

## АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

2. Багатопрофільний медичний центр Одеського національного медичного університету.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У групі НІВЕС-терапії у 5,7 % пацієнтів пухлини мали глибину інвазії T<sub>a</sub>, у 94,3 % пацієнтів — T<sub>1</sub>, у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно були у 9,3 та у 90,7 % хворих (p=0,48).

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

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

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

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

Відповідно до класифікації ВООЗ 1973 р., у групі НІВЕС-терапії у 45,3 % пацієнтів пухлини мали ступінь диференціювання G<sub>2</sub>, у 54,7 % — G<sub>3</sub>, у групі БЦЖ-терапії — у 51,9 та 48,1 % відповідно (p=0,50).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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