

Вплив ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії на якість життя пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура

Ф. І. Костєв, О. В. Бондар, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко

Одеський національний медичний університет

Impact of adjuvant intrabladder therapy on quality of life in patients, suffering musculo-noninvasive cancer of the bladder

F. I. Kostyev, O. V. Bondar, R. S. Chystiakov, V. V. Lysenko

Odessa National Medical University

Реферат

Мета. Порівняльна оцінка якості життя пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику при проведенні ад'ювантної внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміотерапії і імунотерапії вакциною БЦЖ.

Матеріали і методи. Залежно від виду лікування пацієнти були розподілені на дві групи: 1-шу – 44 пацієнти, яким проводилася ад'ювантна внутрішньоміхурова імунотерапія вакциною БЦЖ, і 2-гу – 41 пацієнт, якому проводилася внутрішньоміхурова хіміотерапія за допомогою системи для локальної гіпертермії Combat BRS.

Результати. Проаналізовано дані опитування пацієнтів за допомогою анкети EORTC QLQ-30 та отримано результати, що підтверджують кращу якість життя пацієнтів 2-ї групи, які отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію, особливо за показниками фізичного стану, соціальної адаптації, інтоксикації. За даними опитування пацієнтів за допомогою анкети FACT-BL отримано кращі результати також у 2-й групі пацієнтів за показниками соціального і функціонального благополуччя, якістю сечовипускання та показниками шкали «Рак сечового міхура».

Висновки. Відмічено вищу якість життя пацієнтів 2-ї групи, які отримували внутрішньоміхурову гіпертермічну хіміотерапію. Нижча якість життя пацієнтів 1-ї групи, які отримували імунотерапію вакциною БЦЖ, пов'язана з численними побічними ефектами і відповідно більшою токсичністю вказаної терапії.

Ключові слова: м'язово-неінвазивний рак сечового міхура; внутрішньоміхурова гіпертермічна хіміотерапія; імунотерапія вакциною БЦЖ.

Abstract

Objective. Comparative estimation of quality of life in patients with a high-risk musculo-noninvasive cancer of the bladder was accomplished while conduction of adjuvant intrabladder hyperthermic chemotherapy and immunotherapy with BCG vaccine.

Materials and methods. Depending on kind of treatment, the patients were distributed into two groups: Group I – 44 patients, to whom adjuvant intrabladder immunotherapy with BCG vaccine was applied, and Group II – 41 patients, to whom intrabladder chemotherapy was conducted, using the system for local hyperthermy Combat BRS.

Results. The data from the patients interviewed, using EORTC QLQ-30 questionnaires, confirmed better quality of life in patients of Group II, who obtained intrabladder hyperthermic chemotherapy, peculiarly in accordance to indices of physical status, social adaptation and intoxication. In accordance to data of the patients' interviewed with the help of FACT-BL questionnaire, also better results were obtained in patients of Group II in accordance to the social and functional well-being status, the urination quality and values of indices of the «Cancer of the Bladder» scale.

Conclusion. Higher quality of life was noted in patients of Group II, who obtained intrabladder hyperthermic chemotherapy. The lower quality of life in patients of Group I, who obtained immunotherapy with BCG vaccine, was connected with multiple side effects and enhanced toxicity of this therapy, accordingly.

Keywords: musculo-noninvasive cancer of the bladder; intrabladder hyperthermic chemotherapy; immunotherapy, using BCG vaccine.

Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів (2020) стандартним методом ад'ювантного лікування пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура (МНРСМ) середньої та високої групи ризику за класифікацією Європейської організації з вивчення і лікування раку (European Organisation for Research and Treatment Cancer – EORTC) є внутрішньоміхурова імунотерапія (ВМІТ) вакциною БЦЖ [1]. У досить великій кількості досліджень показано перевагу ВМІТ вакциною БЦЖ над внутрішньоміхуровою хіміотерапією (ВМХТ), зокре-

