

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Урманцев Марат Фаязович

**Робот-ассистированная радикальная цистэктомия при раке
мочевого пузыря**

3.1.13. Урология и андрология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Павлов Валентин Николаевич

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Иванов Сергей Анатольевич

Уфа - 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1 Эпидемиология рака мочевого пузыря.....	23
1.2 Классификация рака мочевого пузыря.....	25
1.3 Факторы риска развития рака мочевого пузыря.....	27
1.3.1 Генетические предпосылки возникновения рака мочевого пузыря	29
1.4 Особенности канцерогенеза рака мочевого пузыря.....	30
1.4.1 Клиническая картина рака мочевого пузыря	32
1.4.2 Гистологическая характеристика рака мочевого пузыря.....	33
1.5 Диагностика рака мочевого пузыря.....	34
1.5.1 Стратификация пациентов с раком мочевого пузыря	36
1.6 Качество жизни пациентов с раком мочевого пузыря.....	38
1.7 Современный статус лечения рака мочевого пузыря	39
1.7.1 Оперативное лечение рака мочевого пузыря	40
1.7.1.1 Неoadъювантная химиотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	43
1.7.1.2 Адъювантная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря .	44
1.7.1.3 Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	45
1.7.2 Место радикальной цистэктомии в лечении пациентов с мышечно- инвазивным раком мочевого пузыря.....	47
1.7.2.1 Основные методики выполнения радикальной цистэктомии	48
1.7.2.2 Особенности робот-ассистированной радикальной цистэктомии	50
1.7.3 Тазовая лимфаденэктомия при робот-ассистированной радикальной цистэктомии	56
1.7.4 Варианты деривация мочи и их значение при робот-ассистированной радикальной цистэктомии	61
1.7.4.1 Гетеротопическое отведение илеокондуитом при робот- ассистированной радикальной цистэктомии.....	63

1.7.4.2 Ортотопическая континентная деривация при робот-ассистированной радикальной цистэктомии	67
1.7.5 Хирургические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии	69
1.7.6 Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии	73
1.7.7 Интеграция робот-ассистированной радикальной цистэктомии в программу ускоренного выздоровления хирургических больных при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	76
1.7.8 Интраоперационная визуализация с помощью индоцианина зелёного при робот-ассистированной радикальной цистэктомии.....	77
1.8 Микроокружение опухоли при раке мочевого пузыря.....	84
1.8.1 Макрофаги, ассоциированные с опухолью.....	85
1.8.2 Влияние макрофагов, ассоциированных с опухолью на канцерогенез ...	90
1.8.3 Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью в развитии рака мочевого пузыря	94
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	97
2.1 Описание групп пациентов и предоперационных протоколов ведения	97
2.2 Дизайн исследования.....	101
2.3 Анализ хирургических результатов радикальной цистэктомии.....	104
2.4 Анализ послеоперационных осложнений	106
2.6 Анализ онкологических результатов	111
2.7 Оценка метода интраоперационной визуализации индоцианином зеленым при робот-ассистированной радикальной цистэктомии.....	114
2.8 Оценка метода иммуногистохимической диагностики ассоциированных с опухолью макрофагов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии	117
2.8.1 Комбинированный подход робот-ассистированной радикальной цистэктомии с использованием интраоперационной ICG-флуоресценции и	

иммуногистохимической диагностикой макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря	119
2.9 Методы статистического анализа	120
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	123
3.1 Техника выполнения радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи	124
3.2 Структура и анализ непосредственных и отдаленных результатов радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения	132
3.3 Структура и анализ возникающих послеоперационных осложнений после радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения	138
3.4 Онкологические результаты радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения	149
3.5 Оценка качества жизни пациентов после различных видов радикальной цистэктомии.....	152
3.6 Структура и анализ возникающих послеоперационных осложнений после радикальной робот-ассистированной цистэктомии	157
3.7 Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии.....	160
3.8 Результаты интраоперационной ICG-флуоресценции при робот-ассистированной радикальной цистэктомии	171
3.8.1 Анализ ICG-флуоресценции для детекции лимфатических узлов.....	171
3.8.2 Оценка перфузии уретероилеоанастомоза при робот-ассистированной радикальной цистэктомии	175
3.9 Результаты послеоперационной иммуногистохимической диагностики макрофагов, ассоциированных с опухолью, для оценки выживаемости пациентов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии	185
3.10 Результаты интегрирования робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интраоперационной ICG-флуоресценцией и иммуногистохимической диагностикой опухолевых макрофагов.....	192
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	199

ВЫВОДЫ	214
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ	219
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	224

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лидирующую позицию в группе злокачественных опухолей мочевыделительной системы занимает рак мочевого пузыря. Уротелиальная карцинома мочевого пузыря находится на 10-ом месте по распространенности среди всех онкологических заболеваний во всем мире (Каприн А.Д. и др., 2023; Bray F. et al., 2024). Мышечно-инвазивная форма является наиболее агрессивной (T2-T4), что отражается на картине развития опухолевого процесса и выборе подходящего метода лечения. Высокие риски возникновения метастазов и низкая эффективность противоопухолевых средств на данных стадиях рака делают хирургические вмешательства основополагающими методами лечения. Радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией - стандартное лечение локализованного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в большинстве западных стран (Stein J.P. et al., 2001; WHO, 2007; Hautmann R.E. et al., 2013). Существует несколько вариаций радикального хирургического лечения, дающих различные функциональные результаты, интра- и послеоперационные осложнения. До 1995 года открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ) была единственным доступным хирургическим методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Sanchez de Badajoz E. et al., 1995; Menon M. et al., 2003). ОРЦ ассоциируется с высокой заболеваемостью и значительной смертностью, но, несмотря на это остается "золотым стандартом" (Stein J.P. et al., 2007). В последние годы все чаще стали применяться малоинвазивные хирургические методы, такие как лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) и робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ), от которых ожидают хорошие послеоперационные результаты в виде более быстрого реабилитационного периода и выздоровления (Cohen R.A., Brown R.S., 2003). На данном этапе развития онкологической и хирургической помощи наибольшую перспективу представляет роботическая хирургия, открывающая новые

возможности для интракорпоральных манипуляций и ортотопических реконструкций полых органов, к которым относится мочевого пузыря.

Робот-ассистированная и открытая радикальная цистэктомия: преимущества и недостатки

Робот-ассистированная хирургическая система "da Vinci®" (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) основательно изменила значение малоинвазивной хирургии и вывела ее на новый уровень. Данная система в сравнении с классической лапароскопией обладает целым рядом преимуществ, к которым относятся большая подвижность, увеличенный диапазон движений, фильтрация тремора и трехмерная визуализация. Робот-хирург хорошо зарекомендовал себя в выполнении тазовых и экстраперитонеальных оперативных вмешательств (Iannetti A. et al., 2014; Honda M. et al., 2017). Внедрение РАРЦ в хирургическую практику сопровождалось оправданными опасениями относительно ее хирургической и онкологической эффективности (Yee D.S. et al., 2011). В ряде ретроспективных исследований (Hayn M.H. et al., 2010; Ng C.K. et al., 2010) и в рандомизированном исследовании Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Bochner B.H., Sjoberg D.D., Laudone V.P., 2014) были сделаны выводы, что отсутствуют значимые большие различия в частоте осложнений после ОРЦ и РАРЦ. На сегодняшний день опубликованы данные о благоприятных исходах относительно показателей положительного края резекции и количества удаленных лимфатических узлов (lymph node yield) (Hayn M.H. et al., 2010; Smith A. et al., 2010; Iannetti A. et al., 2014; Nguyen D.P. et al., 2015). Ранние онкологические результаты рецидивов и смертности также представляются приемлемыми (Collins J.W. et al., 2016).

По данным S. Kimura и соавт. (2019) РАРЦ ассоциирована с меньшей кровопотерей и снижением частоты гемотрансфузий по сравнению с ОРЦ. ОРЦ, в свою очередь, требует значительно меньше времени. Проведенные исследователями систематический обзор и мета-анализ не выявили различий

между РАРЦ и ОРЦ в отношении периоперационных осложнений, смертности и качества жизни в рандомизированных контролируемых испытаниях.

G. Gandaglia и соавт. (2016) в своих исследованиях получили схожие результаты. Кумулятивный анализ показал, что время операции было короче при ОРЦ, тогда как РАРЦ показывает низкие показатели кровопотери и частоты гемотрансфузий. В то же время с меньшей достоверностью РАРЦ превосходит ОРЦ и ЛРЦ по частоте периоперационных осложнений.

Оценку онкологических результатов после проведения ОРЦ и РАРЦ проводили в другой работе В.Н. Vochner и соавт. (2014), в которой принимали участие 118 пациентов с раком мочевого пузыря стадий Та-Т3/Ν0–3/Μ0. Исследователи не обнаружили статистически значимой разницы в общей частоте рецидивов и выживаемости среди пациентов после ОРЦ и РАРЦ.

D.P. Nguyen и соавт. (2015) в своем исследовании проводили оценку рецидивов после открытого и робот-ассистированного вмешательства. Время наблюдения в безрецидивный период для пациентов после ОРЦ составило 30 месяцев, а для пациентов после РАРЦ - 23 месяца. На протяжении 2 лет не было большой разницы в количестве местных рецидивов между пациентами в двух группах (ОРЦ - 15/65 [23%], РАРЦ - 24/136 [18%]). Также было отмечено о схожем распределении местных рецидивов. Количество отдаленных рецидивов не различается между пациентами после ОРЦ и РАРЦ (26/73 [36%] против 43/147 [29%]). Заметное отличие наблюдалось в частоте метастазов в экстраатазовые лимфатические узлы, в группе РАРЦ было обнаружено у 10/43 (23%), а в группе ОРЦ 4/26 (15%). Брюшинный карциноматоз был диагностирован у 9/43 (21%) пациентов после РАРЦ, а после ОРЦ у 2/26 (8%) пациентов. Заключение работы стало отсутствие взаимосвязи между РАРЦ и неблагоприятными онкологическими исходами, т.о. робот-ассистированное вмешательство не является независимым предиктором рецидивов.

D.J. Parekh и соавт. (2018) проводили самое крупное рандомизированное контролируемое исследование 3 фазы (RAZOR) в период с 1 июля 2011 г. по 18 ноября 2014 г. Целью работы было сравнение РАРЦ и ОРЦ по выживаемости без

прогрессирования и возникновению послеоперационных нежелательных осложнений у пациентов с раком мочевого пузыря T1-T4/N0-N1/M0. 302 пациента (150 в группе РАРЦ и 152 в группе ОРЦ) прошли отбор и были включены в клиническое испытание. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 72,3% (ДИ=95%; от 64,3% до 78,8%) в группе роботизированной цистэктомии и 71,6% (ДИ=95%; от 63,6% до 78,2%) в группе открытой цистэктомии. Разница в 0,7%, (ДИ=95%; от -9,6% до 10,9%; $p_{non-inferiority}=0,001$) между опытными группами указывает на статистически незначимое преобладание РАРЦ над ОРЦ. Результат анализа нежелательных осложнений показал схожие результаты между двумя группами, так в группе РАРЦ они были обнаружены у 101 из 150 (67%) пациентов и в группе ОРЦ у 105 из 152 (69%) пациентов. Среди нежелательных осложнений в обеих группах наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей и послеоперационная кишечная непроходимость. Таким образом, можно сделать важное заключение об аналогичной компетентности РАРЦ и ОРЦ в отношении двухлетней выживаемости без прогрессирования. Авторы исследования также подчеркнули, что обширное внедрение робот-ассистированных вмешательств в хирургическую практику будет способствовать проведению новых рандомизированных испытаний и получению достоверной оценки данному методу лечения.

Сравнение открытой, робот-ассистированной и лапароскопической радикальной цистэктомии

Наибольший интерес среди всех работ, посвященных РАРЦ при поздних стадиях рака мочевого пузыря, представляет одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование ранней фазы (CORAL), проведенное Khan et al. Уникальность данного анализа состоит в том, что это первое исследование, сравнивающее послеоперационные осложнения, периоперационные, патологические, онкологические результаты и уровни качества жизни пациентов после ОРЦ, РАРЦ и ЛРЦ. Под критерии отбора подошли 59 пациентов, из которых 20-ти была проведена ОРЦ, 20-ти - РАРЦ и 19-ти - ЛРЦ. Первичными

конечными точками выступали показатели наличия осложнений на 30-ый и 90-ый дни, оцениваемых по системе Clavien-Dindo. На 30-ый день 14 из 20 (70%) пациентов с ОРЦ, 11 из 20 (55%) пациентов с РАРЦ и 5 из 19 (26%) пациентов с ЛРЦ имели хотя бы одно осложнение любой степени по Clavien-Dindo. На 90-ый день в испытываемых группах не было обнаружено статистически значимых различий. Вторичные конечные точки исследования в своем большинстве не различались между испытываемыми группами. Стоит отметить, что среднее время операции были больше при РАРЦ, по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ. Кишечная непроходимость наблюдалась дольше у пациентов после ОРЦ. Также группа ОРЦ преобладала над другими группами по количеству времени, которое пациент провел в мед. учреждении. Среднее количество удаленных лимфатических узлов составили 18,8 в группе ОРЦ, 16,3 в группе РАРЦ и 15,5 в группе ЛРЦ. Различия по данному показателю в группах ОРЦ и ЛРЦ можно считать статистически значимыми ($p=0,01$). Оценку онкологической эффективности проводили через 12 месяцев, при этом у 10 пациентов был рецидив заболевания (ОРЦ: 2 из 19, РАРЦ: 5 из 19, ЛРЦ: 3 из 18; $p=0,5$) и 4 пациента умерли (ОРЦ: 0 из 19, РАРЦ: 1 из 20, ЛРЦ: 3 из 18; $p=0,1$), в том числе 2 из-за рака мочевого пузыря (ОРЦ: 0 из 19, РАРЦ: 0 из 20, ЛРЦ: 2 из 18; $p=0,1$). Во всех группах не было статистически значимой связи между методом цистэктомии и исходами (рецидив, общая смертность или смертность от конкретного заболевания). Различия в выживаемости также не были статистически значимыми ($p=0,7$). Показатель качества жизни оценивали с помощью опросника QoL, который заполнили 53 пациента. Статистически значимых связей между методом цистэктомии и уровнем качества жизни также не было обнаружено (Khan M.S. et al., 2016).

Преимущества интракорпоральной реконструкции мочевого пузыря

Важное значение в проведении экстирпации мочевого пузыря имеет дальнейшая его реконструкция, т.е. формирование необладдера. В работе А.А. Hussein и соавт. (2018) отмечается ежегодное увеличение интракорпоральных реконструкций, по сравнению с экстракорпоральными. Данную тенденцию

авторы связывают с возросшим числом сформированных илеокондуитов и в меньшей степени - ортотопической илеоцистопластике. В исследовании ретроспективно сравнивали экстракорпоральную реконструкцию (n=1031) с интракорпоральной реконструкцией (n=1094). У пациентов с интракорпоральным отведением мочи отметили более короткое время операции (357 минут против 400 минут), меньшую кровопотерю (300 мл против 350 мл) и меньшее количество гемотрансфузий (4% против 19%), для всех показателей $p < 0,001$. Тем не менее, после интракорпоральных реконструкций мочевого пузыря заметно увеличивается число серьезных осложнений, которое затем снижается со временем.

Использование робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря хоть и представляется перспективным направлением, тем не менее, требуются дальнейшие исследования эффективности данного метода радикального лечения. В результате обзора литературы мы обнаружили несколько преимуществ робот-ассистированного вмешательства, среди которых меньшие интраоперационные кровопотери, частоты гемотрансфузий и сроки пребывания больных в лечебном учреждении. По онкологическим и патологическим результатам, а также уровню качества жизни робот-ассистированная цистэктомия сопоставима с альтернативными методами лечения (открытое и лапароскопическое оперативные вмешательства).

Степень разработанности темы

Лечение пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря остается одной из ключевых проблем современной онкоурологии. Несмотря на значительный прогресс в области хирургических технологий, методов лучевой терапии и разработки новых фармацевтических препаратов, выбор оптимальной тактики лечения и стремление к снижению частоты осложнений остаются актуальными задачами.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря требует комплексного подхода, включающего хирургическое вмешательство (чаще всего цистэктомия), адъювантную и неадъювантную химиотерапию.

Продолжаются активные исследования, направленные на улучшение существующих терапевтических подходов, снижение рисков и повышения качества жизни пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (Inoue S. et al., 2012; Wynn T.A., Chawla A., W. Pollard J., 2013).

В последнее время наблюдается увеличенный интерес к современным методам визуализации в онкологии, особенно в контексте лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Эти методы, такие как определение флюоресценции тканей опухоли и оценка накопления контрастного препарата в лимфатических узлах, позволяют значительно улучшить точность диагностики и планирования хирургического вмешательства. Флюоресцентные технологии помогают визуализировать как саму опухоль, так и связанные с ней структуры, что может способствовать более точному определению границ резекции и выявлению небольших метастатических изменений в лимфатических узлах. Это, в свою очередь, позволяет хирургу оптимально планировать объем лимфаденэктомии, что является критически важным для достижения наилучших результатов лечения и снижения риска рецидивов. Кроме того, оценка кровоснабжения тканей с использованием современных методов визуализации может дать дополнительные сведения для снижения осложнений, связанных с операцией. Эти данные могут быть использованы для выбора наиболее подходящей лечебной тактики и адаптации хирургического вмешательства в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Комплексный подход к использованию современных методов визуализации может улучшить предсказуемость исходов лечения, минимизировать травматичность операций и улучшить результаты лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, что делает эти технологии важным направлением в современных онкологических исследованиях и практике (Matsumoto K. et al., 2017; Zhang H. et al., 2017).

Несмотря на многообещающие результаты и высокий интерес к современным методам визуализации, таким как флюоресценция и оценка кровоснабжения, эти технологии пока не вошли в стандартные алгоритмы диагностики и лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Одной из причин этого является все еще достаточно высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что может привести к ошибкам в оценке стадии заболевания и, как следствие, к неправильному выбору тактики лечения.

Ложноположительные результаты могут привести к необоснованному расширению объемов хирургического вмешательства, включая избыточную лимфаденэктомию, что увеличивает риски осложнений и плохое качество жизни пациентов. Ложноотрицательные результаты, в свою очередь, могут пропустить метастатические поражения, что может негативно сказаться на исходах лечения и привести к рецидиву заболевания.

В связи с этим, требуется дальнейшее усовершенствование методов визуализации, а также тщательное валидирование их эффективности в клинической практике. Необходимы дополнительные клинические испытания и исследования, которые могли бы подтвердить надежность и точность этих технологий. Такой подход поможет интегрировать современные методы визуализации в клинические рекомендации, что в конечном итоге повысит качество диагностики и лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (Leissner J. et al., 2004).

Иммунологический статус при раке мочевого пузыря играет критическую роль в определении не только реакции организма на опухоль, но и в оценке эффективности проводимого химиотерапевтического лечения. Исследования показывают, что активность и функциональное состояние иммунной системы, включая макрофаги в лимфатических узлах, могут оказывать значительное влияние на прогноз заболевания и ответ на терапию.

Корреляция статуса макрофагов в лимфатических узлах может предоставлять предиктивную информацию, позволяя лучше понять, как иммунные клетки взаимодействуют с опухолевыми клетками и окружающей

микросредой. Макрофаги, как часть врожденного иммунитета, могут иметь как антионкогенные, так и проонкогенные свойства в зависимости от их активации и фенотипа. Например, M1-макрофаги ассоциируются с противоопухолевым ответом, тогда как M2-макрофаги, в большинстве случаев, способствуют опухолевой прогрессии и метастазированию.

Оценка и анализ популяции макрофагов, а также их функционального состояния могут помочь прогнозировать исход заболевания, а также оптимизировать индивидуализированный подход к химиотерапии. Знание о том, насколько эффективно макрофаги реагируют на опухоль может быть использовано для адаптации терапевтических стратегий, повышения их эффективности и минимизации токсичности.

Таким образом, иммунологический статус, включающий популяцию макрофагов, ассоциированных с опухолью, представляет собой перспективную область для дальнейшего исследования, способствующего созданию новых предиктивных маркеров и улучшению результатов лечения пациентов с раком мочевого пузыря (Morozov A. et al., 2022).

Цель исследования

Определить место робот-ассистированной радикальной цистэктомии в лечении рака мочевого пузыря и улучшить результаты путем стандартизации операции, применения флюоресцентного контроля кровоснабжения анастомозов и состояния лимфатических узлов с оценкой микроокружения ткани первичной опухоли.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ хирургических подходов (открытый, лапароскопический, робот-ассистированный) в лечении рака мочевого пузыря.
2. Разработать и внедрить в практику стандартизированную методику выполнения робот-ассистированной радикальной цистэктомии, соответствующую

критериям минимизации операционной травмы, снижения кровопотери, оптимизации длительности вмешательства, уменьшения частоты осложнений.

3. Провести анализ 30- и 90-дневных осложнений робот-ассистированной радикальной цистэктомии по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ.

4. Оценить качество жизни пациентов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии в сравнении с открытой и лапароскопической методиками.

5. Сравнить отдаленные онкологические результаты роботической, открытой и лапароскопической цистэктомии.

6. Оценить эффективность отечественного препарата (индоцианина зеленого) для интраоперационной флюоресцентной визуализации лимфатических узлов (определение чувствительности, специфичности, прогностической ценности).

7. Изучить роль интраоперационной ICG-флюоресценции мочеточников в профилактике послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии.

8. Определить прогностическую ценность экспрессии опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68 и CD163) в отношении выживаемости при выполнении робот-ассистированной радикальной цистэктомии у пациентов с РМП.

9. Провести корреляционный анализ методов ТЛАЭ с ICG-флюоресценцией и определения уровней опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68/CD163) с целью установления их взаимосвязи с метастатическим потенциалом РМП.

10. Оценить безопасность и эффективность, разработанной методики выполнения робот-ассистированной радикальной цистэктомии с использованием интраоперационных методов флюоресцентной визуализации лимфатических узлов в комбинации с анализом экспрессии опухоль ассоциированных макрофагов в макропрепаратах мочевых пузырей с опухолью.

Научная новизна исследования

1. Впервые определено место роботической хирургии и проведена стандартизация выполнения робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральным формированием илеокондуита Брикера (получен патент на изобретение № RU 2718279C1 от 01.04.2020).
2. Оценена безопасность и эффективность робот-ассистированной радикальной цистэктомии, проведено сравнение общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости с открытой и лапароскопической операцией.
3. Впервые проведен анализ отечественного флюоресцентного препарата (индоцианина зеленого) в интраоперационной флюоресцентной диагностики объема лимфаденэктомии и кровоснабжения мочеточников, участвующих в пластическом этапе операции.
4. Впервые проведен анализ микроокружения опухоли и установлена его связь с диагностическими флюоресцентными методами и возможности использования в качестве прогностического фактора выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря.

Теоретическая значимость работы

1. Впервые в условиях одного центра на достаточном материале (336 операций) с длительным сроком наблюдения проведено ретроспективное сравнительное исследование на основе детального изучения интраоперационных, ближайших и отдаленных послеоперационных результатов лапароскопической, робот-ассистированной и открытой радикальной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
2. Определена роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в качестве предикторов выживаемости пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.
3. Впервые установлена значимость интраоперационной флюоресцентной диагностики при выполнении тазовой лимфаденэктомии,

определении ишемии мочеточников, участвующих в пластическом этапе операции.

4. Впервые изучена корреляция между состоянием микроокружения опухоли в мочевом пузыре (опухоль-ассоциированными макрофагами), флуоресцентной активностью регионарных лимфатических узлов и выживаемостью пациентов.

Практическая значимость работы

Впервые разработан метод стандартизации РАРЦ (патент на изобретение № RU 2718279C1 от 01.04.2020) позволяющий снизить объём кровопотери, пребывание пациента в стационаре и количество гемотрансфузий. Результаты исследования показали безопасность и эффективность робот-ассистированной хирургии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и позволили рекомендовать данный метод для выполнения радикальной цистэктомии с интракорпоральным отведением мочи.

Разработанная методика робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральным формированием илеокондуита по Брикеру (защищена патентом RU 2718279C1 от 01.04.2020) успешно внедрена в клиническую практику и демонстрирует высокую эффективность при лечении пациентов с раком мочевого пузыря, относящихся к сложной клинической группе.

Методология и методы диссертационного исследования

В Клинике БГМУ было проведено ретроспективно-проспективное исследование, которое включало 336 пациентов с раком мочевого пузыря, которым в период с 2016 по 2024 годы было выполнено хирургическое лечение в объёме радикальной цистэктомии. Из включенных 336 пациентов 202 проведено оперативное лечение в объёме робот-ассистированной радикальной цистэктомии, остальные пациенты, перенесли открытые (n=66) и лапароскопические (n=68) оперативные вмешательства. Методы исследования включали статистическую обработку данных, анализ архивных материалов, формирование базы данных, а

также оценку показателей лучевой диагностики, лабораторных анализов, морфологических и иммуногистохимических исследований. Дополнительно анализировались данные о выживаемости пациентов и применённых методах адъювантной терапии. Наблюдение за больными осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При этом фиксировались случаи прогрессирования заболевания, выполнялось необходимое обследование, а при обнаружении рецидива проводились соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Сравнительный анализ онкологических и функциональных исходов лечения проводился между этими группами.

Особое внимание уделялось пациентам, подвергшимся РАРЦ (проспективное исследование): изучалось применение ICG-флюоресценции для визуализации лимфатических узлов и оценки тканевой перфузии. Кроме того, в этой группе выполнялось иммуногистохимическое исследование опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68/163) с последующим сопоставлением их количества с показателями выживаемости и флюоресценцией метастатических регионарных лимфоузлов.

В ходе проведения исследования использовались следующие методы:

1. Анализ архивных медицинских данных – изучение исторических случаев и ранее собранной информации.
2. Формирование и ведение электронных баз данных – систематизация клинических показателей пациентов.
3. Клинико-anamнестическое обследование – анкетирование пациентов, сбор сведений о выживаемости и отдалённых исходах оперативного лечения.
4. Рутинная лабораторная и инструментальная диагностика (общеклинический и биохимический анализы крови, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, компьютерная томография (КТ) грудной и брюшной полости).
5. Интраоперационная ICG-флюоресценция – оценка состояния лимфатических узлов и перфузии мочеточников с помощью зелёного индоцианина.

6. Иммуногистохимический анализ – выявление и изучение опухолю-ассоциированных макрофагов в макропрепаратах мочевых пузырей с опухолью.
7. Статистический анализ – математическая обработка полученных данных.
8. Работа с РМИАС РБ – анализ медицинской статистики в Республиканской информационно-аналитической системе здравоохранения Башкортостана.

Положения, выносимые на защиту

1. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия является безопасным методом малоинвазивной хирургии, позволяющей снизить частоту хирургических осложнений, улучшить функциональные и онкологические результаты лечения рака мочевого пузыря.
2. Стандартизированный метод робот-ассистированной радикальной цистэктомии (патент на изобретение № RU 2718279C1 от 01.04.2020) позволяет снизить время операции, снизить объём кровопотери, улучшить функциональные и хирургические результаты в сравнении с открытой и лапароскопической методиками.
3. Интраоперационное использование флюоресцирующих технологий позволяет стандартизировать границы и объём лимфаденэктомии при робот-ассистированной радикальной цистэктомии.
4. Использование интраоперационной флюоресценции позволяет оценить состояние кровоснабжения мочеточников, резецированного сегмента тонкой кишки и анастомозов между ними и снизить процент осложнений.
5. Состояние микроокружения опухоли мочевого пузыря коррелирует с флюоресценцией метастатических лимфатических узлов и может являться фактором лимфогенной инвазии и предиктором выживаемости.

