) в послеоперационном периоде была ассоциированы с риском развития инфекционных осложнений независимо от варианта АП: ОР 2,75 (1,15-6,58, p=0,023).

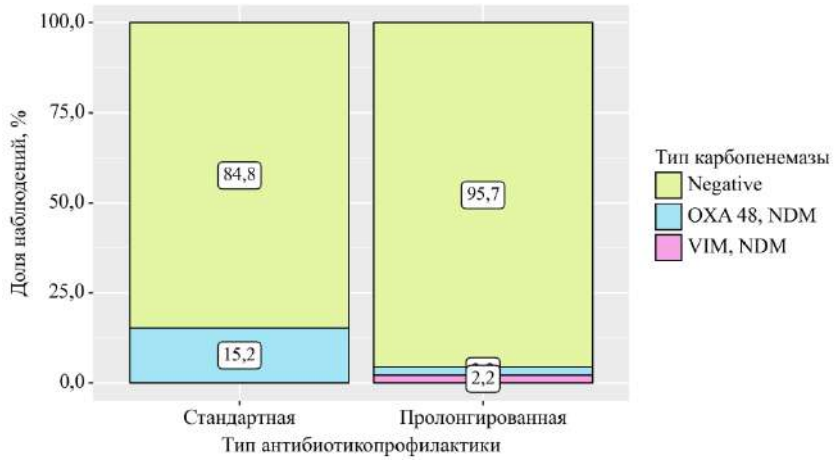


Рисунок 110 — Результаты иммунохроматографического анализа на наличие активности карбопенемаз в биологических пробах (при осложнениях)

6.3.5. Резюме

Современные хирургические подходы, соответствующие протоколу ускоренного восстановления после операций, требуют точного подбора стратегии антибиотикопрофилактики, поскольку данное направление имеет наименьшую доказательную базу. В рамках данной части диссертационного исследования проведено Российское рандомизированное исследование (NCT05392634), направленное на оценку рисков инфекционных осложнений в течение 30 дней после РЦЭ. Исследование оказалось позитивным и нам удалось доказать, что

продолжительность АП влияет на частоту 30-дневных послеоперационных осложнений.

В исследовании NCT05392634 любые варианты осложнений возникали у 48,9% пациентов в течение 30 дней после РЦЭ. Частота ИВМП составила 12%, ИОХВ 6,5%. Риск развития любых нежелательных событий был ниже на 45% в группе пролонгированного режима применение меропенема в течении 120 часов (ОР 0,55; 95% ДИ 0,35-0,87; p=0,005). В группе стандартной АП частота клинически значимых осложнений составила 47,8%, тогда как во второй группе всего 17,4%. Различие между группами было значимо (p=0,002). Анализ установил преимущество пролонгированного режима АП в отношении ИВМП (ОР 0,10; 95% ДИ 0,01–0,75; p=0,012). Полученные нами результаты исследования подчеркивают значимость пролонгированной АП при проведении радикальной цистэктомии, а также повышают безопасность ведения пациентов.

При анализе вторичных конечных точек был рассчитан риск развития карбопенемазпродуцирующих штаммов в моче или в раневом отделяемом. Данная тема приобретает особую актуальность в связи с ростом устойчивости микроорганизмов к карбапенемам [54]. Основным механизмом резистентности грамотрицательных патогенов к карбапенемам является продукция ферментов (карбопенемаз), способных разрушать молекулы антибиотиков данной группы, тем самым нейтрализуя их антибактериальное действие.

Иммунохроматографический анализ выявил 9 случаев (9,8%) наличия карбапенемаз: из них у 2 пациентов (2,2%) ферменты были обнаружены уже при заборе первой бактериологической пробы в момент операции, в то время как остальные 7 случаев были зарегистрированы после РЦЭ.

Наиболее часто встречались карбапенемазы классов B и D, такие как OXA-48 и NDM, которые были идентифицированы в 8 случаях (8,7%). Присутствие данных вариантов бета-лактамаз продемонстрировало значимую ассоциацию с повышенным риском развития инфекционных осложнений, независимо от применяемого режима АП (ОР 2,75; 95% ДИ: 1,15–6,58; p=0,023). Все случаи выявления карбапенемаз сопровождались ростом микроорганизмов, таких как *E.*

coli, *E. faecalis*, *E. faecium* и *K. pneumoniae*. Эти данные не согласуются с результатами других региональных исследований. Например, распространенность карбапенемазопродуцирующих штаммов в стационарах России составляет около 9,9% среди всех протестированных изолятов Enterobacterales. В большинстве случаев (около 7,7%) это сериновые карбапенемазы типа OXA-48, а 1,9% приходится на металло-бета-лактамазы типа NDM [80]. Кроме того, отмечаются региональные различия: в Санкт-Петербурге преобладают штаммы K. pneumoniae с геном NDM-беталактамазы, тогда как в других регионах более половины штаммов продуцируют OXA-48 [80]. Полученные результаты указывают на преимущества пролонгированной профилактики, которая, наряду с уменьшением частоты инфекций, не способствует увеличению частоты резистентности в меропенему. А использование доступного экспресс-теса для иммунохроматографического анализа позволяет вовремя выявлять случаи, ассоциированные с высоким риском ранних послеоперационных осложнений.

Тем не менее, настоящее исследование, несмотря на значимость полученных данных, имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов и разработке рекомендаций.

1. Различия в группах по типу антибиотиков и длительности профилактики. Ключевым недостатком является несоответствие между группами не только по продолжительности АП, но и по используемым препаратам. Эффект от пролонгированной АП может быть обусловлен как продолжительностью введения лекарства, так и фармакологическими свойствами антибактериальных препаратов широкого спектра.
2. Отсутствие выполнения запланированной при рандомизации типа уродеривации (26,0% случаев).

6.4. Алгоритм профилактики ранних послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения РЦЭ представляют собой клиническую проблему, оказывая влияние на непосредственные и онкологические результаты хирургического лечения. Мы провели комплексный анализ периоперационных факторов, напрямую влияющих на частоту инфекционных, гастроинтестинальных послеоперационных осложнений, а также осложнений, связанных с перфузией дистальной трети мочеточников. На оснвое результатов был сформирован следующий алгоритм.

В указанном алгоритме ключевым параметром, определяющими тактику, выделен факт наличия нефростомического дренажа до цистэктомии и бактериального посева мочи давностью не более 7-10 дней. С учетом собственных данных о микробиоме по результатам проспективного исследования NCT05392634 на момент выполнения цистэктомии у 37,0% (95% ДИ 27,1-47,7) выявляется бактериальный рост в моче. При этом выявляется как грамотрицательная, так и грамположительная анаэробная микрофлора (у каждого 10-го пациента выявляется *E. coli* или *Enter. faecalis*, и у каждого 23-24 пациента *Kleb. pneumoniae* или *Staph. epidermidis*), что подчеркивает необходимость обязательного исследования флоры мочи на момент проведения цистэктомии. Ниже мы предлагаем вариант периоперационного ведения пациента, которому планируется выполнение цистэктомии.

1. Предоперационный этап.

   А) Пациентам, у которых имеется нефростома (или другие внешние дренажи) установленная до оперативного вмешательства, проводится замена нефростомы на новую с целью минимизации бактериальной контаминации и обеспечения дренирования мочевых путей. Замена может выполняться как накануне операции, однако опционально выполнение замены за 1-2 недели до операции. Одновременно выполняется бактериологическое исследование мочи (БП) для идентификации

возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. В ходе операции производится повторный бактериологический посев мочи из стерильного уретрального катетера, при необходимости возможно проведение иммунохроматографического анализа, с целью выявление карбопенемаз-продуцирующего штамма. В рамках проспективного исследования MACS, нам удалось установить, что наиболее часто встречаются карбапенемазы классов B и D (OXA-48 и NDM), присутствие которых продемонстрировало значимую ассоциацию с повышенным риском развития инфекционных осложнений, независимо от применяемого режима антибиотикопрофилактики.

Б) При отсутствии нефростомы БП выполняется на амбулаторном этапе, до госпитализации пациента, что позволяет своевременно выявить бактериурию и индивидуализировать антибактериальную профилактику.

В) Согласно алгоритму, всем пациентам перед выполнением радикальной цистэктомии назначается антибактериальный препарат широкого спектра действия. Продолжительность антибактериальной профилактики составляет до 5 суток после операции. Такой пролонгированный режим направлен на предупреждение инфекций мочевых путей, пиелонефрита, уросепсиса и инфицирования мочевого резервуара. Согласно результатам проведенного многофакторного анализа (n=455), сепсис оказался единственным фактором, повышающим риска смерти пациента в период госпитализации (ОР 7,26; 95% ДИ: 1,14–46,38; p=0,036). Поэтому выбор препарата для АП может быть сделан на основании данных амбулаторного БП и скорректирован с учётом локального микробного спектра госпитальной флоры.

2. Послеоперационный этап.

А) Рекомендован следующий вариант лабораторного мониторинга, основанный на контроле С-реактивного белка. Обязательный контроль СРБ выполняется на 1-е и 3-и сутки после операции. Критическим уровнями считаются: СРБ> 89,6 мг/л на 1-е сутки и СРБ >148,8 мг/л на 3-и сутки после РЦЭ. Превышение указанных показателей рассматривается как сигнал к усиленному

динамическому контролю и проведению дополнительных диагностических мероприятий (ультразвуковое исследование, компьютерная томография с и без внутривенного контратсирования, пересмотр антибактериальной терапии).

Б) Оценка факторов риска и соблюдение протокола ERAS. На послеоперационном этапе оценивается наличие факторов риска осложнённого течения послеоперационного периода, а также факт применения у пациента протокола ускоренного восстановления после хирургического вмешательства. Так, при выявлении факторов риска или отсутствии элементов протокола ERAS пациент переводится на режим тщательного динамического наблюдения.

Факторы риска включают:

- Для динамической кишечной непроходимости (Д-КН): возраст старше 60 лет, перенесённая ранее лучевая терапия малого таза.
- Для механической кишечной непроходимости (М-КН): изменения входе операции синтопии органов брюшной полости без проведения профилактических мероприятий при внутренних грыжах.
- Для лимфоцеле: выполнение расширенного варианта лимфодиссекции, отсутствие внедрения протокола ERAS.

В) Тщательный динамический контроль. Пациенты, относящиеся к группе повышенного риска или имеющие неблагоприятные показатели СРБ, подлежат тщательному динамическому контролю, который предусматривает:

- ежедневный осмотр и оценку общего состояния;
- частота осмотров может быть скорректирована в зависимости от состояния пациента;
- мониторинг температуры тела, диуреза и лабораторных показателей (лейкоциты, СРБ, креатинин) в крови и дренажном отделяемом;
- ультразвуковой контроль в зоне операционного вмешательства на 1-3 сутки;
- коррекцию антибактериальной и инфузионной терапии при признаках воспаления и любых водно-электролитных нарушениях;
- реализацию мероприятий протокола ERAS (ранняя мобилизация, энтеральное питание, оптимизация водно-электролитного баланса).

Применение предложенного алгоритма ведения пациентов, которым планируется выполнение РЦЭ, обеспечивает:

- снижение риска инфекционно-воспалительных осложнений за счёт своевременной санации мочевых путей и рационального выбора антибактериальной терапии.
- оптимизацию периоперационного лечения, основанного на микробиологическом и лабораторном мониторинге.
- повышение безопасности хирургического вмешательства за счёт персонализированного подхода с учётом факторов риска.
- сокращение сроков госпитализации и ускоренное восстановление благодаря внедрению принципов протокола ERAS.

Таким образом, разработанный алгоритм ведения пациентов до и после радикальной цистэктомии является клинически обоснованным инструментом профилактики инфекционных осложнений (см. рис. 111). Его применение обеспечивает повышение качества хирургического лечения, стандартизацию предоперационной подготовки и раннего послеоперационного ведения, а также улучшение общих результатов лечения больных.

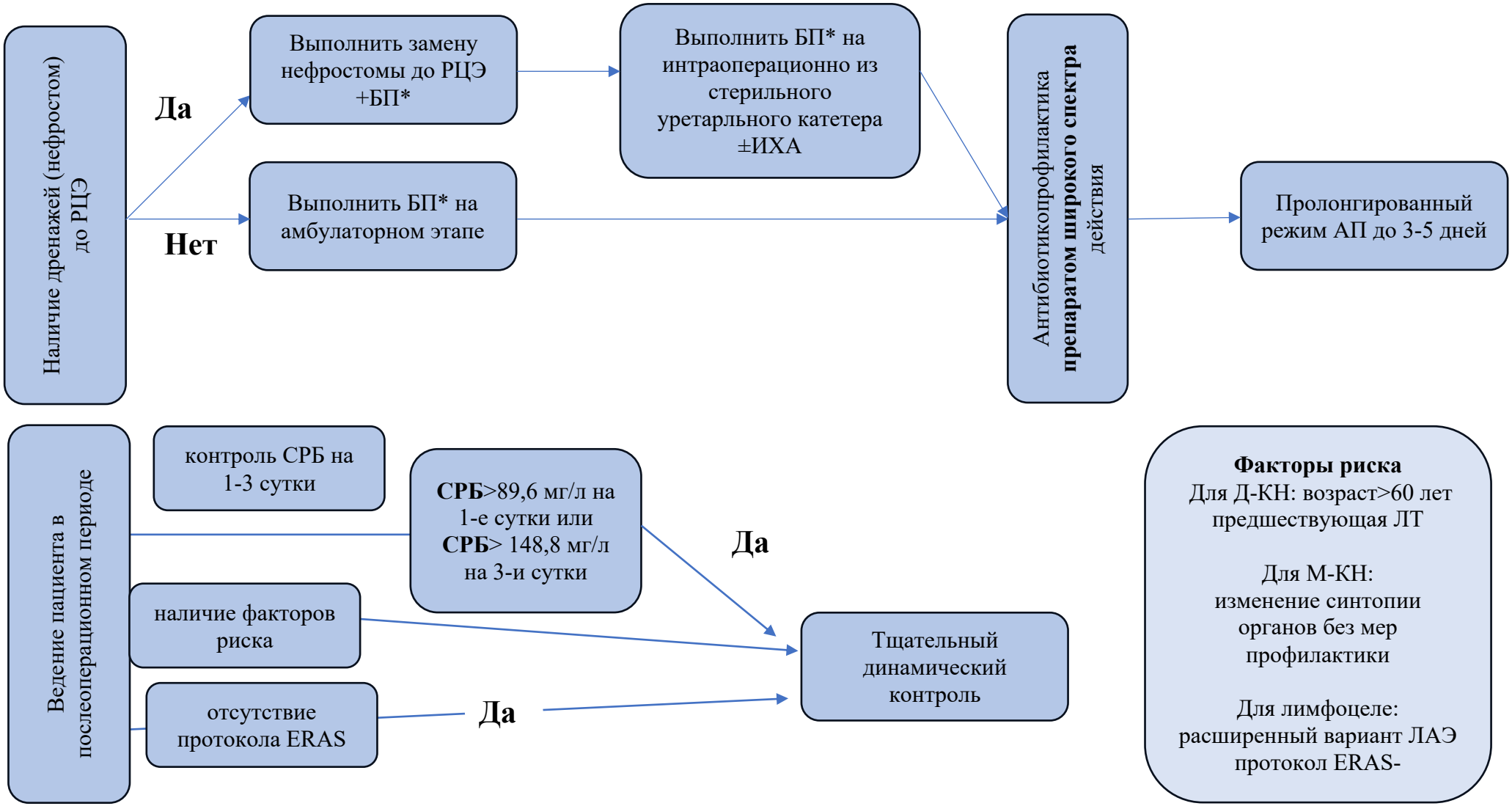


Рисунок 111 — Предлагаемый вариант алгоритма профилактики 30-дневных осложнений после РЦЭ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак мочевого пузыря представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, занимая ведущее место в структуре злокачественных новообразований мочевыделительной системы. По данным мировой онкологической статистики, в 2020 году зарегистрировано около 573 тыс. новых случаев заболевания и более 213 тыс. летальных исходов, обусловленных данной патологией [97, 224]. Высокая частота рецидивирования и прогрессирования РМП, необходимость длительного динамического наблюдения и повторных лечебных вмешательств определяют значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