ма даними п'яти мета-аналізів підтверджено, що результати застосування ВМІТ вакциною БЦЖ після трансуретральної резекції (ТУР) сечового міхура (СМ) перевершують результати застосування тільки ТУР або ТУР із ВМХТ для запобігання рецидиву МНРСМ (рівень доказовості 1a) [2 – 4]. Так, Р. U. Malmström і співавтори в мета-аналізі 9 рандомізованих клінічних досліджень, до яких було залучено 2820 пацієнтів, порівнювали ефективність ВМІТ вакциною БЦЖ та ВМХТ мітоміцином–С. У пацієнтів, які отримували ВМІТ вакциною БЦЖ в основному і підтри-

мувальних режимах, ризик рецидиву знизився на 32% у порівнянні із застосуванням ВМХТ мітоміцином-С [5]. Однак з огляду на більшу кількість побічних ефектів під час лікування ВМІТ вакциною БЦЖ та прояви її токсичності у порівнянні з ВМХТ (рівень доказовості 1a), залишаються актуальними пошуки шляхів підвищення онкологічної ефективності методу ВМХТ [6].

Однією з методик, що підвищують проникність стінки СМ для хіміопрепаратів, є проведення ВМХТ із застосуванням локальної гіпертермії (Hyperthermic intravesical chemotherapy – HIVEC), яка досягається за рахунок постійного апаратного нагріву водного розчину мітоміцину-С до 43 – 44 °C [7 – 9].

Мета дослідження: порівняльна оцінка якості життя (ЯЖ) пацієнтів із МНРСМ високого ризику при проведенні ад'ювантної HIVEC і ВМІТ вакциною БЦЖ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 85 пацієнтів із МНРСМ високого ризику, які отримували в амбулаторному режимі ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію на базі Університетської клініки ОНМедУ в період з 2013 по 2019 р.

Усі дослідження проводилися відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (ETS – 164)» від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослід-

ження», переглянутої у 2008 р. (протокол № 117А засідання Комісії з біоетики ОНМедУ від 12.05.2017 р.). Перед залученням пацієнтів до дослідження були отримані їх особисті письмові добровільні згоди на участь у ньому, а також було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Залежно від виду лікування пацієнти були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 44 пацієнти, яким після ТУР проводилася ад'ювантна ВМІТ вакциною БЦЖ, до 2-ї групи увійшов 41 пацієнт, якому після ТУР проводилася ВМХТ за допомогою системи для локальної гіпертермії Combat BRS.

Протокол лікування пацієнтів 1-ї групи передбачав інстиляції розчину вакцини БЦЖ із температурою 20 – 21 °C один раз на тиждень у порожній СМ одноразовим уретральним катетером. Пацієнт повинен був витримувати експозицію тривалістю 1 год до акту сечовипускання. Основний курс лікування складався із 6 тижневих процедур.

Протокол лікування пацієнтів 2-ї групи передбачав шеститижневий курс інстиляцій мітоміцину-С у дозуванні 40 мг з постійною температурою 43 – 44 °C протягом 60 хв один раз на тиждень за допомогою системи Combat BRS.

Для характеристики груп пацієнтів було застосовано стратифікацію EORTC (табл. 1). Порівняльний аналіз досліджуваних параметрів проводили за методикою хі-квадрат.

У 1-й групі було відзначено всього 128 (291%) супутніх захворювань різних органів і систем, у 2-й групі – 105

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп пацієнтів згідно із стратифікацією EORTC

Параметри		Групи пацієнтів				p
		1-ша (БЦЖ) n=44		2-га (HIVEC) n=41		
		абс.	%	абс.	%	
Стать						
Ч		36	81,8	31	75,6	0,48
Ж		8	18,2	10	24,4	
Вік, роки		66,39 ± 10,99 (95%ДІ:63,18-69,45)		67,15 ± 11,38 (95%ДІ:63,61-70,66)		0,75
Пухлини						
первинні		37	84	27	66	0,051
рецидивні		7	16	14	34	
Кількість пухлин						
одна		21	47,7	23	56	0,44
2-7		23	52,3	18	44	
Діаметр пухлин						
менше 3 см		22	50	20	48,6	0,91
3 см і більше		22	50	21	51,2	
Стадія						
Ta		4	9,1	3	7,3	0,76
T1		40	91	38	92,7	
Carcinoma in situ		10	22,7	8	19,5	0,72
Ступінь диференціації						
G1		4	9	2	5	0,26
G2		24	54,5	17	41,5	
G3		16	36,4	22	53,7	
Примітка.	ДІ – довірчий інтервал.					