Степень достоверности результатов

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 336 пациентов, получивших лечение с 2016 по 2023 годы в отделении онкологии Клиники БГМУ. Репрезентативность выборки и достаточный объём

исследуемого материала обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов. В работе использован комплексный подход, включающий: применение современных клинических методик, теоретический анализ научных источников, современные статистические методы обработки данных.

Апробация результатов

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018 г.); 13 Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 4-5 октября 2018 г.); 29th World Congress of Videourology and advanced in clinical urology (Москва, 6-7 октября 2018 г.); V Конгрессе ассоциации молодых урологов России (Москва, 15-16 ноября 2018 г.); XI Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 25-26 января 2019 г.); Евразийском конгрессе урологов (Уфа, 24-25 мая 2019 г.); V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019 г.); VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 25-28 июня 2020 г.); XV Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 30 сентября – 02 октября 2020 г.); XX Конгрессе Российского общества урологов (26-29 ноября 2020 г. (онлайн)); 41 конгресс Société Internationale d'Urologie (Дубай, 10-14 ноября 2021 г.), XXII Конгрессе Российского общества урологов (Москва, 15-17 сентября 2022 г.), V международный форум онкологии и радиологии FOR LIFE (Москва, 19-21 сентября 2022 г.), European robotic urology society 2022 (Барселона, 25-27 октября 2022 г.), 11 Emirates Urological conference (Дубай, 26-29 октября 2022 г.), Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения новообразований» (Уфа, 25-26 ноября 2022 г.), XII Съезд онкологов России (Москва, 18-20 мая 2023 г.), IV Поволжская межрегиональная конференция «Волжские дали» (Казань, 13-14 июля 2021 г.), European robotic urology society 2023 (Флоренция, 13-15 сентября 2023 г.), 20 Urological association of Asia congress 2023 с 12 Emirates International Urological conference (Дубай, 28 сентября-1 октября 2023 г.), 39 конгресс European

association of urology 2024 (Париж, 5-8 апреля 2024 г.), VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 1-6 июля 2024 г.); 21 Urological association of Asia congress (Бали, 5-8 сентября 2024 г.), XIX Международный конгресс российского общества онкоурологов (Москва, 2-4 октября 2024 г.), 44 конгресс Société Internationale d'Urologie (Нью-Дели, 23-26 октября 2024 г.), III Поволжский онкологический форум (Уфа, 7-9 ноября 2024 г.), Международный форум евроазиатской ассоциации урологов «Инновации и доказательная урология» (Москва, 28-29 ноября 2024 г.).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 15 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, представленных на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. - Урология и андрология и 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия. Получен патент Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрен в лечебную работу кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3) онкологического отделения Клиники БГМУ (450005, г. Уфа, Шафиева), урологическое отделение, урологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), хирургического отделения Клиники "УГМК-Здоровье" (г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113) а также в лекционный материал и практические занятия студентов и врачей, проходящих последипломное образование на кафедрах урологии и онкологии.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора заключается в самостоятельном проведении систематического анализа отечественных и зарубежных публикаций, разработке концепции и плана исследования, создание базы данных и анализ клинического материала. Автор лично выполнил статистическую обработку полученных данных, провел их интерпретацию и оформил диссертационную работу. В рамках исследования разработаны и внедрены новые хирургические методики, при этом автор непосредственно участвовал в оперативном лечении пациентов с раком мочевого пузыря, а также осуществлял их послеоперационное ведение и реабилитацию.

Результатом научной работы стало получение патента на изобретение № RU 2718279C1 от 01.04.2020 «Способ робот-ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря», что подтверждает практическую значимость проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.13. – Урология и андрология («медицинские науки») и специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 271 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 86 отечественных и 353 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 44 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака мочевого пузыря

Проблема онкологических заболеваний в настоящее время приобрела колоссальное значение для всемирного здравоохранения. Каждый год в мире регистрируется свыше 20 миллионов новых случаев рака. В то же время от данных заболеваний каждый год умирает порядка 9,7 миллионов человек. Согласно последним данным около 3,1% всех новых диагнозов злокачественных опухолей и 2,3% ассоциированных с ними смертей связаны с раком мочевого пузыря (РМП). Рак мочевого пузыря занимает одно из ведущих мест среди наиболее распространенных типов злокачественных опухолей. Согласно последним мировым статистическим данным за 2022 год было зарегистрировано 613791 новых случаев РМП и 220349 смертей [198].

РМП занимает 9-е место по распространенности и 13-е место по смертности среди обоих полов во всем мире. Более 75% всех новых случаев было диагностировано у лиц мужского пола. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами варьирует в пределах от 6:1 до 2:1 в зависимости от региона. Пятилетняя заболеваемость во всем мире в 2020 году составила 1721000 случаев. [176]. Уровень заболеваемости для лиц мужского пола составляет 9,5 (на 100000), а для лиц женского пола - 2,4 (на 100 тыс. населения). Более того, РМП занимает 6 место по распространенности и 9 место по смертности среди всех злокачественных новообразований для мужчин во всем мире [198].

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации рак мочевого пузыря (РМП) занимает 12-е место среди общего числа случаев у обоих полов, 9-е место среди мужчин и 16-е место среди женщин. Согласно последним данным, на долю новых случаев РМП приходится 2,6% от всех впервые диагностированных злокачественных новообразований. В структуре

заболеваемости раком среди мужчин рак мочевого пузыря занимает 4,4%, тогда как среди женщин этот показатель составляет менее 4%. В 2023 году впервые были диагностированы злокачественные новообразования у 307909 мужчин, при этом абсолютное число случаев РМП составило 13441. Среди 366678 женщин с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования РМП был верифицирован в 3885 случаев. Средний возраст больных для обоих полов равнялся 67,9 годам, для лиц мужского пола - 67,3, для лиц женского пола - 69,8. В 2023 году в Российской Федерации прирост заболеваемости для обоих полов составил 11,84%, среднегодовой темп прироста был равен 0,91%. Для лиц мужского пола прирост за 2023 год составил 19,76%, среднегодовой темп прироста - 0,93%. Для женщин прирост заболеваемости в 2023 году составил 4,96%, среднегодовой темп прироста - 0,77%. Стандартизированный показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) для обоих полов в 2023 году составил 5,96, для мужчин - 11,93, для женщин 2,12. Абсолютное число умерших от РМП в 2023 году мужчин составило 4679, женщин - 1326 [16].

РМП в среднем встречается в четыре раза чаще у мужчин, чем у женщин. Такое явление ряд исследователей связывают с бóльшим распространением среди мужчин табакокурения и профессий, ассоциированных с воздействием канцерогенных соединений, увеличивающих риски развития злокачественных новообразований [232].

Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от РМП как в Российской Федерации, так и по всему миру. С улучшением методов лабораторной и инструментальной диагностики, технологий компьютерного моделирования и визуализации происходит значительное увеличение случаев раннего выявления РМП. В то же время наблюдается расширение географического распространения РМП и обнаружение неопластического процесса у людей молодого и среднего возраста. В результате возникает своеобразная парадигма - с улучшением возможностей и качества диагностики возрастает количество верифицируемых первичных онкологических заболеваний. Современная тенденция в оказании медицинской

помощи заключается в ее персонализированном и стандартизированном подходах, основанных на результатах доказательных исследований. Текущий эпидемиологический статус РМП требует ответственного подхода к решению вопросов диагностики и лечения данного заболевания.

1.2 Классификация рака мочевого пузыря

Классификация рака мочевого пузыря по TNM (2016) и клинические стадии РМП и их соотношение с системой TNM последнего пересмотра представлены в таблице 1, 2.

Таблица 1 - Классификация рака мочевого пузыря по TNM (пересмотрено ACS в 2016 г.)

Критерий T
TX: основная опухоль не может быть оценена из-за отсутствия информации.
T0: нет признаков первичной опухоли.
Ta: неинвазивная папиллярная карцинома.
Tis: неинвазивная плоская карцинома (плоская карцинома in situ или CIS).
T1: опухоль проросла из слоя клеток, выстилающих мочевой пузырь, в соединительную ткань. Отсутствие инвазии в мышечный слой мочевого пузыря.
T2: опухоль проросла в мышечный слой.
T2a: опухоль проросла только во внутреннюю половину мышечного слоя.
T2b: опухоль проросла во внешнюю половину мышечного слоя
T3: опухоль проросла через мышечный слой мочевого пузыря в окружающий его слой жировой ткани.

Продолжение таблицы 1

Критерий Т
Т3а: распространение на жировую ткань можно верифицировать только при микроскопии.
Т3b: распространение на жировую ткань можно оценить макроскопически.
Т4: опухоль распространилась за пределы жировой ткани в близлежащие органы или структуры. Инвазия в органы малого таза: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза или брюшную стенку.
Т4а: опухоль распространилась на строму предстательной железы (у мужчин) или на матку и/или влагалище (у женщин).
Т4b: опухоль распространилась на стенку таза или брюшную стенку.
Критерий N (регионарные лимфатические узлы)
NX: Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены из-за отсутствия информации.
N0: Отсутствие инвазии в регионарные лимфатические узлы.
N1: Инвазия одного лимфатического узла в малом тазу.
N2: Инвазия двух и/или более лимфатических узлов в малом тазу.
N3: Поражение лимфатических узлов вдоль общей подвздошной артерии.
Критерий M
M0: Отсутствие признаков метастазирования.
M1: Наличие отдаленных метастазов.

Таблица 2 - Клинические стадии РМП и их соотношение с системой TNM последнего пересмотра [213]

Стадии: I стадия (T1, N0, M0);
Стадия II (T2a или T2b, N0, M0);
Стадия III (T3a, T3b или T4a, N0, M0);
Стадия IV (любой T, N1-N3, M0 или любой T, любой N, M1)

1.3 Факторы риска развития рака мочевого пузыря

Для РМП отсутствуют наследственные синдромы и аномалии генома, способные вызывать развитие злокачественного процесса. В то же время наследственные факторы могут указывать на восприимчивость к протуморогенным агентам окружающей среды, что может позволить определять группы риска и стратифицировать пациентов [258].

Курение никотинсодержащих табачных изделий является наиболее распространенным фактором риска РМП. Согласно актуальным данным, табакокурение выступает причиной половины всех случаев РМП [107]. В среднем между курением на постоянной основе и возникновением РМП проходит около 20-30 лет. Интересен тот факт, что в настоящее время заболеваемость РМП является одной из самых высоких в тех регионах, где в 80-х и 90-х годах прошлого столетия было значительно распространено табакокурение [116,374]. В частности, в Испании и Италии стандартизированный по возрасту уровень курения в 1980 г. составлял 44,4% и 44,3%, соответственно. В данных странах наблюдался самый высокий уровень заболеваемости РМП среди мужчин в 2003 году и составлял 36,7 (на 100 тыс. населения), а также в 2007 году с показателем в 33,2 (на 100 тыс. населения). С совершенствованием системы здравоохранения и активной борьбы с курением в развитых странах с высоким уровнем дохода произошло значительное снижение уровня заболеваемости РМП [116]. В то же время наблюдается рост потребления

табака и курения в крупных регионах и менее развитых странах, к которым относятся Африка, Ближний Восток, Восточная Европа, Азия. На данных территориях отсутствует строгий социальный и государственный контроль по распространению табакокурения среди населения. В ряде стран наблюдается низкая информированность населения о пагубном влиянии курения на здоровье организма [264].

РМП чаще возникает у лиц, живущих в условиях города, чем за его пределами, например, в сельских местностях [117,394]. Употребление алкоголя рассматривается как потенциальный фактор риска развития РМП, однако нет достоверных эпидемиологических данных о корреляции этих явлений [306]. Проводится большое количество исследований, направленных на определение взаимосвязи наличия метаболического синдрома и распространения РМП в популяциях, но пока не было получено убедительных результатов как в плане риска, так и прогноза [175].

Была заметна корреляция с развитием злокачественного процесса в мочевом пузыре и повышенном содержании мышьяка в окружающей среде в Аргентине, Чили и Бангладеш [175,207]. Химические вещества прямого сгорания (в основном входящие в состав выхлопных газов от сгорания топливных смесей) являются основными источниками загрязнения окружающего воздуха [207].

Воздействие канцерогенов в условиях профессионального труда и производства уже давно является обоснованным предиктором возникновения РМП. Согласно данным литературы, наибольший риск развития РМП возникает на промышленных предприятиях по переработке красок, резины, нефтепродуктов и красителей. В то же время наибольший уровень смертности от РМП наблюдается у работников, чья деятельность сопряжена с проведением электрических и химических производственных процессов [117,156].

Наиболее доступной и одновременно трудновыполнимой задачей является борьба с табакокурением среди населения и в группах с повышенным риском по РМП [114].

Наряду с низким уровнем медицины и распространением вредных привычек, присоединение загрязнения воздуха химическими канцерогенными агентами создает условия для формирования у населения высоких рисков развития РМП. Тем не менее, считается, что не более 8% случаев РМП связаны с такими воздействиями, а глобальное влияние профессиональных рисков на заболеваемость РМП, объясняющее географическую вариабельность, еще является предметом дискуссий [398].

1.3.1 Генетические предпосылки возникновения рака мочевого пузыря

В настоящее время активно изучается геном и генетические нарушения, способные вызывать развитие РМП. Уже определены участки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ответственные за метаболические трансформации канцерогенов. Одним из таких участков выступает ген *NAT*, кодирующий фермент N-ацетилтрансферазу. Также риск возникновения РМП увеличивается при обнаружении гена *GSTM1* [273]. Описаны случаи, когда у женщин, активно курящих на протяжении нескольких лет и имеющих гена *GSTM1*, впоследствии чаще возникал РМП, чем у других представительниц в данной популяции [177].

Ряд полногеномных исследований поиска ассоциаций выявили нуклеотидные последовательности, связанные с возникновением РМП. В литературе описаны изменения в молекуле транспортера мочевины, кодируемой геном *SLC14A1*, влияющие на концентрационные характеристики мочи, что меняет характер взаимодействия канцерогенов с поверхностью мочевого пузыря [91,96,194]. Результаты исследования, изучающего межгенные взаимодействия генов, обнаружили взаимосвязь между возникновением РМП и наличием белковых комплексов декарбоксилазы [146].

1.4 Особенности канцерогенеза рака мочевого пузыря

Изучение процессов канцерогенеза на мышинных моделях, а также на биопсийных материалах позволило охарактеризовать процессы морфогенеза опухолевых поражений мочевого пузыря. В экспериментах с лабораторными мышами было продемонстрировано, что низкий уровень экспрессии гена *Hras* провоцирует образование плоских или папиллярных гиперплазий уротелия, тогда как высокий уровень экспрессии данного гена ассоциирован с НМИРМП [216]. Схожие механизмы неопластических процессов наблюдаются и у людей, а вероятными предраковыми формами НМИРМП выступают плоские или папиллярные гиперпластические образования уротелия. Причиной таких патологических процессов выступает делеция хромосомы 9 и точечная мутация участка *FGFR3*, ответственного за кодирование синтеза рецептора-3 фактора роста фибробластов) [133,191]. При уротелиальной папилломе, относящейся к категории доброкачественных образований мочевого пузыря, также часто наблюдаются мутации в *FGFR3* [190].

Другой путь туморогенеза в мочевом пузыре приводит к формированию солидных образований, к которым относится МИРМП. В экспериментах на мышинных моделях было продемонстрировано, что для инициации канцерогенеза требуется инактивация одного или нескольких генов-супрессоров опухолей [228]. Стромальной опухоли мочевого пузыря в моделях *in vivo* предшествуют образование плоской уротелиальной дисплазии, а также карциномы *in situ*. Полученные на лабораторных моделях результаты успешно были транслированы на механизмы образования МИРМП у людей. Имеются объективные данные, что риск развития МИРМП выше у тех пациентов, у которых верифицирована дисплазия уротелия или карцинома *in situ* [164]. Типичными генетическими нарушениями выступают мутации *TP53*, а также нарушения экспрессии *TP53* [169]. Также для МИРМП характерно повышение экспрессии *CK20* и *HER2* (*ERBB2*) [399] и снижение экспрессии *PTEN* с сопутствующей активацией пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [400].

Согласно последним данным для РМП характерно мультицентричное поражение слизистой оболочки. При этом предметом для дискуссий выступает вопрос о клональном происхождении опухолевых очагов. Мультифокальное поражение мочевого пузыря при НМИРМП и МИРМП выступает значительной проблемой для своевременного выявления и лечения [110].

Теория моноклонального канцерогенеза базируется на положении, что солидная опухоль, принадлежащая к одному гистологическому типу тканей, формируется из одной атипичной клетки. При этом происходит субдифференцировка потомков "материнской" опухолевой клетки с образованием субклонов внутри одного клеточного пула с приобретением ими вторичных генетических и молекулярных повреждений [424]. Для РМП характерно распространение таких клеток в просвет органа с возможностью миграции с током мочи, благодаря чему возникают первично-множественные поражения мочевого пузыря [206].

Формирование мультифокального опухолевого поражения является результатом единой реакции уротелия с появлением своеобразного явления уротелиальной дисфункции [160]. При этом происходит формирование "полей канцеризации" по всей площади эпителия мочевого пузыря. Местные иммунные механизмы стараются подавлять рост атипичных клеток, если не происходит их самоуничтожение в результате апоптоза. При сбое локальных процессов поддержания тканевого гомеостаза происходит активное возникновение отдельных генетически неоднородных пулов раковых клеток. В конечном счете, данное явление проявляется возникновением нескольких опухолей в мочевом пузыре [113].

В связи с этим лечение РМП должно включать не только методы хирургического воздействия, но также и лекарственного. Стоит отметить, что определение молекулярных предикторов клональности канцерогенеза РМП существенно оптимизирует существующие стратегии лечения НМИРМП и МИРМП. В данном направлении проводится большое количество исследований, по результатам которых нельзя сделать однозначный вывод о главенствующем

механизме формирования мультифокального поражения мочевого пузыря при РМП. В настоящее время вопрос о клональном происхождении множественных опухолей РМП остается открытым.

1.4.1 Клиническая картина рака мочевого пузыря

Одним из наиболее ранних симптомов РМП является гематурия, при этом кровь в моче может выявляться как микроскопически (микрогематурия), так и макроскопически (макрогематурия). Микрогематурия встречается у 13,7%, а макрогематурия - у 78,3% пациентов в момент первичного обращения [276]. Постепенная анемизация, ухудшение витальных функций и соматического состояния с присоединением паранеопластических синдромов формируют соответствующую клиническую характеристику данной категории пациентов [212].

Среди всех пациентов с макрогематурией у 10-20% причиной данного состояния выступает РМП, а с микрогематурией – у 2-5% [138,390]. В ряде случаев клиника РМП манифестирует с появления неспецифических расстройств нижних мочевых путей, проявляющихся ирритативными симптомами (частое мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, болезненное мочеиспускание). Данные симптомы, как правило, чаще встречаются у пациентов с РМП стадии Tis, чем у пациентов со стадиями Ta и выше. Безусловно, любые дизурические явления и расстройства накопления мочевого пузыря должны подвергаться детальному изучению и обследованию, при этом следует иметь в виду о возможной опухолевой этиологии [172,185]. На этапе диагностического поиска важно дифференцировать и выявлять инфекционно-воспалительные заболевания мочевого пузыря. При этом обнаружение микробного агента в анализах мочи не должно служить поводом для отказа от активного выявления РМП. Воспалительные заболевания мочевого пузыря могут соответствовать клинике РМП, а также сочетаться с начинающимся неопластическим процессом. После лечения инфекционного заболевания следует

удостовериться в отсутствии жалоб и симптомов дизурических явлений, а также микрогематурии в анализах мочи [430].

1.4.2 Гистологическая характеристика рака мочевого пузыря

Первичный РМП возникает из эпителия мочевых путей (уротелия), который выстилает внутреннюю поверхность мочевого пузыря. Уротелиальные карциномы представляют собой наиболее распространенный гистологический тип РМП. Среди других гистоморфологических типов РМП выделяют плоскоклеточный рак, мелкоклеточную карциному и аденокарциному, которые встречаются в 10-25% от всех случаев РМП [435]. Уротелиальные карциномы высокой степени злокачественности представлены микропапиллярными, саркоматоидными, плазмацитоидными, гнездными и микроцистозными опухолями с дифференциацией на плоскоклеточный и железистый типы. Однако до сих пор нет единого мнения о взаимосвязи гистопатологического типа РМП и степени инкурабельности опухоли, в виду продолжающегося накопления доказательной базы по данному вопросу. Пациенты с редкими гистологическими вариантами РМП требуют индивидуального подхода с учетом стандартизации существующих методов лечения [115].

Текущие результаты исследований по транскрипционному анализу выделяют два основных молекулярных типа РМП – люминальный и базальный. А по данным, полученным в ходе профилирования экспрессии генов, было выделено шесть подтипов: люминальный папиллярный, люминальный неутонченный, люминальный нестабильный, стромальный, базальный и нейроэндокринный [89]. Люминальный РМП возникает в поверхностном слое уротелия и демонстрирует повышенную регуляцию генов-мишеней PARγ с увеличением мутаций FGFR3, ELF3, CDKN1A и TSC1 [93].

При первичной диагностике опухолевого поражения мочевого пузыря в 70-75% верифицируется мышечно-неинвазивный РМП (pTis-T1), при котором

микроскопически опухоль ограничена уротелием и его базальным слоем с собственной пластинкой без инвазии детрузора[115,175].

Данное подразделение РМП удобно в клинической практике, поскольку отражает морфологическую картину опухолевого процесса, а также дифференцирует дальнейшую тактику лечения, ожидаемые прогнозы и исходы заболевания. На протяжении 5 лет после лечения НМИРМП в 10-30% случаев возникает прогрессирование до МИРМП с регионарным и отдаленным метастазированием. При этом частота поражения регионарных лимфатических узлов верифицируется у 25% пациентов. 5-летняя выживаемость для МИРМП составляет около 50% [114,172,245].

1.5 Диагностика рака мочевого пузыря

Главным диагностическим методом для визуализации опухолевого процесса в мочевом пузыре выступает цистоскопия, которая может выполняться в амбулаторных условиях с использованием гибкого или ригидного уретроцистоскопа под местной анестезией [274]. Любые изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, особенно гиперемизированные плоские, папиллярные и солидные образования, должны быть резецированы и в последующем отправлены для гистоморфологического исследования. Только микроскопическое изучение удаленных тканей позволит дифференцировать воспалительные изменения уротелия и доброкачественные образования от РМП. Для получения патологического материала может применяться резекция всей области или биопсия пораженного участка.

На данном этапе не найдены мочевые маркеры РМП, которые обладали бы достаточной чувствительностью и специфичностью. Обнаружение диагностических ценных веществ в моче при выполнении стандартных аналитических методик позволило бы заменить инвазивную процедуру цистоскопии и внедрить скрининговую программу для ранней диагностики РМП [148,159]. Краеугольным камнем в диагностике РМП считается идентификация

опухолевого процесса на стадии Tis. Ограниченная злокачественная трансформация уротелия в пределах поверхностного слоя не визуализируется при выполнении стандартных эндоскопических манипуляция. РМП на стадии Tis может быть заподозрен при выполнении цитологического исследования мочи с обнаружением атипичных клеток, что в последующем подтверждается гистологическим обследованием биопсийного материала стенок мочевого пузыря [327]. Более перспективными методами выявления РМП на стадии Tis выступают фотодинамическая диагностика [259] и узкоспектральная визуализация [388]. Данные технологии улучшают оптическую дифференциацию опухолевых поражений от интактных тканей, что достигается за счет визуализации повышенной метаболической активности (синий спектр цветовой палитры) и богатой сосудистой архитектоники, характерных для РМП.

Для визуализации первичной опухоли до проведения цистоскопии достаточно проведения ультразвуковых исследований [286], а КТ и МРТ позволяют провести дооперационное стадирование злокачественного процесса, предположить наличие поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов [172].

МРТ органов малого таза с усилением в дополнение к КТ с внутривенным контрастированием является полезным инструментом в диагностике РМП для определения локального статуса опухоли и глубины инвазии мочевого пузыря [165]. Оптимальным является выполнение МРТ органов малого таза при МИРМП до проведения ТУР опухоли мочевого пузыря, что позволяет получить наиболее достоверные данные о характеристике неопластического процесса [224]. В свою очередь мультипараметрическая МРТ обладает лучшими показателями визуализации тканей мочевого пузыря, по сравнению с КТ, а для определения прогноза и вероятности наличия РМП была разработана система оценки Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) [285]. МРТ также имеет важное клиническое значение для оценки результатов проведенного оперативного, химиотерапевтического и химиолучевого лечения [401]. Для

оценки метастатического поражения костей для пациентов с МИРМП рекомендуется проведение КТ грудной клетки [118,119].

Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой при локализованном РМП имеет не большое диагностическое значение, в то время как при местно-распространенном и метастатическом процессе данное исследование позволяет при стадировании заболевания и стратифицировании пациентов [203,272].

Цитологическое исследование мочи является достаточно ценным методом лабораторной диагностики РМП, позволяющим проводить наблюдение за пациентами с НМИРМП, однако низкие показатели выявляемости атипичных клеток среди населения ограничивают его использование в качестве скрининга [132].

Отсутствие эффективных скрининговых программ и патогномоничных симптомов на ранних стадиях, а также необходимость в инвазивной инструментальной диагностике переводят РМП в разряд трудно диагностируемых и тяжелых заболеваний. Стойкие дизурические расстройства на фоне анемии, ослабленного иммунитета и паранеопластических проявлений требуют агрессивного подхода в лечении всех стадий и форм РМП. При недостаточном и/или неадекватном лечении происходит быстрое прогрессирование заболевания с метастатическим поражением лимфатических узлов, органов малого таза.

1.5.1 Стратификация пациентов с раком мочевого пузыря

Тактика лечебных воздействий и прогноз зависят от клинического и патоморфологического типа РМП [172,375]. Морфологическая характеристика опухоли является единственным объективным показателем, влияющим на агрессивность злокачественного процесса и определяющим чувствительность к методам медикаментозного, лучевого и хирургического лечения. Злокачественные опухоли, инфильтрирующие собственную пластинку и

субэпителиальную соединительную ткань, характеризуются морфологией, приближающейся к мышечно-инвазивным формам РМП, в связи с чем, требуют тщательного лечения и активного послеоперационного наблюдения [302]. Наибольшей агрессивностью обладают опухоли, поражающие детрузор, паравезикальные ткани и органы малого таза. Лечение МИРМП должно базироваться на адекватной неоадьювантной химиотерапии, радикальном воздействии на опухоль и мочевого пузыря [129,375]. Степень дифференцировки опухоли взаимосвязана с ее агрессивностью - чем менее дифференцирован рак, тем больше у него злокачественный потенциал [211]. В 2016 году было выпущено третье издание классификации ВОЗ, в котором акцентированы изменения, предложенные в 2004 году по сравнению с классификацией 1973 года. Хотя преимущества по сравнению с классификацией 1973 года еще не оценивались систематически, текущая версия (2016) обеспечивает единую терминологию и более четкие определения, особенно в отношении все более признаваемого дифференциального подхода к МИРМП. В целом, важность морфологической характеристики в диагностике, прогнозировании и лечении РМП очевидна. В настоящее время рекомендуется индивидуальный подход к каждому выявленному случаю РМП с учетом клинической картины заболевания [172,302,321].