При локализованном МИРМП ($cT_{2-3}N_{0-1}$) частота рецидивирования после радикальной цистэктомии составляет 20–30 %, тогда как при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N_{2-3}) может достигать 70 %, что существенно ухудшает прогноз заболевания [182, 183]. В настоящее время одним из основных подходов к лечению МИРМП остаётся проведение неоадъювантной химиотерапии с последующим выполнением радикальной цистэктомии. Вместе с тем, несмотря на развитие системной противоопухолевой терапии и внедрение современных хирургических технологий, результаты лечения пациентов с местно-распространёнными формами заболевания остаются неудовлетворительными, что обусловливает необходимость дальнейшего совершенствования лечебной тактики, повышения онкологической эффективности хирургических вмешательств и разработки персонализированных подходов к лечению данной категории больных.

В рамках данного диссертационного исследования был проведённ эпидемиологический анализ данных по раку мочевого пузыря в Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе, который выявил умеренное снижение смертности на фоне сохраняющихся высоких показателей заболеваемости, преимущественно среди мужчин старших возрастных групп. Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Санкт-Петербурге, что может быть связано с особенностями распространённости

факторов риска и возрастной структуры населения. Анализ динамики локализационной структуры опухолей продемонстрировал снижение доли новообразований неуточнённой локализации с 73,4 до 50,4 % при одновременном увеличении доли опухолей боковой стенки мочевого пузыря с 4,1 до 22,1 %, что косвенно свидетельствует о совершенствовании диагностических подходов. При оценке общей выживаемости в последовательных временных когортах (2000–2004, 2005–2009, 2010–2014 и 2015–2019 гг.) установлена её выраженная зависимость от стадии заболевания. Несмотря на определённое улучшение результатов лечения пациентов с I–II стадиями, прогноз при местно-распространённых и метастатических формах в исследуемой популляции остаётся неблагоприятным, что подтверждает необходимость дальнейшего совершенствования лечебных стратегий у данной категории больных.

Для оценки эффективности проводимого лечения при МИРМП в СЗФО было проведёно сравнение результатов применения РЦЭ с другими методами лечения, применяемых при лечении мышечно-инвазивного процесса (использованы сопоставимые данные по Северо-Западному федеральному округу) выявило различия в показателях выживаемости при II–IV стадиях заболевания, что определяет необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на отдалённые результаты радикального хирургического лечения, включая особенности отбора пациентов, распространённость опухолевого процесса и полноценность применяемых лечебных подходов. Так установлено, что медиана безрецидивной выживаемости в группе радикальной цистэктомии не была достигнута, тогда как в группе вариаций органосохраняющего лечения составила 18 месяцев (log-rank test, p = 0,029). Показатели 5-летней БРВ составили 63 и 36 % соответственно. Медиана ОВ в группе радикальной цистэктомии не была достигнута, в группе органосохраняющего лечения составила 35 месяцев (log-rank test, p = 0,041). 5-летняя ОВ после РЦЭ достигала 52 %, а для органосохраняющего лечения была 42%. Согласно действующим клиническим рекомендациями, при проведение органосохраняющего лечения РМП мы должны учитывать строгий отбор пациентов, вариант химиопрепарата для

радиосенсибилизации и использовать адекватную лучевую нагрузку [74, 75, 182, 183]. Проведенный анализ выявил существенные нарушения при проведении органосохраняющего лечения: истинная тримодальная терапия применялась только у 1 из 5 пациентов, топометрическая подготовка к лучевой терапии проводилась в 1 из 10 случаев, а оптимальная суммарная очаговая доза достигалась лишь у 1 из 4 пациентовента. Полученные нами данные, подчёркивают необходимость совершенствования стандартизации органосохраняющего лечения МИРМП.

Проведённый ретроспективный анализ результатов РЦЭ (n=455) установил увеличение частоты хирургического лечения локализованных форм МИРМП в 1,44 раза (p = 0,002) и активное внедрение лапароскопических операций на 1300% за период с 2012 по 2021 гг. Лапароскопический доступ имел одинаковую онкологическую эффективность с открытой РЦЭ (p > 0,5). Расширенный вариант тазовой ЛАЭ не улучшал показатели ОВ, ОСВ или БРВ, тогда как плотность ПЛУ влияла на риск рецидива и смерть от уротелиального рака. Установленные пороговые значения плотности поражённых лимфатических узлов > 0 % и > 5 % могут использоваться для дополнительной стратификации риска и индивидуализации послеоперационного наблюдения и адъювантного лечения. Эти результаты согласуются с результатами международных и отечественных исследований: Kassouf W. и соавт. (2008) установили снижение 5-летней опухоль-специфической выживаемости с 54,6 до 15,3 % при ПЛУ> 20 %, тогда как Жегалик А. Г. и соавт. (2014) продемонстрировали повышение риска смерти от рака мочевого пузыря при ПЛУ ≥ 10 % (ОР 1,97; p = 0,025). В нашем исследовании ROC-анализ позволил определить более низкие пороговые значения ПЛУ> 0 % и> 5 %, обладающие различной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании рецидивирования и опухоль-специфической летальности, что может быть обусловлено включением в анализ пациентов как с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, так и без него. Полученные результаты подтверждают прогностическую значимость ПЛУ и перспективность её использования для стратификации риска, индивидуализации

послеоперационного наблюдения и определения показаний к адъювантному лечению после радикальной цистэктомии. При дальйнейшем анализе вариантов осложнений была установлено, что отказ от выполнения расширенного варианта ЛАЭ снижал риск развития клинически значимого лимфоцеле.

При оценке прогностического значения молекулярных подтипов уротелиального рака мочевого пузыря, определённых с использованием иммуногистохимических панелей различного состава, установлено преобладание геномно-нестабильного (GU) и UroB-подтипов при расширенной панели. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте рецидивирования и летальных исходов между выделенными подтипами при однофакторном анализе, многофакторная регрессионная модель Кокса продемонстрировала прогностическую значимость GU-подтипа в отношении общей выживаемости. При этом ведущими факторами прогноза оставались клиническая и патоморфологическая стадии заболевания, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения молекулярной стратификации в качестве дополнительного инструмента персонализации лечения.

В рамках молекулярно-генетического исследования, выполненного при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00487, проведён анализ статуса аберраций генов *FGFR2/3* у 24 пациентов, получавших комбинированное лечение в объёме радикальной цистэктомии в сочетании с неоадъювантной и/или адъювантной терапией. Проведение собственного исследования по оценке влияния аберраций в генах *FGFR2/3* на онкологические результаты лечения локализованного МИРМП обусловлено появлением терапевтического препарата эрдафитиниб при прогрессировании УР [106, 159]. В работе Loriot Y. и соавт. (2023) показано, у пациентов с данным вариантом аберраций низкий уровень ответа на ИКТ, что обусловлено низкой инфильтрацией иммунных клеток или слабой экспрессией иммунных маркеров [159]. Противоречивые данные были получены в исследовании NORSE 2**,** где комбинация пан-ингибитора рецепторов FGFR (эрдафитиниб) с ингибитором PD-1 (цетрелимаб) у пациентов с метастатическим УР, не подходящих для химиотерапии, продемонстрировала

более высокую частоту объективного ответа (54,5 % против 44,2 %) по сравнению с монотерапией эрдафитинибом при медиане наблюдения 14,2 месяцев [184].

В нашей работе при оценке прогностического значения аберраций генов *FGFR2/3* значимых различий в показателях БРВ выявлено не было (log-rank test, p = 0,320), несмотря на сокращение медианы БРВ с 25,5 до 10,1 месяца при выявлении генетических изменений; показатели 5-летней БРВ выживаемости составили 41,5 и 41,7 % соответственно. Регрессионный анализ Кокса также не подтвердил статистически значимого влияния мутационного статуса на риск смерти (ОР 0,51; p = 0,331), что в совокупности с низкой прогностической способностью модели (C = 0,578; R^2 = 0,035) свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного молекулярного маркера на расширенных клинических выборках.

Полученные результаты частично согласуются с международными исследованиями, демонстрирующими неоднозначную прогностическую роль аберраций *FGFR3* при МИРМП. Так, в ряде исследований мутации в гене *FGFR3* ассоциировались с более высокой частотой патоморфологического ответа на неоадъювантную химиотерапию (p = 0,01), в тоже время такие опухоли характеризуются низкой инфильтрацией Т-лимфоцитов и соответственно низким ответом на ИКТ [182, 214, 218]. В нашем исследовании наиболее значимым фактором, ассоциированным с БРВ, оказалась адъювантная иммунотерапия ИКТ**,** проведённая у 50,0 % пациентов, что позволило снизить риск рецидива на 86,0 % вне зависимости от других характеристик, включая статус аберраций *FGFR*. Медиана общей выживаемости в группе без адъювантной терапии составила 40,6 месяцев, тогда как у пациентов, получавших ИКТ, не была достигнута. Таким образом, АТ ИКТ стала наиболее значимым фактором, влияющим на отдалённые результаты, что согласуется с данными исследования Bajorin D.F. и соавт. (2021)**,** подтвердившего эффективность адъювантного применения ниволумаба [90].

Проведённый ретроспективный анализ ранних послеоперационных осложнений у 455 пациентов после РЦЭ продемонстрировал их развитие в 44,6 % случаев, что сопоставимо с результатами отечественного исследования

Кириченко О. А. (46,3 %) и согласуется с международными данными о высокой частоте осложнений после данного вмешательства [31, 176]. Так, в рандомизированном исследовании RAZOR частота осложнений в течение 90 дней составила 65,3 % после робот-ассистированной и 68,0 % после открытой радикальной цистэктомии (p = 0,59), тогда как в исследовании iROC соответствующие показатели достигали 63,4 и 67,9 %; более высокие значения по сравнению с нашей когортой могут частично объясняться увеличенной продолжительностью послеоперационного наблюдения [176]. В нашем исследовании также не выявлено статистически значимого влияния хирургического доступа на общую частоту осложнений (p = 0,529) и распределение их по степени тяжести согласно классификации Clavien–Dindo (p = 0,193), при этом летальность составила 2,2 % после лапароскопической и 2,1 % после лапаротомной радикальной цистэктомии, что сопоставимо с результатами международных рандомизированных исследований.

В ретроспективном анализе была установлена связь ранних осложнений от варианта деривации мочи (p = 0,001): при ортотопической деривации осложнения развивались у 66,7 % пациентов, при гетеротопической у 44,1 %, а при выполнении нефро-/кутанеостомии у 21,4 %. Данные результаты согласуются с международным исследованием RAZOR (n= 555), в котором частота осложнений после ортотопической уродеривации была выше (24 против 11 %; p <0,001). Особого внимания заслуживает факт влияния сепсиса на риска летального исхода в период госпитализации (ОР 7,26; 95 % ДИ 1,14–46,38; p = 0,036). Полученные данные подчёркивают потребность в адекватной профилактике инфекционных осложнений у пациентов, которые подвергаются РЦЭ.

Пациенты с онкологическими заболеваниями характеризуются более высокой восприимчивостью к инфекционным болезням по сравнению с общей популяцией, а также повышенным риском развития осложнений COVID-19 (в 3,5 раза чаще: 39% против 8%; p<0,001). Пациенты, которым выполняется РЦЭ, преимущественно относятся к возрастной группе старше 65 лет, что дополнительно определяет их как группу риска по развитию новой

коронавирусной инфекции [169]. Первоначальное влияние пандемии COVID-19 не привело к значимому увеличению частоты осложнений или смертности у пациентов, перенёсших радикальную цистэктомию в нашей клинике, хотя была отмечена явная тенденция к росту количества и выраженности осложнений. Проведение ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в предоперационном периоде оказалось критически важным для предотвращения внутрибольничной передачи инфекции. Правильный отбор хирургических пациентов в течение первой волны пандемии был ключевым фактором для оптимизации их послеоперационного течения, а также обязательно применения всего коплеса мер по раннему послеоперационному восстановлению пациентов.

Полученные результаты в рамках данного диссертационного исследования позволили пересмотреть порядок организации работы в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период пандемии COVID-10 и включали следующие меры:

- разделение персонала профильного отделения на три непересекающихся звена, которые работают только на отделении, в операционной или амбулаторном. Все взаимодействие между командами было посредством аудио- и/или видеосвязи.
- пактивное применение протоколаа ERAS на всех этапах РЦЭ;
- ограничения коечной нагрузки (не более двух пациентов в палатах площадью до 30 м²) или изоляция пациентов в одноместные палаты, что позволило снизить риск перекрёстного контакта с медицинским персоналом и другими больными.

Дополнительным направлением совершенствования послеоперационного ведения пациентов онкологического профиля после РЦЭ явилось изучение применения терапии NPWT при глубоких инфекциях области хирургического вмешательства и лечении осложнённых послеоперационных ран. В проведённом ретроспективном когортном исследовании статистически значимых различий в летальности между группами стандартного лечения и при помощи новой

методики NPWT не выявлено (p = 0,137), при этом повышение уровня С-реактивного белка коррелировало с риском летального исхода (r = 0,318; p = 0,011), что подчёркивает необходимость учёта исходной тяжести инфекционно-воспалительного процесса при оценке эффективности лечения. В серии из 26 наблюдений применения NPWT не зарегистрировано случаев формирования кишечных фистул или синдрома «замороженного живота», что свидетельствует о возможности безопасного применения метода при соблюдении технических условий и позволяет рассматривать его в качестве перспективного компонента комплексного лечения осложнённых послеоперационных ран у онкологических пациентов.