Таблиця 2. Показники ЯЖ (бали) пацієнтів із МНРСМ, які отримували різну ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію, дослідженої за допомогою анкети EORTC QLQ-C30

Шкали анкети		Групи пацієнтів				p
		1-ша (БЦЖ) n = 44		2-га (HIVEC) n = 41		
		мода	медіана	мода	медіана	
Основні						
ФФ	100	80	100	87	0,001	
	(95%ДІ: 73 – 87)		(95%ДІ: 80 – 93)			
РФ	83	67	83	83	0,000	
	(95%ДІ: 50 – 83)		(95%ДІ: 83 – 92)			
КФ	100	83	100	83	0,086	
	(95%ДІ: 67 – 100)		(95%ДІ: 83 – 100)			
ЕФ	92	92	92	92	0,549	
	(95%ДІ: 75 – 92)		(95%ДІ: 83 – 92)			
СФ	83	67	83	83	0,000	
	(95%ДІ: 67 – 83)		(95%ДІ: 80 – 83)			
Симптоматичні						
Втома	44	44	33	33	0,000	
	(95%ДІ: 44 – 44)		(95%ДІ: 22 – 33)			
Нудота/блювання	17	33	0	0	0,000	
	(95%ДІ: 83 – 85)		(95%ДІ: 0 – 0)			
Біль	17	33	0	0	0,000	
	(95%ДІ: 83 – 100)		(95%ДІ: 0 – 17)			
Задишка	0	33	0	0	0,338	
	(95%ДІ: 0 – 33)		(95%ДІ: 0 – 33)			
Порушення сну	0	0	0	0	0,182	
	(95%ДІ: 0 – 0)		(95%ДІ: 0 – 0)			
Втрата апетиту	33	33	0	0	0,000	
	(95%ДІ: 33 – 33)		(95%ДІ: 0 – 33)			
Закреп	0	0	0	0	0,459	
	(95%ДІ: 0 – 0)		(95%ДІ: 0 – 33)			
Діарея	33	33	0	0	0,000	
	(95%ДІ: 33 – 33)		(95%ДІ: 0 – 0)			
Фінансові питання лікування	67	67	33	33	0,000	
	(95%ДІ: 67 – 83)		(95%ДІ: 22 – 33)			
Загальна ЯЖ	67	67	83	67	0,009	
	(95%ДІ: 80 – 83)		(95%ДІ: 50 – 83)			
Примітка.	ФФ – фізичне функціонування, РФ – рольове функціонування, ПФ – пізнавальне функціонування, ЕФ – емоційне функціонування, СФ – соціальне функціонування. Високі суми балів за основними шкалами відображають більш високі показники ЯЖ; високі суми балів за симптоматичними шкалами відображають більш низькі показники ЯЖ.					

(256%). У 1-й групі 1 (2,3%) пацієнт мав 7 супутніх захворювань, 3 (6,8%) пацієнти мали по 6 супутніх захворювань, 5 (11,4%) – по 5, 5 (11,4%) – по 4, 7 (15,9%) – по 3, 15 (34,1%) – по 2, 7 (15,9%) – по 1 захворюванню. У 2-й групі по 5 супутніх захворювань мали 3 (7,3%) пацієнти, по 4 – 7 (17,1%), по 3 – 9 (22,0%), по 2 – 14 (34,1%), по 1 – 7 (17,1%) пацієнтів. Не було супутніх захворювань у 1 (2,4%) пацієнта. В основному переважали захворювання серцево-судинної системи: у 1-й групі – 76 (173%), у 2-й групі – 69 (168%). Середня кількість циклів лікування у 1-й групі становила $5,26 \pm 1,18$ (95%ДІ: 4,88–5,58), у 2-й групі – $5,6 \pm 1,05$ (95%ДІ: 5,24–5,88).

ЯЖ хворих досліджували за допомогою двох анкет, які найбільш повно відповідають вимогам оцінки ЯЖ онколо-

гічних хворих. Перша – сучасна версія (3.0) анкети EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30), офіційно затверджена групою з вивчення ЯЖ EORTC і дозволена для застосування в наукових дослідженнях [10, 11]. Друга – анкета FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) з модулем BL (шкала функціональної оцінки лікування раку сечового міхура – FACT – BL; версія 4). Тобто анкета містить додаткові запитання з метою оцінки сечовипускання і утримання сечі, функції кишечника, сексуальної функції [12 – 14].