Все впервые диагностированные опухоли мочевого пузыря требуют эндоскопической резекции/биопсии при помощи резектоскопа. Очень важно при выполнении ТУР опухоли захватить мышечный слой мочевого пузыря, что будет способствовать достоверному и адекватному патоморфологическому исследованию с определением действительной стадии заболевания. При технической осуществимости рекомендуется производить резекцию образования единым блоком (т.н. резекция en-bloc).

В настоящее время существуют различные рекомендации по лечению РМП, аккумулирующие опыт ведущих специалистов и клиник со всего мира. Лидерами в данном направлении выступают рекомендации американских и европейских ассоциаций урологов и онкоурологов [172,251,319,425]. Стоит

отметить, что ряд позиций в клинических протоколах имеют схожие суждения и определения, а различия, как правило, обусловлены разным уровнем применяемой доказательной базы [319].

1.6 Качество жизни пациентов с раком мочевого пузыря

Другой стороной лечения, с которой сталкиваются большинство пациентов с РМП, выступает ухудшение качества жизни. Как правило, возникает снижение сексуальной функции или же полная ее утрата, что проявляется различными эректильными и эякулятивными расстройствами. Также в связи с поражением мочевых путей проявляются и усиливаются дизурические расстройства, значительно снижающие качество жизни и уровень социального благополучия. Для РМП характерны высокие показатели рецидивирования и прогрессирования, что приводит к появлению значительных экономических затрат, как во время оказания медицинской помощи, так и в периоде ремиссии [391]. Пациенты с МИРМП, подвергшиеся хирургическому лечению в объеме радикальной цистэктомии, сталкиваются с трудностями, связанными с изменением процесса мочевыведения в виду реконструктивно-пластического этапа операции. Существуют разные методики деривации мочи, каждый из которых по-разному изменяет и влияет на качество жизни пациентов после радикального оперативного лечения.

Имеющаяся на сегодняшний день литература по вопросу качества жизни при РМП ограничена отсутствием стандартизации дизайна исследований, вариабельностью анкетирований, ретроспективным характером анализа информации, а также небольшими выборками исследуемых пациентов. В настоящее время активно разрабатываются унифицированные анкеты для пациентов с НМИРМП, МИРМП, НМИРМП и МИРМП. Анкеты для разных клинических форм РМП позволяют добиться получения достоверной информации у исследуемой группы пациентов [330,433]. В работе В. Danna и соавт. (2016) были детально рассмотрены валидированные анкеты, что

позволило определить наиболее оптимальные инструменты для оценки качества жизни пациентов с РМП [106].

1.7 Современный статус лечения рака мочевого пузыря

За последние десятилетия прослеживается тенденция к увеличению распространенности и снижению уровня смертности РМП. Данные явления обусловлены улучшением методик диагностики и лечения. Заметно уменьшение уровня смертности в странах с развитым уровнем медицины, где активно применяются достижения иммунной и таргетной терапии, эндоурологических и малоинвазивных оперативных воздействий. Ключевыми критериями, по которым объективно можно оценивать эффективность используемых методов лечения, являются показатели выживаемости. Так, по данным крупных центров, для РМП 5-летняя выживаемость составляет порядка 77%. При этом для пациентов с РМП стадии Tis 5-летняя выживаемость увеличивается до 96%, на стадии T1 уменьшается до 69%, при местно-распространенном РМП - до 36%, а при метастатическом РМП - до 4% [95].

Оказание помощи пациентам с РМП соответствует общемировым тенденциям персонифицированной медицины [410]. С развитием малоинвазивных технологий, открытиями в области молекулярных механизмов канцерогенеза и прогрессирования РМП в практическую деятельность стали активно внедряться новые методы лечения и прогнозирования ожидаемых от лечения результатов.

Перспективным направлением персонализации лечения РМП может стать включение в клинические протоколы современных иммунотерапевтических препаратов, а также создание комбинаций иммунотаргетных и платиносодержащими химиотерапевтических препаратов. Самым востребованным на сегодняшний день иммунным препаратом выступает атезолизумаб [108]. Необходимо рассматривать и изучать возможность проведения неоадьювантной иммунотерапии, в том числе в комбинации с

химиотерапией, что особенно актуально перед проведением радикальных хирургических вмешательств. Достижения в области создания иммунных и таргетных препаратов должны внедряться в рутинную клиническую практику лечения пациентов с РМП. Уже сейчас происходит накопление доказательной базы для новых препаратов, к которым относится пембролизумаб [130,166].

Изучение механизмов канцерогенеза позволит интегрировать достижения молекулярной онкологии в практическую медицину, в частности в хирургию. Стратификация пациентов в зависимости от их клеточного, молекулярного, генетического фенотипа опухоли позволит персонифицировано подходить к лечению пациентов с РМП. Выделение групп риска, определение показаний к радикальным и органосохраняющим вмешательствам, улучшение результатов лимфодиссекции, стадирования и прогнозирования — это лишь малая часть улучшений, которых можно добиться благодаря интегральному и комплексному подходу в лечении пациентов с РМП.

1.7.1 Оперативное лечение рака мочевого пузыря

Стандарт лечения МИРМП — радикальная цистэктомия (РЦ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). РЦ у пациентов с МИРМП и НМИРМП высочайшего риска (с вариантной морфологией, отсутствием эффекта от БЦЖ-терапии, наличием лимфоваскулярной инвазии и инвазии простатической части уретры) в сочетании с пред- и послеоперационной химиотерапией обеспечивает хорошие результаты в отношении краткосрочной выживаемости [71,425]. В то же время около 66% пациентов после традиционной открытой РЦ имеют как минимум одно осложнение в течение 90 дней после операции [161].

В начале 2000-х годов открытая РЦ (ОРЦ) применялась лишь для ограниченной группы пациентов в виду высокой травматичности операции, а также значительных рисков хирургических осложнений в интра- и послеоперационном периоде [147]. С появлением малоинвазивных технологий произошли серьезные изменения в определении показаний к РЦ.

Эндоскопические технологии позволили адаптировать сложное и травматичное вмешательство к соматически ослабленному и коморбидному состоянию пожилых пациентов. При тщательной предоперационной подготовке, надежном интраоперационном гемостазе, малоинвазивном методе операции (лапароскопическом или робот-ассистированном) и правильном послеоперационном ведении можно существенно снизить частоту осложнений после РЦ. Персонализированный подход к хирургическому лечению данной группы пациентов должен быть адаптирован не только к гистологическому типу РМП, но и к клинической стадии заболевания, а также к соматическому состоянию [93].

Внедрение эффективных и безопасных методов хирургического воздействия в комбинации с правильной стратификацией пациентов позволит значительно улучшить отдаленные онкологические результаты. Индивидуализированный подход, основанный на результатах геномного профилирования злокачественного процесса, применения технологий иммуногистохимического анализа, а также статистической обработки больших баз данных позволит по-новому взглянуть на этиологические факторы, разработать новые классификации и улучшить методы профилактики и лечения пациентов с МИРМП [280,407].

РЦ у мужчин традиционно включает простатэктомию, удаление семенных пузырьков, ампул семявыносящих протоков, а также паравезикальной клетчатки. При РЦ у женщин также выполняется гистерэктомия, с парциальной резекцией влагалища и уретры. Базовым методом выполнения РЦ выступало проведение открытого вмешательства, что было сопряжено со значительными травмирующими факторами и послеоперационными осложнениями.

В последние годы многочисленные серии случаев продемонстрировали техническую осуществимость лапароскопической РЦ (ЛРЦ) и робот-ассистированной РЦ (РАРЦ) у пациентов с МИРМП, предлагая потенциальные преимущества, такие как меньшая хирургическая кровопотеря, более быстрые реабилитация и более ранняя выписка. K.D. Clement и соавт. (2021)

продемонстрировали обзор семи рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 12640 пациентов, где сравнивались результаты после РАРЦ и ОРЦ. При проведении робот-ассистированной радикальной цистэктомии отмечалось увеличение продолжительности оперативного вмешательства при одновременном снижении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузиях. Между двумя группами не было различий в количестве удаленных лимфатических узлов, частоте положительных хирургических краев или осложнений I-II степени по Clavien-Dindo. Однако в группе РАРЦ реже наблюдались III–IV степени по Clavien-Dindo (отношение шансов [ОШ] 1,56; 95% доверительный интервал [ДИ] [1,30–1,89]) и общие осложнения (ОШ 1,45; 95% ДИ [1,26–1,68]), чем в группе ОРЦ. Уровень смертности был выше в группе ОРЦ, хотя не имел статистической значимости (ОШ 1,52; 95% ДИ [0,99–2,35]) [312].

Лимфаденэктомия является обязательным этапом РЦ и имеет ключевое значение для результатов лечения, а также отсроченных онкологических показателей. В настоящий момент особый интерес приобретает вопрос о границах тазовой лимфодиссекции и количестве лимфатических узлов, которые необходимо удалить [395].

После РЦ необходимо восстановление отведения мочи [427]. Деривация мочи, как правило, может выполняться либо путем выведения уретерокутанеостом, либо за счет формирования необладдера или илеокондуита.

Значительные достижения в восстановлении пациентов после РЦ были связаны с внедрением протоколов ускоренного восстановления после операции (ERAS - enhanced recovery after surgery) [174]. Протоколы ERAS привели к сокращению продолжительности пребывания в больнице и более быстрому выздоровлению [289].

1.7.1.1 Неоадьювантная химиотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

За последние несколько лет важную роль приобрела неоадьювантная химиотерапия перед радикальным лечением МИРМП. Влияние неоадьювантного лечения изучалось в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах. В исследовании Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration оценивались результаты применения неоадьювантной платин-содержащей химиотерапии одиннадцати РКИ, общее количество пациентов равнялось 3005. Авторы обнаружили значительное увеличение выживаемости, связанное с комбинированной химиотерапией на основе платины (отношение рисков [OR]=0,86, 95% ДИ [0,77–0,95], $p=0,003$). Такие результаты оказались эквивалентны абсолютному увеличению выживаемости на 5% за 5 лет. Также наблюдалось значительное увеличение безрецидивной выживаемости, связанное с комбинированной химиотерапией на основе платины (OR=0,78, 95% ДИ [0,71-0,86], $p<0,0001$), что эквивалентно абсолютному увеличению на 9% через 5 лет [289]. В другом исследовании В.Е. Yuh и соавт. (2013) оценивали результаты применения неоадьювантной химиотерапии при МИРМП на основе комбинации гемцитабина-цисплатина. Авторы изучили результаты семи РКИ с участием 164 пациентов. Большинство пациентов (79%) получали цисплатин и гемцитабин 21-дневным циклом. Патологическое снижение стадии до pT0 и ниже pT2 произошло у 42 (25,6%) и 67 (46,5%) пациентов, соответственно [317]. В настоящее время неоадьювантная химиотерапия показана для большинства пациентов с МИРМП с сохранной функцией почек и удовлетворительным соматическим статусом.

1.7.1.2 Адьювантная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Значение адьювантной химиотерапии после РЦ у пациентов с МИРМП требует дальнейшего изучения. Имеющиеся на сегодняшний день исследования не обладают высоким уровнем доказательности. В работе C.N. Sternberg и соавт. (2015) проводилось изучение результатов послеоперационной немедленной и отсроченной химиотерапии у пациентов с МИРМП. Данный анализ был проведен в рамках РКИ 3 фазы, где приняли участие 284 пациента с РМП pT3-pT4, pN1-3, M0 после РЦ и ТЛАЭ. Не было отмечено значительного улучшения общей выживаемости при немедленном лечении по сравнению с отсроченным лечением (скорректированный ОР 0,78, 95% ДИ 0,56–1,08; $p=0,13$). Немедленное лечение значительно продлило безрецидивную выживаемость по сравнению с отсроченным лечением (ОР 0,54, 95% ДИ 0,4–0,73, $p<0,0001$), при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,6% (95% ДИ 38,8–55,9) при немедленной химиотерапии и 31,8% (24,2–39,6) при отсроченной химиотерапии [225]. В систематическом обзоре J.J. Leow и соавт. (2014) была изучена эффективность адьювантной химиотерапии на основе цисплатина при МИРМП. Исследование включало анализ результатов девяти РКИ с участием 945 пациентов. Для общей выживаемости объединенный коэффициент риска во всех девяти исследованиях составил 0,77 (95% ДИ [0,59–0,99], $p=0,049$). Для безрецидивной выживаемости объединенный ОР в семи исследованиях составил 0,66 (95% ДИ, [0,45–0,91]; $p=0,014$) [99,102]. Вопрос эффективности адьювантной химиотерапии остается открытым. Согласно последним данным, пациенты с РМП pT3-4 pN0-2 могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение послеоперационной адьювантной лучевой терапии после РЦ с или без ТЛАЭ при отсутствии неоадьювантной химиотерапии [163,432]. Добавление адьювантной лучевой терапии к химиотерапии было связано с улучшением выживаемости без проявлений локальных рецидивов [100,109,226]. В настоящее время происходит накопление доказательной базы по данной проблеме.

1.7.1.3 Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

РЦ в настоящее время выступает основным методом лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска. В то же время не все пациенты способны перенести большие объемы оперативного вмешательства, а какие-то имеют абсолютные противопоказания к проведению анестезиологического пособия и оперативного лечения. В связи с данными обстоятельствами были изучены варианты органосохраняющего лечения агрессивных форм РМП, которые могут рассматриваться для такой категории пациентов. Радикальная ТУР опухоли мочевого пузыря заключается в выполнении резекции всех видимых образований с агрессивной абляцией (моно- или биполярной) стенки мочевого пузыря с обязательным контролем глубины воздействия с целью профилактики перфорации. Данный способ лечения следует рассматривать для пациентов, которым не показана РЦ или химиолучевая терапия. В работе E. Solsona и соавт. (2010) исследовались результаты применения радикальной ТУР мочевого пузыря в качестве монотерапии для пациентов с МИРМП, которым не показана РЦ и химиолучевая терапия. Авторы изучили исходы после лечения у 133 пациентов с минимальным сроком наблюдения 15 лет. Опухоль-специфическая выживаемость составила 81,9%, 79,5% и 76,7%, а безрецидивная выживаемость составила 75,5%, 64,9% и 57,8% через 5, 10 и 15 лет, соответственно. Возраст пациентов оказал негативное влияние на общую выживаемость при одномерном (ОР 0,842, $p=0,049$) и многомерном анализе (ОР 1,062, $p=0,000$), а также при медианной и квартильной возрастной стратификации ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно). Авторы отметили, что полная резекция опухоли с наличием отрицательной биопсии ложа образования имеет определяющее значение для данного типа лечения [188].

В работе M. Lyons и A.B. Smith (2016) рассматривали результаты применения органосохраняющего лечения МИРМП. Анализируя литературные данные, авторы сделали вывод, что парциальная цистэктомия может быть

применена у пациентов с небольшой солитарной опухолью в верхушке мочевого пузыря размером менее 3 см в отсутствие стадии Tis [262]. В статье J.J. Knoedler и соавт. (2012) рассматривались онкологические результаты после парциальной цистэктомии и РЦ. Изучались показатели 86 пациентов с диагнозом РМП pT1-4N0-1Mx, которым была проведена парциальная цистэктомия. Результаты опытной группы были сопоставлены с показателями пациентов, перенесших РЦ, в зависимости от возраста, пола, патологической стадии РМП и статуса получения неоадьювантной химиотерапии. Медиана послеоперационного наблюдения составила 6,2 года. Не было отмечено различий в 10-летней отдаленной безрецидивной выживаемости (61% против 66%, $p=0,63$) или опухоль-специфической выживаемости (58% против 63%, $p=0,67$) между пациентами, получавшими парциальную цистэктомию и РЦ, соответственно. Авторы отметили, что у 4 из 86 пациентов (5%), перенесших парциальную цистэктомию, после операции наблюдался рецидив, а в группе РЦ рецидив возник в 29 из 167 (17%) случаев ($p=0,004$) [171].

Другим развивающимся направлением органосохраняющего лечения МИРМП выступает тримодальная терапия, включающая в себя радикальную ТУР мочевого пузыря с фотосенсибилизирующей химиотерапией и дистанционной лучевой терапией. В исследовании G. Ploussard и соавт. (2014) оценивалась эффективность применения тримодальной терапии при лечении пациентов с МИРМП. По результатам систематического анализа авторы пришли к выводу, что 5-летняя онкологическая выживаемость варьирует в пределах 50-82%, а общая выживаемость - в пределах 36-74%, при этом частота спасательной цистэктомии составляет 25-30%. Наилучший ответ на представленную схему лечения наблюдался у пациентов опухолями T2 и ниже, но в отсутствие Tis и гидронефроза [153].

1.7.2 Место радикальной цистэктомии в лечении пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Хирургические подходы сохраняют статус основного способа лечения рака мочевого пузыря, что обусловлено частым метастазированием и недостаточной эффективностью консервативной терапии РЦ с диссекцией тазовых лимфатических узлов является стандартным методом лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска [410].

В урологической практике РЦ является одним из самых сложных онкологических вмешательств. Принцип радикальности онкологических операций диктует необходимость максимально возможного удаления всех неопластических очагов. В связи с чем для РЦ обязательным является ТЛАЭ. ТЛАЭ также выступает важным инструментом стадирования опухолевого процесса, что в послеоперационном периоде способствует определению показаний для адъювантного лечения и помогает оценить прогноз [241]. Реконструктивно-пластический этап при РЦ позволяет снизить негативное влияние обширной операции на пациентов и способствует их быстрому возвращению в социум. История РЦ насчитывает не один десяток способов деривации мочи, которые подразделяются на континентные и инконтинентные. Выбор той или иной методики зависит от стадии злокачественного процесса, послеоперационного прогноза, сопутствующих заболеваний, функционального и ментального статуса пациента. До недавнего времени РЦ выполнялась открытым способом и являлась весьма травматичным вмешательством, ассоциированным с высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений. С появлением эндовидеохирургического оборудования появилась возможность выполнять ЛРЦ. ЛРЦ продемонстрировала целый ряд лучших периоперационных показателей, что привлекло внимание медицинского сообщества и позволило широко внедрять малоинвазивные методики РЦ в ежедневную практику. Следующий шаг в развитии РЦ был сопряжен с выпуском уникальной роботизированной системы da Vinci, которая позволила переосмыслить

привычный взгляд на полостные оперативные вмешательства. Начиная с 2003 г. в крупных медицинских центрах по всему миру выполняются РАРЦ [291].

Результаты РЦ, выражаемые в показателях выживаемости, напрямую зависят от патоморфологической стадии заболевания (pTNM). Согласно данным J.P. Stein и соавт. (2001) по анализу 1054 выполненных РЦ у пациентов с МИРМП безрецидивная выживаемость через 5 лет составляет 68%, а через 10 лет - 66%. 10-летняя безрецидивная выживаемость в отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов составила для pT0 - 86%, для T1–pT3a - 76%, для T3b - 61% и для T4 - 45% [332]. В исследовании В. Russell и соавт. (2020) оценивались результаты отсроченного выполнения РЦ у пациентов с МИРМП. Авторы анализировали результаты 10 РКИ с общим количеством 2738 пациентов. Длительная задержка между диагнозом МИРМП и РЦ демонстрировало отношение рисков 1,34 (95% ДИ: 1,18–1,53) для общей выживаемости. Исследователи сделали вывод, что отсрочка проведения РЦ после постановки диагноза МИРМП оказывает отрицательное влияние на общую выживаемость [98].

1.7.2.1 Основные методики выполнения радикальной цистэктомии

До 1995 г. ОРЦ была единственным доступным хирургическим методом лечения мышечно-инвазивного РМП [247]. В то же время ОРЦ является оперативным вмешательством с высокими уровнями периоперационных осложнений и летальности [320]. Малоинвазивные подходы в оперативном лечении, такие как ЛРЦ и РАРЦ, стали активно применяться в практике с целью снижения периоперационных осложнений и смертности.

За последние несколько лет закономерно увеличилось количество выполняемых РАРЦ [326]. В ряде крупных исследований демонстрировались преимущества роботизированной техники выполнения РЦ, что отразилось в снижении интраоперационной кровопотери, частоты гемотрансфузий,

длительности послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта и ранней выписки из стационара [51,97]. С появлением задокументированных преимуществ робот-ассистированной техники по сравнению с открытой и лапароскопической становится, очевидно, почему значительно вырос интерес к РАРЦ. Сама суть РАРЦ, как малоинвазивного метода, а также ассоциированные с ней лучшие интраоперационные показатели, низкие частоты осложнений и сроки госпитализации соответствуют требованиям протоколов fast track - раннего восстановления после хирургических вмешательств. По этой причине идеология РАРЦ не противоречит современным требованиям хирургической помощи онкоурологическим пациентам. В настоящий момент РАРЦ активно используется при лечении больных МИРМП и НМИРМП высокого риска и зачастую является единственно успешным методом лечения таких пациентов, что аргументируется лучшими послеоперационными показателями, снижением периоперационных осложнений и улучшением отдаленных онкологических результатов.

Робот-ассистированная хирургическая система da Vinci существенно изменила значение малоинвазивной хирургии и вывела ее на новый уровень. Данное техническое устройство по сравнению с классическим лапароскопом обладает рядом преимуществ, среди которых большее количество степеней свободы, расширенный диапазон манипуляций, фильтрация физиологического тремора рук хирурга и высококачественный трехмерный обзор. Робот-хирург хорошо зарекомендовал себя в выполнении тазовых и экстраперитонеальных оперативных вмешательств [157,352]. Стоит отметить, что весь перечень операций на мочевом пузыре по поводу РМП может быть выполнен робот-ассистированно: радикальная цистэктомия у мужчин и женщин, нервосберегающая цистэктомия у мужчин, органосохраняющая цистэктомия у женщин, передняя экзентерация таза, тотальная экзентерация таза и спасительная цистэктомия.

1.7.2.2 Особенности робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Робот-ассистированная хирургия - новая ступень развития эндовидеохирургии. Медицинские роботы являются инновационной и технологичной интегральной платформой, совмещающей в себе медицину, робототехнику и инженерию. Использование робот-ассистированных систем (РАС) имело решающее значение для развития медицинских технологий за последние десятилетия. Суть робот-ассистированной операции заключается в использовании для хирургического пособия специализированной роботической платформы с манипуляторами, находящейся под управлением консольного хирурга. Доступ к области оперативного вмешательства осуществляется через адаптированные порты, устанавливаемые при лапаро- или торакоцентезе, к которым присоединяются манипуляторы РАС. Конструктивно РАС состоит из двух основных компонентов, соединенных посредством сети передачи данных: консоли хирурга и роботического блока с манипуляторами. Консоль хирурга содержит в себе установку для передачи операционного изображения, в которую направлен взгляд оператора, и устройство управления роботическими манипуляторами [360]. Устройство управления включает в себя педали и джойстики (англ. joystick), посредством которых движения пальцев и кистей хирурга передаются роботическим манипуляторам [202]. Все существующие на данный момент РАС работают по принципу «ведущий-ведомый», при котором консольный хирург управляет движениями роботических манипуляторов и полностью их контролирует. РАС выступает в роли сложного и высокотехнологичного инструмента в руках хирурга.

В 1999 году компания Intuitive Surgical® представила свою первую РАС Da Vinci® "Standard", получившую в последующем наибольшее практическое применение среди всех роботических платформ того времени. С момента одобрения FDA (Food and Drug Administration) первого поколения Da Vinci® в 2000 году сменилось несколько поколений данных РАС (система S - 2003 г.,

система Si - 2009 г., система Xi - 2014 г., системы X - 2017 г., система SP - 2018 г. [192], система 5 (IS5000) - 2024 г.). Первая РАС Da Vinci® имела три манипулятора с возможностью фиксации эндоскопической камеры. В последующем была разработана и выпущена на рынок РАС с четырьмя манипуляторами, которая обеспечивала лучший контроль за оперативным вмешательством и технические удобства во время выполнения манипуляций. В дальнейшем с каждым новым поколением происходило совершенствование управления и качества изображения, снижение уровня травматичности, повышение хирургической безопасности, улучшение программ тренинга и обучения молодых специалистов [46]. Одной из технологий, успешно применяемой в РАС, выступает визуализация в инфракрасном диапазоне спектра с использованием специальных флюорофоров. Накопление контрастного вещества в патологически измененных тканях и его прохождение по сосудам позволяют во время операции определять границы здоровых тканей при резекции, зоны ишемии и важные анатомические структуры. Представленная технология впервые была продемонстрирована в Da Vinci Si® в 2009 году и получила название "FireFly®", при этом использование такого режима было возможно только в рамках дополнительных опций. В последующем режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне был добавлен в стандартный программный набор в поколении Da Vinci Xi®. В настоящее время данная технология нашла применение при многих видах оперативных вмешательств [283].

За последние десятилетия произошел значительный подъем применения РАС в оперативной практике по разным хирургическим специальностям. Только в урологии наблюдается четырехкратное увеличение количества публикаций о выполняемых робот-ассистированных вмешательствах [284]. С момента выпуска первой успешной коммерческой PFC Da Vinci® в 2000 году до актуальной версии Da Vinci SP® совершенствовались технологии медицинской инженерии, благодаря чему появилось множество перспективных РАС от производителей со всего мира.

Современные робот-ассистированные установки имеют семь степеней свободы движений, увеличенный трехмерный обзор и технологии дополненной визуализации интраоперационного изображения. Одним из преимуществ РАС выступает фильтрация тремора, в той или иной степени свойственного каждому человеку, что позволяет улучшить точность движений и свести к минимуму технические погрешности. Улучшенная эргономика хирурга и повышение прецизионности манипуляций позволяют выполнять оперативные вмешательства на новом, в отличие от традиционных методов, уровне. Такие преимущества способствуют возникновению меньшего количества хирургических осложнений, самые значимые из которых представлены послеоперационным болевым синдромом, инфекционными осложнениями, массивной интраоперационной кровопотерей. Также робот-ассистированные вмешательства ассоциированы с более коротким периодом госпитализации, ранней реабилитацией в послеоперационном периоде и лучшим косметическим видом после вмешательства. Стоит отметить, что робот-ассистированная хирургия является главным конкурентом уже ставшей традиционной лапароскопической хирургии, имеющей ряд технических и функциональных ограничений.

Основные преимущества лапароскопии перед открытой хирургией были связаны с меньшей кровопотерей, более коротким сроком госпитализации и меньшим количеством послеоперационных осложнений [246,335]. РАС позволяет сохранить все преимущества лапароскопии с увеличением точности, обзора и степеней свободы движений. Роботизированная хирургия устраняет многие механические и оптические недостатки лапароскопии. Увеличение подвижности рабочих частей инструментов позволяет добиться лучшей мобилизации, тракции и ретракции тканей. РАС обеспечивает расширенный обзор операционного поля с технологиями повышения качества изображения. Роботизированное хирургическое оборудование имитирует все движения запястий и кистей, позволяет проводить дополнительную ассистенцию третьей "рукой" и самостоятельно управлять камерой с возможностью её стабилизации

[316]. По сравнению с традиционной лапароскопической установкой для роботической хирургической системы характерно повышение точности движений на 65%, снижение технических погрешностей на 93%, сокращение среднего времени для выполнения оперативного приема на 40% [356].