Дополнительно в рамках работы были рассмотрены способы профилактики типичного внутреннего ущемления тонкой кишки при гетеротопической уродеривации, особенности применения пролонгированного режима антибиотикопрофилактики в течении 120 часов, а также техника интракорпорального формирования уретероилеоанастомозов.

Механическая кишечная непроходимость остаётся одним из значимых осложнений радикальной цистэктомии с деривацией мочи, частота которого, по данным международной литературы, составляет 0,7–11 % [34, 38]. Особенности реконструктивного этапа вмешательства, сопровождающегося формированием потенциальных пространств и «брыжеечных окон», создают предпосылки для нарушения анатомического расположения кишечных петель и развития странгуляционной непроходимости. Согласно метаанализу Situmorang G. (2022), частота кишечной непроходимости после ортотопической деривации была на 34 % выше по сравнению с гетеротопической, однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,100) [200]. В международной практике предложены дополнительные хирургические приёмы профилактики данного осложнения, в частности техника фиксации брыжейки тонкой кишки к париетальной брюшине правого бокового канала, применение которой в исследовании южнокорейских авторов сопровождалось статистически значимым снижением риска кишечной непроходимости (p = 0,034). Полученные данные

подтверждают перспективность хирургических технологий, направленных на восстановление анатомических взаимоотношений органов брюшной полости и устранение потенциальных пространств после реконструктивного этапа радикальной цистэктомии.

В проведённом диссертационном исследовании за период 2012–2017 гг. установлено увеличение частоты странгуляционной кишечной непроходимости с 5,8 до 9,7 %, связанное с нарушением синтопии органов брюшной полости в области правого бокового канала и купола слепой кишки после гетеротопической деривации мочи, что послужило основанием для разработки и внедрения способа мобилизации илеоцекального угла. По результатам анализа 148 случаев применения методики мобилизации илеоцекального угла установлено снижение вероятности развития механической кишечной непроходимости почти в 6 раз (ОШ = 0,181; 95 % ДИ 0,033–1,002; p = 0,050), тогда как протокол ERAS, вариант деривации мочи и хирургический доступ не продемонстрировали статистически значимого влияния на частоту данного осложнения (p > 0,05).

В рамках рандомизированного исследования MACS (NCT05392634), включившего 92 пациента, установлено, что применение пролонгированного режима АП снижало риска любых нежелательных событий на 45 % (ОР 0,55; p = 0,005), а частота клинически значимых осложнений с 47,8 до 17,4 % (p = 0,002), риск ИВМП на 90 % (ОР 0,10; p = 0,012). Полученные результаты свидетельствует о преимуществах пролонгированного режима АП при РЦЭ, который можно интегрировать в практику.

Дополнительным направлением профилактики осложнений стала разработка интраоперационной оценки перфузии дистального отдела мочеточника. В наблюдательном исследовании с марта 2022 года по декабрь 2024 года выполнено 12 РЦЭ с флуоресцентной визуализацией мочеточников индоцианином зелёным (ЛС-РЦЭ n = 4 и РА-РЦЭ n = 8), включая три случая дополнительного антеградного введения ICG через нефростому. Применение разработанных способов (патенты RU 2809070 C1 и RU 2820490 C1) позволило определить границы резекции мочеточника с учётом его перфузии. Средняя длина

резецированного сегмента мочеточника была 2,6 ± 1,6 см. Нежелательных реакций на введение красителя не зарегистрировано. Полученные нами результаты свидетельствуют о технической выполнимости ICG-визуализации и перспективности ICG-флуоресценции, как дополнительного инструмента профилактики ишемических осложнений УИА.

В рамках проведённого диссертационного исследования были оценены тренды комплексного лечения МИРМП и онкологическую эффективность малоинвазивной РЦЭ с учетом использования иммуно-гистохимического определения МП или FGFR 2/3 статуса. Разработанные и внедрённые хирургические методики, направленные на профилактику гастроинтестинальных, инфекционных и связанных с формированием УИА осложнений способствуют безопасному ведению пациентов после радикальной цистэктомии.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологический анализ состояния онкологической помощи при раке мочевого пузыря в СЗФО за период 2000–2023 гг. показал умеренное снижение смертности при сохранении высоких показателей заболеваемости среди мужчин; отмечено улучшение качества диагностики – доля неопределённых локализаций снизилась с **73,4% до 50,4%**, а удельный вес опухолей боковой стенки увеличился с **4,1% до 22,1%**. При оценке показателей 5-летней общей выживаемости сохраняется высокий риск смертности среди больных II–III стадий при применении нестандартных вариантов органосохраняющего лечения, которые уступают радикальной цистэктомии.
2. Ретроспективный анализ результатов внедрения лапароскопической радикальной цистэктомии за период 2012–2021 гг. выявил значительный рост доли данного типа вмешательств — абсолютный прирост составил **1300 %**, при этом 10-летние результаты общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости оказались сопоставимы с открытым доступом. Малоинвазивные операции характеризовались меньшей длительностью госпитализации (**15 против 25 койко-дней; p <0,001**) и сопоставимой частотой осложнений **(44,1% против 48,9%; p=0,529).** Определена прогностическая значимость плотности лимфатических узлов: ПЛУ **>5 %** позволяет точнее выделять пациентов, нуждающихся в адъювантном лечении (AUC 0,556; 95% ДИ: 0,482–0,629; **p=0,032**).
3. Апробация расширенной иммуногистохимической панели из 13 антител показала, что наиболее распространёнными подтипами рака мочевого пузыря в исследуемой серии являются геномно-нестабильный (GU) и люминальный B (UroB) подтипы. GU-подтип в многофакторной модели оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости (ОР 27,46; 95 % ДИ: 1,54–490,51; **p = 0,024)**, что подтверждает его клиническую значимость и перспективность дальнейшей молекулярной валидации.
4. Наличие мутационного статуса аберраций в гене *FGFR 2/3* на этапе радикального хирургического лечения не влияло значимо на безрецидивную

(ОР 0,51; p = 0,331) и общую выживаемость (ОР 0,87; p = 0,907). Наибольшее влияние на онкологические исходы после радикальной цистэктомии оказывало назначение адъювантной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек.

5. Применение метода локального отрицательного давления при глубокой ИОХВ у пациентов с тяжёлым общим состоянием (APACHE-II >20) не сопровождалось развитием синдрома «открытого живота». При стандартном ведении глубой ИОХВ после РЦЭ частота развития кишечных фистул, латерализации краев раны и послеоперационных вентральных грыж была зарегистрирована у **20,69 % пациентов (p=0,033**).
6. Предложена и внедрена методика профилактики типичного внутреннего ущемления тонкой кишки при гетеротопической уродеривации, которая снижала риск развития механической кишечной непроходимости в таких случаях на 81,9% (ОР 0,181; p = 0,050).
7. Пролонгированный 120-часов режим антибиотикопрофилактики при РЦЭ снижает риск развития инфекционных осложнений на 45%, инфекций мочевыводящих путей на 90 % по сравнению со стандартным вариантом.
8. Внедрение усовершенствованной интракорпоральной техники формирования уретероилеоанастомозов с интраоперационной ICG-визуализацией перфузии мочеточников в рамках наблюдательного исследования продемонстрировало полное отсутствие стриктур уретероилеоанастомозов в течение 12 месяцев наблюдения.
9. На основании комплексного анализа разработан клинический алгоритм профилактики 30-дневных осложнений после РЦЭ, включающий обязательный предоперационный посев мочи с учётом высокой частоты бессимптомной бактериурии, смену ранее установленных нефростом и дренажей, пролонгированную антибиотикопрофилактику в течение 5 суток и обязательный послеоперационный лабораторный мониторинг С-реактивного белка на 1-е и 3-и сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе тактики лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря рекомендуется учитывать стадию заболевания, предшествующее специальное лечение и факторы прогноза рецидива. У пациентов после радикальной цистэктомии целесообразно проводить стратификацию риска прогрессирования с обязательной оценкой состояния регионарных лимфатических узлов и определением плотности их метастатического поражения. Значение показателя плотности поражения лимфатических узлов более 5 % следует рассматривать как дополнительное основание для обсуждения вопроса о назначении адъювантного лечения.
2. В научно-исследовательской практике рекомендуется дальнейшее изучение молекулярно-биологических подтипов рака мочевого пузыря с использованием расширенных иммуногистохимических панелей. Выявление геномно-нестабильного подтипа опухоли может быть использовано для уточнения прогноза заболевания и формирования групп пациентов, требующих более тщательного наблюдения и персонализированного подхода к лечению.
3. При планировании адъювантной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря наличие аберраций гена *FGFR* не следует использовать в качестве критерия отказа от адъювантной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек.
4. Для повышения безопасности радикальной цистэктомии и снижения частоты 30-дневных хирургических осложнений рекомендуется внедрение усовершенствованных методик выполнения этапа кишечной деривации мочи. При выполнении гетеротопической уродеривации целесообразно использовать технику широкой мобилизации илеоцекального угла, направленную на профилактику механической кишечной непроходимости. При малоинвазивной радикальной цистэктомии формирование уретероилеоанастомозов рекомендуется выполнять с использованием интраоперационной оценки перфузии мочеточников посредством ICG-

визуализации для снижения риска ишемических осложнений и стриктур анастомозов.

5. С целью профилактики ранних инфекционных осложнений после радикальной цистэктомии рекомендуется применение комплексного периоперационного алгоритма ведения пациентов, включающего обязательное микробиологическое исследование мочи на дооперационном этапе, своевременную замену установленных нефростомических дренажей и мочевых катетеров, проведение пролонгированной антибиотикопрофилактики в течение 5 суток после оперативного вмешательства, а также динамический лабораторный мониторинг маркеров воспалительного ответа, включая определение уровня С-реактивного белка. Использование данного алгоритма способствует снижению частоты инфекционных и гастроинтестинальных осложнений после радикальной цистэктомии.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с совершенствованием персонализированного подхода к лечению больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря на основе интеграции клинических, морфологических, молекулярно-генетических и хирургических факторов прогноза. В результате проведенного в диссертационном исследовании анализа на статус аберраций *FGFR2/3* было установлено, что только проведение адъювантной терапии снижало риск рецидива РМП, как в универиантном (p = 0,014), так и в многофакторном анализе (p = 0,010). Среди 24 пациентов 92,3% получили именно адъювантную иммунотерапию ИКТ, что подтверждает данные исследований CheckMate 274 и AMBASADOR о значении ИКТ для снижения риска рецидива РМП [182, 183]. С другой стороны, проведенный поданализ в отношении ответа на разные режимы цисплатина в неоадъювантной химиотерапии продемонстрировал неудовлетворительную частоту достижения полного патоморфологического ответа УР (10%). Поэтому вопрос оптимизации существующих схем терапии и подбор целевой группы пациентов, которые необходимо интенсифицировать лекарственную терапию до- и после РЦЭ остается актуальным.

Одним из направлений, которое может решить данный вопрос стратификации пациентов может стать определение циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови и/или моче после неоадъювантной терапии и РЦЭ. Данный тест позволяет выявить молекулярные признаки УР после радикальной цистэктомии до появления рентгенологических изменений в тканях. В связи с этим представляется актуальной оценка клинической значимости цо-ДНК в российской популяции больных МИРМП, а также разработка интегрированных прогностических моделей, объединяющих клинико-морфологические характеристики опухоли, молекулярные подтипы и уровень цоДНК. Полученные данные составят основу для внедрения персонализированных алгоритмов послеоперационного ведения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA	American Sosiety of Anesthesiology, Американское сообщество анестезиологов
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, шкала оценки тяжести состояния пациентов при развитии инфекционных осложнений
cCR	clinical complete response, полный клинический ответ
FSA	frozen section analysis, срочное гистологическое исследование
EAU	European Association of Urology, Европейская Ассоциация Урологов
ERAS	Enhanced recover after surgery, ускоренная реабилитация пациента после операции
ICG	indocyanine green, индоцианин зелёный
NGS	Next Generation Sequencing, секвенирование нового поколения
NPWT	Negative Pressure Wound Treatment, раневое отрицательное давление
TCGA	The cancer genom Atlas, Атласа ракового генома
pCR	pathological complete response, полный патоморфологический ответ
PD-L1	лиганда запрограммированной клеточной смерти 1
АТ	адъювантная терапия
АП	антибиотикопрофилактика
БД	база данных
БП	бактериальный посев
БРВ	безрецидивная выживаемость
БСВ	безсобытийная выживаемость
ВМВП	верхние мочевыводящие пути
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИКТ	ингибиторы контрольных точек
ИГХ	иммуногистохимический анализ

ИМВП	инфекции мочевыводящих путей
ИЦУ	илеоцекальный угол
ЛВИ	лимфоваскулярная инвазия
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛАЭ	лимфаденэктомия
ЛС-РЦЭ	лапароскопическая радикальная цистэктомия
ЛТ	лучевая терапия
ЛУ	лимфатический узел
МИРМП	мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
МКН	механическая кишечная непроходимость
МНИРМП	иышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря
МП	молекулярный подтип
НТ	неоадъювантная терапия
ОВ	общая выживаемость
ОСВ	опухоль-специфическая выживаемость
ОШ	отношение шансов
ПИ	послеоперационный илеус
ПЛУ	плотность лимфатических узлов
ПРР	популяционный раковый регистр
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПХК	положительный хирургический край
РА-РЦЭ	робот-ассистированная радикальная цистэктомия
РМП	рак мочевого пузыря
СВ	скорректированная выживаемость
СП	стандартизированный показатель

СРБ	С-реативный белок
СКФ	скорость клубочковой реакции
ТУРМП	трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря
УИА	уретероилеоанастомоз
УР	уротелиальный рак
цоДНК	циркулирующая опухолевая ДНК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М. М. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации; 2- е издание, переработанное и дополненное / М. М. Абакумов, С. Ф. Багненко, В. Б. Белобородов и соавт. // М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 168 с.– ISBN 978-5-89481-927-3.

2. Анускина, А. А. Анализ клинически значимых изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке/ Анускина, А. А., Митюшкина, Н. В., Тюрин, В. И., [и др.] // Вопросы Онкологии. – 2024. – Т. 70. № 1. – С. 69-75. – doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75.

3. Асланов, Б. И. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации / Б. И. Асланов, Л. П. Зуева, Е. Н. Колосовска [и др.] // Москва, 2014. – 42с.

4. Атдуев, В.А. Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря/ В.А. Атдуев, Д.С. Ледяев, Ю.О. Любарская, [и др.] // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, №3. – с. 113-123. – doi: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123.