Усі 85 хворих, які взяли участь у дослідженні, відповідали на запитання обох анкет перед кожним циклом введення лікарської речовини. Отримані дані аналізували за допомогою стандартних методів статистичного опрацю-

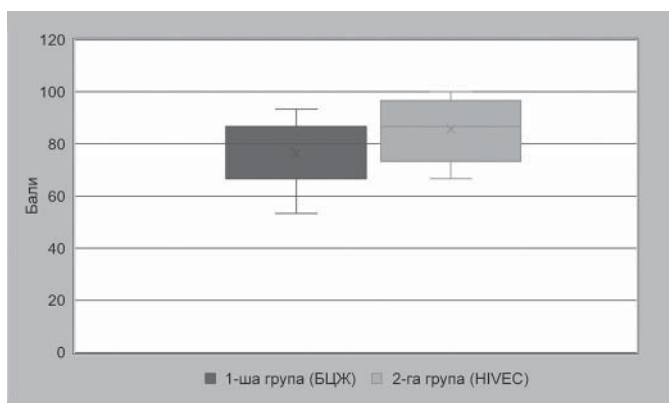


Рис. 1.
Показники шкали фізичного функціонування.

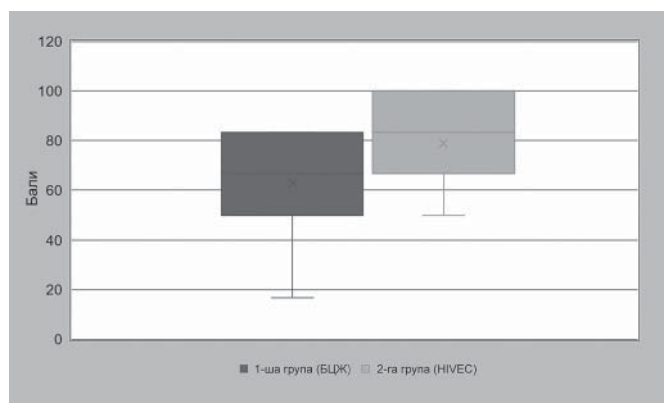


Рис. 2.
Показники шкали рольового функціонування.

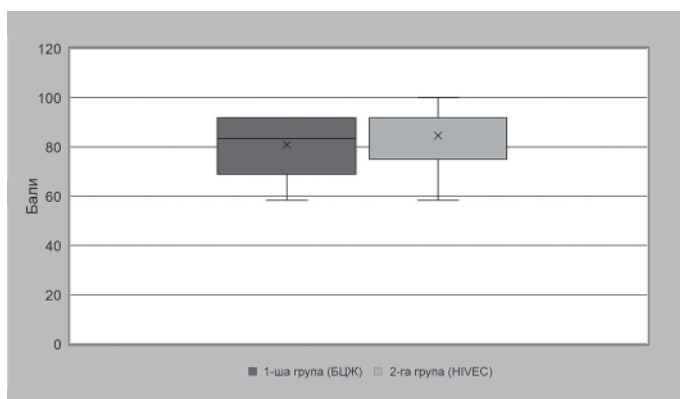


Рис. 3.
Показники шкали емоційного функціонування.

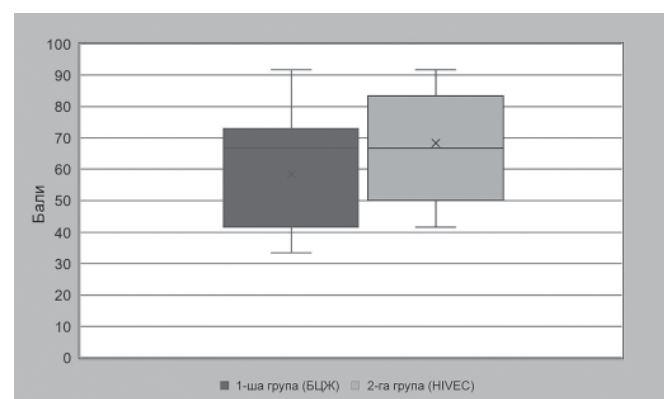


Рис. 4.
Показники шкали загальної ЯЖ.