РЦ выполняемая робот-ассистированно имеет ряд важных технических и функциональных преимуществ перед традиционным открытым способом. При РАРЦ, проводимом у мужчин, роботизированное увеличение (дополняемое углом обзора 0° или 30°) обеспечивает лучшую визуализацию узкого таза и облегчает процесс идентификации границ диссекции задней стенки мочевого пузыря и прямой кишки, манипулирования в Дугласовом пространстве, выделения сосудисто-нервных пучков и глубоких лимфатических узлов таза. Также без технических трудностей визуализируются семенные пузырьки, что позволяет с большей точностью выполнять атермальную нервосберегающую диссекцию без травматизации окружающих тканей. Тем не менее, пока нет исследований, в которых достоверно оценивались результаты нервосберегающей РАРЦ при РМП в отношении сохранения удержания мочи и эректильной функции [149]. Визуализация основных сосудов, питающих мочевой пузырь, а также дополнительных возможных коллатералей, позволяет добиться снижения интраоперационной кровопотери, что особенно актуально при технических трудностях в связи с конституциональными особенностями пациентов (избыточное количество абдоминального жира и глубокий узкий таз). Кроме того, использование моно- и биполярной коагуляции на роботической системе отличается от привычной лапароскопической хирургии, поскольку увеличение степеней свободы и более бережная работа с тканями позволяют добиваться лучшей прецизионности.

Время выполнения РАРЦ, как и любого вмешательства, зависит от опыта хирурга и уровня подготовки проведения робот-ассистированных операций. Во многих мировых центрах, с большим опытом РАРЦ, отмечается сопоставимое с ОРЦ время. Анализируя данные М.Н. Наун и соавт. (2010) подсчитали, что для достижения продолжительности операции 6,5 часов требуется опыт примерно

двадцати РАРЦ, при этом для достижения количества удаленных лимфатических узлов более двадцати необходимо выполнить тридцать РАРЦ [396]. По этой причине хирургам следует владеть навыками осуществления ОРЦ, а уже потом переходить на выполнение РАРЦ, пройдя предварительное обучение. Этап интракорпорального формирования неопистиса требует высокого уровня технической подготовки всей операционной бригады, благодаря чему можно добиться снижения времени оперативного вмешательства и периоперационных осложнений [358].

Экономическая составляющая РАРЦ, как и большинства методов лечебного воздействия в здравоохранении, может оцениваться согласно концепции лет жизни, откорректированных на качество (Quality-Adjusted Life-Year - QALY), которая сочетает в себе качество и предполагаемую продолжительность жизни. Ввиду отсутствия долгосрочных данных об онкологических и функциональных результатах анализ экономической эффективности с учетом затрат на прирост QALY не всегда возможен. По этой причине в ряде исследований при оценке стоимости учитывались затраты расходных материалов, затраты на техническое обслуживание робот-ассистированной системы, косвенные затраты (например, стоимость работы операционной), а также дополнительные затраты, связанные с возникшими осложнениями, требующими дополнительного лечения [439]. Также, для оценки стоимости РАРЦ и ОРЦ, необходимо помнить о времени госпитализации и количестве повторных госпитализаций после проведенного лечения. В некоторых исследованиях рассматривался период первой госпитализации по поводу РАРЦ или ОРЦ, в то время как в других рассматривался 90-дневный послеоперационный период, в течение которого осложнения и повторные госпитализации существенно влияли на общие затраты [384].

По данной теме проводились исследования Н.-Y. Yu и соавт. (2012) [141], где авторами использовались данные об общих расходах, связанных с госпитализацией и операцией, из "The National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS)", и R. Lee и соавт. (2011) [392], которые учитывали данные о расходах

одного учреждения с большим объемом проводимых РАРЦ и ОРЦ. В обоих работах авторы рассматривали только случаи первоначальной госпитализации по поводу РАРЦ или ОРЦ. Н.-Y. Yu и соавт. (2012) отметили, что затраты на РАРЦ выше [141], чем на ОРЦ, тогда как R. Lee и соавт. (2011) показали, что РАРЦ был дешевле, чем ОРЦ. Стоит отметить, что различия в стоимости не сохранялись с увеличением сложности способа деривации мочи [392]. Исследователи отметили, что ОРЦ с илеоцистопластикой требовала больших затрат, по причине увеличения частоты послеоперационных осложнений и времени госпитализации.

В.Н. Bochner и соавт. (2015) также исследовали экономическую целесообразность РАРЦ и проводили сравнительную оценку затрат на РАРЦ и ОРЦ [142]. Показатели качества жизни и периоперационных осложнений, были одинаковыми в обеих группах, но РАРЦ был связан с более высокими затратами по сравнению с ОРЦ.

В работе J.J. Leow и соавт. (2014) рассматривались затраты, связанные с РАРЦ или ОРЦ, в течение 90 дней, без учета затрат, связанных с роботизированным оборудованием. В этом анализе РАРЦ продемонстрировала в течение 90-дневного периода больше средних затрат (примерно на 4000 долларов США), чем ОРЦ. Исследователи отметили, что такая разница в основном была обусловлена стоимостью расходных материалов. Важно отметить, что при наличии больницы с наибольшим опытом организации и материально-технического обеспечения РАРЦ (≥ 19 случаев в год) и хирургов с наибольшим количеством РАРЦ (≥ 7 случаев в год), разница в стоимости между РАРЦ и ОРЦ переставала быть статистически значимой [326].

A. Smith и соавт. (2010) при сравнительном анализе затрат обнаружили, что у ОРЦ были более высокие расходы, связанные с большей продолжительностью пребывания в стационаре и увеличенным количеством гемотрансфузий [151]. Важно отметить, что по мере уменьшения кривой обучения в центрах, где выполняются РАРЦ, время операции и продолжительность пребывания в больнице будут сокращаться. Благодаря чему

будут снижаться затраты на РАРЦ как для пациента, так и для лечебного учреждения [271]. Активное развитие и внедрение РАРЦ в практику лечения больных МИРМП и НМИРМП высокого риска будет способствовать снижению стоимости лечения, что позволит адекватно распределять ресурсы и оказывать необходимую помощь большему числу пациентов.

1.7.3 Тазовая лимфаденэктомия при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

В 1830-х годах J. Colston и W. Leadbetter продемонстрировали, что метастазы в органы малого таза у пациентов с РМП поддаются хирургическому лечению (резекции) [139]. В 1946 г. Н.Ж. Jewett и G.H. Strong описали таз, как костно-мышечный резервуар, где наиболее часто возникают отдаленные метастазы, а позже создали первую общепринятую систему классификации РМП (по Jewett — Strong — Marshall) [243]. Однако только в 1982 г., когда D.G. Skinner (1982) описал долгосрочную выживаемость у пациентов, перенесших ТЛАЭ по поводу метастазов в лимфатические узлы таза, процедура диссекции лимфатических узлов при РМП стала считаться стандартной [373]. Гораздо позже было доказано, что РЦ сама по себе не дает оптимальных онкологических результатов [379].

W. Leadbetter и J. Cooper в 1950 году описали анатомию путей лимфатического оттока мочевого пузыря, где можно выделить шесть различных групп лимфатических коллекторов:

- 1) висцеральное лимфатическое сплетение в стенке мочевого пузыря;
- 2) промежуточные лимфатические узлы в паравезикальной клетчатке, расположенные в передней, латеральной и задней областях;
- 3) тазовые лимфатические стволы, расположенные медиально от групп наружных и внутренних подвздошных узлов;
- 4) регионарные тазовые лимфатические узлы, включающие наружные, внутренние и пресакральные подвздошные лимфатические узлы;

5) лимфатические стволы, несущие лимфу от регионарных тазовых лимфатических узлов;

6) общие тазобедренные узлы [249].

В исследовании А. Vazina и соавт. (2004) было представлено описание метастатического поражения лимфатических узлов малого таза у пациентов после РЦ и ТЛАЭ. Первоначально поражаются лимфатические узлы в области наружных и внутренних подвздошных сосудов и запирающей ямки. Вторичный уровень поражения лимфатических узлов определяется в пределах общих подвздошных сосудов, а третичный - в пресакральной области [378]. Несмотря на многочисленные попытки унифицировать и стандартизировать границы ТЛАЭ, вопрос о необходимом объеме лимфодиссекции при РМП остается открытым [181]. В 2004 г. J. Leissner и соавт. предложили трехуровневую схему лимфаденэктомии:

I уровень - диссекция в проксимальном направлении до уровня бифуркации общей подвздошной артерии;

II уровень - диссекция в латеральном направлении от общих подвздошных сосудов и проксимальнее бифуркации аорты;

III уровень - диссекция узлов, расположенных между мочеточником и аортой, а также до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии [180].

В настоящее время существует несколько вариантов выполнения ТЛАЭ, которые отличаются границами захвата областей малого таза с соответствующими им регионарным лимфатическим узлам. В литературе имеются сведения о четырех вариантах ТЛАЭ: ограниченной, стандартной, расширенной и суперрасширенной. Ограниченная ТЛАЭ выполняется в пределах зоны, ограниченной наружными подвздошными сосудами и запирающей ямкой. Стандартная ТЛАЭ имеет проксимальную границу в области бифуркации общей подвздошной артерии, латеральную границу - бедренно-половой нерв, дистальную границу - лимфатический узел Клоке и глубокую вену, огибающую подвздошную кость, заднюю границу - подвздошные сосуды. Расширенная ТЛАЭ включает в себя удаления всех

лимфатических узлов от уровня бифуркации аорты с идентичными стандартной ТЛАЭ латеральными и дистальными границами. Суперрасширенная ТЛАЭ выполняется от уровня отхождения нижней брыжеечной артерии с диссекцией в аортокавальном, парааортальном и паракавальном промежутках. В последнее время прослеживается тенденция к выполнению расширенных и суперрасширенных ТЛАЭ, что обусловлено лучшими результатами послеоперационного стадирования и удалением большего числа положительных лимфатических узлов [193].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что малоинвазивные методы ТЛАЭ технически более сложны и требуют большего опыта и навыков. ТЛАЭ через открытый доступ, в свою очередь предстает более простым и технически осуществимым вмешательством. В одном из исследований было показано увеличение времени расширенной ТЛАЭ при выполнении лапароскопическим доступом на 1-1,5 часа, по сравнению со стандартной открытой ТЛАЭ [397].

Определенную роль играют ограничения движений лапароскопа и лапароскопических инструментов, не позволяющих производить необходимую тракцию с созданием оптимальной экспозиции. Данные технические особенности резко ограничивают возможности операционной бригады в выполнении адекватного объема лимфодиссекции, что, безусловно окажет влияние на результаты ТЛАЭ и прогноз для пациентов [193].

На сегодняшний день ряд крупных исследований демонстрируют, что при лапароскопической ТЛАЭ удаляется меньше лимфатических узлов, чем при открытой ТЛАЭ, при этом наблюдается изменение онкологических показателей в послеоперационном периоде [354]. В то же время робот-ассистированная система имеет длинные манипуляторы с широким диапазоном выполняемых движений. Трехмерное увеличенное изображение операционного поля, транслируемое напрямую в консоль оперирующему хирургу, обеспечивает возможность выполнения лимфодиссекции в большем количестве в условиях малых анатомических пространств [340]. В работе А. Finelli и соавт. (2004)

показаны результаты ограниченной и расширенной ТЛАЭ при лапароскопической РЦ у пациентов с МИРМП. Среднее количество удаленных лимфатических узлов равнялось 31,3 [248]. В исследовании К.А. Guru и соавт. (2008) анализировались результаты робот-ассистированной ТЛАЭ у пациентов с МИРМП. Средняя продолжительность этапа ТЛАЭ во время РАРЦ составила 44 (19-85) минуты, а среднее количество удаленных лимфатических узлов было равным 18 (6–43) [397]. В работе А.Ј. Gamboa и соавт. (2009) оценивались результаты робот-ассистированной стандартной ТЛАЭ и их значение при лечении пациентов с МИРМП. Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 25,07 (4–68). Метастазы в лимфатические узлы наблюдались у 14,63% пациентов. Исследователи заявили, что результаты робот-ассистированной лимфодиссекции не уступают аналогичным открытым методам выполнения [307]. J.W. Davis и соавт. (2011) анализировали результаты сравнения расширенной ТЛАЭ при РАРЦ и ОРЦ у пациентов с МИРМП. Среднее время выполнения этапа робот-ассистированной ТЛАЭ составило 117 минут. Среднее количество удаленных лимфатических узлов при роботизированной ТЛАЭ составило 43 (19-63), что не уступает показателям при ОРЦ [340]. В исследовании S. Wang и соавт. (2023) проводилось сравнение результатов проведения ТЛАЭ до и после выполнения этапа цистэктомии у пациентов с МИРМП. Авторы ретроспективно сравнивали результаты 348 РАРЦ, из которых в 152 случаях лимфодиссекция проводилась перед цистэктомией и в 196 случаев - после цистэктомии. По результатам анализа авторы пришли к выводу, что выполнение ТЛАЭ перед цистэктомией уменьшает время операции и интраоперационную кровопотерю, но уменьшает количество удаляемых лимфатических узлов [135]. При этом результаты лапароскопической и робот-ассистированной ТЛАЭ могут существенно отличаться от клиник, имеющих большой опыт открытых лимфодиссекций при РЦ. Например, в исследовании J. Leissner и соавт. (2004) анализировались результаты 290 ОРЦ с суперрасширенной ТЛАЭ. При этом среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 43,1 (+/- 16,1), а метастазы в лимфатические

узлы имелись у 27,9% пациентов [180]. В работе J.P. Stein и соавт. (2007) сравнивались результаты 1359 открытых РЦ en-bloc с расширенной ТЛАЭ и 262 открытых стандартных РЦ с расширенной ТЛАЭ отдельными пакетами лимфатических узлов. Авторы пришли к выводу, что при расширенной ТЛАЭ во время стандартной РЦ удается резецировать большее количество лимфатических узлов (68, диапазон от 14 до 132), чем при РЦ en-bloc (31, диапазон от 1 до 96) ($p < 0,001$) [333]. В связи с имеющимися данными можно сделать вывод, что результаты ТЛАЭ ограничены опытом лечебных учреждений и отдельных хирургов. При этом на количество удаляемых лимфатических узлов, безусловно, влияют границы выполняемой лимфодиссекции. Ряд исследований продемонстрировали перспективу, безопасность выполнения робот-ассистированной ТЛАЭ, а дополнительные технические улучшения робот-ассистированной платформы позволяют минимизировать операционные риски и увеличить прецизионность манипуляций. РАРЦ также имела преимущества по сравнению с ОРЦ по нескольким периоперационным параметрам [329]. Также в крупном исследовании N.J. Hellenthal и соавт. (2011) в рамках результатов Международного консорциума по роботизированной цистэктомии оценивалась корреляция между опытом хирурга и выполнением этапа ТЛАЭ при РАРЦ. Из 527 пациентов 437 (82,9%) была выполнена ТЛАЭ. В среднем при робот-ассистированной ТЛАЭ было удалено 17,8 (диапазон 0–68) лимфатических узлов, при этом наблюдалась сильная корреляционная взаимосвязь между опытом оперирующего хирурга и выполнением ТЛАЭ. Хирурги с большим опытом операций (>20 РАРЦ) практически в три раза чаще выполняли ТЛАЭ, чем хирурги с меньшим опытом [95% ДИ=1,39–4,05; $P=0,002$] [261]. При сравнении лапароскопической и роботизированной ТЛАЭ наблюдаются явные технические преимущества достижений робототехники в медицине. В исследовании A. Aroga и соавт. (2020) были продемонстрированы основные различия между традиционной лапароскопией и роботической хирургией при выполнении ТЛАЭ у пациентов с МИРМП. На основании результатов 274 лимфодиссекций было определено, что при роботизированной ТЛАЭ в среднем

наблюдается больше удаленных лимфатических узлов, чем при лапароскопической методике (для расширенной ТЛАЭ: в группе РАРЦ -19, а в группе ЛРЦ - 14, $P < 0,001$; для стандартной ТЛАЭ: в группе РАРЦ - 16, а в группе ЛРЦ - 1, $P < 0,001$). При этом робот-ассистированный подход позволяет улучшить послеоперационное стадирование [210].

В некоторых ситуациях, когда интраоперационно диагностируется выраженная лимфаденопатия, объем лимфодиссекции может быть расширен до уровня нижней брыжеечной артерии, и даже при таком варианте робот-ассистированное вмешательство позволяет без серьезных технических трудностей выполнить оперативное пособие [354,381]. Лимфодиссекция при РАРЦ может быть эффективно выполнена в преаортальной области и треугольнике Marcille, а также в парааортальной и паракавальной областях для достижения полной скелетизации этих сосудов, не уступая по объему и качеству аналогичной лимфодиссекции при ОРЦ.

Роботизированный подход в выполнении расширенных лимфодиссекций малого таза выступает перспективной альтернативой открытым и лапароскопическим методикам. Расширенная ТЛАЭ при РАРЦ позволяет безопасно и эффективно выполнять необходимый объем оперативного вмешательства. Результаты робот-ассистированной ТЛАЭ соответствуют современным критериям адекватной лимфодиссекции с рекомендуемым количеством удаляемых узлов в количестве 25 [148].

1.7.4 Варианты деривация мочи и их значение при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Деривации мочи при РАРЦ является самым сложным и ответственным этапом операции. В литературе имеются сведения об использовании экстракорпоральных, гибридных и полностью интракорпоральных методов деривации мочи [343]. В настоящее время разработано множество вариантов реконструкции мочевых путей при РЦ, однако наиболее часто применяемыми

вариантами выступают гетеротопическое отведение с помощью илеокондуита и ортотопическая континентная деривация с формированием неоцистиса [412,428]. Каждый способ отведения мочи имеет свои преимущества и недостатки в отношении периоперационных и функциональных результатов, которые необходимо учитывать для каждого конкретного пациента.

Функциональное состояние почек выступает главным критерием для определения способа деривации мочи. При длительном контакте мочи со слизистой тонкой кишки возрастают риски развития метаболических нарушений, самым опасным из которых является гиперхлоремический метаболический ацидоз. По данным R.D. Mills и U.E. Studer (1999) метаболический ацидоз возникает у 15% пациентов после тонкокишечной деривации мочи при РЦ. При таком типе нарушения кислотно-щелочного состава крови происходит накопление ионов хлора, поступающих в системный кровоток за счет всасывания в искусственных мочевых путях и смещающих равновесные концентрации буферных систем в кислую сторону [278]. Метаболические расстройства отрицательно влияют на состояние организма, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. В то же время в исследовании М. Nishikawa и соавт. (2014) было показано, что независимо от метода деривации мочи при РЦ происходит постепенное снижение функции почек, что выражается в прогрессирующем уменьшении скорости клубочковой фильтрации [255]. С целью контроля развития метаболических нарушений рекомендуется регулярное мониторирование лабораторных показателей кислотно-щелочного состояния крови для ранней профилактики развития дегенеративных изменений костной системы.

Важной особенностью выполнения деривации мочи с помощью сегмента подвздошной кишки является нарушение всасывания витамина В12 и магния. Терминальный отдел тонкой кишки выступает основным местом всасывания этих важных микронутриентов. Клинические проявления дефицита В12 возникают спустя несколько лет в виду наличия значительных резервов в организме. Впоследствии у пациентов после РЦ с тонкокишечной деривацией

мочи проявляются признаки макроцитарной и мегалобластной анемии с дегенеративными изменениями спинного мозга. Данная группа пациентов подлежит регулярному лабораторному мониторингу показателей крови для своевременного выявления состояния анемии. Для снижения рисков возникновения дефицита В12 рекомендуется избирательно подходить к выбору длины резецируемого участка подвздошной кишки. Экономичный и адекватный подход к резекции дистального участка тонкой кишки имеет особое значение для пациентов с заболеваниями подвздошной кишки, например, при болезни Крона [250].

1.7.4.1 Гетеротопическое отведение илеокондуитом при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Наиболее распространенным способом формирования илеокондуита является методика по Bricker [386]. Выведение уростомы при помощи илеокондуита представляет собой технически простую и выполнимую манипуляцию, позволяющую обеспечить адекватный пассаж мочи. Данная методика наиболее часто выполняется у пациентов старшей возрастной группы, а также у пациентов, имеющих отягощенный коморбидный фон [250]. Илеокондуит по Bricker является коротким по времени оперативным приемом, который не требует значительного резекционного вмешательства на тонкой кишке и анастомоза с уретрой, а также не имеет серьезных послеоперационных осложнений [161]. Согласно данным R.J. Tanna и соавт. (2024) у пациентов с илеокондуитом по Bricker риски развития почечной недостаточности увеличиваются при возникновении инфекции мочевых путей, стеноза уретероилеоанастомоза, а также стойкого рефлюкса мочи [386]. Все осложнения после формирования илеокондуита в литературе классифицируют по сроку наступления на ранние (до 90 дней после оперативного лечения) и поздние (после 90 дней после оперативного лечения) [257,380]. По данным S.B. Farnham и соавт. (2004) наиболее часто встречающимися ранними осложнениями

выступают кишечная непроходимость и несостоятельность мешкишечного анастомоза. Кишечная непроходимость возникает в 20% случаев и зачастую выступает причиной длительной госпитализации пациентов после РЦ. В 7% случаев наблюдается несостоятельность уретероилеоанстомоза, что возникает вследствие чрезмерного натяжения и ишемии сшиваемых участков. Среди поздних осложнений наиболее часто встречаются парастомальные грыжи, стеноз стомы и кровотечение из стомы [184]. S. Madersbacher и соавт. (2003) изучали отдаленные результаты пациентов, перенесших РЦ с формированием илеокондуита. Ретроспективно анализировались данные 131 пациента с минимальным периодом наблюдения 5 лет. Медиана наблюдения составила 98 месяцев (от 60 до 354). Всего у 87 из 131 (66%) пациентов развилось 192 осложнения. Нарушения функции почек возникли у 35 пациентов (27%), стомальные осложнения - у 32 пациентов (24%), кишечные расстройства - у 32 пациентов (24%), инфекции мочевых путей - у 30 пациентов (23%), стриктура уретероилеоанастомоза - у 18 пациентов (14%), мочекаменная болезнь - у 12 пациентов (9%). В течение первых 5 лет осложнения развились у 45% больных [257]. Стоит отметить, что большинство данных осложнений не носили характер серьезных и жизнеугрожающих. Как правило, для купирования возникших состояний применялись консервативные методы воздействия. В систематическом обзоре F. Korkes и соавт. (2022) сравнивались периоперационные, функциональные и онкологические результаты у пожилых пациентов высокого риска после РЦ с вариантами деривации при помощи илеокондуита или выведения уретерокутанеостом. Авторы связывают это с более коротким временем хирургического вмешательства, меньшей интраоперационной кровопотерей, более низкой частотой гемотрансфузий, меньшей потребностью в интенсивной терапии и ранней выпиской из стационара [123]. По мере накопления опыта крупные мировые центры стали демонстрировать прогрессирующее улучшение результатов деривации мочи с помощью илеокондуита. Так, в работе M.E. Rezaee и соавт. (2022) оценивались 30-дневные исходы после РЦ с отведением по илеокондуиту и ортотопическим

континентным при помощи необладдера. Из 4755 пациентов, перенесших РЦ, 677 подверглись ортотопической континентной деривации (14,2%). У пациентов с континентной деривацией, по сравнению с пациентами с илеокондуитом, чаще наблюдались послеоперационные осложнения (56,0% против 48,9%, $p < 0,01$) и повторные госпитализации (30,3% против 20,4%, $p < 0,0$) [221]. В работе S. Tarrero и соавт. (2023) сравниваются результаты робот-ассистированной ортотопической деривации мочи и илеокондуита у пациентов, перенесших РЦ по поводу РМП. Для исследования были отобраны 555 пациентов с неметастатическим РМП, из которых 280 (51%) было выполнено формирование илеокондуита с выводением уростомы, а 275 (49%) была произведена ортотопическая илеоцистопластика. По результатам исследования авторы сделали вывод, что способ деривации мочи выступает независимым предиктором осложнений при РАРЦ, при этом наиболее оптимальным предстает формирование илеокондуита [222]. Таким образом, методом выбора деривации после РЦ остается создание илеокондуита и выводение уростомы по Bricker.

По мере накопления опыта, ведущие клиники стали активно внедрять способы интракорпоральной кишечной деривации мочи. В исследовании J.V. Abraham и соавт. (2007) сравнивались результаты ЛРЦ и РАРЦ с формированием илеокондуита. В исследовании приняли участие 20 пациентов после ЛРЦ и 14 пациентов после РАРЦ. Отведение мочи при обоих методиках производили экстракорпорально. В группе РАРЦ в сравнении с ЛРЦ наблюдалась меньшая интраоперационная кровопотеря (212 мл против 653 мл; $P < 0,0001$) и меньшее количество гемотрансфузий (42,8% против 70%; $P < 0,0011$). Также после РАРЦ возникло 1 интраоперационное осложнение (7%) с отсутствием конверсий. В группе ЛРЦ было зарегистрировано 3 (15%) интраоперационных осложнения, которые привели к конверсии. Авторы пришли к выводу, что ЛРЦ и РАРЦ являются безопасными хирургическими вмешательствами. При этом РАРЦ имеет более короткую кривую обучения и связана с меньшей кровопотерей, меньшим количеством послеоперационных осложнений и более ранним восстановлением функции кишечника [140]. В другом исследовании R. Bertolo и

соавт. (2019) проводилось сравнение экстра- и интракорпорального отведения мочи при РАРЦ. Авторы анализировали результаты выполнения 66 РАРЦ с формированием илеокондуита. В группе экстракорпорального отведения наблюдалось меньшее время вмешательства, по сравнению с группой интракорпорального отведения ($P=0,0004$). В то же время авторы не обнаружили статистически значимых различий в количестве послеоперационных осложнений во время госпитализации (интракорпоральное отведение: 16 [26,7%]; экстракорпоральное отведение: 23 [34,8%], $P=0,3$), а также спустя 30 и 90 дней после операции [310]. В систематическом обзоре S. Katayama и соавт. (2021) также сравнивались методы экстра- и интракорпорального отведения мочи при РАРЦ. Авторами были отобраны 12 РКИ с участием 3067 пациентов. По результатам анализа не было обнаружено существенных различий между экстра- и интракорпоральным отведением по показателям ранних и поздних послеоперационных осложнений. В крупных центрах наблюдается значительно меньший риск возникновения осложнений тяжелой степени тяжести (ранние осложнения: ОШ 0,57, 95% ДИ 0,37-0,86, $p=0,008$; поздние осложнения: ОШ 0,66, 95% ДИ 0,46-0,94, $p=0,02$). При этом пациенты с интракорпоральным отведением имели меньшую интраоперационную кровопотерю (СР - 102,3 мл, 95% ДИ - 132,8 - -71,8, $p<0,00001$) и меньшие частоты периоперационных гемотрансфузий (ОШ 0,36, 95% ДИ 0,20-0,62, $p=0,00003$) [238]. А.А. Hussein и соавт. (2018) отмечали ежегодное увеличение интракорпоральных реконструкций по сравнению с экстракорпоральными. Тем не менее, после интракорпоральных реконструкций мочевого пузыря заметно увеличивается число серьезных осложнений, которое со временем снижается [300].