5. Атдуев, В. А. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии / В.А. Атдуев, В.Э. Гасраталиев, Д.С. Ледяев [и др.] // Онкология, Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 5. – С. 348-357. – doi:10.17116/onkolog20198051348.

6. Беркут, М. В. Особенности профилактики инфекционных осложнений при радикальной цистэктомии: систематический обзор и метаанализ данных / М.В. Беркут, А.М. Беляев, Н.Ф. Кротов, [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, №5. – С. 112-125. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-112-125.

7. Брико, Н. И. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации / Н. И. Брико, С. А. Божкова, Е. Б. Брусина [и др.] // Н. Новгород: «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.

8. Васильев, О. Н. Ранние и поздние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря / О.Н. Васильев, В.А. Перепечай, А.В. Рыжкин // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 24-50. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50.

9. Васильев, О. Н. Паллиативная цистэктомия. Есть ли место в хирургии рака мочевого пузыря? / О.Н. Васильев, В.А. Перепечай, М.И. Коган, [и др.] // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 18-29. – doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-18-29.

10. Васильченко, М. И. Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи/ М.И. Васильченко, С.Н. Переходов, Н.Ф. Сергиенко,

[и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 74-84. – doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-74-84.
11. Волкова, М. И. Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, [и др.] // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 131-141. – doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-131-141.
12. Гельфанд, Б. Р. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации, 2- е издание, переработанное и дополненное / Б. Р. Гельфанд, А. И. Кириенко, Н. Н. Хачатрян // М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 168с. с.– ISBN 978-5-89481-927-3.
13. Гладков, О. А. Рак мочевого пузыря / О.А. Гладков, П.В. Булычкин, М.И. Волкова, [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3S2-1. – С. 620-639. – doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-620-639.
14. Громов, М. И. Лейкоцитарный индекс интоксикации по В. К. Островскому как критерий оценки бактериальной инфекции / М.И. Громов, А.В. Рысев, Ю.Ф. Журавлев, [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2023. – Т. 182, № 2. – С. 53-58. – doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-2-53-58.
15. Гулиев, Б. Г. Сравнительный анализ робот-ассистированной и открытой радикальной цистэктомии с ортотопической деривацией мочи / Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Р.Р. Болотоков // Урология. – 2022. – № 4. – С. 15-22. – doi: 10.18565/urology.2022.4.15-22.
16. Даренков, С. П. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы) / С.П. Даренков, Г.Г. Кривобородов, С.В. Котов, [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4. – С. 49-53.
17. Дубровин, В. Н. Первый опыт применения лапароскопической цистэктомии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря/ В.Н. Дубровин, А.В. Табаков, Г.А. Мельник, [и др.] // Онкоурология. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 29-33.
18. Жегалик, А. Г. Факторы прогноза у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / А.Г. Жегалик, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 29-34.
19. Зеленин, Д.А. Целесообразность формирования антирефлюксного уретероэнтероанастомоза при ортотопической тонкокишечной пластике мочевого пузыря / Д. А. Зеленин, М. И. Васильченко, С. Н. Переходов, [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 296-298.
20. Исаева, С. Н. Неоадъювантная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря / С.Н. Исаева, С.П. Селиванов, Е.В. Удут, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 101-104 . – doi: 10.20538/1682-0363-2012-2-101-104.

21. Казарян, А. М. Российская редакция классификации осложнений в хирургии/ А.М. Казарян, А.Л. Акопов, Б. Росок, [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2018. – Т. 173, № 2. – С. 86-91. –doi: 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91.
22. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова . – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
23. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. – 252 с.
24. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. – 252 с.
25. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. – 239 с.
26. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2024. – 262 с.
27. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2024. – 262 с.
28. Карякин, О. Б. Неоадъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против / О.Б. Карякин, А.М. Попов // Онкоурология. – 2006. – Т. 2, №2. – С. 31-34.
29. Карякин, О. Б. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря/ Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н., [и др.] // Онкоурология. – 2022. – Т. 18. № 3. – С. 92-98. – doi: 10.17650/1726-9776-2022- 18-3-92-98.
30. Кельн, А. А. Частота встречаемости аберрации гена FGFR при раке мочевого пузыря/ А.А. Кельн, П.Б. Зотов, А.В. Купчин, [и др.] // Университетская Медицина Урала. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 21-22.
31. Кириченко, О. А. Ранние осложнения радикальной цистэктомии, связанные с методами деривации мочи / О.А. Кириченко // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 1S. – С. 48-49.
32. Коган, М. И. Послеоперационные осложнения: роль в выживаемости больных после радикальной цистэктомии и их влияние на послеоперационную летальность

/ М.И. Коган, О.Н. Васильев, В.А. Перепечай // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 58-64. – doi: 10.21886/2219-8075-2014-4-58-64.
33. Коган, М. И. Ретроспективный анализ результатов радикальной цистэктомии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря / М.И. Коган, О.Н. Васильев // Онкоурология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 43-48.
34. Коган, М. И. Рак мочевого пузыря, 2-е издание, дополненное и переработанное / М. И. Коган, 2023. – 288 с.– ISBN 975-5-6043217-1-3.
35. Комяков, Б. К. 25-Летний опыт радикальной цистэктомии У больных раком мочевого пузыря/ Б. К. Комяков, Т. Х. Ал-Аттар, О. А. Кириченко [и др.] // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре : Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 2023. – С. 156-160.
36. Комяков, Б. К. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий / Б. К. Комяков, С. И. Горелов, А. И. Новиков [и др.] // Урология, 2003. – № 4. – С. 15-18.
37. Комяков, Б. К. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев, А. В. Сергеев [и др.] // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 29-35. – doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35.
38. Комяков, Б. К. Осложнения радикальной цистэктомии. Наш опыт у 241 пациентов/ Б. К. Комяков, А. В. Сергеев, В. А. Фадеев [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 135-136.
39. Котов, С. В. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, Ш. М. Саргсян // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 108-117. – doi:10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.
40. Котов, С. В. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России) / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, Д. П. Котова [и др.] // Урология. – 2019. – № 6. – С. 60-66. – doi: 10.18565/urology.2019.6.60-66.
41. Котов, С. В. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, Р. И. Гуспанов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 78-83. – doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83.
42. Котов, С. В. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, А. К. Журавлева, Ш. М. Саргсян //

Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 38-44. – doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44.

43. Красный, С. А. Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах / С. А. Красный, О. Г. Суконко, А. И. Ролевич // Онкоурология. – 2007. – № 3. – С. 35-41. – doi: 10.17650/1726-9776-2007-3-3-35-41.

44. Красный, С. А. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии / С.А. Красный, И.Ф. Шишло // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 95-101. –doi:10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101.

45. Лелявин, К. Б. Радикальная цистэктомия в лечении больных раком мочевого пузыря (Т1-Т4). Непосредственные и отдаленные результаты / К.Б. Лелявин//Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 243-249.

46. Лоран, О. Б. Осложнения радикальной цистэктомии с ортотопической пластикой мочевого пузыря / О. Б. Лоран, Е. И. Велиев, И. В. Серегин [и др.] // Анналы хирургии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 97-103. – doi: 10.18821/1560-9502-2017-22-2-97-103.

47. Магер, В. О. Ранние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии / В. О. Магер, С. Е. Завацкий, К. А. Ильин [и др.] // Онкоурология. – 2011. – № 3. – С. 85-90.

48. Матвеев, Б. П. Рак мочевого пузыря / Б. П. Матвеев, К. М. Фигурин, О. Б. Карякин – М.: Вердана, 2001. – 254 с.– ISBN 5-901439-06-6.

49. Мещеряков, И.А. Молекулярные подтипы уротелиальных карцином мочевого пузыря у пациентов молодого возраста / И. А. Мещеряков, К. А. Крюков, Н. П. Митин [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2021. – № 3. – С. 82-104. – doi:10.31549/2542-1174-2021-3-82-104.

50. Мещеряков, И. А. Молекулярная классификация уротелиальных карцином мочевого пузыря в патологоанатомической практике: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / И. А. Мещеряков, К. А. Крюков, К. В. Шелехова [и др.] // СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 62 с.– ISBN 978-5-6045022-7-3.

51. Михайленко, Д. С. Мутации FGFR3, TERT, TP53 и экспрессия гена FGFR3 как прогностические критерии при раке мочевого пузыря / Д. С. Михайленко, С. А. Сергиенко, Е. Б. Кузнецова [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 89-100. – doi:10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100.

52. Монаков, Д. М. Анализ опыта робот-ассистированных цистэктомий с различными видами деривации мочи / Д. М. Монаков, Л. Т. Савин, А. Г. Кочетов [и др.] // Урологические ведомости. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 129-138. – doi:10.17816/uroved632838.

53. Мусаев, Т. Н. Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза / Т. Н. Мусаев // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 78-89. – doi:10.17650/1726-9776-2020-16-1-78-89.

54. Невежина, А. В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам / А. В. Невежина // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 95-105. – doi:10.29413/ABS.2020-5.6.11.

55. Носов, А. К. Лапароскопическая и открытая радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря / А. К. Носов, С. А. Рева, И. Б. Джалилов, С. Б. Петров // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 352-361.

56. Носов, А. К. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированой операции / А. К. Носов, С. А. Рева, И. Б. Джалилов, С. Б. Петров // Онкоурология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 71-78. – doi:10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78.

57. Носов, А. К. Эндовидеохирургия в онкоурологии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А. К. Носов, С. А. Рева, М. В. Рогачев, С. Б. Петров // СПб.: НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2017. – 80 с.

58. Нургалиев, Н. С. Неоадъювантная полихимиотерапия с радикальной цистэктомией в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Н. С. Нургалиев, Ж. А. Арзыкулов, Е. И. Ишкинин // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 45-49. – doi:10.21294/1814-4861-2016-15-4-45-49.

59. Олюшина, Е. М. Исследование мутационного статуса гена FGFR3 в уротелиальной карциноме мочевого пузыря / Е. М. Олюшина, Л. Э. Завалишина, Е. Ю. Алексеенок [и др.] // Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 2. – С. 5-12. – doi:10.17116/patol2023850215.

60. Осетник, В. К. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении / В. К. Осетник, Э. М. Мамижев, И. Б. Джалилов [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 106-113. – doi:10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113.

61. Павлов, В. Н. Выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 5-12. – doi: 10.24060/2076-3093-2024-14-1-5-12.

62. Павлов, В.Н. Интраоперационная ICG-флуоресценция как способ профилактики послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-

ассистированной радикальной цистэктомии / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев, А. С. Денейко // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 97-104. – doi: 10.24060/2076-3093-2023-13-2-97-104.
63. Перепечай, В. А. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии / В. А. Перепечай, О. Н. Васильев, И. М. Спицын, М. И. Коган // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 1. – С. 28-35.
64. Переходов, С. Н. Результаты выживаемости пациентов, перенесших открытую радикальную цистэктомию, в сравнении с лапароскопической радикальной цистэктомией / С. Н. Переходов, М. И. Васильченко, Д. А. Зеленин [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 1(29). – С. 80-81.
65. Перлин, Д. В. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты / Д. В. Перлин, И. В. Александров, В. П. Зипунников, А. О. Шманев // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 136-143. – doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143.
66. Петров, С. Б. Значение и объем тазовой лимфаденэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря / С. Б. Петров, В. Д. Король, С. А. Рева, М. В. Кириченко // Онкоурология. – 2008. – № 4. – С. 65-70. – doi: 10.17650/1726-9776-2008-4-4-65-70.
67. Петров, С. Б. Радикальная цистэктомия как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (показания, особенности техники, профилактика осложнений)/ С.Б.Петров, Н.С.Левковский, В.Д.Король, А.Г.Паршин// Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 225-30.
68. Пономаренко, Д. М. Неоадъювантная химиотерапия при инвазивном раке мочевого пузыря / Д.М. Пономаренко, В.В. Дворниченко, А.В. Шевчук // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 27, № 3. – С. 25-28.
69. Попандопуло, К. И. Влияние разных способов декомпрессии брюшной полости на динамику внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде у больных с вторичным распространенным перитонитом: наблюдательное исследование / К. И. Попандопуло, К. А. Исаханян, С. Б. Базлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 44-55. – doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55.
70. Попов, С. В. Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России 2012-2021 гг / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, В. В. Хижа [и др.] // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 133-145. – doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145.
71. Попов, С. В. Сравнительный анализ результатов экстраи интракорпорального формирования мочевого резервуара при эндовидеохирургической радикальной

цистэктомии / С. В. Попов, О. Н. Скрябин, И. Н. Орлов [и др.] // Урология. – 2019. – № 1. – С. 68-72. – doi:10.18565/urology.2019.16.68-72.
72. Рева, С. А. Иммунотерапия в лечении урологических опухолей / С. А. Рева, В. Д. Яковлев, А. В. Арнаутов [и др.] // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 3. – С. 33-50. – doi:10.31917/2503223.
73. Рич, Д. П. Онкоурология/ Д. П. Рич, Э. В. Д'Амико, перевод с англ. под ред. член-корр. РАМН проф. О.Б. Лорана// М.: БИНОМ, 2011. – 896 с.
74. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке мочевого пузыря: приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 марта 2021 г. N 188н: зарегистрировано в Минюсте РФ 12 апреля 2021 г. № 69196. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
75. Румянцев, А. А. Рак мочевого пузыря/ Румянцев А. А., Булычкин П. В., Волкова М. И. [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2-2. – С. 221-241. – doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09.
76. Сазонова, Е. О. Особенности анатомических взаимоотношений мочеточников в малом тазу у женщин / Е. О. Сазонова, Е. И. Аврамова // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 55-60. – doi: 10.17116/endoskop201824155-60.
77. Семенякин, И. В. Осложнения после цистэктомии и их лечение / И. В. Семенякин, М. И. Васильченко, Д. А. Зеленин, Е. А. Яшин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4-1(86). – С. 84-86.
78. Трякин, А. А. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А. А. Трякин, Н. С. Бесова, Н. М. Волков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 23-35. – doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01.
79. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова // М.:МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. – 260 с.
80. Эйдельштейн, М. В. Антибиотикорезистентность клинических изолятов Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования / М. В. Эйдельштейн, Э. Р. Шайдуллина, Н. В. Иванчик [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 67-78. – doi: 10.36488/cmac.2024.1.67-78.
81. Abol-Enein, H. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study-a single center experience / H. Abol-Enein, M. El-Baz, M. A. Abd El-Hameed, M. Abdel-Latif [et al.]// The Journal of

Urology, 2004. – Vol. 172, №5. – P. 1818-1821. – doi:10.1097/01.ju.0000140457.83695.a7.
82. Adamczyk, P. A Comprehensive Approach to Clinical Staging of Bladder Cancer/ P. Adamczyk, P. Pobłocki, M. Kadlubowski [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. № 3. – P. 761. –doi:10.3390/jcm11030761.
83. Adamczyk, P. Complication Rate after Radical Cystectomy Depends on the Surgical Technique and Patient's Clinical Status/ P. Adamczyk, P. Pobłocki, M. Kadlubowski [et al.] // Urologia Internationalis. – 2022. – Vol. 106, № 2. – P. 163-170. – doi: 10.1159/000517787.
84. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration / Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration // European Urology. – 2005. – T. 48, №2. – P.202-206. – doi: 10.1016/j.eururo.2005. 04.006.
85. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration // Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9373. – P. 1927-1934. –doi: 10.1016/s0140-6736(03)13580-5.
86. Ahmadi, N. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy/ N. Ahmadi, A. N. Ashrafi, N. Hartman [et al.] // BJU international. – 2019. – Vol. 124, № 2. – P. 302-307. – doi: 10.1111/bju.14733.
87. Alfred W. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines/ W. Alfred, H. Max Bruins, A. Carrión [et al.] // European Urology. – 2024. – Vol. 85, №1. – P. 17-31. – doi:10.1016/j.eururo.2023.08.016.
88. Altobelli, E. Readmission Rate and Causes at 90-Day after Radical Cystectomy in Patients on Early Recovery after Surgery Protocol/ E. Altobelli, M. Buscarini, H.S. Gill, E.C. Skinner // Bladder Cancer. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 51-56. – doi: 10.3233/BLC-160061.
89. Antonelli, L. Association Between Antibiotic Prophylaxis Before Cystectomy or Stent Removal and Infection Complications: A Systematic Review/ L. Antonelli, K. Sebro, K., A. Lahmar [et al.] // European Urology Focus. – 2023. – Vol.9, № 4. – P. 631-636. –doi:10.1016/j.euf.2023.01.012.
90. Bajorin, D. F. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma/ D. F. Bajorin, J. A. Witjes, J. E. Gschwend [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, № 22. – P. 2102-2114. – doi: 10.1056/NEJMoa2034442.

