

Рятівна радикальна цистектомія після органозберігального лікування хворих на недиференційований рак сечового міхура: місце в лікувальному алгоритмі та результати виживаності

П. Г. Яковлев*^{1,A,B,D,E,F}, Д. А. Ключин^{2,C,F}

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна, ²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
недиференційований рак сечового міхура, резекція сечового міхура, рятівна цистектомія, рецидив, виживаність, променева терапія.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 5(122).
С. 688-693

*E-mail:
pavel_3@hotmail.com

Недиференційований рак сечового міхура (G4 PCM) – агресивна хвороба з високим потенціалом до метастазування та рецидивування. На момент діагностики такі хворі мають м'язово-інвазивну форму, що зумовлює необхідність радикальної цистектомії (РЦЕ).

Мета роботи – вивчити методи спеціального лікування G4 PCM, показники загальної та безрецидивної виживаності, місце рятівної РЦЕ після органозберігального лікування.

Матеріали та методи. У 1998–2016 рр. пролікували 63 особи із G4 PCM – 1,8 % від усіх пацієнтів із PCM. Проаналізували клінічні дані, методи лікування, показники виживаності. Метод Каплана–Майєра застосували для порівняльного аналізу виживаності хворих із рецидивом після резекції з наступним лікуванням і тих, у кого рецидив не виник.

Результати. Усі хворі мали стадію $\geq pT2$. Лікування з радикальними намірами виконали 78 % хворих: резекція сечового міхура – 49 %, РЦЕ – 29 %. П'ятирічна виживаність – 11 %. Рецидив після резекції – у 35 % хворих. Рятівна РЦЕ виконана 6 хворим із середнім терміном дожиття 7 місяців проти 47 місяців після РЦЕ. Середня виживаність при комбінованому лікуванні: резекція з ад'ювантною променевою терапією – 44 місяці, РЦЕ з ад'ювантною поліхіміотерапією – 12 років. Виживаність хворих на G4 PCM із рецидивом і наступним його лікуванням була вищою, ніж виживаність хворих без рецидиву ($p = 0,005$).

Висновки. У лікуванні хворих на G4 PCM радикальна цистектомія має суттєву перевагу щодо виживаності над рятівною цистектомією. Органозберігальне лікування в комбінації з променевою терапією демонструє показники виживаності, ідентичні таким після радикальної цистектомії у хворих, яких залучили в дослідження.

Key words:
undifferentiated bladder cancer, partial cystectomy, recurrence, salvage cystectomy, survival, radiotherapy.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (5), 688-693

Salvage radical cystectomy after organ preservation therapy in patients with undifferentiated bladder cancer: its place in the treatment algorithm and survival results

P. H. Yakovlev, D. A. Kliushyn

Undifferentiated bladder cancer (G4 UBC) is aggressive disease with high potential for metastasis and local recurrence. All patients have muscle invasive disease at a presentation, which requires radical cystectomy (RCE).

Aim: to study current treatment modalities applied to G4 UBC patients, survival outcomes, the place of salvage cystectomy after organ-preserving treatment.

Materials and methods. During 1998–2016, we treated 63 patients with G4 UBC, or 1.8 % of all UBC patients. We analyzed clinical data, treatment methods, and survival data. Kaplan-Meier method was used for comparative survival analysis between G4 UBC patients who developed recurrence after organ-preserving treatment and those who did not.

Results. All patients had $\geq pT2$ stage disease. Treatment with curative intent was delivered to 78 % patients – resection of the bladder (49 %), RCE (29%). Survival at 5 years was 11 %. Recurrence after resection was diagnosed in 35 % of patients. Salvage cystectomy was performed in 6 patients with median survival of 7 months vs. 47 months after RCE. Patients also demonstrated high median survival after combined treatment: after resection with adjuvant radiotherapy to the bladder (44 months), and RCE with adjuvant chemotherapy (12 years). Survival of patients with recurrence and further special treatment turned out to be better than in patients without recurrence ($P = 0.005$).