Таким образом, гетеротопическая деривация с формированием илеокондуита по Bricker выступает методом выбора отведения мочи у пациентов с РЦ. Робот-ассистированное выполнение позволяет снизить количество интраоперационных осложнений при этом оперативном приеме. Интракорпоральное деривация позволяет снизить количество интраоперационных гемотрансфузий и время операции, что благоприятно

сказывается на результатах вмешательства. В большинстве существующих исследований демонстрируются сопоставимые результаты после экстра- и интракорпорального отведений. При одинаковом уровне технического освоения экстра- и интракорпорального отведений предпочтение следует отдавать последнему способу. С накоплением опыта в крупных центрах, занимающихся выполнением РАРЦ, происходит становление гетеротопического интракорпорального отведения по Bricker в качестве основного варианта деривации мочи для пациентов с МИРМП.

1.7.4.2 Ортотопическая континентная деривация при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Учитывая сложную кривую обучения для интракорпоральной ортотопической реконструкции мочевого резервуара, ранний опыт робот-ассистированного формирования отведения мочи был сосредоточен на более простых методах, таких как U-образные конфигурации искусственного мочевого пузыря, которые были подвержены высокому давлению из-за своей геометрической конфигурации [342,364]. Тем не менее, впоследствии были воспроизведены методики ортотопической континентной илеоцистопластики как при ОРЦ. Стоит отметить большую заинтересованность многих хирургов в интракорпоральном ортотопическом отведении (41% по данным Международного консорциума роботизированной цистэктомии [231]), поскольку РАРЦ улучшает периоперационные показатели у пациентов с РМП [103]. В систематическом обзоре G. Cochetti и соавт. (2023) оценивались результаты пациентов с МИРМП после РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи. В исследовании изучались показатели 112 пациентов с периодом наблюдения в 12 месяцев. Ортотопический неоцистис был сформирован в 74,1% случаев, а илеоконduit - в 25,9%. Среднее время операции, расчетная интраоперационная кровопотеря и время госпитализации составили $289,1 \pm 59,7$ мин, $390,6 \pm 186,2$

мл и $17,5 \pm 9,8$ дня, соответственно. В результате анализа авторы заявили, что РАРЦ с интракорпоральной деривацией является безопасной и эффективной процедурой [349]. J.W.F. Catto и соавт. (2022) при проведении сравнительной оценки влияния РАРЦ с интракорпоральным отведением и ОРЦ на возникновение отдаленных осложнений и 90-дневной смертности сделали вывод, что лечение с помощью РАРЦ с интракорпоральным отведением мочи по сравнению с ОРЦ привело увеличению выживаемости и сокращению сроков повторных госпитализаций в течение 90 дней [173].

Ортотопическая континентная деривация выступает наиболее физиологичным вариантом реконструкции нижних мочевых путей после РЦ. Согласно данным J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2008) у пациентов с ортотопическим континентным искусственным мочевым пузырем наблюдается сохранение континенции в дневное время в 90% случаев, а в ночное - в 70% [429]. Ряд исследований демонстрируют лучшие косметические результаты, высокие показатели качества жизни и улучшение физических параметров у пациентов после РЦ с ортотопическим континентным отведением мочи [277,299,328]. В то же время следует помнить, что риск метаболических нарушений, к которым относятся гиперхлоремический метаболический ацидоз и В12-дефицитная анемия, намного выше у пациентов с континентной деривацией, чем с илеокондуитом [429].

В систематическом обзоре, проведенном A. Ghosh и соавт. (2016), были анализированы работы с 2012 г. по результатам отведения мочи. Авторы сделали вывод, что качество жизни после ортотопической континентальной цистопластики значительно выше, чем при формировании илеокондуита [195]. Параметры качества жизни оценивались с помощью системы QLQ-C30 спустя 3, 12 и 24 месяца после РЦ. Авторы обнаружили, что спустя 24 месяца показатели качества жизни были выше у пациентов с ортотопическим континентным отведением [277]. В другой работе V. Singh и соавт. (2014) изучались показатели качества жизни после РЦ у пациентов с илеокондуитом и ортотопическим искусственным мочевым пузырем [328]. J. Philip и соавт. (2009)

продемонстрировали, что пациенты с ортотопической континентной деривацией ведут более активный образ жизни в сравнении с пациентами с илеокондуитом [299]. Согласно данным A.S. Ali и соавт. (2015) у пациентов с ортотопическим континентным отведением наблюдается незначительное улучшение качества жизни, чем с илеокондуитом [209]. В то же время в работе R.C. Hedgепeth и соавт. (2010) демонстрируются одинаковые результаты качества жизни у пациентов после РЦ с илеокондуитом и ортотопическим необладдером [122]. Таким образом, ортотопическое континентное отведение обладает лучшими социализирующими результатами в послеоперационном периоде, что особенно важно у более молодых пациентов.

По данным современной литературы, противопоказаниями к выполнению ортотопической кишечной деривации мочи являются поражение опухолевым процессом шейки мочевого пузыря и уретры, поражение лимфатических узлов в стадии N2 – N3, почечная недостаточность, несоответствие ментального статуса, возраст старше 80 лет. При наличии противопоказаний к ортотопической кишечной деривации мочи формирование илеокондуита по Bricker должно рассматриваться как метод выбора [201].

Также в настоящее время проводятся исследования по разработке способов имплантации тканей для формирования резервуара и применения биоинженерии для реконструкции и/или замены мочевого пузыря [357,377]. Вполне возможно, что в ближайшем будущем, достижения данной области произведут революцию в лечении РМП и выведут РАРЦ на новый уровень.

1.7.5 Хирургические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

По данным рандомизированного исследования Memorial Sloan Kettering Cancer Center, проведенного В.Н. Bochner и соавт. (2014), сделаны выводы об отсутствии статистически значимых различий по частотам осложнений после ОРЦ и РАРЦ [121]. S. Kimura и соавт. (2019) провели крупное исследование, по

результатам которого определили, что для РАРЦ характерна меньшая кровопотеря и более низкие частоты гемотрансфузий, чем при ОРЦ. Стоит отметить, что по данным исследователей ОРЦ занимает меньше времени, чем РАРЦ. В нерандомизированных контролируемых исследованиях отмечены лучшие периоперационные параметры РАРЦ, среди которых более короткая продолжительность госпитализации, низкие уровни смертности на протяжении 90 дней и частоты осложнений в течение 30 дней. [145]. По данным систематического обзора, проведенного В.Р. Rai и соавт. (2019), ОРЦ и РАРЦ сопоставимы по показателям продолжительности безрецидивного периода, частоты тяжелых послеоперационных осложнений, качества жизни и числа положительных краев резекции (все доказательства с низким уровнем достоверности) [361]. В исследовании В.Н. Voehner и соавт. (2015) сравнивали результаты пациентов после РАРЦ и ОРЦ с экстракорпоральным отведением мочи. Для анализа были рассмотрены показатели 118 пациентов. Для РАРЦ была характерна меньшая интраоперационная кровопотеря ($P=0,027$) и большее время выполнения операции ($P<0,01$) в сравнении с ОРЦ. В то же время РАРЦ и ОРЦ продемонстрировали статистически незначимую разницу по показателям послеоперационных осложнений и срокам госпитализации. Частоты 90-дневных осложнений II-IV степени Clavien-Dindo наблюдались у 62% и 66% пациентов (95% ДИ [-21%,-13%]; $p=0,7$) после РАРЦ и ОРЦ, соответственно [142]. В исследовании Р. Khetrapal и соавт. (2023) проводили сравнение результатов после РАРЦ и ОРЦ по периоперационным хирургическим показателям. Авторы включили в анализ 8 крупных рандомизированных исследований с участием 1024 пациентов после РЦ [346]. В систематическом обзоре Н. Liu и соавт. (2023) проводилась оценка хирургических показателей после РАРЦ и ОРЦ. В исследование было включено 8 РКИ, сравнивающих результаты оперативного лечения 1024 пациентов. Не было обнаружено статистически значимых различий с ОРЦ по времени госпитализации ($P=0,99$). Также между двумя группами не было обнаружено достоверных отличий по показателям послеоперационных осложнений и качества жизни [348]. Р. Li и соавт. (2023) проводили

систематический обзор литературы, сравнивающей хирургические результаты после РАРЦ и ЛРЦ. В анализ были включены 13 исследований с участием 1509 пациентов. Исследователи сделали вывод, что РАРЦ и ЛРЦ имеют одинаковый уровень хирургической безопасности для пациентов с РМП [309]. С.К. Ng и соавт. (2010) в своем проспективном исследовании проводили сравнение результатов ОРЦ и РАРЦ. В группу ОРЦ входили 104 пациента, а в группу РАРЦ - 83. Конечными точками исследования выступали показатели 30- и 90-дневных осложнений, классифицируемых по системе Clavien-Dindo. В группе ОРЦ в сравнении с РАРЦ наблюдалось большее общее количество 30-дневных осложнений (59% против 41%; $p=0,04$) и 30-дневных осложнений высокой степени (30% против 10%; $p=0,007$). При этом в группе ОРЦ в сравнении с РАРЦ также преобладало число 90-дневных осложнений, но такие отличия не имели статистической значимости (62% против 48%; $p=0,07$). Общее количество осложнений высокой степени было статистически значимо выше в группе ОРЦ, чем в группе РАРЦ (31% против 17%; $p=0,03$). По результатам логистического регрессионного анализа авторы пришли к заключению, что РАРЦ можно рассматривать в качестве независимого предиктора меньшего количества ранних и поздних послеоперационных осложнений [87]. Систематический обзор L. Xia и соавт. (2015) продемонстрировал схожие результаты с общемировой тенденцией по данному вопросу. В мета-анализ были включены 19 РКИ с участием 1779 пациентов, из которых 787 пациентов входили в группу РАРЦ, а 992 пациента - в ОРЦ. Для РАРЦ было характерно более продолжительное время выполнения ($p < 0,0001$). При этом в группе РАРЦ в сравнении с ОРЦ частоты 30- и 90-дневных осложнений были значительно ниже ($p=0,005$ и $0,0002$ соответственно), а также наблюдались меньшая интраоперационная кровопотеря ($p < 0,00001$), меньшая частота гемотрансфузий ($p < 0,0001$) и более короткий срок госпитализации ($p=0,0002$) [362]. Одним из самых крупных РКИ III фазы выступает исследование RAZOR, проведенное D.J. Parekh и соавт. (2018) в данной работе анализировались результаты выполнения 302 РЦ у пациентов с РМП стадий T1-T4N0-N1M0, из которых 150 была выполнена РАРЦ, а 152 - ОРЦ. Анализ

послеоперационных осложнений выявил схожие результаты между двумя группами. Так, в группе РАРЦ послеоперационные осложнения наблюдались у 101 (67%) пациента, в группе ОРЦ – у 105 (69%) пациентов. Среди осложнений в обеих группах наиболее часто встречались инфекции мочевых путей (РАРЦ: 53 [35%]; ОРЦ: 39 [26%]) и послеоперационная кишечная непроходимость (РАРЦ: 33 [22%]; ОРЦ: 31 [20%]) [345]. В другом систематическом обзоре S. Fontanet и соавт. (2023) также оценивались периоперационные показатели после РАРЦ и ОРЦ. В исследование были включены 8 РКИ с 1024 пациентами. В группе РАРЦ наблюдались более продолжительное время операции (в среднем 92,34 минуты, 95% ДИ [83,83–100,84], $p<0,001$) и меньшая частота периоперационных гемотрансфузий (ОШ: 0,43, 95% ДИ [0,30–0,61], $p<0,001$). По результатам мета-анализа не выявлено статистически значимых различий между РАРЦ и ОРЦ по количеству легких ($p=0,28$) и тяжелых ($p=0,57$) 90-дневных осложнений, продолжительности стационарного лечения ($p=0,18$), времени восстановления функции кишечника ($p=0,67$) и качеству жизни ($p=0,67$). Авторы заявили об идентичном уровне хирургической безопасности и эффективности РАРЦ и ОРЦ для пациентов с РМП [353]. S. Dixon и соавт. (2023) провели сравнительное исследование между РАРЦ и ОРЦ по экономической эффективности данных методов. Интересным предстает тот факт, что расчет эффективности производили по периоперационным показателям, влияющим на стоимость лечения и затраты медицинской организации. Авторы обнаружили, что для РАРЦ характерно статистически значимое снижение частоты повторных госпитализаций (14,56%; 95% ДИ [5,00%-24,11%]) и переводов в отделение интенсивной терапии (6,35%; 95% ДИ [0,42%-12,28%]). В заключении было отмечено, что РАРЦ за счет преимуществ в снижении количества периоперационных осложнений позволяет уменьшить финансовые расходы на лечение пациентов с РМП [152].

Данные мировой литературы свидетельствуют о сопоставимых периоперационных показателях РАРЦ, ОРЦ и ЛРЦ [112]. Ряд исследований

продемонстрировал значительный уровень хирургической безопасности РАРЦ для пациентов с РМП.

1.7.6 Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

В онкологической практике применяется система оценки лечебных подходов, базирующаяся на двух ключевых аспектах: достижении максимально полного удаления опухолевой ткани и обеспечении длительной выживаемости пациентов. Для хирургических методов лечения основными критериями, позволяющими судить об успешности выполняемых оперативных манипуляций, выступают показатели частот позитивного хирургического края (ПХК) и выживаемости (общей, опухоль-специфической и безрецидивной).

В систематическом обзоре В. Yuh и соавт. (2015) был проведен анализ онкологических результатов у пациентов после РАРЦ, ОРЦ и ЛРЦ. Мета-анализ 87 статей не выявил статистически значимых различий показателя ПХК при сравнении РАРЦ и ОРЦ, РАРЦ и ЛРЦ. Для РАРЦ 3-летние показатели ОВ, ОСВ и БРВ составили 61–80%, 68–83% и 67–76%, соответственно. В то же время 5-летние показатели ОВ, ОСВ и БРВ были равны 39–66%, 66–80% и 53–74%, соответственно. При РАРЦ низкие показатели выживаемости были ассоциированы с более высокой стадией злокачественного процесса (pT) и наличием опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов (pN1-2). Авторы отметили, что 5-летние показатели выживаемости после РАРЦ соответствуют таковым после ОРЦ [382]. В другом исследовании N.J. Sathianathen и соавт. (2019) сравнивались онкологические исходы после РАРЦ и ОРЦ. В систематический обзор были включены 5 РКИ с участием 540 пациентов, которым была показана РЦ. Авторы не выявили статистически значимых различий в прогрессировании заболевания между двумя группами (ОР 0,94, 95% ДИ 0,69–1,29) и количестве местных рецидивов (ОР 2,08, 95% ДИ 0,96–4,50). В заключение было отмечено, что хирургическая методика

выполнения не оказывает существенного влияния на онкологические результаты пациентов, перенесших РЦ [355]. В работе R. Satkunasivam и соавт. (2019) анализировались онкологические показатели после РАРЦ и ОРЦ. Первичными исследуемыми параметрами выступали показатели БРВ. В результате мета-анализа авторы не обнаружили статистически значимых различий между РАРЦ и ОРЦ по показателям БРВ (ОР 0,89, 95% ДИ 0,64–1,24). Значения ПХК и ТЛАЭ также не имели статистически значимых различий. При этом наблюдались достоверные отличия по характеру местных рецидивов и метастазов ($p=0,04$) [347]. В исследовании S.K. Son и соавт. (2017) не было обнаружено статистически значимых различий по онкологическим результатам после РАРЦ и ОРЦ [368]. Т. Iwata и соавт. (2019) в своем исследовании проводили глубокий анализ онкологических результатов после РАРЦ и ОРЦ у пациентов с РМП. Авторы провели раздельное изучение данных 5 крупных РКИ и 28 нерандомизированных исследований. По результатам анализа литературы не было обнаружено статистически значимых различий по частоте ПХК между РАРЦ и ОРЦ для РКИ, в то время как для нерандомизированных исследований характерно снижение ПХК после РАРЦ. По показателям количества удаленных лимфатических узлов и выживаемости не было статистически значимых различий между РАРЦ и ОРЦ во всех анализируемых работах [294].

D.P. Nguyen и соавт. (2015) провели оценку рецидивов после открытого и робот-ассистированного вмешательств при РМП. Время наблюдения в безрецидивный период для пациентов после ОРЦ составило 30 месяцев, для пациентов после РАРЦ – 23 месяца. В заключение отмечено отсутствие взаимосвязи между РАРЦ и неблагоприятными онкологическими исходами, в связи, с чем робот-ассистированное вмешательство не является независимым предиктором местных рецидивов и метастазов [339].

Оценку онкологических результатов после проведения ОРЦ и РАРЦ проводили В.Н. Vochner и соавт. (2018), в исследовании приняли участие 118 больных РМП стадий Ta-T3N0-3/M0. Совместно с РЦ больным выполнялась ТЛАЭ. Авторы не выявили статистически значимой разницы по показателям

частот возникших рецидивов и послеоперационной выживаемости пациентов после ОРЦ и РАРЦ [334].

Одним из крупнейших исследований, посвященных РАРЦ при поздних операбельных стадиях РМП, представляет одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование ранней фазы (CORAL). Под критерии отбора подошли 59 пациентов, из которых ОРЦ была проведена 20 пациентам, РАРЦ - 20 пациентам и ЛРЦ - 19 пациентам. Первичной конечной точкой был показатель наличия осложнений на 30-й и 90-й дни, оцененных по системе Clavien–Dindo. На 30-й день 14 (70%) пациентов после ОРЦ, 11 (55%) – после РАРЦ и 5 (26%) – после ЛРЦ имели хотя бы одно осложнение любой степени по Clavien–Dindo. Различия между группами были статистически значимыми. На 90-й день различия между группами были статистически незначимыми. Вторичные конечные точки исследования в большинстве своем не различались. Стоит отметить, что среднее время операции было больше при РАРЦ, чем при ОРЦ и ЛРЦ. Кишечная непроходимость сохранялась дольше у пациентов после ОРЦ. Также пациенты группы ОРЦ дольше всех находились в медицинском учреждении. Статистически значимой разницы по показателю ПХК во всех группах не обнаружено. Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 18,8 в группе ОРЦ, 16,3 в группе РАРЦ и 15,5 в группе ЛРЦ. Различия по данному показателю в группах ОРЦ и ЛРЦ были статистически значимыми ($p=0,01$). Оценку онкологической эффективности проводили через 12 мес. У 10 пациентов был рецидив заболевания (ОРЦ: 2 из 19, РАРЦ: 5 из 19, ЛРЦ: 3 из 18; $p=0,5$) и 4 пациента умерли (ОРЦ: 0 из 19, РАРЦ: 1 из 20, ЛРЦ: 3 из 18; $p=0,1$), 2 из которых от РМП (из группы ЛРЦ; $p=0,1$). Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между методом РЦ и онкологическими исходами. Различия в показателях выживаемости также не имели статистического значимых отличий ($p=0,7$) [97].

1.7.7 Интеграция робот-ассистированной радикальной цистэктомии в программу ускоренного выздоровления хирургических больных при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

Программа ускоренного выздоровления хирургических больных - это важный инструмент современного подхода к периоперационному ведению пациентов. Положения данного протокола способствуют ускорению восстановления организма после оперативного вмешательства, уменьшают воздействие экзогенных травмирующих факторов в послеоперационном периоде, улучшают соматические показатели, что в конечном итоге способствует ранней выписки пациента из лечебного учреждения и возвращения его в привычный режим жизни. Протокол ПУВ является адаптированной версией стратегии ERAS, возникшей в конце 1990-х годов для восстановления пациентов после колоректальных операций [244]. Оптимизация предоперационной подготовки пациентов, интраоперационного мониторинг и ведения, и в особенности послеоперационного наблюдения и лечения позволяют оптимизировать результаты тяжелых и травмирующих оперативных вмешательств [200].

В исследовании M. Saar и соавт. (2013) оценивалась эффективность протокола ускоренной реабилитации fast track у пациентов после РАРЦ с экстракорпоральным отведением мочи. 62 пациента были разделены на 2 группы - с применением стратегии ускоренного выздоровления (31 пациент) и без применения (31 пациент). В группе применения протокола fast track в сравнении с группой без него наблюдались ранняя мобилизация в палате (17,5 против 31,2 часа), ранний переход к обычному питанию (4,0 против 6,6 дней), меньшее использование опиоидных анальгетиков (57,3 против 92,4 мг). В то же время не было выявлено статистически значимых различий по общему числу послеоперационных осложнений, а также осложнений, стратифицированных по Clavien-Dindo [186]. В исследовании J.W. Collins и соавт. (2016) проспективно оценивались результаты 221 пациента после РАРЦ с интракорпоральной

деривацией мочи. Авторы изучали изменения, которые происходили в когорте пациентов после внедрения протокола ускоренной реабилитации. С применением программы ускоренного восстановления наблюдалось уменьшение сроков госпитализации до 8 дней (диапазон 6–10 дней) ($p < 0,001$). При этом авторы не обнаружили изменений в частоте 30- и 90-дневных осложнений и количестве повторных госпитализаций после применения программы ускоренного восстановления [240]. В работе Y. Cerantola и соавт. (2013) оценивалась эффективность отдельных положений протокола ERAS(®) для пациентов после РЦ. В исследование были включены 15 статей. По результатам анализа было определено, что раннее удаление назогастрального зонда достоверно улучшает течение послеоперационного периода, ускоряет восстановление функции кишечника и уменьшает сроки госпитализации. Рациональная инфузионная терапия также достоверно снижает послеоперационные осложнения. Наиболее быстрое восстановление функции пищеварения наблюдалось при комплексном воздействии на моторику кишечной стенки. Малоинвазивный подход в выполнении РЦ также благоприятно сказывается на восстановлении пациентов [200].

1.7.8 Интраоперационная визуализация с помощью индоцианина зелёного при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

На протяжении последних десятилетий в хирургическую и онкологическую практику активно внедряются методы интраоперационной флюоресцентной визуализации. В настоящее время только два флюорофора одобрены для клинического использования FDA (Food and Drug Administration) и ЕМА (European Medicines Agency): индоцианин зелёный и метиленовый синий. В качестве флюорофора в клинической практике также используется 5-аминолевулиновая кислота. Однако этот краситель флуоресцирует при 510 нм, что находится за пределами инфракрасного спектра. Для реализации технологии интраоперационной визуализации используется лимфо- и вазотропный

краситель индоцианин зелёный (indocyanine green - ICG). ICG - трикарбоцианин, который является флуоресцентным красителем. Представляет собой водорастворимое вещество с пиком спектрального поглощения при 806 нм и с пиком эмиссионной флуоресценции при 830 нм. Большой проблемой эффективного использования флуоресцирующих веществ являлась сопутствующая фоновая аутофлуоресценция компонентов крови, таких как гемоглобин эритроцитов и вода [46]. Преимущество ICG обусловлено характерной для него способностью испускать свет в ближнем инфракрасном диапазоне спектра (длина волны=600 - 900 нм), в котором отсутствует фоновая аутофлуоресценция. Визуализация индоцианина зеленого в ближнем инфракрасном диапазоне спектра возможна за счет его физико-химических свойств. При этом для определения ICG-свечения требуется применение оптического фильтра, переводящего световосприятие человеческого зрения в условия инфракрасной видимости [301]. История данного соединения начинается с 1959 г., когда FDA одобрило его применение при ангиографии. Со временем происходило активное внедрение ICG в разные области медицины, но прежде всего - в диагностику.

Согласно данным L. van Manen и соавт. (2018) сигнал ICG-флуоресценции может быть зарегистрирован спустя миллисекунды, что является значительным преимуществом данного метода по сравнению с другими современными способами интраоперационной визуализации [94]. По данным М.А. Stammes и соавт. (2018) рамановская спектроскопия и оптическая когерентная томография требуют большего времени для визуализации аналогичных по размерам исследуемых областей [281]. Одним из направлений для применения данного метода является картирование СЛУ при лимфодиссекциях солидных опухолей различных локализаций. Имеются данные об успешном применении интраоперационной ICG-диагностики при раке молочной железы, желудка, полового члена и др. [223,229,389]. Технология визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне интегрирована в современные

эндовидеохирургические системы и успешно применяется при операциях на желудочно-кишечном тракте и органах малого таза [66,88,297].

При внутривенном введении ICG быстро связывается с альбуминами плазмы (95%) и почти мгновенно визуализируется в сосудистой сети и органах-мишенях. При этом для адекватного определения флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне суммарная глубина проникновения ICG в ткани варьирует от 0,5 до 1,5 см. При подслизистом введении ICG диффундирует в лимфатическую систему, где связывается с липопротеинами и дренируется через лимфатические сосуды и узлы. ICG является неспецифическим контрастным агентом и не связываются с опухолевыми лигандами. ICG имеет период полураспада 150–180 с и выводится исключительно печенью [292]. В связи с этим ICG предстал перспективным маркером для картирования лимфатических узлов малого таза [301]. Побочные эффекты от ICG регистрируются менее чем у 1 из 40 000 пациентов и в основном включают реакции гиперчувствительности [111]. Противопоказанием для применения ICG является аллергия на йод, содержащийся в незначительной концентрации в растворе вещества.

Более специфичные осложнения после введения ICG не были выявлены ни в одном исследовании. В литературе отсутствует описание случаев побочного действия ICG на развитие и функционирование организма. Также отсутствуют сведения о канцерогенном, мутагенном и тератогенном действии красителя [46]. При урологических вмешательствах рекомендуется разведение ICG в стерильной воде для получения раствора с концентрацией вещества 2,5 мг/мл, который можно использовать для внутривенного или интрамурального введения [101].

Анализируя имеющиеся данные, для картирования лимфатических узлов малого таза оптимальным способом является перитуморозная инъекция ICG, благодаря чему флуоресценция достигается в течение 15-30 минут [94]. Другой важной областью применения ICG-флуоресценции выступает визуализация структур, повреждения которых в пределах анатомически "опасных" областей способствуют возникновению серьезных интра- и послеоперационных осложнений.