91. Balar, A. V. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial/ A. V. Balar, M. D. Galsky, J. E. Rosenberg [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 389, 10064. –P. 67-76. – doi:1016/S0140-6736(16)32455-2.
92. Bandini, M. Does the administration of preoperative pembrolizumab lead to sustained remission post-cystectomy? First survival outcomes from the PURE-01 study/ M. Bandini, E.A. Gibb, A. Gallina [et al.] // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 1755-1763. –doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.011.
93. Basile-Filho, A. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study/ A. Basile-Filho, A.F. Lago, M.G. Menegueti [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 26. – P. e16204. –doi: 10.1097/MD.0000000000016204.
94. Bassi, P. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort/ P. Bassi, G.D. Ferrante, N. Piazza [et al.] // Journal of urology. – 1999. – Vol. 161, №5. –P.1494–1497.
95. Bejrananda, T. Impact of immunohistochemistry-based subtyping of GATA3, CK20, CK5/6, and CK14 expression on survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer/ T. Bejrananda, K. Kanjanapradit, J. Saetang, S. Sangkhathat // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21186. –doi:10.1038/s41598-021-00628-5.
96. Boström, P. J. Sex differences in bladder cancer outcomes among smokers with advanced bladder cancer/ P. J. Boström, S. Alkhateeb, G. Trottier [et al.] // BJU international. – 2012. – Vol.109, № 1. – P.70-76. – doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10371.x.
97. Bray, F. Cancer Incidence in Five Continents: Vol. XII / F. Bray, M. Colombet, J. F. Aitken [et al.] // Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024. – 560 p.
98. Bruins, H. M. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel/ H. M. Bruins, E. Veskimäe, V. Hernández [et al.] // European Urology Oncology. – 2020 Vol.3, №2. – P. 131-144. – doi:10.1016/j.euo.2019.11.005.
99. Caglic, I. MRI of Bladder Cancer: Local and Nodal Staging/, I. Caglic, V. Panebianco, H.A. Vargas [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging. – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 649-667. –doi: 10.1002/jmri.27090.
100. Cerantola, Y. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations/ Y. Cerantola, M. Valerio, B. Persson [et al.] // Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 32, № 6. – P. 879-887. –doi: 10.1016/j.clnu.2013.09.014.

101. Challacombe, B. J. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications/ B. J. Challacombe, B. H. Bochner, P. Dasgupta [et al.] // European Urology. – 2011. – Vol. 60, № 4. – P. 767-775. –doi:10.1016/j.eururo.2011.05.012.
102. Chan, K. S. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells/ K. S. Chan, I. Espinosa, M. Chao [et al.]// Proc Natl Acad Sci. – 2009. – Vol. 106, № 33. – P. 14016-14021. – doi:10.1073/pnas.0906549106.
103. Cheng, L. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy/ L. Cheng, A. L. Weaver, B. C. Leibovich [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol.*88*, №10. – P.2326–2332. – doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000515)88:10<2326::aid-cncr17>3.0.co;2-t.
104. Choi, W. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy/ W. Choi, S. Porten, S.Kim [et al.]// Cancer Cell. – 2014. – Vol.25, № 2. – P. 152-165. – doi:10.1016/j.ccr.2014.01.009
105. Choueiri, T. K. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates/ T. K. Choueiri, S. Jacobus, J. Bellmunt [et al.]// Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 18. – P.1889-1894. –doi: 10.1200/JCO.2013.52.4785.
106. Chu, C. E. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations to reveal biological pathways in urothelial carcinoma/ Chu C.E., Escano M. De J., Y.Wesley [et al.]// Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 6_suppl. – P. 567-567. – doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.567.
107. Chung, D. Y. Comparison of Oncologic Outcomes of Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (ddMVAC) with Gemcitabine and Cisplatin (GC) as Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis/ D.Y.Chung, D.H. Kang, J.W. Kim [et al.]// Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2770. – doi: 10.3390/cancers13112770.
108. Dadhania, V. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use / V. Dadhania, M. Zhang, L. Zhang [et al.]// EBioMedicine. – 2016. – Vol. 12. – P. 105-117. – doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.036.
109. Damrauer, J. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology/ J. S. Damrauer, K. A. Hoadley, D. D. Chism [et al.]// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111, № 8. – P. 3110-3115. – doi:10.1073/pnas.1318376111.

110. Dash, A. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience/ A. Dash, J. A. Pettus, H. W. Herr [et al.]// Cancer. – 2008. – Vol. 113, № 9. –doi: 10.1002/cncr.23848.
111. DeVita, V. T. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th/ V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg // 10th Lippincott Williams & Wilkins. – 2015. – 2234 p. – ISBN 978-1-4511-9294-0.
112. Djaladat, H. Gastrointestinal Complications in Patients Who Undergo Radical Cystectomy with Enhanced Recovery Protocol / H. Djaladat, S. Daneshmand // Current Urology Reports. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 50. – doi: 10.1007/s11934-016-0607-1.
113. Donat, S. M. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change / S.M. Donat // Urology. – 2007. – Vol. 69, № 2. – P. 221-225. – doi:10.1016/j.urology.2006.09.056.
114. Dretler, S. P. The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer / S.P. Dretler, B.D. Ragsdale, W.F. Leadbetter //The Journal of Urology. – 1973. – Vol. 109, № 3. – P. 414-416. – doi: 10.1016/s0022-5347(17)60438-5.
115. Eule, C. J. Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Nonmetastatic Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Pooled Meta-analysis to Determine the Preferred Regimen/ C. J. Eule, A. Warren, E. Molina Kuna [et al.] // Urology. – 2024. – Vol. 188. – P. 118–124. – doi: 10.1016/j.urology.2024.04.034.
116. Ferlay, J. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: World Fact Sheet / J. Ferlay, M. Ervik, M. Laversanne [et al.]. – 2022. – Режим доступа: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf (дата обращения: 10.10.2024).
117. Flegar, L. Treatment trends for muscle-invasive bladder cancer in Germany from 2006 to 2019/ L. Flegar, K. Kraywinkel, A. Zacharis [et al.] // World Journal of Urology. – 2022. – Vol. 40, №7. – P. 1715-1721. – doi:10.1007/s00345-022-04017-z.
118. Forbes, C. M. Defining postoperative ileus and associated risk factors in patients undergoing radical cystectomy with an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program/ C. M. Forbes, A. C. Chehroudi, M. Mannas [et al.] // Canadian Urological Association Journal. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 33-39. – doi: 10.5489/cuaj.6546.
119. Gakis, G. Management of Muscle-invasive Bladder Cancer in the 2020s: Challenges and Perspectives / G. Gakis // European Urology Focus. – 2020. – Vol. 6, № 4 .– P. 632-638. – doi: 10.1016/j.euf.2020.01.007.
120. Gao, J. Negative pressure wound therapy for surgical site infections: A systematic review and meta-analysis // J. Gao, Y. Wang, J. Song [et al.] //Journal of Advanced Nursing. – 2021. – Vol. 77, №10. – P. 3980-3990. – doi: 10.1111/jan.14876.
121. Goldberg, H. Predictors of surgical site infection after radical cystectomy: should we enhance surgical antibiotic prophylaxis? / H. Goldberg, C. Shenhar, H. Tamir [et al.]

// World Journal of Urology. – 2019. – Vol. 37, № 6. – P. 1137-1143. – doi: 10.1007/s00345-018-2482-5.
122. Grados, D. F. W. Immunotherapy for Bladder Cancer: Latest Advances and Ongoing Clinical Trials / D. F. W. Grados, H. Ahmadi, T.S. Griffith, C. A. Warlick // Immunological Investigations. – 2022. – Vol. 51, №8. – P. 2226–2251. – doi:10.1080/08820139.2022.2118606.
123. Gray, P. J. Clinical–Pathologic Stage Discrepancy in Bladder Cancer Patients Treated With Radical Cystectomy: Results From the National Cancer Data Base / P. J. Gray, C. C. Lin, A. Jemal [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2014. – Vol. 88, № 5. – P. 1048-1056. – doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.001.
124. Grossman, H. B. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer/ H. B. Grossman, R. B. Natale, C. M. Tangen [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol.349, № 9. – P. 859-866. – doi: 10.1056/NEJMoa022148.
125. Gschwend, J. E. Disease Specific Survival as Endpoint of Outcome for Bladder Cancer Patients Following Radical Cystectomy / J.E. Gschwend, P. Dahm, W.R. Fair // European Urology. – 2002. – Vol. 41, № 4. – P. 440-448. – doi: 10.1016/s0302-2838(02)00060-x.
126. Gschwend, J. E. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial/ J. E. Gschwend, M. M. Heck, J. Lehmann [et al.] // European Urology, 2019. – Vol. 75, № 4. – P. 604-611. – doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.047.
127. Guo, C. C. Assessment of Luminal and Basal Phenotypes in Bladder Cancer/ C.C. Guo, J. Bondaruk, H. Yao, [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – Pe. 9743. –doi: 10.1038/s41598-020-66747-7.
128. Gupta, S. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation/ S. Gupta, A. Gabriel, J. Lantis, L. Téot // International Wound Journal. – 2016. – Vol.13, № 2. – P. 159-174. – doi: 10.1111/iwj.12452.
129. Hanna, N. Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA / N. Hanna, Q. D. Trinh, T. Seisen, [et al.] // European Urology Oncology. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 83-90. – doi:10.1016/j.euo.2018.03.001.
130. Hardy, C. S. Immunohistochemical Assays for Bladder Cancer Molecular Subtyping: Optimizing Parsimony and Performance of Lund Taxonomy Classifiers/ C. S. Hardy, H. Ghaedi, A. Slotman [et al.] // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 2022. – Vol. 70, № 5. – P. 357–375. – doi: 10.1369/00221554221095530.
131. Harik, L. Protocol for the Examination of cystectomy specimens from patients with carcinoma of the Urinary Bladder [электронный ресурс] / L. Harik, G. Paner, H. A. Al-

Ahmadie, [et al.] // College of American Pathologists (CAP). – 2023. – Режим доступа: https://www.cap.org/wp-content/uploads/protocols/Blader_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf?download=true (дата обращения: 20.10.2023).
132. Hautmann, R. E. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients / R. E. Hautmann, R. C. de Petriconi, C. Pfeiffer, B. G. Volkmer // European Urology. – 2012. – Vol. 61, № 57 – P. 1039-1047. – doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
133. Herr, H. Standardization of Radical Cystectomy and Pelvic Lymph Node Dissection for Bladder Cancer: A Collaborative Group Report/ H. Herr, C. Lee, S. Chang [et al.] // The Journal of Urology. – 2004. – Vol.171, № 5. – P. 1823–1828. – doi:10.1097/01.ju.0000120289.78049.0e.
134. Herr, H. The First Two Total Cystectomies – A brief history of failed-successes / H. Herr // International Journal of Urologic History. – 2021. – №1. – P. 25-28. doi:10.53101/IJUH71215.
135. Heymann, D. L. COVID-19: what is next for public health? / D.L. Heymann, N. Shindo // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 542-545. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
136. Hodgson, A. Basal-subtype bladder tumours show a “hot” immunophenotype / A. Hodgson, S. K. Liu, D. Vesprini [et al.] // Histopathology. – 2018. – Vol. 73, № 5. – P. 748-757. – doi: 10.1111/his.13696.
137. Hoogstraten, L. M. C. van. Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice / L. M. C. van Hoogstraten, A. Vrieling, A. G. van der Heijden [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 20, № 5. – P. 287– 304. – doi:10.1038/s41571-023-00744-3.
138. Horovitz, D. Does patient age affect survival after radical cystectomy? / D. Horovitz, P. Turker, P. J. Bostrom [et al.] // BJU international. – 2012. – Vol. 110, № 11. – P. E486-493. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11180.x.
139. Huang, S. Efficacy and safety of neoadjuvant PD-1 inhibitors or PD-L1 inhibitors for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis/ S. Huang, Y. Huang, C. Li [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 14. – P. 1332213. doi: 10.3389/fimmu.2023.1332213.
140. Hurst, C. D. Mutational landscape of non-muscle-invasive bladder cancer / C.D. Hurst, M.A. Knowles // Urologic Oncology. – 2022. – Vol.40, № 7. – P. 295-303. – doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.015.
141. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 16. – P. 2171-2177. – doi:10.1200/JCO.2010.32.3139.