Conclusions. Radical cystectomy demonstrates better survival results in managing G4 PCM patients than salvage cystectomy. Organ-preserving treatment combined with radiotherapy demonstrates survival outcomes comparable to those after radical cystectomy.

Спасительная радикальная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных недифференцированным раком мочевого пузыря: место в лечебном алгоритме и результаты выживаемости

П. Г. Яковлев, Д. А. Ключин

Недифференцированный рак мочевого пузыря (G4 РМП) – агрессивное заболевание с высоким потенциалом к метастазированию и рецидивированию. На момент диагностики такие больные имеют мышечно-инвазивную форму, что требует радикальной цистэктомии (РЦЭ).

Цель работы – изучить методы специального лечения G4 РМП, показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также место спасительной РЦЭ после органосохраняющего лечения.

Материалы и методы. В 1998–2016 гг. пролечены 63 больных с G4 РМП, что составило 1,8 % пациентов с РМП. Проанализированы клинические данные, методы лечения, показатели выживаемости. Метод Каплана–Майера использован для сравнительного анализа выживаемости больных с рецидивом после резекции с дальнейшим лечением и без рецидива.

Результаты. Все больные имели стадию РМП $\geq T2$. Лечение по радикальной программе проведено 78 % больным: резекция мочевого пузыря – 49 %, РЦЭ – 29 %. Пятилетняя выживаемость – 11 %. Рецидив после резекции возник у 35 % больных. Спасительная РЦЭ проведена 6 больным со средним сроком дожития 7 месяцев против 47 месяцев после РЦЭ. Средняя выживаемость при комбинированном лечении: резекция с адьювантной лучевой терапией – 44 месяца, РЦЭ с адьювантной полихимиотерапией – 12 лет. Выживаемость больных с G4 РМП, рецидивом, дальнейшим его лечением оказалась выше, чем выживаемость больных без рецидива ($p = 0,005$).

Выводы. В лечении больных с G4 РМП радикальная цистэктомия дает значительные преимущества выживаемости перед спасительной цистэктомией. Органосохраняющее лечение в комбинации с лучевой терапией демонстрирует показатели выживаемости, идентичные таким после радикальной цистэктомии у отобранных пациентов.

Ключевые слова: недифференцированный рак мочевого пузыря, резекция мочевого пузыря, спасительная цистэктомия, рецидив, выживаемость, лучевая терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 688-693

Недиференційовані (G4) форми раку будь-якої локалізації – завжди найгірші у прогностичному плані злоякісні пухлини, зважаючи на їхній високий метастатичний потенціал, здатність до місцевих рецидивів і прогресії, високу метаболічну активність. Лікування хворих на недиференційований рак сечового міхура – складне завдання в онкоурології, потребує максимальної концентрації зусиль мультидисциплінарної команди в аспекті діагностики та лікування.

Під час первинного виявлення недиференційований рак сечового міхура частіше представлений м'язово-інвазивними формами хвороби, нерідко з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли чи віддалені органи. Радикальна цистектомія (РЦЕ) з періопераційною поліхіміотерапією у хворих на м'язово-інвазивний рак сечового міхура є стандартом лікування, що має забезпечувати оптимальний результат виживаності [1–5]. Але й органозберігальний підхід до лікування G4 РСМ може мати місце в алгоритмі лікування пацієнтів, які відповідають критеріям для здійснення резекції, мають хірургічні чи анестезіологічні протипоказання до РЦЕ або відкидають можливість виконання РЦЕ [6–9]. У разі виявлення прогресування РСМ після органозберігального лікування, а саме місцевого рецидиву, рекомендована «рятівна» РЦЕ для покращення результату онкологічної виживаності, якщо соматичний стан хворого задовільний [10].

Мета роботи

Вивчити поширеність і клінічні характеристики G4 РСМ у хворих онкоурологічного стаціонара, методи спеціального лікування недиференційованого РСМ, показники загальної та безрецидивної виживаності, а також місце рятівної РЦЕ в лікуванні хворих на G4 РСМ після органозберігального лікування.

Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із діагнозом недиференційований рак сечового міхура, яким надана спеціалізована хірургічна допомога в 1998–2016 рр. у відділенні урології Київського міського клінічного онкологічного центру. Для аналізу обрали хворих, які мали повні дані анамнезу хвороби і результат виживаності яких точно відомий. Характеристику поширеності злоякісного процесу виконали за клінічною класифікацією TNM 7th ed. (2010).

Застосували методи описової статистики. За допомогою методу Каплана–Майера виконали порівняльний аналіз виживаності хворих на G4 РСМ, в яких виник рецидив раку після первинного органозберігального лікування та яким виконана рятівна РЦЕ, а також хворих, у котрих не було місцевого рецидиву недиференційованого РСМ після радикального лікування, зокрема первинної РЦЕ. Перевірку гіпотези про рівність показників виживаності хворих обох груп виконали за допомогою трьох статистичних критеріїв: Log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware – при рівні значущості 0,05. Результати відмінностей між кривими виживаності вважали значущими, якщо значення p було менше за 0,05 ($p < 0,05$).

Результати

За період дослідження пролікували 3584 хворих на рак сечового міхура. 3-поміж них 63 (1,8 %) особи мали G4 РСМ, у всіх були повні клінічні дані та відомий результат виживаності. Клінічна характеристика хворих на недиференційований РСМ і методів лікування наведені в таблиці 1.

На момент здійснення цього дослідження 7 з 63 (11 %) осіб живі без ознак прогресії хвороби, середній термін спостереження за ними – 143 ± 42 місяці. Серед цих хворих двом (стадії II та III) виконали первинну РЦЕ; чотирьом (стадія II) – резекцію сечового міхура. Одна хвора пролікована в обсязі рятівної РЦЕ після декількох ТУР сечового міхура (стадія II).

Хірургічне лікування недиференційованого РСМ для радикального лікування отримали 49 (77,8 %) осіб. Методи радикального хірургічного лікування: радикальна цистектомія (18 хворих), резекція сечового міхура (17 хворих), ТУР (14 хворих). Отже, органозберігальне лікування отримав 31 (63 %) хворий.

Видалення сечового міхура виконали 24 (38 %) хворим: первинну РЦЕ – 18, рятівну РЦЕ – 6 (3 – після резекції, 3 – після ТУР). Середній вік хворих, яким виконана РЦЕ, становив 63 ± 6 років, а середній вік хворих, яким РЦЕ не виконували, – 68 ± 8 років. Тобто для молодших хворих імовірність отримати радикальне лікування в обсязі РЦЕ була вищою.

Термін дожиття після рятівної РЦЕ становив $7,1 \pm 3,8$ місяця для 5 осіб, які померли. Одна особа жива дотепер із терміном спостереження після РЦЕ 12,4 року. Термін дожиття після первинної радикальної РЦЕ для всіх хворих, які померли, становив $18,4 \pm 17,0$ місяця, термін спостереження за живими – 143 ± 42 місяці.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на недиференційований рак сечового міхура та методів лікування

Характеристика хворих	Кількість пацієнтів	%
Чоловіки	56	88,9
Жінки	7	11,1
Вік, роки	64 ± 11	
Клінічна стадія G4 РСМ:		
Стадія I	0	0
Стадія II	23	36,5
Стадія III	22	34,9
Стадія IV	18	28,6
N+	11	17,5
Метастази у віддалені лімфатичні вузли та органи		
Гістологічна форма G4 РСМ:		
Уротеліальна карцинома	57	90,5
Плоскоклітинна карцинома	4	6,3
Залозисто-клітинна карцинома	2	3,2
Первинні операції за радикальною програмою		
– Резекція міхура	17	27
– ТУР міхура	14	22,2
– Радикальна цистектомія	18	28,6
Варіанти відведення сечі після РЦЕ:		
– Ортотопічна тонкокишкова пластика сечового міхура	3	
– Уретеросигмоанастомоз	3	
– Уретерокутанеостомія	12	
Рецидив у сечовому міхурі після органозберігального лікування виник у хворих	11	35
Методи лікування рецидиву:		
– Рятівна цистектомія	6	
– Повторна ТУР	5	
Паліативне лікування (ревізія органів малого тазу, біопсія пухлини та гемостаз, цистостомія, уретерокутанеостомія)	14	22,2
Періопераційна терапія:		
– Тільки дистанційна променева терапія (ДПТ)	14	22,2
– Тільки поліхіміотерапія (ПХТ)	7	11,1
– ДПТ і ПХТ	6	9,5