На данном этапе накоплено достаточное количество информации о применении ICG-флуоресценции у пациентов с РМП. Используемая при этом флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне спектра имеет ряд преимуществ: низкая фоновая аутофлуоресценция, более глубокое проникновение в ткани и возможность обнаруживать низкие концентрации красителя [402]. Кроме того, большинство хирургических видеосистем имеет возможность объединять флуоресцентные сигналы с нативными изображениями органов и тканей, что позволяет с высокой точностью дифференцировать анатомические образования и производить прецизионные манипуляции. Создание технологии FireFly (Intuitive Surgical, Саннивейл, Калифорния, США) в 2011 году позволило интегрировать применение ICG в роботизированную хирургическую платформу da Vinci, расширив использование данного красителя в оперативной урологии и онкоурологии. Благодаря этому стало возможно выполнение интраоперационной оценки перфузии тканей мочеточника при реимплантации, кровоснабжения лоханочно-мочеточникового сегмента, перфузии зоны межкишечного анастомоза, а также определение лучших зон для уретероилеоанастомоза [288]. В ряде исследований ICG интраоперационно вводили в почечную лоханку для улучшения визуализации мочеточника во время уретероуретеростомии, уретеролиза и пиелопластики [293,372]. Также D.M.O. Freitas и соавт. (2017) описали использование ICG во время РАРЦ, при этом 10 пациентам вводили ICG по завершению этапа интракорпоральной илеоцистоластики, что позволило оценить перфузию мочеточников с применением системы FireFly. Исследователи отметили высокий уровень диагностической значимости технологии ICG-флуоресценции при выполнении ортотопической реконструкции искусственного мочевого пузыря [304]. В работе N. Ahmadi и соавт. (2019) оценивалось применение ICG-флуоресценции для профилактики ишемических стриктур уретероилеоанастомоза илеокондуитов при РАРЦ. Исследователи ретроспективно изучали данные 132 пациентов без применения интраоперационной флуоресценции и 47 пациентов с применением. Было обнаружено, что в группе ICG-флуоресценции не было

послеоперационных стриктур анастомозов по сравнению с группой без ICG-флуоресценции, где наблюдались частоты возникновения стриктур 10,6% на одного пациента ($P=0,020$) и 6,6% на мочеточник ($P=0,013$) [431]. В исследовании S. Jeglinski и соавт. (2020) оценивались результаты применения РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи с использованием роботической системы da Vinci Xi при интраоперационной навигации ICG. В исследовании приняли участие 25 пациентов. Характеристика опытной группы: 92 % — мужчины, средний возраст — 74 года (IQR 69-76), 64% пациентов имели показатель $ASA \geq 3$. Медиана времени операции - 390 мин (IQR 360-460). Медиана восстановления функции кишечника составила 3 дня до отхождения газов (IQR 2–5) и 5 дней до формирования стула (IQR 3–6). Средняя продолжительность сроков госпитализации составила 8 дней (IQR 7–10). После медианы наблюдения 9,6 месяцев (IQR 8,3–12,5) только у одного пациента (4%) развился послеоперационный обструктивный синдром. Имели место 2 случая (8%) несостоятельности и 1 случай (4%) стриктуры уретероилеоанастомозов. Авторы отметили безопасность и эффективность данного способа выполнения РЦ у пациентов с РМП [234]. Интересный случай применения ICG-визуализации представлен в работе С.Н. Уее и соавт. (2021) Авторы описали выполнение РАРЦ с двусторонней нефрэктомией у пациента с почечным трансплантатом. ICG-флуоресценция использовалась для визуализации мочеточника трансплантированной почки. Операция длилась 543 минуты, кровопотеря составила 500 мл, а пациент был выписан на 8-е сутки после операции. Исследователи отметили безопасность использования интраоперационной ICG-визуализации при подобных вмешательствах [359].

Современный подход к лечению МИРМП и НМИРМП высочайшего риска подразумевает выполнение РЦ с ТЛАЭ. При этом этап ТЛАЭ увеличивает время операции и может спровоцировать развитие послеоперационных осложнений, таких как лимфостаз, боли в малом тазу, компрессия мочеточников, возникновение инфекционного процесса [24]. РМП характеризуется большой вариабельностью паттернов лимфооттока, что затрудняет процесс

интраоперационного картирования лимфатических узлов [215]. В связи с данным фактом применение ICG-визуализации облегчает процесс идентификации зон лимфодиссекции. Интраоперационно в мочевой пузырь вводили раствор ICG объемом 0,5 мл с концентрацией основного вещества 0,25%. У 7 пациентов исследователям удалось визуализировать лимфоотток от мочевого пузыря [220]. В работе М. Ramírez Backhaus и соавт. (2019) проводился систематический обзор результатов применения ICG при РЦ у пациентов с РМП и раком простаты. Было обнаружено 4 серии применения ICG для интраоперационной лимфографии при МИРМП. Наиболее часто применялась цистоскопическая инъекция раствора красителя. СЛУ диагностировались до 92% случаев, а чувствительность метода достигала 88%. Чувствительность определения любых лимфаденопатий была в диапазоне 44-100%, а чувствительность послеоперационного стадирования pN находилась в пределах 67-100% [217].

ТЛАЭ является обязательным этапом хирургического лечения при РАРЦ. [370]. За последние десятилетия одним из достижений в изучении процессов метастазирования является создание концепции о сигнальных лимфатических узлах (СЛУ). Основной идеей данной теории является представление СЛУ как лимфатического узла, находящегося первым на пути оттока лимфы от злокачественного новообразований той или иной области. Данный лимфатический узел выступает в роли барьера на пути лимфогенного метастазирования опухоли. Детекция СЛУ позволяет решить многие вопросы как в среде консервативного, так и оперативного лечения злокачественных новообразований. Улучшение качества лимфодиссекции позволит добиться снижения осложнений в послеоперационном периоде. Картирование СЛУ может выступать в качестве основного инструмента для улучшения определения стадии опухолевого процесса путем отбора лимфатических узлов для ультрастадирования с использованием иммуногистохимии [369]. В настоящее время имеется мало данных об эффективности применения СЛУ при лечении пациентов с РМП. Картирование СЛУ при РМП изучалось лишь в нескольких клинических исследованиях [92,189,239]. В данных работах для визуализации

лимфатических узлов малого таза применялись радиоколлоид технеция или лимфотропный краситель синий патентовый. Тем не менее, данные методы не зарекомендовали себя по причине больших материально-технических требований и низкой чувствительности при РМП. В работе Т.В. Manny и А.К. Nemat (2014) изучалась эффективность ICG-флуоресценции для определения локализации опухоли мочевого пузыря и визуализации СЛУ. Перед выполнением РАРЦ выполнялась цистоскопическая инъекция ICG. Флуоресценция опухоли мочевого пузыря и СЛУ были зарегистрированы у 9 из 10 (90%) пациентов. Область опухоли мочевого пузыря определялась в среднем через 15 минут после инъекции, тогда как СЛУ флуоресцировал в среднем через 30 минут [270].

Одна из крупных работ, посвященных изучению паттернов лимфооттока при РМП, была проведена В. Roth и соавт. (2010). В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом РМП [92]. В результате авторы сделали вывод о необходимости комплексного подхода к визуализации метастатических лимфатических узлов при РМП, так как шаблонная ТЛАЭ затрагивает только до 50% от всех пораженных лимфатических узлов [382].

Интраоперационная ICG-флуоресценция выступает эффективной опцией при выполнении РАРЦ, позволяющей решить ряд важных технических и лечебных задач. ICG обладает высоким профилем безопасности с отсутствием развития нежелательных побочных явлений, что позволяет использовать данный раствор у большинства пациентов с РМП. Простота и удобство применения красителя позволяют в короткие сроки выполнить процедуру интраоперационной флуоресцентной навигации. Данная процедура полезна для визуализации полостных анатомических образований, сосудов, путей лимфооттока и первичных опухолевых очагов. Наибольшую ценность метод интраоперационной ICG-визуализации имеет при выполнении ТЛАЭ во время РАРЦ.

1.8 Микроокружение опухоли при раке мочевого пузыря

В канцерогенезе РМП большое значение имеет микроокружение опухоли (МО). Оно представлено ассоциацией стромальных и клеточных элементов, которое обеспечивает развитие и распространение неопластического очага. Как правило, микроокружение состоит из сосудистых структур, участвующих в питании образования, иммунные, стромальные, про- и противовоспалительные клетки, а также клетки миелоидного ряда, ассоциированные с раком фибробласты, гемопоэтические клетки-предшественники, эндотелиальные клетки-предшественники, дендритные клетки и др. [197,294] Помимо цитологических популяций МО состоит из внеклеточного матрикса, обеспечивающего достаточный уровень жизнеобеспечения злокачественных клеток. Немалую роль в канцерогенезе играют сигнальные молекулы и факторы роста, выступающие в качестве лигандов, запускающих процессы опухолевой трансформации, адгезии и инвазии [282]. Иммунные клетки в МО могут оказывать как опухоль-супрессивное, так и опухоль-стимулирующее действие. CD8⁺-Т- и NK-клетки опосредуют противоопухолевые функции, тогда как ассоциированные с опухолью макрофаги и регуляторные Т-клетки, наоборот, обладают проопухолевой активностью [421]. Микроокружение опухоли при РМП, как и при других неоплазиях, имеет большое значение для роста злокачественного образования и развития патологического процесса. В последние десятилетия проведено много клинических исследований, направленных на изучение МО при РМП, что связано с ежегодным ростом заболеваемости опухолями мочевыделительной системы. Различия клинического течения и ответа на лечение при НМИРМП и МИРМП обусловлены уровнем агрессивности каждой опухоли. За последнее время получено достаточное количество данных, показывающих значительное влияние МО и опухольассоциированных клеток на развитие этих форм РМП [208,365]. Изучение закономерностей канцерогенеза позволит улучшить диагностику НМИРМП и МИРМП и разработать эффективные методы лечения этих

заболеваний. Имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают, что МО играет ключевую роль в прогрессировании опухоли, ускользании от иммунного ответа и влияет на иммунотерапевтический ответ [183,413]. Согласно последним данным, в ядре и строме опухолей (НМИРМП и МИРМП) присутствуют иммунокомпетентные клетки, большинство из которых представлены макрофагами [158,219].

1.8.1 Макрофаги, ассоциированные с опухолью

Иммунные клетки у онкологических больных обладают низкими показателями противоопухолевого контроля и фактически способствуют развитию и прогрессированию злокачественного новообразования, что снижает эффективность стандартных методов лечения [125,162]. Макрофаги являются огромной клеточной популяцией, рассеянной по всему организму и участвующей в различных патологических процессах. Основные функции макрофагов – фагоцитоз и элиминация чужеродных агентов, погибших клеток и т. д. [204,253]. Среди всего многообразия клеток, входящих в огромный пул иммунокомпетентных клеток, макрофаги являются ключевым звеном врожденной иммунной системы и имеют решающее значение для поддержания гомеостаза и развития воспаления [168]. Считалось, что высокие концентрации макрофагов при злокачественных новообразованиях служат механизмом, участвующим в противоопухолевом контроле [254]. Макрофаги в микроокружении опухоли могут приобретать проопухолевую фенотипическую направленность, способствуя прогрессии новообразования через активацию ангиогенеза и генетических aberrаций, одновременно блокируя механизмы клеточной гибели и иммунного надзора [230]. Опухолевые клетки индуцируют дифференцировку макрофагов через провоспалительные сигнальные молекулы. Полученные таким образом макрофаги, ассоциированные с опухолью, (МАО) демонстрируют выраженную гетерогенность и подразделяются на два

функционально различных класса (M1 и M2) по совокупности морфологических, фенотипических и функциональных характеристик.

Классически активированные макрофаги M1 стимулируются липополисахаридами, интерфероном гамма (ИНФ- γ) [266], иммуностимулирующим цитокином интерлейкином 12 (ИЛ-12) и интерлейкином 23 (ИЛ-23), а также другими провоспалительными цитокинами [420], гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и фактором некроза опухоли (ФНО- α), которые способствуют провоспалительной реакции на патологический процесс. Макрофаги M1 обладают бактерицидной активностью и участвуют в элиминации микроорганизмов. В МО данные клетки отвечают за индукцию Th1 иммунного ответа, который может обеспечивать их противоопухолевую активность [90]. Макрофаги M1-фенотипа выполняют ключевую функцию в реализации противоопухолевого иммунного ответа, преимущественно обеспечивая развитие провоспалительных реакций в микроокружении опухоли.

M2-подтип макрофагов ассоциирован с промоцией онкогенеза, обеспечивая благоприятные условия для инвазивного роста и диссеминации злокачественных клеток [287]. Внутри популяции макрофаги M2 дифференцируются на подтипы: M2a, M2b, M2c и M2d [331]. Альтернативно активированные макрофаги M2 индуцируются за счет влияния интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 13 (ИЛ-13). Макрофаги M2 способствуют элиминации чужеродных и токсических агентов, секретируют антагонисты рецепторов интерлейкина 1 (ИЛ-1) и различные хемокины. Данные клетки активно участвуют в экспрессии аргиназы, рецепторов маннозы и SR-рецепторов (скавенджер-рецепторов). Макрофаги M2 в основном индуцируют Th2 иммунный ответ, обладают низкой антигенпрезентирующей способностью [415], участвуют в процессе роста клеток, ангиогенезе, иммуносупрессии и репарации тканей [124]. В аспекте канцерогенеза макрофаги M2 активируют путь JAK/STAT, чтобы вызвать продукцию противовоспалительных цитокинов,

дополнительно ускоряя прогрессирование опухоли путем развития и увеличения популяции МАО [371].

Стоит отметить, что подразделение МАО на М1 и М2 типы весьма условно по причине огромного разнообразия пула МАО. В целом популяция МАО проявляет свойства и функции макрофагов М2, по причине наибольшего их количества [267]. Специфическими иммуногистохимическими маркерами для макрофагов М1 являются CD86, CD16, CD64, TLR2, CD120b, SLAMF7, а для макрофагов М2 - CD23, CD1a, CD1b, CD163, CD226, CD93 [269]. Среди иммунокомпетентных клеток микроокружения опухоли наибольшим клеточным разнообразием характеризуются М2-поляризованные макрофаги, тогда как М1-подтип представлен незначительно; при этом именно М2-клетки критически важны для обеспечения опухолевого роста [287]. Локальные клетки активно секретируют хемоаттрактанты и ростовые факторы, способствуя рекрутированию макрофагов и их последующей поляризации в проопухолевый М2-фенотип. Клинические исследования демонстрируют, что высокая плотность МАО в опухолевой ткани ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к традиционным методам терапии [367]. Клинические исследования также выявили корреляцию между выраженными изменениями в соотношении макрофагальных субпопуляций и ответом на иммунотерапевтическое лечение [105,411].

Точное происхождение МАО всегда было предметом споров. Благодаря современным молекулярно-генетическим технологиям удалось проследить источник происхождения МАО. По результатам последних данных, МАО могут иметь четыре источника развития:

- 1) макрофаги F4/80 ^{высокого уровня} из желточного мешка,
- 2) макрофаги F4/80 ^{низкого уровня} из костного мозга [438],
- 3) клетки Лангерганса из печени плода [337],
- 4) макрофаги, образующиеся в результате экстрамедуллярного гемопоэза [298].

В тканях взрослого организма большая часть резидентных макрофагов (M0) происходит из эмбриональных предшественников, которые образуются в желточном мешке и печени плода. Процесс колонизации тканей макрофагами происходит преимущественно в пренатальном и неонатальном периодах, что приводит к образованию автономных самовозобновляющихся популяций, сохраняющихся на протяжении всей жизни организма [196]. Макрофаги примитивной линии формируются из эктодермальных предшественников желточного мешка, минуя стадию моноцитов, что составляет основу моноклеарной фагоцитарной системы. Следуя этой примитивной системе, дефинитивное кроветворение происходит в печени плода, которая первоначально засеивается гемопоэтическими предшественниками из желточного мешка. Кроветворение в печени плода уменьшается, когда начинается кроветворение в костном мозге, и стволовые клетки кроветворения (СКК) в костном мозге и селезенке становятся основным источником циркулирующих моноцитов [199]. В костном мозге линия макрофагов дифференцируется на предшественников гранулоцитов-моноцитов, моноцитов и предшественников дендритных клеток, премоноцитов, моноцитов и затем на предшественников макрофагов [275]. рганоспецифические различия в происхождении макрофагов проявляются в том, что в большинстве тканей они замещаются производными СКК, тогда как в мозговой ткани (особенно микроглия) сохраняют преимущественно эмбриональное происхождение с ограниченным вкладом гемопоэтических предшественников в норме [137,187]. Макрофаги в таких органах как поджелудочная железа, молочная железа и легкие демонстрируют дуальное происхождение - часть клеток берет начало от эмбриональных предшественников, тогда как другая часть пополняется из пула циркулирующих моноцитов [409]. Современные данные свидетельствуют, что макрофаги различного генеза (эмбриональные vs моноцит-производные) проявляют существенные различия в фенотипических характеристиках и функциональной активности при инфильтрации опухолевой ткани [405]. Традиционная парадигма предполагала исключительно

моноцитарное происхождение опухолеассоциированных макрофагов (МАО), однако современные исследования с использованием методов клеточного трассирования показали, что у мышей около 50% макрофагов в головном мозге, легочной ткани и при раке поджелудочной железы берут начало из резидентных тканевых популяций [155]. Интерес к изучению макрофагов в аспекте онкогенеза был замечен в нескольких исследованиях. Например, в одной из работ было продемонстрировано повышенное накопление макрофагов во время организации неопластического очага и развитии канцерогенеза при карциноме легкого, а снижение их количества приводило к уменьшению роста опухоли [406]. В недавнем исследовании А. Etzerodt и соавт. (2020) показали, что отдельная популяция $CD163^{+} Tim4^{+}$ резидентных салниковых макрофагов были ответственны за метастазирование рака яичников, а их угнетение уменьшало прогрессирование опухоли [404]. Снижение численности популяции макрофагов необходимо для уменьшения продукции иммуносупрессивных цитокинов в опухолях. Более того, разнообразие происхождения МАО усложняет цитоархитектонику в МО. По этой причине понимание происхождения МАО необходимо для выбора методов таргетного воздействия на опухоль. Более того, экспрессия хемоаттрактантов в МО определяет количество и виды моноцитов, рекрутируемых из кровотока. Многочисленные исследования показали участие МАО в развитии опухоли, подчеркнув необходимость лучшего понимания механизма взаимодействия МАО с химиотерапевтическими агентами. Работа в данном направлении необходима для прогнозирования эффективности стандартных и разработки новых методов лечения, способных усиливать противоопухолевый ответ МАО [303].

Макрофаги, ассоциированные с опухолью, могут снижать активность Т-лимфоцитов с помощью секреции иммуносупрессивных цитокинов и медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), простагландин E2 и матричная металлопротеиназа 7. В связи с этим Т-лимфоциты теряют способность идентифицировать и уничтожать опухолевые клетки, которые участвуют в уклонении от иммунного ответа [419].

Трансформирующий фактор роста β и ИЛ-10 также вносят значительный вклад в создание иммуносупрессивной среды опухоли [414]. В большинстве опухолей МАО преимущественно представлены макрофагами M2, которые относятся к подтипу M2d [420]. В процессе роста и развития злокачественного новообразования находящиеся в строме макрофаги M1 способствуют Th1-зависимой иммунной реакции и вызывают торможение развития опухолевых клеток. В случае прогрессирования опухоли МАО фенотипа M1 трансформируются в МАО фенотипа M2 (ИЛ-12^{низкий}, ИЛ-10^{высокий}) [371]. Такие изменения способствуют инвазии, ангиогенезу и метастазированию злокачественного новообразования [415]. На всех этапах развития опухоли требуются питательные вещества и кислород, которые доставляются к опухолевым клеткам по кровеносным сосудам. Также с помощью сосудов осуществляется метастазирование, что имеет большое значение для прогрессирования новообразования [315]. Для обеспечения всех потребностей опухоли МО ремоделирует сосудистую сеть и активирует неоангиогенез. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, участвуют в регуляции данных процессов с помощью секреции факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), роста фибробластов (FGF), роста тромбоцитов (PDGF), роста гепатоцитов (HGF) и роста плаценты (PLGF) [179].

1.8.2 Влияние макрофагов, ассоциированных с опухолью на канцерогенез

В последние десятилетия МАО уделяется большое внимание, по причине обнаружения способности воздействовать на индукцию, прогрессирование и подавление процессов опухолевой инвазии, пролиферации и метастазирования. В соответствии с сильным протуморогенным воздействием, инфильтрация МАО часто связана с плохим прогнозом и короткой выживаемостью при различных видах рака, что демонстрируется в ряде исследований [324]. Многочисленные работы показали, что более высокая

плотность макрофагов типа M2 связана с повышенной пролиферацией опухолевых клеток, неоваскуляризацией, иммуносупрессией, лекарственной устойчивостью, индуцированной гистологической злокачественностью и плохим клиническим прогнозом [366].

В организме гомеостаз на клеточном уровне поддерживается благодаря жесткому контролю со стороны систем, регулирующих процессы митоза, дифференцировки, некроза и апоптоза. Одной из универсальных реакций на альтерацию любой этиологии является воспаление. При срыве адаптационных и компенсаторных механизмов противовоспалительные реакции не могут препятствовать провоспалительным. Возникает состояние постоянного воспаления, которое способствует злокачественной трансформации клеток и способствует развитию неоплазии [154]. При развитии опухоли пул резидентных тканевых макрофагов M0 пополняется с помощью рекрутирования макрофагов, происходящих из моноцитов красного костного мозга, в MO [162]. Такая колонизация макрофагами из кровеносного русла приводит к необычайному разнообразию субпопуляций MAO в MO. В дальнейшем происходит модификация и дифференцировка MAO, которая обеспечивает фенотипическую и функциональную вариабельность в злокачественных опухолях различной этиологии и локализации [214]. Было установлено, что макрофаги опухолевого микроокружения могут провоцировать усиленное размножение раковых клеток, активируя продукцию ими ростовых факторов, таких как компоненты EGFR-сигнального пути [416]. Активация Wnt/ β -catenin сигнального пути, обусловленная повышенной инфильтрацией макрофагов, способствует пролиферации опухолевых клеток-предшественников. При этом селективное истощение популяции MAO приводит к снижению активности Wnt-зависимых сигналов и ингибированию опухолевого роста [436]. MAO способны воздействовать на процессы прогрессирования опухоли, благодаря секреции различных медиаторов. Данные соединения перестраивают цитологическую структуру MO, делают его более пластичным, что способствует дальнейшему развитию злокачественного процесса. К числу таких медиаторов относятся

многочисленные цитокины и ростовые факторы, регулирующие процессы клеточной пролиферации и миграции VEGF, PDGF, FGF, TGF- β , NF-kB-опосредованные факторы, защищающие от апоптоза [205]. L.L. Xia и соавт. (2020) сообщили об участии метилтрансферазы гистонов и негистоновых белков (EZH2) в распространении злокачественных клеток, посредством воздействия CCL5 (который синтезируется MAO). В результате проведенного исследования, авторы заключили, что нокдаун EZH2 снижает секрецию CCL5 и угнетает процессы инвазии и метастазирования [182]. Быстрое размножение злокачественных клеток приводит к пропорциональному увеличению массы новообразований, что вызывает увеличение потребности в питательных веществах и кислороде. Данные события активируют процессы неоангиогенеза с повышением сосудистой проницаемости, что способствует прогрессированию злокачественного новообразования [260].

Приблизительно 90% случаев смерти от злокачественных опухолей происходят в результате метастазирования. В данном случае MAO действуют опосредованно, воздействуя на различные типы клеток. Макрофаги, активируемые цитокинами типа 2, способствуют восстановлению и ремоделированию тканей [265]. MAO также участвуют в деградации внеклеточного матрикса (BM), продуцируя разрушающие BM ферменты, среди которых матриксные металлопротеиназы, катепсин и другие типы протеаз. Дезорганизация BM способствует миграции опухолевых клеток [434]. Для стимулирования метастазирования MAO усиливают секрецию иммуносупрессивных цитокинов, среди которых присутствует антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1ra) [279]. В исследовании R. Huang и соавт. (2020) были получены результаты, что CCL5, высвобождаемый MAO, усиливает метастазирование за счет активации пути STAT3- β -катенина, тогда как подавление CCL5 снижает рост опухоли и метастазирование при раке предстательной железы [127]. В работе W. Liu и соавт. (2020) было продемонстрировано, что макрофаги, индуцированные цисплатином, способствуют прогрессированию злокачественного процесса и

метастазированию при раке яичников через ось CCL20-CCR6, которая может быть использована с терапевтической целью для уменьшения индуцированного лекарствами метастазирования на поздних стадиях [134]. Другое недавнее исследование Q. Liu и соавт. (2020) подчеркнуло важность Wnt5a⁺ МАО в качестве новой терапевтической мишени для борьбы с метастазами при колоректальном раке [437]. Метастатические опухолевые клетки используют путь CCL2-CCR2 для рекрутинга моноцитов и дифференциации их в макрофаги, ассоциированными с метастазами (МАО), которые поддерживают митотические процессы в опухолевых клетках и их метастазирование. Данные особенности реализуются при подавлении Т-клеток. Блокирование рекрутирования МАО и уменьшение процессов метастазирования может способствовать использованию МАО в качестве мишени для таргетной терапии [126,263]. МАО могут ингибировать проапоптотические цитокины, таких как лиганд семейства TNF, индуцирующий апоптоз (TRAIL), с помощью регуляции путей PI3k/Akt в опухолевых клетках [131]. В свою очередь активация рецептора TRAIL-R препятствует росту и развитию популяции МАО, способствует восстановлению иммунной системы и уничтожению злокачественных клеток [408]. Экзосомы, полученные из макрофагов M2, способствуют распространению опухоли путем переноса микроРНК злокачественных клеток, что было обнаружено при колоректальном раке и аденокарциноме поджелудочной железы [268]. МАО также секретируют ферменты iNOS, COX2 и MMPs, которые усиливают ангиогенез посредством деградации ВМ и активации инвазии эндотелиальных клеток [178].

В ряде работ изучалось влияние МАО на исходы пациентов с солидными злокачественными образованиями. Авторы обнаружили, что более высокая плотность МАО была в значительной степени связана с неблагоприятной общей выживаемостью (ОВ) при раке молочной железы, легких, печени, мочевого пузыря, простаты и яичников [322,325]. По результатам мета-анализа Q.W. Zhang и соавт. (2012) было установлено, что у пациентов с более высокой плотностью МАО смертность была в 1,15 раза выше [325]. По клинико-

патологическим параметрам высокая плотность МАО положительно коррелировала с поздней стадией опухоли, более высокой стадией TNM и степенью Grade, наличием лимфоваскулярной инвазии и метастазов при различных видах рака [323]. В совокупности эти исследования показали, что МАО можно использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров, а также в качестве инструментов прогнозирования клинических исходов у онкологических больных.

1.8.3 Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью в развитии рака мочевого пузыря

Клетки РМП принимают участие в рекрутинге макрофагов. МАО при РМП идентифицируют по экспрессии поверхностного маркера CD68 [417]. Макрофаги M1 в МО при РМП встречаются редко. Согласно результатам исследования S. Qiu и соавт. (2019), в полученных из РМП МАО выявлены высокие уровни экспрессии CD206, Arg-1, ИЛ-10 и TGF- β . Представленные соединения характерны для макрофагов M2 [418]. Имеются сведения о том, что при РМП опухолевые клетки с высоким уровнем CD14 активно синтезируют ИЛ-6, ИЛ-8, CXCL5, CXCL1, CXCL2, VEGF-A и FGF-2 [128]. Данные соединения обеспечивают хемотаксис макрофагов в опухолевый очаг. Также отмечено, что при РМП инфильтрация МАО больше в опухолях с высокой экспрессией фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) или HIF-2 α [417]. Как известно, клетки РМП могут влиять на трансформацию макрофагов M1 в макрофаги M2. Опухолевые клетки секретируют ИЛ-10, различные продукты метаболизма, факторы роста и хемокины, за счет чего МАО экспрессируют CD206, CD163, PD-L1 и ИЛ-10, приобретая проопухолевый и иммуносупрессивный фенотипы [120]. Взаимоотношения между РМП и МАО не ограничиваются повышением концентрации последних в МО. Доминирующие макрофаги M2 принимают активное участие в прогрессировании опухоли и способствуют повышению пролиферативной активности клеток РМП за счет

секреции CXCL1 и коллагена типа I [136]. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, стимулируют ангиогенез вследствие секреции VEGF и воздействия на клетки РМП, которые начинают продуцировать проангиогенные сигналы. Макрофаги M2 увеличивают лимфангиогенез с помощью синтеза VEGF-C / D [252], а также обеспечивают метастазирование, индуцируя инвазию опухолевых клеток за счет продукции CXCL8 и остеопонтина [422]. Наконец, эти макрофаги способствуют прогрессированию опухоли благодаря своей способности ингибировать противоопухолевый иммунитет. Данные сведения указывают на то, что макрофаги повышают агрессивность РМП, а значит, могут участвовать в переходе НМИРМП в МИРМП. С каждым годом проводится все больше исследований, направленных на изучение иммунного ландшафта МО при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря. При этом устанавливаются тесные связи между МАО и клетками РМП. Макрофаги M2 занимают одну из центральных позиций в канцерогенезе НМИРМП и МИРМП, что не исключает использования этих клеток в качестве мишеней для таргетной терапии. Микроокружение опухоли создает условия для существования и развития опухоли, воздействуя на которые можно добиться регрессии злокачественного процесса. Исследование МО и МАО перед началом лечения может помочь в выборе вида хирургического вмешательства, определении целесообразности радикальных операций, ожидаемых результатов в послеоперационном периоде. В связи с этим, в настоящее время МАО интенсивно изучаются как маркеры прогноза РМП.