142. Iyer, G. Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin Plus Radical Cystectomy-Pelvic Lymph Node Dissection for Muscle-invasive Bladder Cancer: A 12-year Experience/ G. Iyer, C.M. Tully, E.C. Zabor [et al.] // Clinical Genitourinary Cancer. – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 387-394. – doi: 10.1016/j.clgc.2020.02.014.
143. Kamoun, A. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer/ A. Kamoun, A. de Reyniès, Y. Allory [et al.] // European urology. – 2019. – Vol. 77, № 4. – P. 420-433. – doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.006.
144. Kanno, T. Complications and reoperations after laparoscopic radical cystectomy in a Japanese multicenter cohort / T. Kanno, K. Ito, A. Sawada [et al.] // International Journal of Urology. – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 493-498. – doi:10.1111/iju.13917.
145. Kassouf, W. Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC/ W. Kassouf, P.K. Agarwal, H.W. Herr [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 121-126. – doi: 10.1200/JCO.2007.12.9247.
146. Katsimperis, S. Complications After Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials with a Meta-regression Analysis/ S. Katsimperis, L. Tzelves, Z. Tandogdu [et al.] // European Urology Focus. – 2023. – Vol. 9, № 6. – P. 920-929. – doi: 10.1016/j.euf.2023.05.002.
147. Kim, C. J. Impact of a change in duration of prophylactic antibiotics on infectious complications after radical cystectomy with a neobladder/ C.J. Kim, K.H. Kim, W. Song [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 47. – P. e13196. –doi:10.1097/MD.0000000000013196.
148. Kimura, S. Comparison of perioperative complications and health-related quality of life between robot-assisted and open radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis / S. Kimura, T. Iwata, B. Foerster [et al.] // International Journal of Urology. – 2019. – Vol. 26, № 8 . – P. 760 - 774. – doi: 10.1111/iju.14005.
149. Kimura, S. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Kimura, T. Iwata, M. Abufaraj [et al.] // Clinical genitourinary cancer. – 2020. – Vol. 18, №2 – P.78–87 – doi:10.1016/j.clgc.2019.11.007.
150. Krasnow, R. E. Prophylactic Antibiotics and Postoperative Complications of Radical Cystectomy: A Population Based Analysis in the United States / R.E. Krasnow, M. Mossanen, S. Koo [et al.] // The Journal of Urology. – 2017. – Vol. 198, №2 – P. 297-304. – doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3340.
151. Kukreja, J. B. Absence of Tumor on Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor Does Not Predict Final Pathologic T0 Stage in Bladder Cancer Treated with

Radical Cystectomy / J. B. Kukreja, S. Porten, V. Golla [et al.] // European Urology Focus. – 2018. – Vol. T. 4, № 5. – P. 720-724. – doi:10.1016/j.euf.2016.12.005.
152. Kurzrock, E. Label-retaining cells of the bladder: candidate urothelial stem cells // American journal of physiology/ E. A. Kurzrock, D. K. Lieu, L. A. Degraffenried [et al.] // Renal physiology. – 2008. – Vol. 294, № 6. – P. 1415-1421. – doi:10.1152/ajprenal.00533.2007.
153. Lee, G. Updates on enhanced recovery after surgery for radical cystectomy / G. Lee, H.V. Patel, A. Srivastava, S. Ghodoussipour // Therapeutic Advances in Urology. – 2022. – №14. – P. 17562872221109022. – doi:10.1177/17562872221109022.
154. Lee, H. W. Approaches to Clinical Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Possibilities and Limitations / H. W. Lee, W. A. Kwon, N. T. Nguyen [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15, №4. – P. 1323. – doi: 10.3390/cancers15041323.
155. Leissner, J. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study / J. Leissner, M. A. Ghoneim, H. Abol-Enein [et al.] // The Journal of Urology. – 2004. – Vol.171, № 1. – P. 139-144. – doi:10.1097/01.ju.0000102302.26806.fb.
156. Lerner, S. P. Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer / S. P. Lerner, C. Tangen, R. S. Svatek [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391, № 13. – P. 1206-1216. – doi:10.1056/NEJMoa2401497.
157. Lewinshtein, D.J. The history and anatomy of urologic lymphadenectomy / D.J. Lewinshtein, C.R. Porter // Urol Clin North Am. – 2011. – Vol. 38. – P. 375-386. – doi: 10.1016/j.ucl.2011.07.007.
158. Lobo, N. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer / N. Lobo, L. Afferi, M. Moschini [et al.] // European Urology Oncology. – 2022. – Vol.5, № 6. – P. 628-639. – doi: 10.1016/j.euo.2022.10.003.
159. Loriot, Y. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma / Y. Loriot, N. Matsubara, S.H. Park [et al.] // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 21. – P. 1961-1971. – doi:10.1056/NEJMoa2308849.
160. Marcq, G. Contemporary best practice in the use of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer / G. Marcq, E. Jarry, I. Ouzaid [et al.] // Therapeutic Advances in Urology. – 2019. – Vol. 11. – P. 1756287218823678. – doi: 10.1177/1756287218823678.
161. Marzouka, N. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort / N. Marzouka, P. Eriksson, C. Rovira [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 3737. – doi: 10.1038/s41598-018-22126-x.

162. Mayhew, D. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments / D. Mayhew, V. Mendonca, B.V.S. Murthy [et al.] // Anaesthesia. – 2019. – Vol. Vol. 74, № 3. – P. 373-379. – doi:10.1111/anae.14569.
163. Menon, M. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion / M. Menon, A.K. Hemal, A. Tewari [et al.] // BJU international. – 2003. – Vol. 92, № 3. –P.232-236. – doi: 10.1046/j.1464-410X.2003.04329.x.
164. Mitra, A. P. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a critical analysis of 1,994 patients / A. P. Mitra, E. C. Skinner, A. K. Schuckman [et al.] // Urologic Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 52.e1 –52.e529. – doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.007.
165. Mo, Q. Prognostic Power of a Tumor Differentiation Gene Signature for Bladder Urothelial Carcinomas/ Q. Mo, F. Nikolos, F. Chen [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2019. – Vol. 111, № 11. – P. 448-459. – doi:10.1093/jnci/djx243.
166. Moher, D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman // PLoS medicine. – 2009. – Vol. 6, № 7. – P. e1000097. – doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
167. Montazeri, K. An economic analysis comparing health care resource use and cost of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle invasive bladder cancer / K. Montazeri, G. Dranitsaris, J.D. Thomas // Urologic oncology. – 2021. – Vol. 39, № 12. – P. 834e.1-834e.7. – doi: 10.1016/j.urolonc.2021.04.032.
168. Moon, E. J. The importance of hypoxia in radiotherapy for the immune response, metastatic potential and FLASH-RT/ E. J. Moon, K. Petersson, M.M. Olcina // International journal of radiation biology. – 2022. – Vol. 98, № 3. – P. 439–451. – doi:10.1080/09553002.2021.1988178.
169. Murthy, S. Care for Critically Ill Patients With COVID-19 / S. Murthy, C.D. Gomersall, R.A. Fowler // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1499-1500. – doi:10.1001/jama.2020.3633.
170. Myers, A. A. Contemporary Role of Lymph Node Dissection in Genitourinary Cancers: Where Are We in 2023? / A. A. Myers, A. Briganti, B. Leibovich [et al.] // European Urology Oncology. – 2024. – Vol. 7, № 3. –P. 412-420. – doi: 10.1016/j.euo.2023.10.028.
171. Nelson, A. A. Immunohistochemical (IHC) subtypes of metastatic bladder cancer (mBC) using GATA3 and CK5/6 / A.A. Nelson, M.M. Nunez, K.A. Bylow, A. Szabó // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 6. –P. 557-557. – doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.557.
172. Nielsen, M. E. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy / M. E. Nielsen, S. F. Shariat, P. I. Karakiewicz [et al.] // European Urology. – 2007. – Vol. 51, № 3. – P. 699-706. – doi:

10.1016/j.eururo.2006.11.004.
173. Nielsen, M. E. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base / M. E. Nielsen, K. Mallin, M. A. Weaver [et al.] // BJU international. – 2014. – Vol. T. 114, № 1. – P. 46-55. – doi: 10.1111/bju.12566.
174. Numao, N. Intraoperative Only versus Extended Duration Use of Antimicrobial Prophylaxis for Infectious Complications in Radical Cystectomy with Intestinal Urinary Diversion / N. Numao, R. Fujiwara, S. Uehara [et al.] // Urologia Internationalis. – 2020. – Vol. 104, № 11-12. – P. 954-959. – doi: 10.1159/000509881.
175. Osterman, C. K. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer / C. K. Osterman, D. S. Babu, D. M. Geynisman [et al.] // The Oncologist. – 2019. – T. 24. № 5. – P. 688-690. – doi:10.1634/theoncologist.2018-0561
176. Parekh, D. J. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial / D. J. Parekh, I. M. Reis, E. P. Castle [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10139. – P. 2525-2536. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6.
177. Pariser, J. J. The effect of broader, directed antimicrobial prophylaxis including fungal coverage on perioperative infectious complications after radical cystectomy / J. J. Pariser, B. B. Anderson, S. M. Pearce [et al.] // Urologic Oncology. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 121.e9-14. – doi: 10.1016/j.urolonc.2015.10.007.
178. Parra, R. O. Laparoscopic Cystectomy: Initial Report on a New Treatment for the Retained Bladder / R. O. Parra, C. H. Andrus, J. P. Jones, J. A. Boullier // The Journal of Urology. – 1992. – Vol. T. 148, № 4. – P. 1140-1144. – doi:10.1016/s0022-5347(17)36843-x.
179. Patel, V. G. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020 / V.G. Patel, W.K. Oh, M.D. Galsky // CA: a cancer journal for clinicians. – 2020. – Vol. 70, № 5. – P. 404-423. – doi: 10.3322/caac.21631.
180. Pawlik, T. M. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy / T.M. Pawlik, K. Keyomarsi // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2004. – Vol.59, № 4. – P. 928-942.
181. Pfister, C. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses /C. Pfister, G. Gravis, A. Fléchon [et al.] // European Urology. – 2021. – Vol.79, № 2. – P. 214-221. – doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.024.

182. Powles, T. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / T. Powles, J. Bellmunt, E. Comperat [et al.] // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33, № 3. – P. 244-258. –doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012.
183. Powles, T. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial / T. Powles, M. Kockx, A. Rodriguez-Vida [et al.] // Nature Medicine. – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 1706-1714. – doi: 10.1038/s41591-019-0628-7.
184. Powles, T. LBA27 Erdafitinib (ERDA) or ERDA plus cetrelimab (CET) for patients with metastatic or locally advanced urothelial carcinoma (mUC) and Fibroblast Growth Factor Receptor alterations (FGFRa): First phase (Ph) II results from the NORSE study/ T. Powles, V. Chistyakov, V. Beliakouski [et al.] // Annals of Oncology. – 2021. – Vol.32. – P. 32S1303. – DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2103.
185. Ramirez, J. A. Definition, incidence, risk factors, and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review / J. A. Ramirez, A. G. McIntosh, R. Strehlow [et al.] // European Urology. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 588-597. – doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.051.
186. Raspollini, M. R. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors / M. R. Raspollini, E. M. Comperat, A. Lopez-Beltran [et al.] // Pathologica. – 2022. – Vol. 115, № 1. – P. 32-40. – doi: 10.32074/1591-951X-838.
187. Rebouissou, S. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype / S. Rebouissou, I. Bernard-Pierrot, A. de Reyniès [et al.] // Science Translational Medicine. – 2014. – Vol. 6, № 244. – P. 244ra91. – doi: 10.1126/scitranslmed.3008970.
188. Richards, K. A. The effect of length of ureteral resection on benign ureterointestinal stricture rate in ileal conduit or ileal neobladder urinary diversion following radical cystectomy / K. A. Richards, J. A. Cohn, M. C. Large [et al.] // Urologic Oncology 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 65.e1-8. – doi: 10.1016/j.urolonc.2014.05.015.
189. Rink, M. Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy / M. Rink, E.C. Zabor, H. Furberg [et al.] // European Urology. – 2013. – Vol. 64, № 3. – P. 456-464. – doi:10.1016/j.eururo.2012.11.039.
190. Robertson, A. G. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer / A. G. Robertson, J. Kim, H. Al-Ahmadie [et al.] // Cell. – 2017. – Vol. 171, № 3. – P. 540-556.e25. – doi: 10.1016/j.cell.2018.07.036.
191. Ross, J. P. J. Association between radical cystectomy prophylactic antimicrobial regimen and postoperative infection / J.P.J. Ross, R.H. Breau, H. Vigil [et al.] // Canadian Urological Association Journal. – 2021. – Vol.15, № 12. – P. E644-E651. – doi: 10.5489/cuaj.7158.

192. Roviello, G. Neoadjuvant Treatment in Muscle-Invasive Bladder Cancer: From the Beginning to the Latest Developments / G. Roviello, M. Catalano, R. Santi [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 912699. – doi:10.3389/fonc.2022.912699.
193. Scher, H. I. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion / H. I. Scher, A. Yagoda, H.W. Herr [et al.] // The Journal of Urology. – 1988. – Vol. 139, № 3. – P. 470-474. – doi: 10.1016/s0022-5347(17)42495-5.
194. Schubert, T. Prognostic impact of tumor-associated immune cell infiltrates at radical cystectomy for bladder cancer/ T. Schubert, M. Renninger, M. A. Schmid [et al.] // Urologic Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 4.e7-4.e15. –doi:10.1016/ j.urolonc.2019.08.013.
195. Seidelman, J. L. Surgical Site Infection Prevention: A Review / J.L. Seidelman, C.R. Mantyh, D.J. Anderson // JAMA. – 2023. – Vol. 329, № 3. – P. 244-252. – doi:10.1001/jama.2022.24075.
196. Shabsigh, A. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology / A. Shabsigh, R. Korets, K. C. Vora [et al.] // European Urology. – 2009. –Vol. 55, № 1. – P. 164-174. – doi:10.1016/j.eururo.2008.07.031.
197. Shah, S. H. Ureteroenteric Strictures After Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion: The University of Southern California Experience / S. H. Shah, K. Movassaghi, D. Skinner [et al.] // Urology. – 2015. – Vol. 86, № 1. – P. 87-91. – doi:10.1016/j.urology.2015.03.014.
198. Shariat, S. F. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy / S. F. Shariat, G. S. Palapattu, P. I. Karakiewicz [et al.] // Eur Urol. – 2007. – Vol.151, № 51. – P. 137-151. – doi: 10.1016/j.eururo.2006.05.021
199. Sherif, A. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer: A Combined Analysis of Two Nordic Studies / A. Sherif, L. Holmberg, E. Rintala [et al.] // European Urology. – 2004. –Vol. 45, № 3. – P. 297-303. – doi:10.1016/j.eururo.2003.09.019.
200. Situmorang, G. Bowel obstruction incidence in urinary diversion patients: A meta-analysis study / G. Situmorang, G. Irdam, A. Abdullah // Urology annals. –2022. – Vol. 14, № 4. – P. 359-364. – doi: 10.4103/ua.ua_32_21.
201. Sjödahl, G. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma/ G. Sjödahl, M. Lauss, K. Lövgren [et al.] // Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. – 2012. – Vol.18, № 12. – C. 3377-3386. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T.