вання даних, використовуючи програмне забезпечення SPSS (версія 26) із встановленими пакетами опрацювання анкет EORTC QLQ – C30 і FACT–BL. Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовували методи непараметричної статистики – U–критерій Манна – Вітні і тест Вілкоксона. Також отримані результати представлені у вигляді медіан, 95% ДІ яких оцінювався з використанням моделей випадкових і фіксованих ефектів.

Результати

Згідно з даними проведеного дослідження ЯЖ пацієнтів із МНРСМ високого ризику, які отримували ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію, за допомогою анкети EORTC QLQ–C30 були отримані результати, які підтвердили кращу ЯЖ пацієнтів при проведенні ВМХТ мітомідином–С, особливо за рівнем фізичного, рольового і соціального функціонування, показниками інтоксикації (симптоми втоми, нудоти/блювання, больового синдрому, втрати апетиту, діареї), а також щодо фінансових витрат на лікування (табл. 2).

При порівнянні медіан показників фізичного та рольового функціонування виявлено, що вони у пацієнтів, які отримували терапію вакциною БЦЖ, гірші, ніж у пацієнтів, які отримували HIVEC. Детальне вивчення показників рольового функціонування показало, що, незважаючи на однакові моди бальної оцінки відповідей за цією

шкалою, її медіани статистично відрізняються (рис. 1, 2).

Медіани показників емоційного функціонування були однакові в обох групах, але детальний аналіз всіх відхилень показав, що у 2–й групі є пацієнти, які мають менш виражені відхилення в емоційному функціонуванні (рис. 3).

Медіани показників за шкалою загальної ЯЖ так само були однакові в обох групах, але дана шкала не є інтегральною, тому при інтерпретації даних необхідно оцінювати додаткові параметри цієї шкали, а також урахувати показники, отримані за всіма шкалами анкети.

Таким чином, пацієнти, які отримували HIVEC, мали більш високу ЯЖ, ніж пацієнти, які отримували ВМІТ вакциною БЦЖ (рис. 4).

За симптоматичними шкалами «втома», «нудота», «біль» і «втрата апетиту» розкид показників у гірший бік спостерігався більше у пацієнтів 1–ї групи, які отримували ВМІТ вакциною БЦЖ, що свідчить про більш виражені симптоми інтоксикації у цих пацієнтів (рис. 5).

За показниками пізнавального функціонування (запитання стосувалися зацікавленості в читанні книг, перегляді телевізійних програм), симптомами задишки, порушення сну, закрепи не виявлено статистично значущих відмінностей між обома групами пацієнтів.

За даними аналізу показників стану пацієнтів, дослідженого із застосуванням анкети FACT–BL, було підтвер-

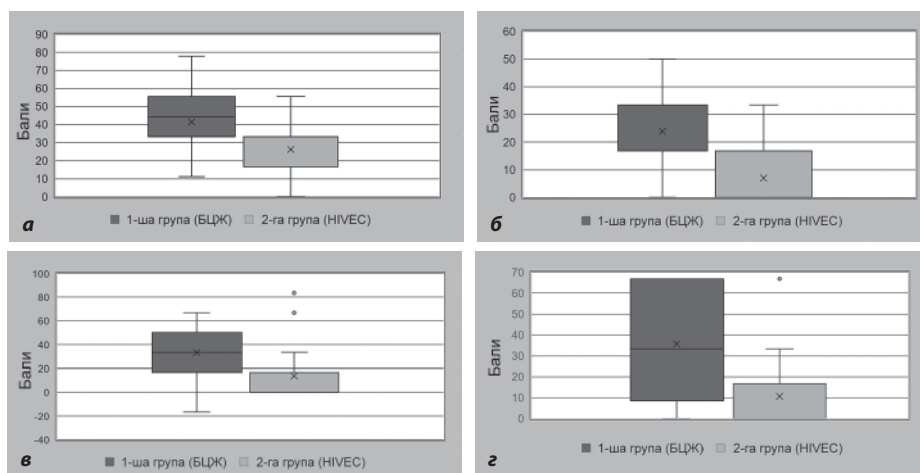


Рис. 5.
Показники симптоматичних шкал:
а – вага; б – нудота; в – біль;
г – втрата апетиту.