Заключение

РМП является серьезной проблемой российского и мирового здравоохранения. Ежегодно наблюдается увеличение случаев заболеваемости данным новообразованием по всему миру. Последние исследования в области молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза РМП показали сложность путей возникновения и развития неопластических новообразований мочевого

пузыря. Хирургическое лечение РМП выстраивается по принципу дифференциальной диагностики двух его основных клинико-морфологических форм - НМИРМП и МИРМП. МИРМП выступает клинически более неблагоприятной формой РМП и требует радикальных методов лечения. В настоящее время происходит активное внедрение новых медицинских технологий в область хирургического лечения МИРМП. Тенденция современной хирургии базируется на пациентоориентированности, что удастся достичь благодаря достижениям малоинвазивных методик оперативных вмешательств. Робот-ассистированная платформа позволяет интегрировать хирургическое воздействие в комплексную стратегию лечения РМП. РАРЦ выступает в роли современного и персонифицированного метода лечения РМП. Данные мировой литературы подтверждают положение о том, что РАРЦ постепенно становится новым "золотым" стандартом оперативного вмешательства при МИРМП и НМИРМП высокого риска. Накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о высоком профиле безопасности РАРЦ, а исследования онкологических результатов демонстрируют удовлетворительные показатели выживаемости. Многочисленные исследования подтверждают улучшение качества жизни пациентов после РАРЦ, а также сокращение сроков восстановления и реабилитации в послеоперационном периоде. Гетеро- и ортотопические варианты деривации мочи при РАРЦ показывают высокие уровни безопасности и функциональной полноценности для соответствующих категорий пациентов с РМП. Достижения в области клеточных и молекулярных механизмов развития РМП позволят улучшить ранние и отдаленные результаты лечения РМП. Будущее развитие робот-ассистированной хирургии укрепит позиции РАРЦ в качестве метода выбора для лечения пациентов с РМП.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Описание групп пациентов и предоперационных протоколов ведения

Материалом для исследования послужили результаты радикального хирургического лечения пациентов с МИРМП и НМИРМП высокого риска. Сразу необходимо отметить, что оперативное лечение РМП следует анализировать в комплексе существующих стратегий и протоколов предоперационного наблюдения и неoadъювантного лечения. Данный подход весьма оправдан по причине этапности лечения пациентов с РМП, а внедрение новых высокотехнологичных хирургических технологий должно соответствовать требованиям преемственности в оказании онкологической помощи. Основную когорту в исследовании составили 336 пациентов с МИРМП и НМИРМП высокого риска, пролеченных в онкологическом отделении Клиники ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" в период с 2016 по 2024 годы. Перед участием в исследовании все пациенты были проинформированы и подписали добровольное согласие. Средний возраст пациентов - 68,1 ($\pm 3,1$) лет, средний индекс массы тела - 24,4 ($\pm 3,9$) кг/м². Опытную группу составили 275 мужчин (81,9 %) и 61 женщин (18,1 %).

На догоспитальном этапе проводился стандартный перечень лабораторно-инструментальной диагностики, включающий в себя анализы крови и мочи, трансректальное или трансвагинальное (у женщин) УЗИ мочевого пузыря, МРТ и/или КТ органов малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфия по показаниям.

Интерпретация результатов МРТ обследования осуществлялась с применением системы VI-RADS. При планировании лечения для оценки функциональной способности почек выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI с учетом эхогенной картины чашечно-лоханочной

системы и паренхимы органа. Основным методом первичной диагностики РМП являлось выполнение цистоскопии с биопсией или ТУР.

Цистоскопия выполнялась с применением ригидного уретроцистоскопа (при ТУР - резектоскопа) под спинальной анестезией. Инфузионной средой для заполнения и ирригации мочевого пузыря выступал стерильный 5% раствор глюкозы, при проведении биополярной ТУР ОМП использовался физиологического раствора 0,9 % натрия хлорида. Осмотр мочевого пузыря проводился согласно стандартной схеме, а локализация всех выявленных образований интерпретировалась согласно условному аналоговому часовому циферблату. Для лучшей визуализации патологических участков уротелия дополнительно применялись технологии узкоспектральной визуализации.

Поражение регионарных лимфатических узлов оценивалось при помощи КТ 3 зон с контрастным усилением и/или МРТ малого таза.

Всем пациентам на основании патоморфологического анализа после проведенных ТУР/ ТУР-биопсий мочевого пузыря был выставлен диагноз МИРМП или НМИРМП высочайшего риска (pT1G3 с карциномой *in situ*, множественные и рецидивные опухоли более 3 см, pT1 с лимфоваскулярной инвазией, редкие гистологические варианты с плохим прогнозом и отсутствием эффекта от БЦЖ-терапии).

У пациентов, вошедших в исследование, данных за отдаленные метастазы по результатам лабораторных и инструментальных методов не было.

Неoadъювантная химиотерапия была выполнена у 237 пациентов (70,5%), 99 пациентам (29,5%) неoadъювантное лечение было противопоказано (декомпенсированная сердечная недостаточность ХСН III–IV ст., тяжёлая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), печёночная недостаточность (Child-Pugh C), тяжёлая хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), неконтролируемый сахарный диабет, тяжёлая лейкопения (нейтрофилы < $1,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (< $100 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин < 80 г/л), требующая трансфузий). Схема терапии первой линии включала в себя препараты на основе

платины. Предоперационная лучевая терапия пациентам, которым была показана РЦ, не проводилась.

Онкологическая характеристика пациентов по данным инструментальной диагностики включала в себя отражение клинической стадии сТ и статус регионарных лимфатических узлов N (N0 — отсутствие поражения; N+ — имеются признаки поражения; Nx — недостаточно данных для оценки поражения). Исходные онкологические показатели пациентов в исследовании отражены в таблице 3.

Таблица 3 - Исходные данные пациентов с МИРМП и НМИРМП высокого риска

	Количество пациентов (n=336)
Клиническая стадия	
сТ1	16 (4,8%)
сТ2	131 (38,9%)
сТ3	135 (40,1%)
сТ4	54 (16,2%)
Гистологическая степень злокачественности (Grade) по данным биопсии	
G1	22 (6,6%)
G2	101 (30,1%)
G3	213 (63,3%)
Статус регионарных лимфатических узлов по данным инструментальной диагностики	
N0	251 (74,8%)
N+	85 (25,2%)

Стратификация пациентов перед оперативным вмешательством проводилась с учетом анестезиологического риска по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists). В категорию ASA I вошли - 145 пациентов, ASA II - 127 пациентов, ASA III - 64 пациентов.

Всех пациентов разделили на группы в зависимости от способа выполнения РЦ: 1-я группа - РАРЦ, 2-я группа - ЛРЦ, 3-я группа - ОРЦ. Распределение пациентов по группам отражено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов по способам выполнения РЦ

	ОРЦ	ЛРЦ	РАРЦ
Количество пациентов, n	66	68	202
Распределение стадий, cT			
cT1	3 (4,5%)	4 (5,8%)	9 (4,5%)
cT2	25 (37,9%)	27 (39,7%)	79 (39,1%)
cT3	29 (44%)	27 (39,7%)	79 (39,1%)
cT4	9 (13,6%)	10 (14,7%)	35 (17,3%)
Гистологическая степень злокачественности (Grade) по данным биопсии			
G1	5 (7,6%)	4 (5,9%)	13 (6,4%)
G2	20 (30,3%)	19 (27,9%)	62 (30,7%)
G3	41 (62,1%)	45 (66,2%)	127 (62,9%)
Статус регионарных лимфатических узлов, cN			
N0/x	58 (87,9%)	54 (79,4%)	139 (68,8%)
N+	8 (12,1%)	14 (20,6%)	63 (31,2%)

При проведении работы руководствовались актуальными клиническими рекомендациями ведущих профессиональных сообществ: рекомендациям EAU по

метастатическому и мышечно-инвазивному РМП, национальные клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по РМП.

Классификационные системы:

- Клиническое стадирование - по системе TNM 8-го пересмотра UICC (2017)
- Патологическое стадирование - по классификации pTNM (UICC, 8-е издание, 2017)
- Оценка степени дифференцировки - согласно гистологической классификации ВОЗ (1973)- патологоанатомическое заключение операционного материала формировалось с учетом классификации ВОЗ (2016).

В целом маршрутизация пациентов с впервые установленным первичным РМП соответствует рекомендациям отечественных и европейских онкологических и онкоурологических сообществ.

Для анализа РАРЦ как наиболее безопасного и эффективного метода лечения пациентов с РМП требовалось многофакторное изучение результатов оперативного воздействия. В данном исследовании приводятся результаты анализа послеоперационных осложнений в сравнении с открытой и лапароскопической техникой, показателей послеоперационной выживаемости, возможностей комбинирования робот-ассистированной платформы с технологиями дополнительной интраоперационной навигации, а также сочетания радикального лечения с морфологической диагностикой клеточных опухолевых предикторов.

2.2 Дизайн исследования

Исследование ставило перед собой задачи определение эффективности и безопасности применения РАРЦ при лечении пациентов с РМП. Для стандартизации данного подхода требовалось изучение влияния робот-ассистированной платформы как на проведение РЦ, так и на результаты лечения в раннем и позднем послеоперационном периоде. Для интеграции РАРЦ в

структуру высокотехнологичной хирургической помощи также необходимо оценить перспективу использования роботической системы с технологиями дополненной интраоперационной визуализации и иммуногистохимической диагностикой опухолевых клеточных предикторов. Данные направления в структуре помощи при РМП являются актуальными как с точки зрения улучшения результатов лечения, так и прогноза.

В данном исследовании первичные конечные точки состояли в определении хирургических результатов выполнения РАРЦ и показателей ранних (30-дневных) и поздних (90-дневных) послеоперационных осложнений по системе Clavien-Dindo. Анализ результатов проводился изолированно в группе пациентов после РАРЦ, а также в сравнении с пациентами в группах ОРЦ и ЛРЦ. Вторичными конечными точками исследования было определение ранних и отдаленных онкологических результатов. К категории ранних онкологических результатов были отнесены показатели количества удаленных лимфатических узлов и верификации метастатического поражения в регионарном бассейне лимфооттока. К группе поздних онкологических результатов были отнесены показатели общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости. Также в исследовании проводилась оценка метода интраоперационной флуоресцентной диагностики с позиций эффективности определения метастатических лимфатических узлов и профилактики стриктур уретероилеоанастомозов. Для оптимизации определения прогноза пациентов с РМП после РАРЦ дополнительно оценивались уровни ассоциированных с опухолью макрофагов. Дизайн исследования изображен на рисунке 1.

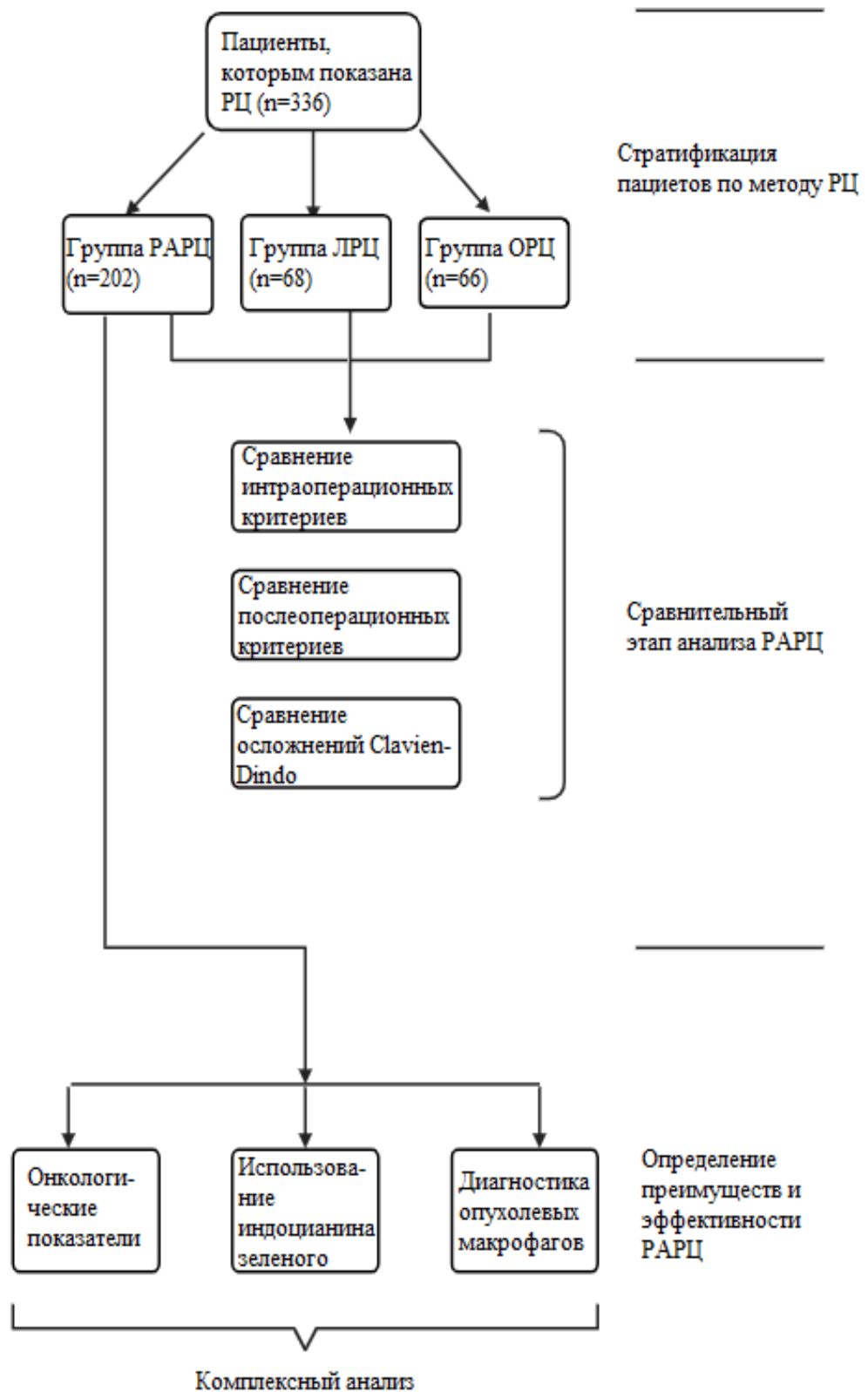


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

2.3 Анализ хирургических результатов радикальной цистэктомии

Для оценки хирургических результатов после РАРЦ проводилось комплексное сравнение периоперационных показателей после РАРЦ с ЛРЦ и ОРЦ. В сравнительном анализе участвовали 204 пациента, распределенные на три группы: группа 1 (n=70): робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ), группа 2 (n=68): лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ), группа 3 (n=66): открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ). Данное распределение пациентов обосновано тем, что в начале исследования выполнялись все три методики оперативного лечения РМП. После накопления опыта и прохождения кривой обучения РАРЦ все оперативные вмешательства стали выполняться с использованием РАС. Между опытными группами не было статистически значимых различий по предоперационным критериям, куда вошли показатели возраста, среднего индекса массы тела, степени риска анестезии (ASA), а также распределение стадий cT и количество лиц с неoadъювантным лечением. Средний возраст пациентов составил 68,6 лет (от 42 до 79 лет). В исследовании приняли участие 204 больных, из которых 171 (83,8%) человек с МИРМП и 33 (16,2%) человек с НМИРМП высочайшего риска. (Таблица 5).

Таблица 5 - Данные опытной группы

	ОРЦ (n=66)	РАРЦ (n=70)	ЛРЦ (n=68)
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение)	60,1 ($\pm 8,6$)	68,6 ($\pm 7,9$)	61,2 ($\pm 8,2$)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение)	29,5 (± 3.9)	24,5 (± 4.1)	26,0 (± 3.8)

Продолжение таблицы 5

	ОПЦ (n=66)	РАРЦ (n=70)	ЛРЦ (n=68)
Число мужчин, n %	55 (83,3%)	65 (92,8%)	68 (100%)
Степень ASA			
	ОПЦ (n=66)	РАРЦ (n=70)	ЛРЦ (n=68)
ASA1, n (%)	4 (6,1%)	6 (8,6%)	-
ASA2, n (%)	32 (48,5%)	41 (58,6%)	44 (64,2%)
ASA3, n (%)	30 (45,4%)	23 (32,8%)	24 (35,8%)
Диагноз			
НМИРМП высочайшего риска, n (%)	7 (10,6%)	8 (11,4%)	18 (26,5%)
МИРМП, n (%)	59 (89,4%)	62 (88,5%)	50 (73,5%)
Стадия РМП			
Ta/T1 /Tis, n (%)	7 (10,6%)	8 (11,4%)	18 (26,5%)
T2, n (%)	24 (36,4%)	28 (40,0%)	23 (33,8%)
T3, n (%)	27 (40,9%)	26 (37,1%)	20 (29,4%)
T4, n (%)	8 (12,1%)	8 (11,4%)	7 (10,3%)
Неoadъювантная химиотерапия, n (%)	40 (61,5%)	51 (72,9%)	46 (67,4%)

65 пациентам в группе РАРЦ был сформирован илеоконduit по Bricker, а 5 проведена ортотопическая илеоцистопластика с формированием неоцистиса по методике Studer. 66 пациентам в группе ЛРЦ был сформирован илеоконduit и 2 пациентам выведены уретерокутанеостомы. С помощью открытой операции 61 пациентам был сформирован илеоконduit, а 2 пациентам проведена уретерокутанеостомия, ортотопическая илеоцистопластика с формированием

неоцистиса по методике Studer произведена в 3 случаях (Таблица 6). Выбор метода деривации мочи обосновывался в каждом конкретном случае и зависел от соматического статуса пациента, онкологической безопасности, наличия показаний к реконструктивно-пластическому этапу РЦ, предпочтений пациента и хирурга (оператора).

Таблица 6 - Способы деривации мочи в исследуемых группах

	ОРЦ	РАРЦ	ЛРЦ
Илеоконduit, n (%)	61 (92,4%)	65 (92,9%)	66(97,1%)
Уретерокутанеостома, n (%)	2(3,0%)	0	2(2,9%)
Неоцистис, n (%)	3(4,6%)	5(7,1%)	0

Оценке подвергались интраоперационные показатели, среди которых среднее время оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери. К ранним послеоперационным хирургическим критериям были отнесены среднее время восстановления функции пищеварительного тракта, среднее время перехода к твердой пище, среднее время госпитализации и смертность в период госпитализации. Также проводилось сравнение между тремя группами по структуре и количеству 30- и 90-дневных осложнений по системе Clavien-Dindo.

2.4 Анализ послеоперационных осложнений

Для оценки структуры послеоперационных осложнений после РАРЦ были проанализированы результаты 202 РАРЦ с интракорпоральным вариантом отведения мочи и ТЛАЭ. Целью анализа было определение структуры и количества послеоперационных осложнений по системе Clavien-Dindo на большой выборке пациентов после РАРЦ.

Исследуемую группу составили 152 (75,2%) мужчин и 50 (24,8%) женщин. Средний возраст пациентов составил 68,6 ($\pm 7,9$) лет, средний индекс массы тела

— 24.5 ($\pm 4,1$) кг/м². Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии и степени дифференцировки опухолевого процесса представлено в таблице 7.

Также для полноценного анализа послеоперационных осложнений после РАРЦ производилось сравнение с группами ЛРЦ и ОРЦ. С этой целью были использованы данные группы пациентов, которым предварительно проводилась оценка хирургических показателей в период госпитализации.

Таблица 7 - Данные исследуемой группы

Клиническая стадия	Кол-во пациентов, n (%)
cT1	9 (4,5%)
cT2	79 (39,1%)
cT3	79 (39,1%)
cT4	35 (17,3%)
Степень дифференцировки (биопсия)	Кол-во пациентов, n (%)
G1	13 (6,4%)
G2	62 (30,7%)
G3	127 (62,9%)

По истечении 30, а затем 90 дней после проведённого оперативного лечения оценивались возникшие хирургические осложнения, которые трактовались как любые отклонения от нормального послеоперационного течения. Также нами учитывались методы лечебного воздействия, благодаря которым удавалось купировать возникшие состояния, что позволило избежать жизнеугрожающих и инвалидизирующих исходов. Стратификация полученных данных производилась в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo.

Фиксация 30- и 90-дневных осложнений проводилась путем плановых осмотров пациентов в каждой группе в послеоперационном периоде. При возникновении осложнений, требующих госпитализации, производилось лечение

в условиях отделения, где выполняли РЦ. Важным этапом контроля и динамики послеоперационного состояния пациентов являлось проведение лабораторно-инструментальных обследований.

К группе состояний, трактовавшихся как осложнения после РАРЦ, нами были отнесены следующие нозологии: анемия, лимфоцеле, несостоятельность уретероилеоанастомоза, нагноение послеоперационной раны, несостоятельность межкишечного анастомоза, пиелонефрит, ранняя спаечная кишечная непроходимость, тромбоз вен нижних конечностей. Также отмечались методы купирования возникших состояний, по которым можно было оценить их тяжесть для пациента и возможные неудовлетворительные результаты лечения.

2.5 Оценка качества жизни пациентов

Для комплексной оценки качества жизни пациентов с обеспечением достоверности и сопоставимости данных использовались валидированные клинические инструменты. В качестве основного метода был применен специализированный опросник FACT-BL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder), используемый в сочетании с общеонкологическим модулем FACT-G. Такая комбинация позволяет получить максимально полную и объективную оценку состояния пациентов.

В рамках модуля FACT-BL проводилась оценка различных аспектов качества жизни, таких как физическое состояние (physical well-being), социальное и семейное положение (social/family well-being), а также эмоциональное (emotional well-being) и функциональное состояние (functional well-being).

Оценивается, насколько каждое утверждение соответствовало пациенту за последние 7 дней, используя шкалу от 0 (совсем нет) до 4 (очень сильно).

Физическое благополучие (PWB)

1. У меня нет сил.
2. Меня тошнит.
3. Из-за болезни мне трудно выполнять повседневные дела.

4. Я испытываю боль.
5. Побочные эффекты лечения мешают мне.
6. Я чувствую себя больным.
7. Мне приходится лежать в постели большую часть дня.

Социальное/семейное благополучие (SWB)

1. Я чувствую поддержку близких.
2. Я получаю эмоциональную поддержку от семьи.
3. Мои друзья понимают моё состояние.
4. Моя семья готова обсуждать мою болезнь.
5. Я удовлетворён(а) своей сексуальной жизнью. (Если не актуально – можно пропустить)

Эмоциональное благополучие (EWB)

1. Я чувствую грусть.
2. Я горжусь тем, как справляюсь с болезнью.
3. Я теряю надежду на выздоровление.
4. Я чувствую тревогу.
5. Я боюсь умереть.

Функциональное благополучие (FWB)

1. Я могу работать (включая домашние дела).
2. Моя жизнь наполнена смыслом.
3. Я сплю нормально.
4. Я получаю удовольствие от жизни.
5. Я принимаю свою болезнь.

Подсчет баллов осуществляется следующим образом: ответы на прямые вопросы (например, "Я чувствую себя хорошо") – ответ засчитывается как есть, а ответы на обратные вопросы (например, "Я чувствую боль") – пересчёт: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1, 4=0.

Общий балл FACT-G = PWB + SWB + EWB + FWB (максимум 108 баллов).

Дополнительный блок вопросов, направленных на анализ состояния нижних мочевых путей, позволяет уточнить и дополнить клиническую картину

соматических нарушений. Валидность и надежность данного опросника были подтверждены в ходе многочисленных международных многоцентровых исследований с участием пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Опросник отвечает всем критериям валидности и является наиболее часто используемым инструментом онкоурологами по всему миру для оценки качества жизни (КЖ) больных, перенесших цистэктомию.

Субшкала рака мочевого пузыря (BLCS) состоит из следующих вопросов:

1. У меня есть проблемы с удержанием мочи
 2. Я теряю вес
 3. Я контролирую работу кишечника (нет недержания стула)
 4. Я мочусь чаще, чем обычно
 5. У меня диарея (жидкий стул)
 6. У меня хороший аппетит
 7. Мне нравится, как выглядит мое тело
 8. Я чувствую жжение при мочеиспускании
 9. Я испытываю интерес к сексу
 10. (Только для мужчин) Я способен достигать и поддерживать эрекцию
- У вас есть стома (искусственное отверстие с калоприемником/уроприемником)?

Если "Да", ответьте на следующие два пункта:

11. Я стесняюсь своей стомы/калоприемника
12. Уход за стомой/калоприемником для меня сложен

Общая сумма баллов рассчитывается по формуле $PWB + SWB + EWB + FWB + BLCS$ (максимум 156 баллов)

Сравнительная оценка исходных параметров в группах ОРЦ и ЛРЦ проводилась с применением:

- параметрических методов (t-тест) для нормально распределенных данных
- непараметрических методов (ранговые критерии) для переменных с иным распределением
- критерия χ^2 для категориальных переменных

Такая методология позволяет объективно оценивать межгрупповые различия.

Оценка динамики показателей КЖ проводилась в сравнительном аспекте (группы РАРЦ vs ОРЦ vs ЛРЦ) на 3, 6, 9 и 12 месяцах послеоперационного наблюдения. Статистическая обработка включала параметрические методы (парный t-тест) и непараметрические методы (знаковый ранговый критерий). Для всех анализируемых параметров качества жизни и общего балла.

При проведении многофакторного анализа учитывались следующие ключевые параметры: возраст пациента, оценка физического состояния перед операцией по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), наличие послеоперационных осложнений, стадия опухолевого процесса, а также исходный показатель качества жизни. Все эти данные вместе позволяют получить полную и точную картину состояния здоровья пациентов и их благополучия после хирургического вмешательства.

2.6 Анализ онкологических результатов

Оценка онкологических результатов проводилась по результатам 202 выполненных РАРЦ. Ранние онкологические результаты включали количество удаленных лимфатических узлов и выявляемость метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. К отдаленным онкологическим результатам относились показатели общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости за период 36 месяцев после проведенного оперативного лечения.

Распределение стадий РМП согласно cT на момент госпитализации до проведения радикального оперативного лечения, степени дифференцировки опухоли по результатам патоморфологического исследования после биопсий мочевого пузыря или ТУР отражены в таблице 8.

Неoadъювантная химиотерапия была выполнена у 151 пациента (74,8%), у 51 пациентов (25,2%) предоперационное лечение было противопоказано по причине противопоказаний к ее проведению. Схемы неoadъювантной химиотерапии определялись в соответствии с последними клиническими

рекомендациями Минздрава РФ по лечению РМП (в частности в нашем центре применялась схема Гемцитабин + Цисплатин).