202. Song, W. Role of bowel suspension technique to prevent early intestinal obstruction after radical cystectomy with ileal orthotopic neobladder: A retrospective cohort study/ W. Song, H. S. Yoon, K. H. Kim [et al.] // International Journal of Surgery (London, England). – 2018. – Vol. 55. – P. 9-14. – doi:10.1016/j.ijsu.2018.04.044.

203. Stein, J. P. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J. P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2001. – Vol.19, № 3. – P. 666-675. – doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666.

204. Stein, J. P. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density / J. P. Stein, J. Cai, S. Groshen, D. G. Skinner // The Journal of Urology. – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 35-41. –doi: 10.1097/01.ju.0000072422.69286.0e.

205. Studer, U. E. Keys to success in orthotopic bladder substitution / U. E. Studer, F. Burkhard, H. J. Danuser, G. Thalmann // The Canadian Journal of Urology. – 1999. – Vol. 6, № 5. – P. 876-877.

206. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. 2021. Vol. 71. Global Cancer Statistics. – 2020. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249. – doi: 10.3322/caac.21660.

207. Suryavanshi, M. The learning curve of robotic radical cystectomy vs. open radical cystectomy / M. Suryavanshi, G. Singh, H.S. Talwar // Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. – 2024. – Vol. 9. – P. e7. – doi: 10.21037/ales-23-42.

208. Tamhankar, A. S. Radical Cystectomy in England from 2013 to 2019 on 12,644 patients: An analysis of national trends and comparison of surgical approaches using Hospital Episode Statistics data / A.S. Tamhankar, D. Thurtle, A. Hampson [et al.] // BJUI Compass. – 2021. – Vol. 2, № 5. – P. 338-347. – doi: 10.1002/bco2.79.

209. Timsit, J.-F. Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infections: a perspective from COMBACTE’s STAT-Net / J. F. Timsit, M. E. A. de Kraker, H. Sommer [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol.43, № 7. – P. 1002-1012. –doi:10.1007/s00134-017-4802-4.

210. Vale, C. L. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration / C.L. Vale // European Urology. – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 202-206. – doi:10.1016/j.eururo.2005.04.00.

211. Van Den Berg, N. S. Fluorescence guidance in urologic surgery / N.S. Van Den Berg, F.W.B. Van Leeuwen, H.G. Van Der Poel// Current Opinion in Urology. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 109-120. – doi:10.1097/MOU.0b013e3283501869.

212. Varverikos, E. D. The Variability of the Vascular Supply to the Ureter / E.D. Varverikos // Urological Survey. –1952. – Vol. 67, № 5. – P. 609–617.
213. Vlaming, M. Survival after radical cystectomy: Progressive versus «De novo» muscle invasive bladder cancer / M. Vlaming, L.A.L.M. Kiemeney, A.G. van der Heijden // Cancer Treatment and Research Communications. – 2020. – Vol. 25. – P. 100264. – doi:10.1016/j.ctarc.2020.100264.
214. Volland, H. Improvement of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 Assay for the Detection of IMP Variants Previously Undetected / H. Volland, D. Girlich, M. Laguide [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2019. – Vol. 64, № 1. – P. e01940. – doi:10.1128/AAC.01940-19.
215. Wang, Y. H. CEBPD amplification and overexpression in urothelial carcinoma: a driver of tumor metastasis indicating adverse prognosis/ Y. H. Wang, W. J. Wu, W. J. Wang [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, №31. – P.31069–31084. – doi:10.18632/ oncotarget.5209
216. Weinstein, J. N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma / J. N. Weinstein and The Cancer Genome Atlas Research Network // Nature. – 2014. – Vol. 507, № 7492. – P. 315-322. – doi:10.1038/nature12965.
217. Werntz, R. P. Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source / R. P. Werntz, A. Martinez-Acevedo, H. Amadi [et al.] // Urologic Oncology. – 2018. – Vol. 36, № 5. – P. 238.e1-238.e5. – doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.025.
218. Witjes, J. A. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort†: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees/ J. A. Witjes, M. Babjuk, J. Bellmunt [et al.] // European urology. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P.223–250. – doi:10.1016/j.eururo.2019.09.035.
219. Witjes, J. A. Organ-Sparing Strategies in Muscle-Invasive Bladder Cancer/ J. A. Witjes, A. A. H. Feikema // Cancer management and research. – 2021. – Vol.13. – P.7833–7839. – doi: 10.2147/CMAR.S294099.
220. Wu, T. Curative Effect and Survival Assessment Comparing Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis/ T. Wu, Y. Wu, S. Chen [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol.T. 11. – P.678896. – doi:10.3389/fonc.2021.678896.
221. Young, M. N. Predictive value of dynamic changes in ctDNA and baseline biomarkers with neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial/ M. N. Young, B. Szabados, Z. Assaf [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42, № 4_suppl. – P. 534-534. – doi: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.534.

222. Yuh, B. E. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer/ B. E.Yuh, N. Ruel, T. G. Wilson [et al.] // The Journal of Urology. – 2013. – Vol. 189, № 5. – P. 1682-1686. – doi:10.1016/j.juro.2012.10.120.
223. Zamboni, S. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration / S. Zamboni, F. Soria, R. Mathieu [et al.] // BJU international. – 2019. – Vol. 124, № 4. – P. 656-664. – doi: 10.1111/bju.14791.
224. Zhang, Y. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040 / Y. Zhang, H. Rumgay, M. Li [et al.] // Journal of Global Health. – 2023. – Vol. 13. –P.4109. – doi: 10.7189/jogh.13.04109.

СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

Приложение А. Показатели заболеваемости ракаом мочевого пузыря в мире и в России

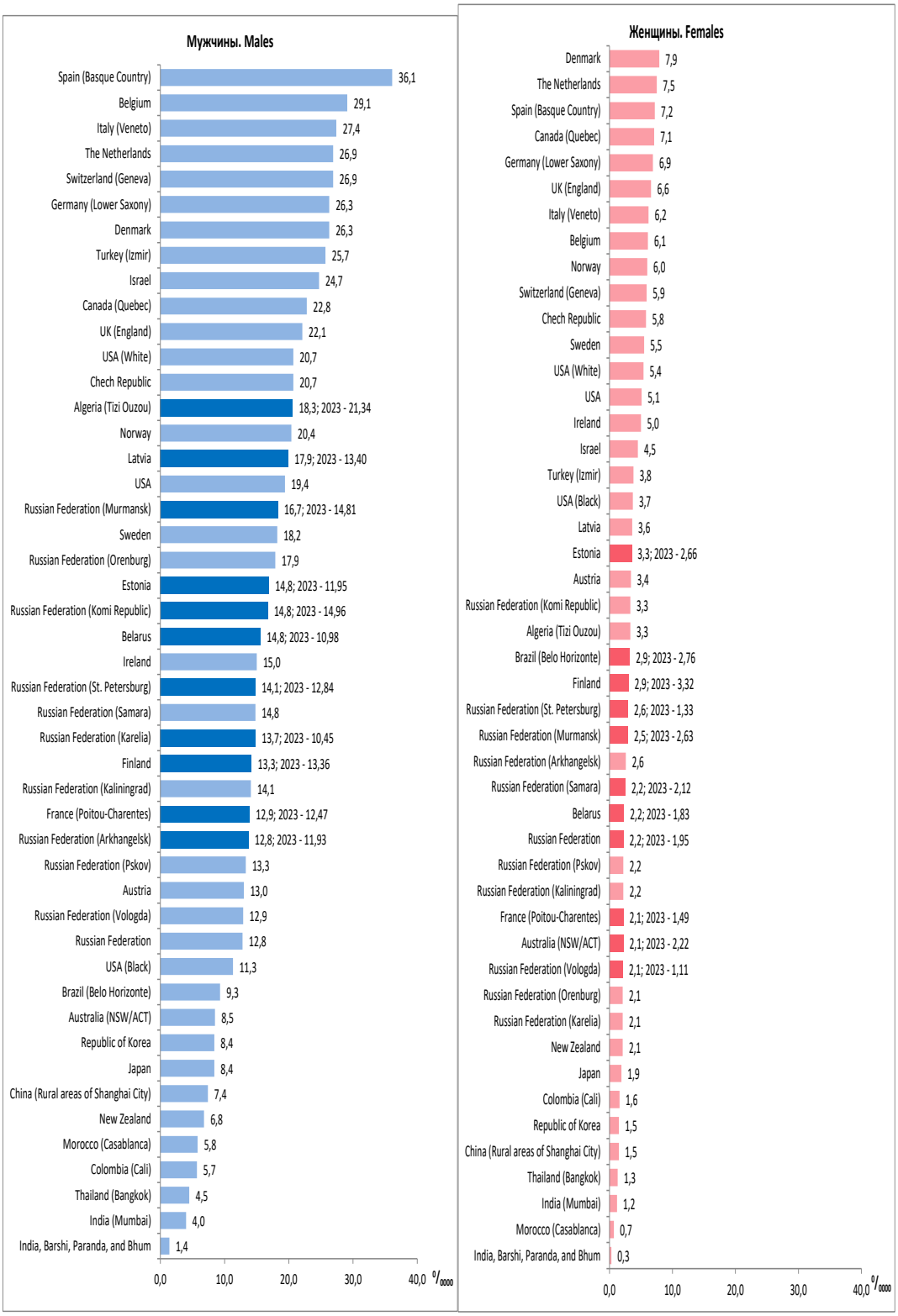
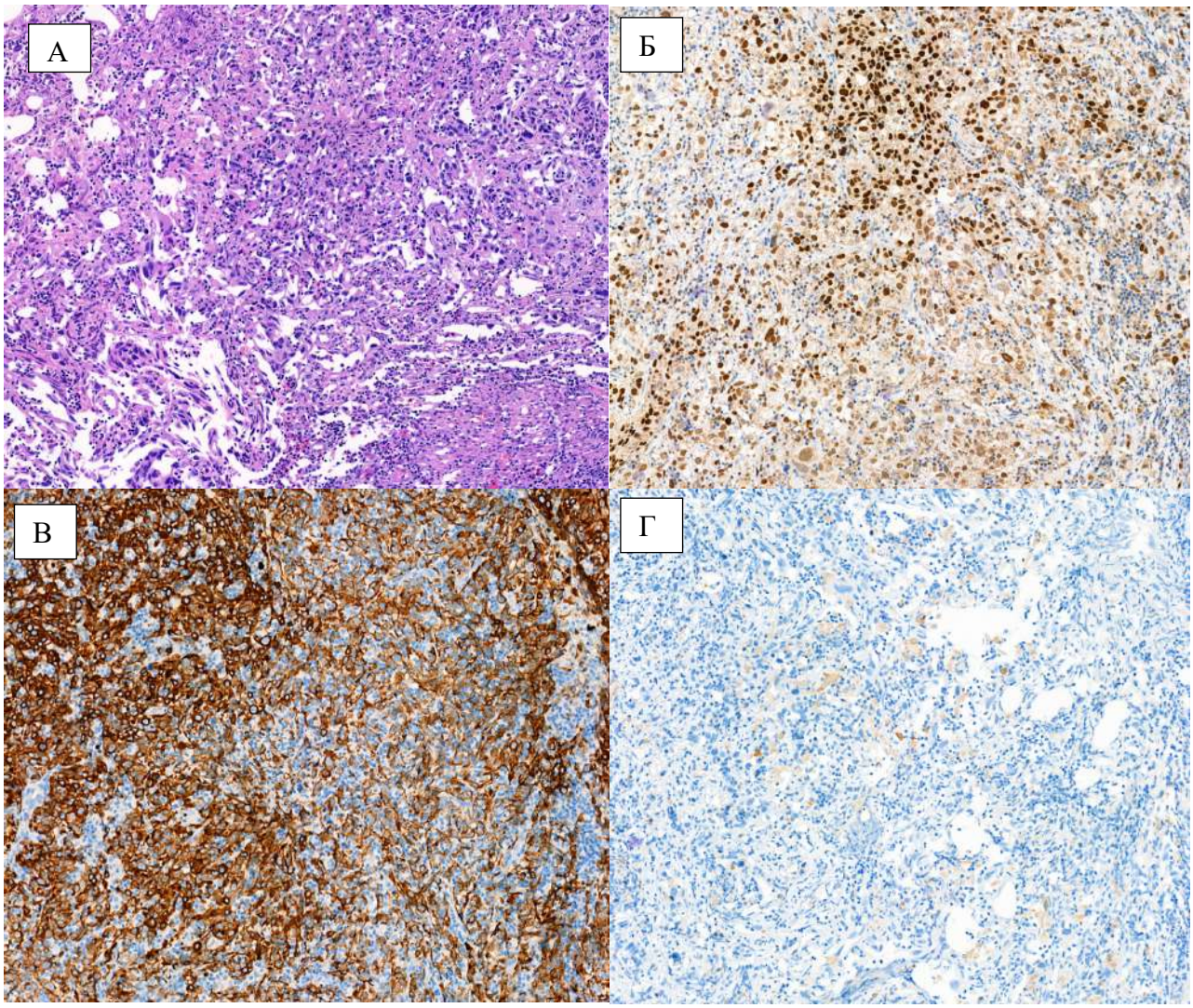