Тонкокишкову ортотопічну пластику сечового міхура виконали 3 хворим після первинної РЦЕ, які не мали рецидиву раку сечового міхура, з терміном дожиття після РЦЕ 45 ± 14 місяців, ще трьом особам виконали уретеросигмостомію з терміном дожиття 50 ± 18 місяців, іншим 18 – уретерокутанеостомію.

Резекція сечового міхура виконана 17 хворим. У 3 пацієнтів, які отримали комбіновану терапію (резекція з післяопераційною ДПТ у сумарній осередковій дозі на ділянку оперованого сечового міхура 70 Гр), термін виживання становив 44 ± 23 місяці з максимальним терміном 72,5 місяця. Стадії РСМ у цих хворих – II та III. Іншим 14 хворим резекцію виконали з паліативною метою, термін виживаності – 7,3 ± 5,4 місяця, незважаючи на призначення деяким хворим ад'ювантної ДПТ і ПХТ. Стадії в цих хворих – II, III та IV. Трьом хворим після резекції виконали рятівну РЦЕ з причин рецидиву через 73, 40 і 26 місяців після резекції. Термін їхнього дожиття після рятівної РЦЕ – 2, 4 та 9 місяців відповідно.

ТУР сечового міхура виконали 14 хворим, з-поміж них рецидиви виникли в 6, трьом із них виконали повторний ТУР через 2, 10 і 12 місяців, а іншим трьом – РЦЕ через 13, 14 і 23 місяці з середнім терміном дожиття 7,1 місяця після РЦЕ. У інших хворих термін дожиття – 8,1 ± 5,7 місяця.

Рецидив у сечовому міхурі після органозберігального лікування виник в 11 (35 %) хворих: у 4 – після резекції (в середньому через 37 ± 32,2 місяця), у 7 хворих – після ТУР (в середньому через 8,3 ± 4,4 місяця). Отже, після резекції G4 РСМ безрецидивний період становив майже 3 роки, а в одного хворого – 6 років, а після ТУР – 8 місяців. Для лікування рецидиву здійснена рятівна радикальна цистектомія 6 хворим, повторна ТУР – 5 хворим. Рятівна РЦЕ виконана після всіх резекцій із рецидивами; у хворих із рецидивом після ТУР виконана повторна ТУР (3 пацієнтів) і рятівна РЦЕ (3 особи). Виживаність після операцій із приводу рецидиву: після рятівної РЦЕ після резекції – 9,8 ± 8,5 місяця, після рятівної РЦЕ після ТУР – 7,0 ± 2,0 місяця, після повторної ТУР – 10,2 ± 3,2 місяця. Термін спостереження за єдиною хворою, яка жива після рятівної РЦЕ з початковою стадією хвороби pT2aN0M0 і котра після двох ТУР мала місцеву прогресію (рецидив у сечовому міхурі та метастази в регіонарні лімфатичні вузли) до моменту рятівної РЦЕ з 6 циклами ад'ювантної ПХТ, становив 12,4 року.