Таблиця 3. Показники ЯЖ пацієнтів (бали) із МНРСМ, які отримували різну ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію, дослідженої за допомогою анкети FACT-BL

Шкали анкети		Групи пацієнтів				р
		1-ша (БЦЖ) n=44		2-га (HIVEC) n=41		
		мода	медіана	мода	медіана	
Основні						
ФС	23	21	27	26	0,001	
	(95%ДІ: 22 – 28)		(95%ДІ: 24 – 28)			
СБ	22	21	28	24	0,011	
	(95%ДІ: 17 – 24)		(95%ДІ: 19 – 28)			
ЕБ	22	20	21	20	0,486	
	(95%ДІ: 18 – 24)		(95%ДІ: 18 – 24)			
ФБ	17	16	19	18	0,549	
	(95%ДІ: 11 – 22)		(95%ДІ: 15 – 27)			
Додаткові						
Якість сечовипускання	7	6	9	9	0,009	
	(95%ДІ: 5 – 10)		(95%ДІ: 8 – 12)			
Зниження маси тіла	3	5	4	6	0,338	
	(95%ДІ: 3 – 6)		(95%ДІ: 4 – 8)			
Діагноз «Рак сечового міхура»	30	27	36	34	0,026	
	(95%ДІ: 28 – 32)		(95%ДІ: 30 – 40)			
Загальний індекс FACT-BL	102	96	127	123	0,005	
	(95%ДІ: 91–116)		(95%ДІ: 111–129)			
Примітка.	ФС – фізичний стан, СБ – соціальне благополуччя, ЕБ – емоційне благополуччя, ФБ – функціональне благополуччя.					

джено кращу ЯЖ у пацієнтів, які отримували ад'ювантну гіпертермічну HIVEC, особливо за показниками соціального і функціонального благополуччя (запитання стосувалися роботи вдома), а також за якістю сечовипускання і за даними спеціальної додаткової шкали, розробленої для пацієнтів із діагнозом раку сечового міхура (табл. 3).

При порівняльному аналізі параметрів фізичного стану, функціонування травної системи (симптоми діареї, зниження маси тіла) їх медіани у 1-й і 2-й групах рівні, але детальна оцінка показала максимальні відхилення показників у гірший бік у 1-й групі пацієнтів, які отримували ВМІТ вакциною БЦЖ.

За показниками шкали емоційного благополуччя не виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

Обговорення

Пошук шляхів поліпшення стерпності спеціальної терапії з підвищенням безпеки методу лікування без погіршення онкологічних результатів є одним із пріоритетів сучасної онкології.

Вибір лікувального агента істотно впливає на стерпність ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії після виконаного ендоскопічного оперативного втручання з приводу МНРСМ і відповідно на ЯЖ цих пацієнтів під час проведення терапії. Також треба враховувати час початку ад'ювантної терапії, обсяг виконаної резекції, особливо у пацієнтів з рецидивними пухлинами, у яких емність СМ уже знижена, а також вік пацієнтів і кількість супутніх захворювань. Усі ці фактори також можуть впливати на стерпність лікування та на можливість проведення повноцінного шести-

тижневого курсу ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії.

Середня кількість лікувальних циклів у групі пацієнтів, які отримували HIVEC, становила $5,78 \pm 0,57$ (95%ДІ: 5,24 – 5,88) і виявилася достовірно більшою ($p=0,041$), ніж у групі пацієнтів, які отримували імунотерапію вакциною БЦЖ: $5,02 \pm 1,4$ (95%ДІ: 5,59–5,93). Наявність побічних ефектів у пацієнтів, які отримують ВМІТ вакциною БЦЖ, що проявляються у вигляді різних інтоксикаційних симптомів, значно погіршує ЯЖ і змушує пацієнтів відмовлятися від повноцінного курсу терапії, що в кінцевому результаті впливає на онкологічні результати.