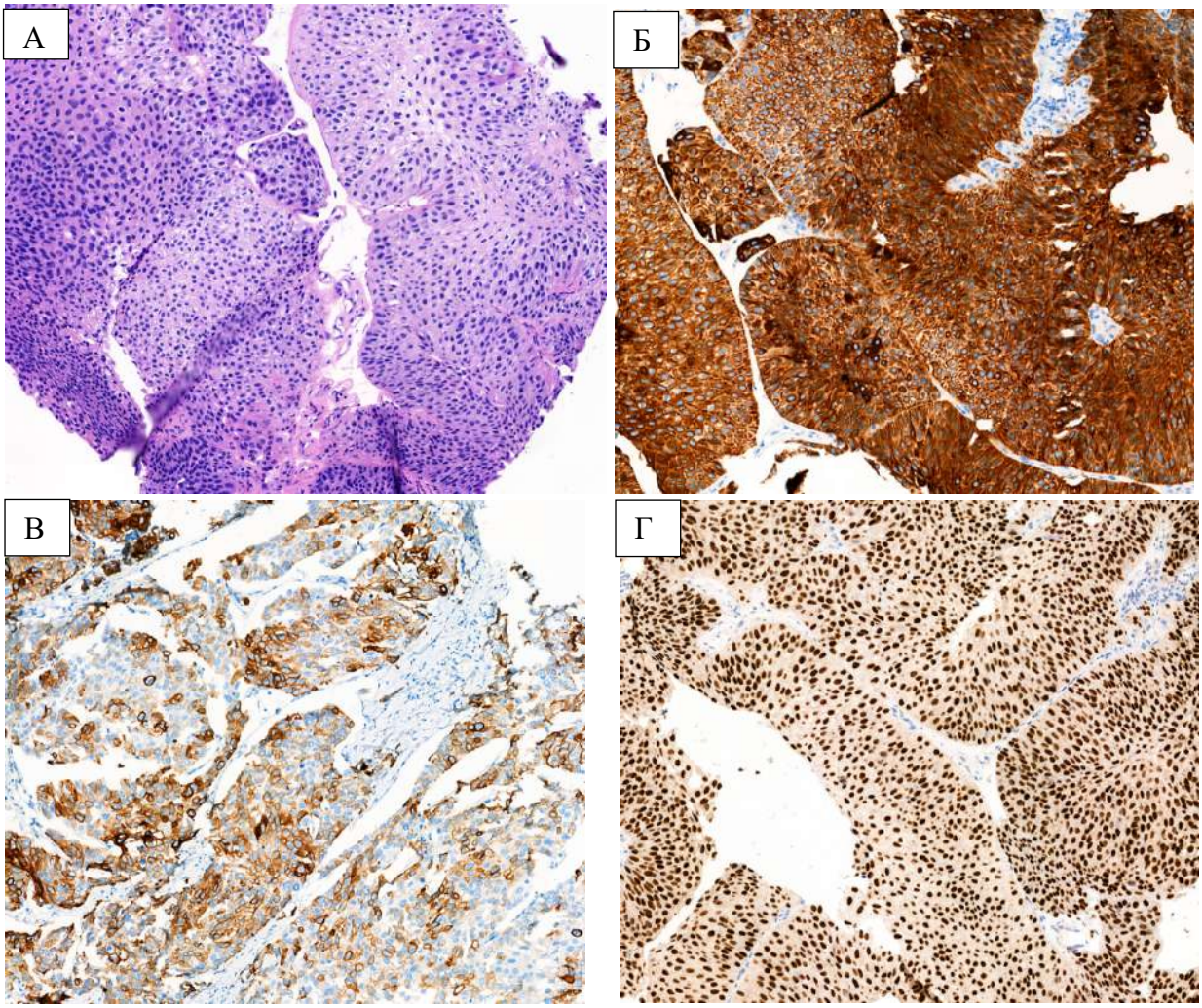
Рисунок А.1 — Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Мочевой пузырь за период 2013-2017 гг. по данным Международного агентства по изучению рака [22, 26, 97]

Приложение Б. Моллекулярные подтипы рака мочевого пузыря



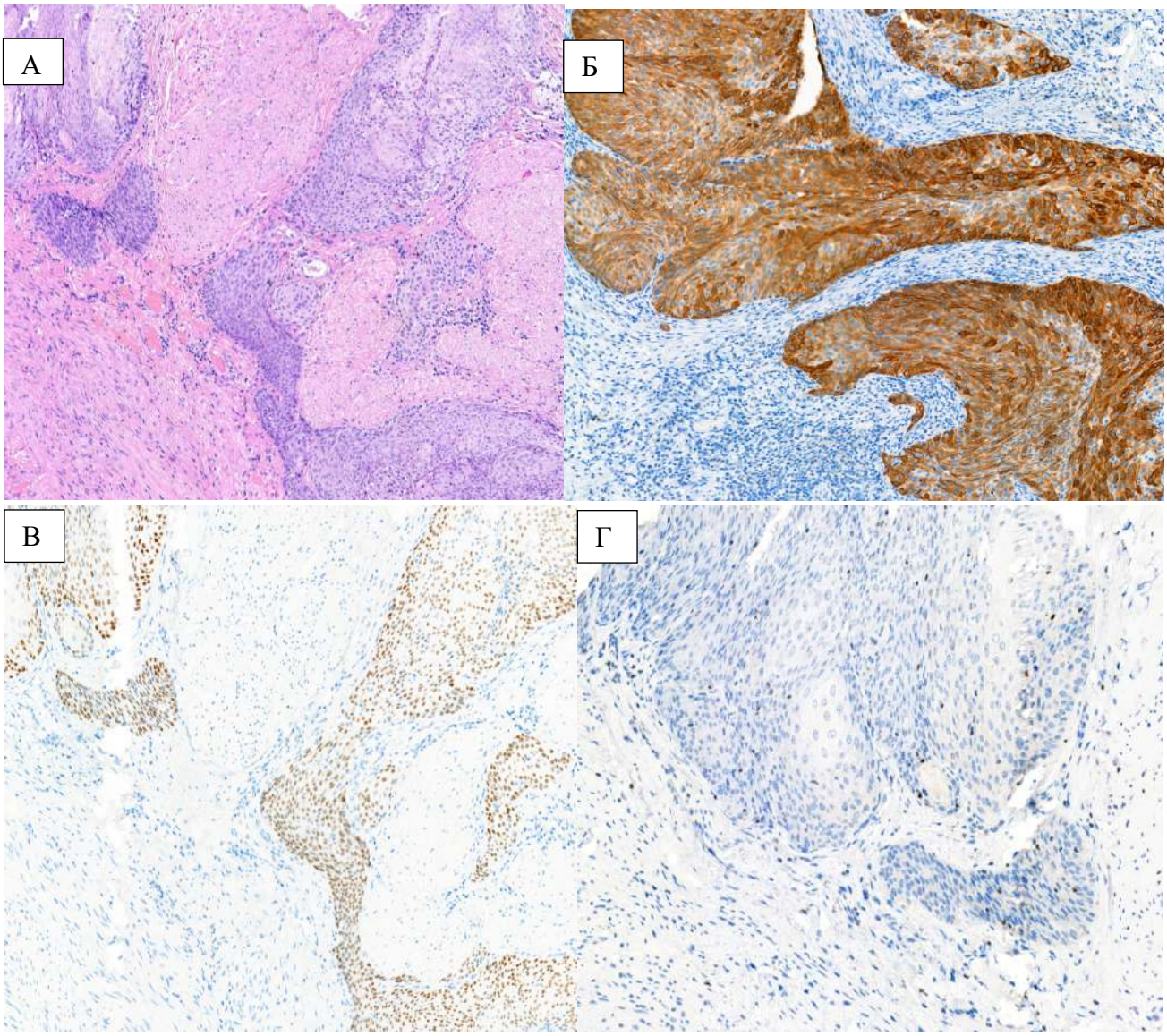
(А) Окраска гематоксилином и эозином (H&E); (Б) CK5/6 — мембранная экспрессия в опухолевых клетках; (В) GATA3 — диффузная ядерная экспрессия; (Г) CK20 — отрицательная экспрессия с минимальным окрашиванием отдельных клеток.

Рисунок Б.1 – Инвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, люминальный подтип A (UroA) ×100



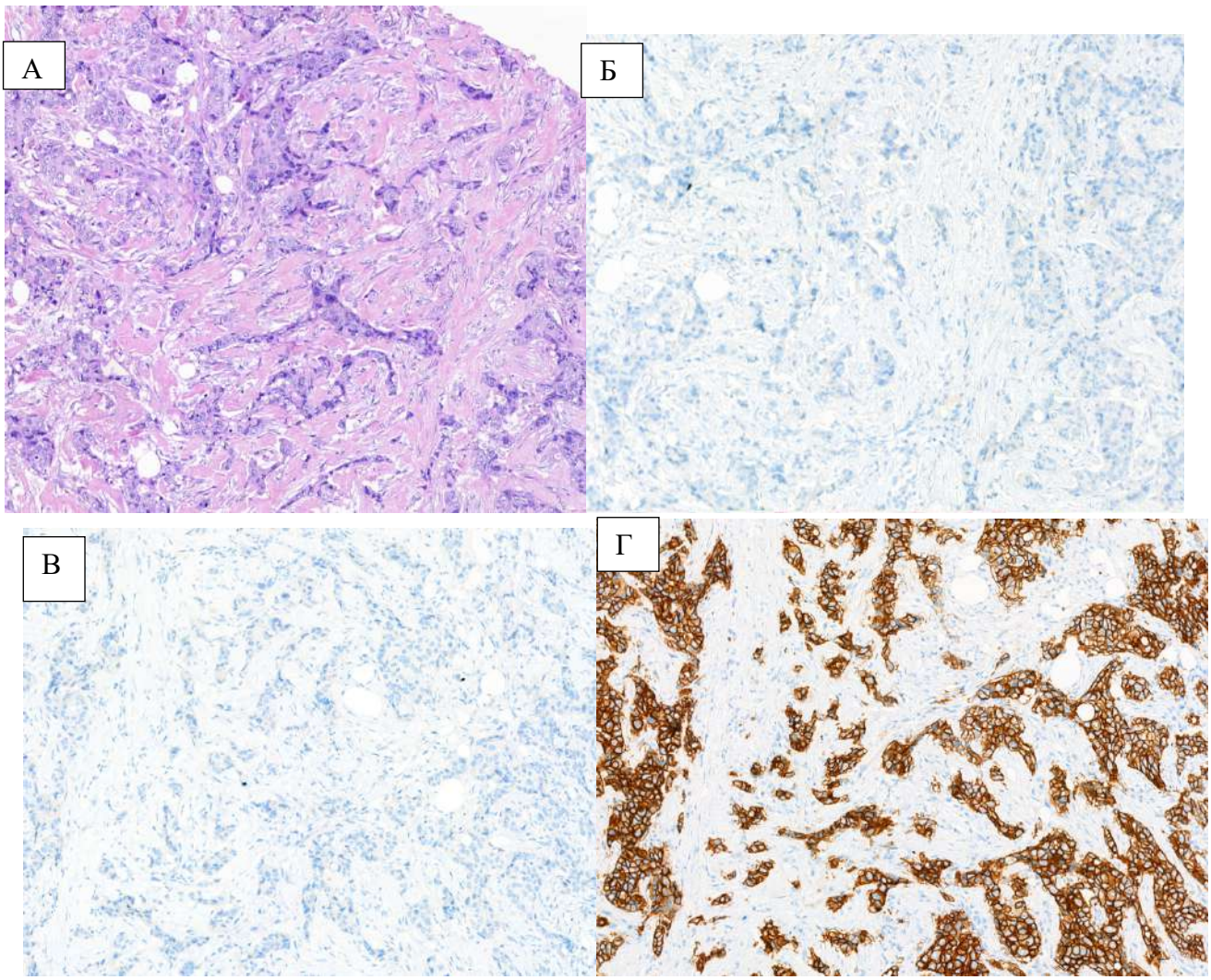
(А) Окраска гематоксилином и эозином (H&E); (Б) CK20 мембранно-цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках; (В) CK5/6 позитивная экспрессия в опухолевых клетках; (Г) GATA3 позитивная диффузная ядерная экспрессия.

Рисунок Б.2 – Инвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, люминальный подтип B (UroB) ×100



(А) Окраска гематоксилином и эозином (H&E); (Б) CK5/6 интенсивная мембранная экспрессия; (В) p63 позитивное ядерное окрашивание; (Г) GATA3 полностью негативная ядерная окраска.

Рисунок Б.3 – Инвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, базальный подтип (Basal) ×100



(А) гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилином и эозином (H&E); (Б) CK5/6 отсутствие мембранной экспрессии в опухолевых клетках; (В) p63 позитивное ядерное окрашивание; (Г) HER2 позитивная мембранная экспрессия в опухолевых клетках.

Рисунок Б.4 – Инвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, геномно-нестабильный подтип (GU) ×100

Приложение В. Классификация осложнений по системе Clavien Dindo

Таблица В.1 — Варианты осложнений после цистэктомии и методы их коррекции в соответствии с классификацией Clavien Dindo, одобренная Европейской Ассоциацией Урологов [196]

Классификация Clavien	Осложнение	Методы ведения
Степень I	Любое отклонение от нормального послеоперационного течения, не требующее медикаментозного лечения (за исключением разрешённых средств), хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства. Разрешённые препараты: противорвотные, жаропонижающие, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Также включает раневые инфекции, поддающиеся вскрытию «у постели больного».	Послеоперационный илеус — Назогастральная интубация (удаление зонда на 1-е сутки); жевательная резинка; избегать гиперволемии и гиповолемии (во избежание спланхнической гипоперфузии). Тошнота/рвота — противорвотные средства (снизить дозу опиоидов), назогастральная интубация. Инфекция мочевых путей — антибиотики, катетеры не удалять; контроль трёх дренажей. Обструкция уретерального катетера — ввести 5 мл физраствора, увеличить объём инфузии для стимуляции диуреза. Уринома в брюшную полость (несостоятельность МВП) — проверить и переустановить дренажи/стенты/катетер. Анемия I-II степени— терапия железом. Осложнения позднего периода: Лимфоцеле без компрессии (клинически не значимое) — наблюдение. Недержание мочи — анализ мочи, УЗИ (остаток после мочеиспускания), физиотерапия. Задержка мочи — дренирование, обучение само-катетеризации. Уретеральный рефлюкс — не требует лечения при отсутствии симптомов.
Степень II	Осложнения, требующие медикаментозного лечения препаратами, не разрешёнными для I степени. Также включает переливания крови и полное парентеральное питание.	Плохо переносимая анемия / кардиомиопатия— переливание крови[1]. Тромбоэмболия легочной артерии— гепарин[2]. Пиелонефрит — антибиотики, проверка дренажа почек (нефростомия при необходимости). Спутанность сознания / неврологические нарушения — нейролептики, избегать опиоидов.

Продолжение Таблицы В.1.

Классификация Clavien	Осложнение	Методы ведения
Степень III	Осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства.	Случайное удаление уретерального катетера — репозиционирование. Стеноз анастомоза (7%) — дренирование почек (катетер / нефростомия).
III-a	Вмешательство без общей анестезии	Компримирующее лимфоцеле (клинически значимое) — чрезкожная пункция и дренаж.
III-b	Вмешательство под общей анестезией	Несостоятельность илеоилеального анастомоза — срочная илеостомия. Эвентрация (эвисцерация) — экстренная операция. Компримирующее лимфоцеле (клинически значимое) — хирургическое лечение (марсупиализация).
Степень IV	Жизнеугрожающее осложнение (включая кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, исключая ТИА), требующее лечения в условиях ОРИТ	Разрыв неомочевого пузыря — нефростомия + длительный катетер / хирургическая санация. Тяжёлый сепсис — антибиотики, контроль дренажей, КТ.
IV-a	Дисфункция одного органа	Необструктивная почечная недостаточность — бикарбонат / этиологическое лечение (в т.ч. диализ).
IV-b	Мультиорганная недостаточность	Обструктивный пиелонефрит и септицемия — лечение в ОРИТ, дренирование мочевыводящих путей, антибиотики.
Степень V	Летальный исход пациента	