Якщо поділити хворих за терміном виживаності після первинного лікування на таких, хто прожив рік після операції, та тих, хто не пережив цей термін, тобто отримав паліативне лікування, то лікування за радикальною програмою (операція, операція + ДПТ, операція + ДПТ + ПХТ) із терміном дожиття більше ніж рік від початку лікування отримав 31 (49 %) хворий, з-поміж них 7 пацієнтів живі на момент цього дослідження з терміном спостереження 143 ± 42 місяці. Середній термін дожиття 24 хворих, які померли, становив 38 ± 32 місяці. 32 особи (51 %) отримали паліативне лікування, що включало біопсію пухлини, резекцію або ТУР для гемостазу, двобічну уретерокутанеостомію, епіцистостомію, променеву терапію на сечовий міхур або на віддалені метастази. Паліативне лікування визначали як таке, що не призводило до тривалого (понад рік) виживання хворих. Середній термін дожиття цих хворих – 6 ± 3 місяці.

Періопераційну терапію отримали 28 (44,4 %) хворих. З-поміж них комбінацію ДПТ і ПХТ отримали 6 пацієнтів, але в різні терміни після хірургічного лікування. Тільки один хворий (у стадії III G4 РСМ) отримав три-модальну органозберігальну терапію в повному обсязі (резекція, променева терапія на міхур у СОД = 50 Гр, курс ПХТ за схемою гемцитабін і цисплатин). Але термін його виживаності становив тільки 9 місяців.

Ад'ювантна променева терапія виконана 14 хворим: трьом – у монорежимі без хірургічного лікування з паліативною метою, середній термін виживаності – 9 місяців; ще трьом – у комбінації з резекцією сечового міхура в сумарній осередковій дозі від 20 Гр до 70 Гр (в середньому 45 Гр), середній термін спостереження за хворими – 38 місяців (від 12 до 70 місяців), ці пацієнти не мали рецидиву. Решта хворих (8 із 14) померли від хвороби менше ніж за рік після ДПТ.

Ад'ювантна поліхіміотерапія виконана 7 хворим після хірургічного лікування, шестеро із них отримали її з паліативною метою, середній термін виживаності після початку ПХТ – 5,4 ± 3,3 місяця.

Отже, дані про рецидивування недиференційованого (G4) раку сечового міхура після хірургічного

лікування та показники виживаності вказують, що органозберігальне хірургічне лікування здійснили 31 (63 %) хворому, рецидиви в сечовому міхурі виникли в 11 пацієнтів після органозберігального лікування, тобто у 35 %. Виживаність цих хворих була вищою, ніж у хворих без рецидиву G4 РСМ. Рецидиви зумовлювали необхідність виконання РЦЕ у більшості хворих (6 з 11), іншим виконали паліативну ТУР. Утім, більшість органозберігальних операцій виконані з паліативними цілями, а термін виживаності цих хворих не перевищував року від моменту операції, крім хворих, яким після резекції сечового міхура призначена ДПТ за радикальною схемою (сумарна осередкова доза на оперований сечовий міхур і регіонарні лімфатичні вузли – 70 Гр), середній термін виживаності – 44 місяці після комбінованого лікування. Хворі, яким виконали первинну РЦЕ, мали найкращі показники виживаності. Серед хворих, яким здійснили первинну РЦЕ, найвищі показники виживаності мали ті, яким виконали уретеросигмопластику сечового резервуара (середній термін дожиття – 50 місяців) та ортотопічну тонкокишкову пластику (середній термін дожиття – 45 місяців). У хворих, яким виконана уретерокутанеостомія після РЦЕ, середній термін дожиття дорівнював 18,4 місяця. Отже, складніші реконструктивні операції виконували соматично здоровішим пацієнтам і з меншою стадією G4 раку сечового міхура. Серед 6 хворих, яким виконали паліативну РЦЕ, тільки один мав термін спостереження понад рік (12,4 року). Тривалість життя хворих із N+, яких було 11 у групі хворих на G4 РСМ становила $6,5 \pm 4,0$ місяця після першої операції.

Виживаність хворих на G4 РСМ стадії IV становила 6 ± 3 місяці після встановлення діагнозу.

Результати аналізу виживаності хворих на G4 РСМ за Капланом–Майером залежно від розвитку рецидиву та його лікування наведені в таблицях 2, 3 та на рис. 1.