Ще одним лікувальним фактором, який у кінцевому результаті також впливає на онкологічні показники, є часова експозиція знаходження лікарської речовини у СМ на кожному циклі. Середня тривалість інстиляції пацієнтам вакцини БЦЖ – ($54 \pm 8,7$) хв (95% ДІ: 51,05 – 56,36) була менше середньої тривалості проведення процедури гіпертермічної хіміотерапії – (59 ± 3) хв (95% ДІ: 58,04 – 59,75), при цьому повного проведення процедури HIVEC не витримували пацієнти з вираженим зниженням ємності СМ після декількох ТУР з приводу рецидивних пухлин. Хоча отримані результати статистично незначущі ($p=0,111$), потрібно розуміти, що сама технологія проведення процедури HIVEC дозволяє досить чітко програмувати тривалість хіміоперфузії, а також контролювати рівень наповнення СМ протягом цього часу.

Висновки

1. За даними анкет EORTC QLQ–30 та FACT–BL більш високий рівень ЯЖ було підтверджено у пацієнтів 2–ї групи, які отримували курс внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміотерапії. Більш низький рівень ЯЖ було підтверджено у пацієнтів, які отримували курс ад'ювантної ВМІТ вакциною БЦЖ (1–ша група), що пов'язано з численними побічними ефектами і відповідно з вищою токсичністю цієї терапії.

2. Можливість перенести повний цикл лікування за допомогою ад'ювантної терапії без зниження ЯЖ є одним із критеріїв ефективності лікування хворих. Вибираючи метод ад'ювантної терапії при МНРСМ слід не тільки керуватися онкологічною ефективністю, а й брати до уваги стерпність лікарської схеми, особливо у літніх пацієнтів із супутньою патологією.

Підтвердження

Фінансування. Наукове дослідження та процес публікації статті фінансується приватною особою.

Інформація про внесок кожного учасника. Костев Ф. І. – ідея, дизайн дослідження; Бондар О. В. – опрацювання отриманих результатів; Чистяков Р. С. – аналіз даних, опрацювання отриманих результатів, написання тексту; Лисенко В. В. – ідея, концепція дослідження.

Конфлікт інтересів. Щодо даного дослідження та статті немає потенційного конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update. Eur Urol. 2019;76(5):639–57. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.016. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31443960.
2. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette–Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int. 2001;88(3):209–16. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x. PMID: 11488731.
3. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology. 2006;67(6):1216–23. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.014. PMID: 16765182.
4. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette–Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004;93(4):485–90. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x. PMID: 15008714.
5. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009;56(2):247–56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19409692.
6. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003 Jan;169(1):90–5. doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3. PMID: 12478111.
7. Tan WP, Chang A, Brousell SC, Grimberg DC, Fantony JJ, Longo TA, et al. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study. Int J Hyperthermia. 2020;37(1):854–60. doi: 10.1080/02656736.2020.1780328. PMID: 32664768.
8. Bello AP, Villacampa F, Goizueta JD, Rios E, Rimington P, Castillo J, et al. MP83–09 Chemohyperthermia with Mitomycin C and Combat System a New Alternative to BCB in High Risk non Muscle Invasive Bladder Cancer? Urol. 2018;199(4S):e1119. doi:10.1016/j.juro.2018.02.2757
9. Jong J, Hendricksen K, Rosier M, Boormans J, Mostafid H. PD66–11 Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. Urol. 2018;199(4S): e1234–e1235. doi:10.1016/j.juro.2018.02.3007.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ–C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365. PMID: 8433390.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ–C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels: EORTC; 2001. ISBN: 2–9300 64–22–6.
12. Coast J, Peters TJ, Richards SH, Gunnell DJ. Use of the EuroQoL among elderly acute care patients. Qual Life Res. 1998;7(1):1–10. doi: 10.1023/a:1008857203434. PMID: 9481146.
13. Frei E 3rd. Randomized clinical trials and other approaches in clinical research. Cancer. 1994;74(9 Suppl):2610–3. doi: 10.1002/1097-0142(19941101)74:9+<2610::aid-cnrcr2820741804>3.0.co;2-c. PMID: 7954273.
14. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, ten Velde GP, Muller MJ, Drenth BM, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. J Clin Oncol. 1996;14(4):1077–84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1077. PMID: 8648360.

Надійшла 28.03.20