Між кривими виживаності залежно від наявності рецидивів, що потребували додаткового лікування, та відсутності рецидивів у процесі лікування хворих на G4 РСМ виявлені статистично значущі відмінності на рівні 0,05 за всіма статистичними критеріями. Хворі з рецидивами недиференційованого раку, які отримали радикальне хірургічне лікування, незважаючи на розвиток місцевого рецидиву в сечовому міхурі, мають тривалість життя більшу, ніж ті, в яких не було рецидиву G4 раку сечового міхура за термін післяопераційного спостереження.

Обговорення

Хірургічне лікування агресивного раку сечового міхура, до якого належить низько- і недиференційовані форми раку за ступенем клітинної атипії, а також м'язово-інвазивні й місцевопоширені форми раку, – складний виклик через високий ризик місцевого прогресування і після органозберігального лікування, і після цистектомії. Рецидив після органозберігального лікування зумовлює необхідність термінової рятівної цистектомії.

Рятівна радикальна цистектомія в первинному визначенні – метод лікування місцевої прогресії раку сечового міхура після променевої терапії на сечовий міхур, що виконана для збереження сечового міхура [11]. Прогнози виживаності хворих за таких умов були песимістичними.

Таблиця 2. Аналіз виживаності хворих на недиференційований РСМ залежно від наявності рецидивів і факту їхнього лікування

Рецидив (1 – так, 0 – ні)	Загалом	Померли	Цензуровано
0	52	47	5
1	11	9	2

Таблиця 3. Значення статистичних критеріїв, що використовували для перевірки гіпотези про рівність показників виживаності хворих на G4 РСМ із/без рецидиву після спеціального лікування

Критерій	Встановлені значення	Критичне значення	p-значення	Рівень значущості альфа
Log-rank	4,439	3,841	0,035	0,050
Wilcoxon	7,778	3,841	0,005	0,050
Tarone-Ware	6,584	3,841	0,010	0,050

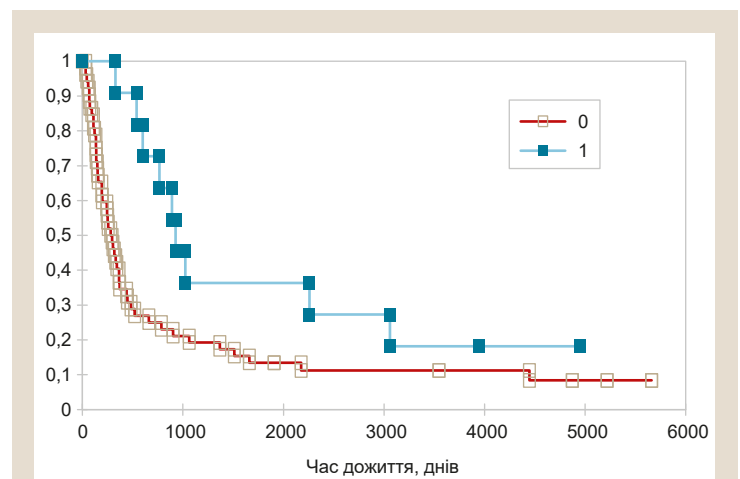


Рис. 1. Криві Каплана–Майєра хворих на недиференційований рак сечового міхура, які після первинного лікування мали рецидив у сечовому міхурі (1) або не мали (0).

У плумаченні Н. Bruins рятівна цистектомія – метод лікування прогресії раку сечового міхура після попередньої резекції сечового міхура. На прикладі вибірки із 73 хворих, яким здійснили рятівну РЦЕ після резекції, автор вказує на сприятливі результати виживаності хворих, які мали органолокалізований рецидив у сечовому міхурі, з терміном спостереження за пацієнтами після рятівної цистектомії 10,9 року. Якщо до моменту рятівної РЦЕ хворий мав місцевопоширений процес, то тільки 15 % осіб демонстрували тривалу виживаність [12]. За даними J. Eswaren, рятівна цистектомія, що виконана після тримодального органозберігального лікування (ТУР сечового міхура разом із хіміопроменевим лікуванням) має не гірші показники виживаності, ніж первинна радикальна цистектомія, середній термін спостереження за пролікованими – 12 років [10]. Відзначимо, всі названі роботи не стратифікували хворих за ступенем клітинної атипії.

У нашому дослідженні виживаності хворих на недиференційований РСМ рятівна РЦЕ проведена 6 хворим, більшість із них (5 із 6) мали середній термін виживаності після РЦЕ 7,1 місяця, одна пацієнтка – 12,4 року. Найтривалішу виживаність мали хворі на органолокалізований рак при первинній РЦЕ і комбінованому органозберігальному лікуванню (резекція з післяопераційною променевою терапією).

Висновки

1. Поширеність недиференційованого раку сечового міхура у практиці онкоурологічного відділення становить 1,8 %, усі хворі мали м'язово-інвазивну форму раку (стадія \geq T2). П'ятирічна виживаність – 11 %.

2. Радикальне лікування виконали 77,8 % хворих: ТУР сечового міхура, резекцію сечового міхура, радикальну цистектомію.

3. Радикальну цистектомію здійснили 36 % хворих, середній термін виживаності – 47 місяців. Рятівну радикальну цистектомію виконали 6 хворим із середнім терміном дожиття 7 місяців.

4. Оптимальні результати виживаності хворих отримали у разі призначення комбінованого лікування: резекції з ад'ювантною променевою терапією (середній термін виживаності – 44 місяці) та радикальної цистектомії з ад'ювантною поліхіміотерапією (середній термін виживаності – 12 років).

5. Рецидив після органозберігального лікування виник у 35 % хворих.

6. Виживаність хворих на G4 PCM із рецидивом і наступним лікуванням виявилася вищою, ніж виживаність хворих без рецидиву.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

Відомості про авторів:

Яковлев П. Г., канд. мед. наук, онкохірург вищої категорії, уролог вищої категорії, керівник центру урології та онкоурології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

Клюшин Д. А., д-р фіз.-мат. наук, професор каф. обчислювальної математики, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

Information about authors:

Yakovlev P. H., MD, PhD, Oncosurgeon of the highest category, Urologist of the highest category, Head of the Center of Urology and Oncurology, Clinical Hospital "Feofania", Kyiv, Ukraine. Kliushyn D. A., PhD, DSc, Professor of the Department of Computational Mathematics, Faculty of Cybernetics, Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Яковлев П. Г., канд. мед. наук, онкохирург высшей категории, уролог высшей категории, руководитель центра урологии и онкоурологии, Клиническая больница «Феофаня» Государственного управления делами, г. Киев, Украина. Клюшин Д. А., д-р физ.-мат. наук, профессор каф. вычислительной математики, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина.

Список літератури

- [1] Comparison between neoadjuvant and adjuvant gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / N. Matsubara et al. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 9. Issue 4. P. 310-317. <https://doi.org/10.1111/ajco.12017>
- [2] NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016 / P. E. Clark et al. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016. Vol. 14. Issue 10. P. 1213-1224. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0131>

- [3] Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study / C. M. Booth et al. 2014. *Cancer*. Vol. 120. Issue 11. P. 1630-1638. <https://doi.org/10.1002/ncr.28510>
- [4] Propensity-matched analysis of stage-specific efficacy of adjuvant chemotherapy for bladder cancer / F. V. Chen et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019. Vol. 37. Issue 12. P. 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.022>
- [5] Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides / Z. D. Reardon et al. *European Urology*. 2015. Vol. 67. Issue 1. P. 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.009>
- [6] Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data / F. Audenet et al. *The Journal of Urology*. 2018. Vol. 200. Issue 5. P. 996-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.001>
- [7] Balar A., Bajorin D. F., Milowsky M. I. Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy. *Therapeutic Advances in Urology*. 2011. Vol. 3. Issue 3. P. 107-117. <https://doi.org/10.1177/1756287211407543>
- [8] A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement / Y. Chiang et al. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017. Vol. 116. Issue 9. P. 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.014>
- [9] Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer / R. C. Chen, W. U. Shipley, J. A. Efsthathiou, A. L. Zietman. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013. Vol. 11. Issue 8. P. 952-960. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0116>
- [10] Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer / J. R. Eswara et al. *The Journal of Urology*. 2012. Vol. 187. Issue 2. P. 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
- [11] Salvage cystectomy for bladder carcinoma / D. A. Swanson, A. C. von Eschenbach, R. B. Bracken, D. E. Johnson. *Cancer*. 1981. Vol. 47. Issue 9. P. 2275-2279. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810501\)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810501)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R)
- [12] Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy / H. M. Bruins et al. *BJU International*. 2013. Vol. 111. Issue 3b. P. E37-E42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x>

References

- [1] Matsubara, N., Mukai, H., Naito, Y., Nezu, M., & Itoh, K. (2013). Comparison between neoadjuvant and adjuvant gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 9(4), 310-317. <https://doi.org/10.1111/ajco.12017>
- [2] Clark, P. E., Spiess, P. E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S. A., Buyyounouski, M. K., Efsthathiou, J. A., Flaig, T. W., Friedlander, T., Greenberg, R. E., Guru, K. A., Hahn, N., Herr, H. W., Hoimes, C., Inman, B. A., Kader, A. K., Kibel, A. S., Kuzel, T. M., Lele, S. M., Meeks, J. J., ... Smith, C. (2016). NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(10), 1213-1224. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0131>
- [3] Booth, C. M., Siemens, D. R., Li, G., Peng, Y., Tannock, I. F., Kong, W., Berman, D. M., & Mackillop, W. J. (2014). Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study. *Cancer*, 120(11), 1630-1638. <https://doi.org/10.1002/ncr.28510>
- [4] Chen, F. V., Koru-Sengul, T., Miao, F., Jue, J. S., Alameddine, M., Dave, D. J., Punnen, S., Parekh, D. J., Ritch, C. R., & Gonzalgo, M. L. (2019). Propensity-matched analysis of stage-specific efficacy of adjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 37(12), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.022>
- [5] Reardon, Z. D., Patel, S. G., Zaid, H. B., Stimson, C. J., Resnick, M. J., Keegan, K. A., Barocas, D. A., Chang, S. S., & Cookson, M. S. (2015). Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *European Urology*, 67(1), 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.009>
- [6] Audenet, F., Waingankar, N., Ferket, B. S., Niglio, S. A., Marqueen, K. E., Sfakianos, J. P., & Galsky, M. D. (2018). Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *The Journal of Urology*, 200(5), 996-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.001>
- [7] Balar, A., Bajorin, D. F., & Milowsky, M. I. (2011). Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy. *Therapeutic Advances in Urology*, 3(3), 107-117. <https://doi.org/10.1177/1756287211407543>

- [8] Chiang, Y., Cheng, J. C., Huang, C. Y., Tsai, Y. C., Lin, C. C., Hsu, C. H., Cheng, A. L., & Pu, Y. S. (2017). A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(9), 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.014>
- [9] Chen, R. C., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., & Zietman, A. L. (2013). Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(8), 952-960. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0116>
- [10] Eswara, J. R., Efstathiou, J. A., Heney, N. M., Paly, J., Kaufman, D. S., McDougal, W. S., McGovern, F., & Shipley, W. U. (2012). Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*, 187(2), 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
- [11] Swanson, D. A., von Eschenbach, A. C., Bracken, R. B., & Johnson, D. E. (1981). Salvage cystectomy for bladder carcinoma. *Cancer*, 47(9), 2275-2279. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810501\)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810501)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R)
- [12] Bruins, H. M., Wopat, R., Mitra, A. P., Cai, J., Miranda, G., Skinner, E. C., & Daneshmand, S. (2013). Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU International*, 111(3b), E37-E42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x>