Таблица 8 - Характеристика опытной группы до оперативного лечения

	Количество пациентов, n (%)	Средний возраст пациентов ± стандартное отклонение, лет
Клиническая стадия		
cT1	9 (4,5%)	66,4±2,1
cT2	79 (39,1%)	65,8±1,3
cT3	79 (39,1%)	67,9±2,4
cT4	35 (17,3%)	69,1±1,8
Степень дифференцировки по результатам гистологии после ТУР/ТУР-биопсии		
G1	13 (6,4%)	65,4±1,9
G2	62 (30,7%)	66,3±1,2
G3	127 (62,9%)	70,1±0,7

В данной когорте пациентов деривация мочи выполнялась исключительно интракорпорально и состояла в выполнении методики по Bricker или Studer. Илеоконduit по Bricker был выполнен у 135 мужчин и у 50 женщин, а ортотопический искусственный мочевой пузырь по Studer - у 17 мужчин. Удаленные лимфатические узлы составляли группы запирательных, наружных подвздошных, общих подвздошных, пресакральных, а в некоторых случаях параортальных и паракавальных (Рисунок 2).

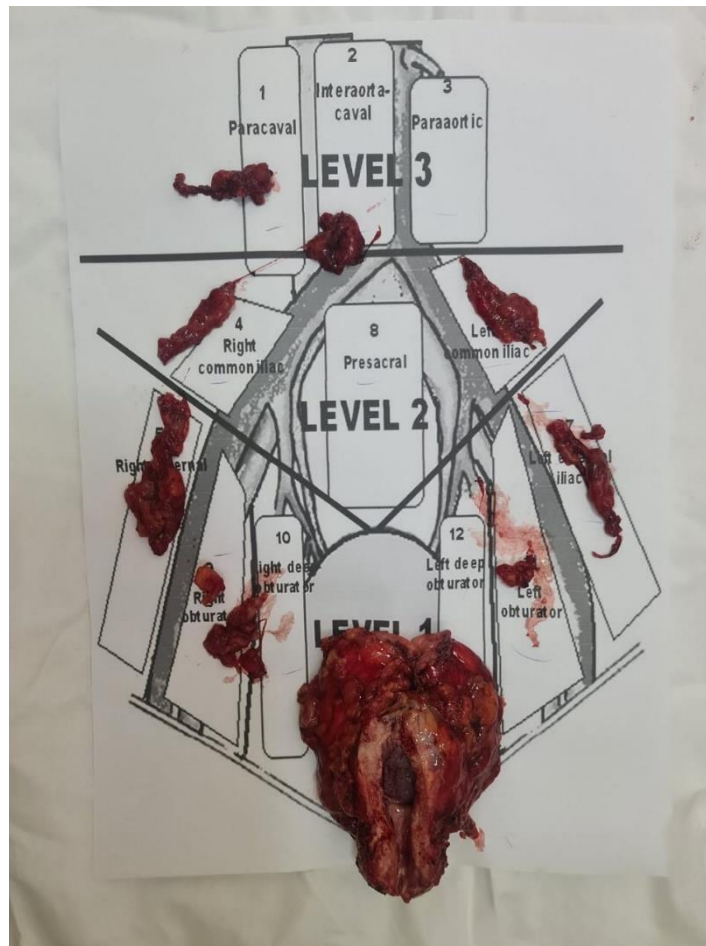


Рисунок 2 – Макропрепарат после проведенной РАРЦ с маркировкой зон лимфаденэктомии

В дальнейшем операционный материал, состоящий из удаленного мочевого пузыря, дистальных отделов мочеточников и лимфатических узлов, отправлялся на патоморфологическое исследование с целью определения стадии злокачественного процесса в соответствии с классификацией pTNM и степени дифференцировки опухоли согласно классификации ВОЗ (1973).

Послеоперационное наблюдение заключалось в фиксировании смерти при ее наличии, определении ее причины и времени возникновения рецидива заболевания при его наличии. По результатам патоморфологического исследования операционного материала пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с положительным статусом pN, а вторую - с отрицательным статусом pN. Анализ выживаемости проводился в общей когорте пациентов, а также после стратификации по статусу pN (+/-). Дополнительно

показатели выживаемости были стратифицированы в зависимости от статуса pT (1-4). Для визуализации выживаемости были построены графики Kaplan-Meier.

Для определения послеоперационного статуса пациентов производились активное ежемесячное обзванивание и приглашение для осмотра с проведением методов лабораторной и инструментальной диагностики. Для выявления рецидивов применялись методы МРТ и КТ диагностики, остеосцинтиграфии, ПЭТ/КТ.

Для определения наличия опухолевого поражения лимфатических узлов проводилось патогистологическое изучение удаленных во время операции пакетов лимфатических узлов. После окрашивания препаратов гематоксилином-эозином и фиксации на предметных стеклах проводилась стандартная процедура патоморфологического описания срезов. В ряде случаев для комплексной оценки и верификации микрометастазов проводилось иммуногистохимическое окрашивание и исследование препаратов.

2.7 Оценка метода интраоперационной визуализации индоцианином зеленым при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Для интраоперационной диагностики регионарных лимфатических узлов использовали ICG (Индоцианин зеленый 25 мг (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», г.о.Красногорск, Россия) в концентрации 2,5 мг/мл в объеме 10-15 мл. Производилась цистоскопическая инъекция перитуморозного пространства с захватом подслизистого слоя и поверхностной части детрузора. Затем выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея, пациенту устанавливались порты для подключения робот-ассистированной системы Da Vinci® Si и придавалось положение Тренделенбурга. После доступа в брюшную полость, ревизии органов брюшной полости и малого таза, нами оценивалось поражение патологическим процессом мочевого пузыря и окружающих тканей. После этапа РЦ всем пациентам проводилась лимфодиссекция в объеме до уровня бифуркации аорты и включала в себя наружные и глубокие obturatorные,

наружные и общие подвздошные лимфатические узлы с двух сторон. На этапе ТЛАЭ первоначально производилась визуальная оценка в белом свете лимфатических узлов малого таза. После перевода оптического оборудования в режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра производилась зрительная оценка лимфатических узлов малого таза, степени интенсивности свечения по сравнению с соседними тканями и интактными лимфатическими узлами, распространения красителя по ходу лимфатических сосудов и флуоресценции соответствующих лимфатических узлов (Рисунок 3).

После оперативного вмешательства все флуоресцирующие регионарные лимфатические узлы были отправлены на патогистологическое исследование с целью верификации диагноза и стадирования патологического процесса.

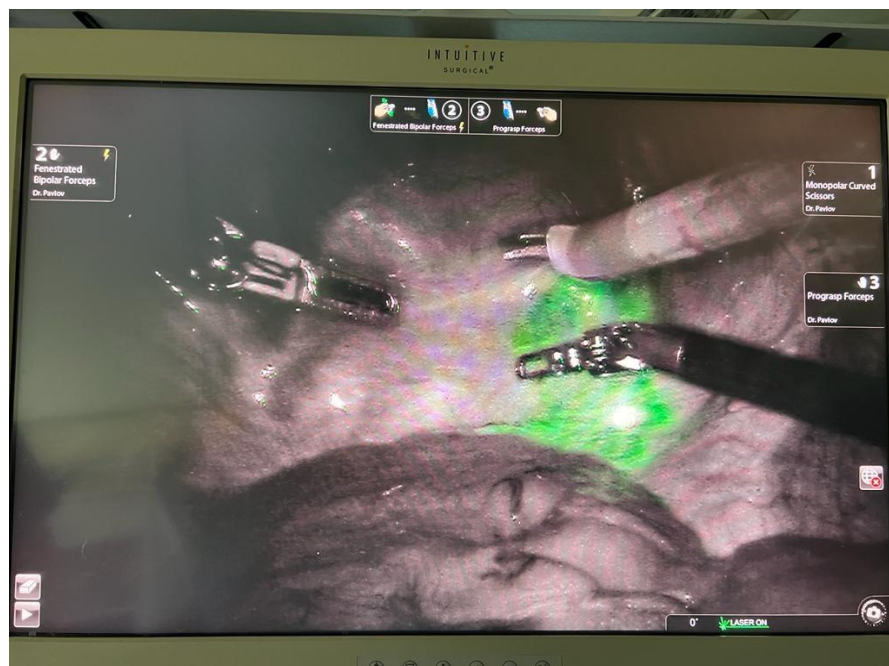


Рисунок 3 - Режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра.

Зеленым цветом отображена ICG-флуоресценция.

Эффективность способа применения индоцианина зеленого при РАРЦ оценивалась при помощи использования данного раствора для визуализации регионарных лимфатических узлов и определения ишемизации сегментов

мочеточников при формировании уретероилеоанастомозов. Каждый из методов ICG-визуализации использовался для разных групп пациентов.

В исследовании приняли участие 28 пациентов с диагнозом МИРМП (T2-T4) и НМИРМП высочайшего риска. Оперативное пособие выполнялось с применением роботической системы DaVinci® Si, оборудованной технологией FireFly®. По окончании исследования проводился ретроспективный анализ полученных интраоперационных данных, который сопоставлялся с результатами гистологической картины операционных препаратов. Группа пациентов была представлена 22 мужчинами и 6 женщинами. Возраст пациентов варьировал от 55 до 73 лет ($62 \pm 3,1$). Средний индекс массы тела составил $25,9 \text{ кг/м}^2 (\pm 2,8)$.

Для оценки эффективности метода интраоперационной ICG-визуализации степени перфузии тканей сравнивались 30- и 90-дневные осложнения, количество повторных госпитализаций. Учитывались длины иссеченных сегментов мочеточников с интраоперационными признаками ишемии. Послеоперационные осложнения классифицировались по системе Clavien-Dindo.

Послеоперационное наблюдение за всеми пациентами включало регулярный осмотр в клинике с определением уровня креатинина в сыворотке крови и УЗИ органов брюшной полости и малого таза. По показаниям проводилась МРТ и КТ с внутривенным контрастированием. Пациенты с клиническими или диагностическими признаками стриктуры уретероилеоанастомоза подлежали дополнительному инструментальному обследованию. Если имелись признаки образовавшейся стриктуры (расширение проксимального участка мочеточника, задержка контраста выше уретероилеоанастомоза, повышение уровня креатинина, признаки уретеропиелоектазии или гидронефроза) выполнялась нефростомия пораженной почки с последующей активной детоксикацией и стимуляцией диуреза.

2.8 Оценка метода иммуногистохимической диагностики ассоциированных с опухолью макрофагов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Для изучения метода иммуногистохимической диагностики макрофагов, ассоциированных с опухолью, с целью прогнозируемой оценки послеоперационной выживаемости были случайно выбраны 66 пациентов из группы РАРЦ с установленным на основании цистоскопии/ТУР-биопсии диагнозом МИРМП. Материалом для исследования послужили удаленные во время операции макропрепараты РМП. Количество мужчин в опытной группе составило 42 (63,6%), а женщин - 24 (36,4%). Средний возраст пациентов равнялся 68,3 ($\pm 2,4$) лет. Стадии онкологического процесса и степени дифференцировки опухоли отражены в таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика опытной группы до радикальной цистэктомии

	Количество пациентов, n (%)
Клиническая стадия	
cT2	36 (54,5%)
cT3	18 (27,3%)
cT4	12 (18,2%)
Степень дифференцировки (по результатам ТУР/биопсии)	
G1	8 (12,1%)
G2	32 (48,5%)
G3	26 (39,4%)

Неoadъювантная химиотерапия на основе цисплатина была применена у 50 (75,8%) пациентов. После проведения РАРЦ операционный материал отправлялся на патогистологическое исследование с целью определения стадии

злокачественного новообразования в соответствии с классификацией pTNM и степени дифференцировки согласно классификации ВОЗ (1973).

Материал (мочевой пузырь с опухолью) фиксировался в 1% растворе нейтрального формалина и заливался в парафин. Срезы толщиной 5 мкм изготавливались на микротоме фирмы Leica (Германия) и окрашивались гематоксилином и эозином. В дальнейшем проводился обзорный морфологический анализ с заключением о стадии и степени дифференцировки опухоли. Иммуногистохимический анализ выполнялся на аппарате "Bond-maX" (Австралия). С этой целью использовались серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм с применением стрептавидин-биотинового метода. Для исследования применялись коммерческие моноклональные антитела CD68 и CD163, являющиеся маркерами макрофагов. После проведения реакции с моноклональными антителами оцифровка изображений микропрепаратов производилась с помощью сканера фирмы Leica Aperio (Германия). Для оценки экспрессии использовался пакет программного обеспечения Digital Pathology. Интенсивность экспрессии оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с учетом выраженности окрашивания: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция.

После оперативного лечения по истечении 24 месяцев проводился анализ выживаемости с определением уровней общей, опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости и построением графиков Kaplan-Meier. Уровень экспрессии маркеров макрофагов сопоставлялся с показателями выживаемости.

Для определения послеоперационного статуса пациентов производились активное ежемесячное обзванивание и приглашение для осмотра с проведением методов лабораторной и инструментальной диагностики. Для выявления рецидивов применялись методы МРТ и КТ диагностики, остеосцинтиграфии.

2.8.1 Комбинированный подход робот-ассистированной радикальной цистэктомии с использованием интраоперационной ICG-флуоресценции и иммуногистохимической диагностикой макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с мышечно-инвазивном раком мочевого пузыря

Для комплексной оценки применения РАРЦ с ICG-визуализацией и иммуногистохимической диагностикой опухолевых макрофагов были отобраны 30 пациентов.

Интраоперационную визуализацию лимфатических узлов выполняли 30 пациентам из группы РАРЦ, из которых 24 мужчины (80 %) и 6 женщин (20 %). Для этого из общей когорты (n=202) пациентов были случайным образом выбраны 15 пациентов с cN0/NX и 15 пациентов с N+. Для приготовления раствора с концентрацией ICG 5 мг/мл использовали препарат Индоцианин зеленый 25 мг (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», г.о.Красногорск, Россия). Раствор в объеме 10 мл вводили перед РАРЦ во время цистоскопии в перитуморозное пространство с обязательным захватом подслизистого слоя и поверхностной части детрузора по средством инъекционной иглы для цистоскопии. После инъекции ICG пациенту выполняли лапароцентез, установку троакаров, докинг хирургической установки. На этапе ТЛАЭ первоначально производили визуальную оценку в белом свете лимфатических узлов малого таза. После перевода оптического оборудования в режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра производили визуальную оценку флуоресценции лимфатических узлов, степени интенсивности свечения по сравнению с соседними тканями и интактными лимфатическими узлами, распространение красителя по ходу лимфатических сосудов.

При проведении ТЛАЭ все ICG-позитивные лимфатические узлы были помечены с целью идентификации в них опухолевого процесса. После выполнения РАРЦ макропрепарат пораженного органа, дистальные части

мочеточников, и все удаленные лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование.

После выполнения РАРЦ макропрепарат пораженного органа, дистальные части мочеточников и все удаленные лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование. При гистологическом исследовании материал фиксировали в 10 %-м растворе формалина, затем заливали в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм и производили окрашивание гематоксилином и эозином. После выполняли обзорное патогистологическое исследование с постановкой патоморфологического диагноза. Материал (мочевой пузырь с опухолью) пациентов, которым интраоперационно оценивали флуоресценцию ICG, в дальнейшем использовали для иммуногистохимического анализа в целях определения уровней МАО. Отдельно заготавливали срезы толщиной 4–5 мкм из пораженного опухолью мочевого пузыря. Для исследования применяли стрептавидин-биотиновый метод, а для постановки реакции использовали коммерческие моноклональные антитела CD68 и CD163, являющиеся мембранными рецепторами МАО. После оцифровки изображений с помощью анализатора Leica производили оценку экспрессированных клеток (в %) и интенсивность экспрессии. Поскольку выбранные антитела не имеют ядерной локализации, для определения интенсивности экспрессии использовали полуколичественный способ с балльной оценкой от 0 до 3: 0 — отсутствие реакции; 1 — слабая реакция, точечное окрашивание мембраны; 2 — умеренная реакция, частичное окрашивание мембраны; 3 — сильная реакция, полностью окрашенные мембраны.

2.9 Методы статистического анализа

Полученные в ходе исследования результаты подлежали статистической обработке. Для анализа полученных данных применялись стандартизированные методы параметрической и непараметрической статистики. Для оптимизации аналитического процесса использовались лицензионные версии пакетов Microsoft

Office. Характеристики исследуемых групп были проанализированы с использованием методов описательной статистики, включая расчет средних значений (M) со стандартным отклонением (SD), а также определение медианы (Me) с интерквартильным размахом для оценки распределения показателей. Обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические количественные признаки были описаны в виде средних значений (англ. Mean, M) с учетом ошибки репрезентативности (m). Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью t-критерия Стьюдента (англ. Student's t-Test), непараметрические количественные признаки оценивали с помощью U-критерия Манна — Уитни (англ. Mann — Whitney U-Test). При проведении статистического анализа использовались следующие уровни значимости $p < 0,05$; при одновременном сравнении трех групп вносилась поправка, и критерием достоверности различий принимался $p < 0,017$. Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -критерий Пирсона (англ. Pearson's χ^2 -Test) и критерий Фишера (англ. Fisher's Test). Для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий. При обработке статистических данных уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. Для оценки статистических различий использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), если данные не подчинялись нормальному распределению применялся непараметрический дисперсионный анализ.

Для оценки безрецидивной выживаемости пациентов с раком предстательной железы после хирургического лечения был использован метод Каплана-Майера. При анализе группы РАРЦ цензурированию подлежали пациенты, не имевшие признаков рецидива в течение 36 месяцев наблюдения, тогда как случаи выявления локального рецидива до окончания этого периода учитывались как нецензурированные события. Общая выживаемость определялась как время от момента постановки диагноза до смерти вне зависимости от ее причин. Опухоль-специфическая выживаемость трактовалась как время от момента постановки диагноза до смерти от прогрессирования/рецидивирования первичной опухоли. Безрецидивная

выживаемость определялась как время от момента постановки диагноза до возникновения рецидива первичной опухоли после проведенного радикального хирургического лечения. В сравниваемых подгруппах проводились точечные оценки средней длительности периода выживания и определение медиан дожития. Для средних оценок периода дожития определяли стандартные ошибки и границы 95%-ного доверительного интервала. При патоморфологическом анализе произведено распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений. Статистический анализ был проведен с использованием программы «STATISTICA» (версия 10; StatSoft Inc., USA). $P < 0,05$ был принят достаточным для множественного сравнения.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лечение пациентов с РМП, проявляющим признаки инвазии в мышечный слой, остается серьезной проблемой практической онкологии и урологии. Проведение РЦ, считающейся «золотым стандартом» лечения для операбельного мышечно-инвазивного РМП, неизбежно влечет за собой нарушения нормальной континенции и уродинамики у всех пациентов, а также утрату половой функции у мужчин. Указанные последствия определяют важность проведения комплексной реабилитации, направленной на улучшение показателей качества жизни в послеоперационном периоде. Следует отметить, что даже после радикального хирургического лечения сохраняется риск летальных исходов в отдаленном периоде, обусловленных как прогрессированием онкологического процесса, так и послеоперационными осложнениями, в частности развитием постцистэктомического синдрома. Робот-ассистированная методика может позволить снизить риски от агрессивного хирургического вмешательства, позволив пациентам пройти быструю реабилитацию и продолжить лечение или вернуться в социум.

Введение робот-ассистированной хирургии в практику лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря стало значительным шагом вперед. Эта методика обеспечивает более высокую точность и минимизирует травматизацию окружающих тканей, что, в свою очередь, может благоприятно сказаться на восстановлении функций мочевыводящей системы. Уменьшение оперативного стресса может значительно снизить риск послеоперационных осложнений, таких как инфекции и длительное восстановление, что критично для качества жизни пациентов.

Кроме того, робот-ассистированная хирургия позволяет хирургам выполнять сложные манипуляции в условиях ограниченных пространств малого таза, что снижает вероятность повреждения нервов, ответственных за эрекцию и мочеиспускание. Это открывает новые горизонты для пациентов, стремящихся

сохранить сексуальную функцию и контроль над мочеиспусканием после радикального вмешательства. Также важно отметить, что модернизированные методики реабилитации, направленные на восстановление качества жизни, становятся неотъемлемой частью лечения пациентов.

Однако даже с использованием новейших технологий борьба с РМП остается сложной задачей. Требуется многоуровневый подход, включающий качественную периоперационную диагностику, а также применение дополнительных высокотехнологичных методов визуализации. Таким образом, комплексная стратегия лечения, основанная на применении современных хирургических систем и достижений в области канцерогенеза, представляет собой залог успешного исхода лечения и повышения качества жизни пациентов с РМП.

3.1 Техника выполнения радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи

Стандартный объем операции включал в себя удаление единым блоком с мочевым пузырем и паравезикальной клетчаткой у мужчин предстательной железы и семенных пузырьков, а у женщин - матки с придатками и уретры, а также предполагал обязательное выполнение двусторонней ТЛАЭ. Оперативные приемы при ЛРЦ и РАРЦ соответствовали таковым при ОРЦ. Этап ТЛАЭ выполнялся при всех способах РЦ с аналогичными границами и приемами диссекции. Техника выполнения РАРЦ была модифицирована и запатентована (Патент № 2718279 "способ робот-ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря").

При выполнении РАРЦ использовали 6 троакаров. Первый троакар инструментального манипулятора камеры (12мм для системы Da Vinci Si и 8мм для Da Vinci Xi) устанавливался на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком по белой линии живота. Второй (правый) и третий (левый) 8 мм роботические троакары устанавливали на 2 см выше пупка по латеральной границе прямых мышц живота симметрично. Второй троакар устанавливается в

предварительно размеченную предполагаемую область выведения илеостомы, также возможно выведение уретерокутанеостом через второй (правый) и третий (левый) троакары. Четвертый (8мм роботческий) троакар устанавливали приблизительно на 3 см выше правой ости подвздошной кости по средней ключичной линии. Пятый (12 мм ассистентский) троакар устанавливали приблизительно на 3 см выше ости левой подвздошной кости. Шестой (5 мм ассистентский) троакар располагался между левым роботическим троакаром и троакаром камеры (Рисунки 4, 5). Установка троакаров осуществляется согласно критериям работы хирургической системы DaVinci – минимальное расстояние между троакарами составляет 8см (для предотвращения коллизий инструментов), оптимальное расположение троакаров в линию на системе daVinci Xi с расстоянием от троакара до рабочей оптико-анатомической зоны 25см. Оптимальный угол между троакарами и целевой зоной: $\geq 60^\circ$ (для лучшей маневренности). После установки всех троакаров осуществляли подсоединение роботических манипуляторов к соответствующим портам, т.е. докинг.

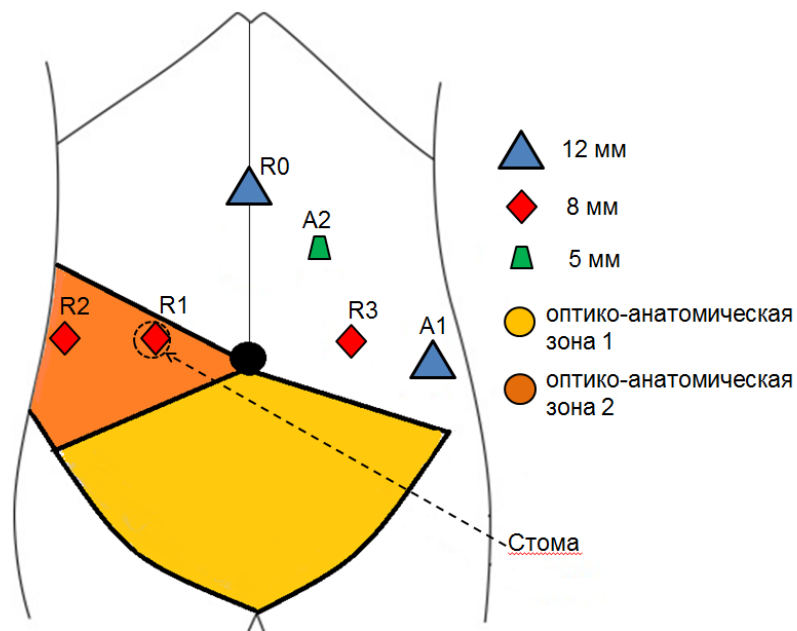


Рисунок 4 - Схема расстановки троакаров для РАРЦ по авторской методике с учетом оптико-анатомических зон работы.

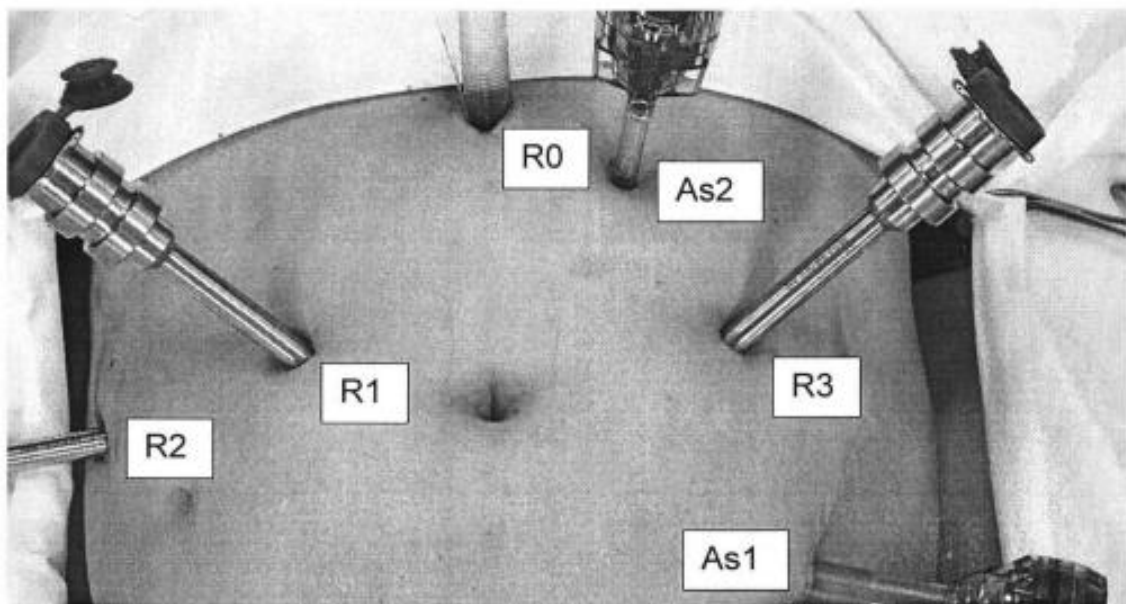


Рисунок 5 - Внешний вид передней брюшной стенки после расстановки портов.

Для выполнения РАРЦ нами была использована оптика с углом 0° . Выполняется 6-8 см разрез брюшины от уровня бифуркации общей подвздошной артерии до пузырно-прямокишечного углубления и мочевого пузырь вывешивается вертикально при помощи 3-го роботического инструментального манипулятора (ProGrasp)- второй правой руки. Диссекция продолжается в слое позади семенных пузырьков начиная со вскрытия тазовой брюшины. Выделяются семенные пузырьки, задний листок фасции Denonvilliers выделяется и рассекается горизонтально до обнажения параректальной жировой клетчатки с выделение задней поверхности предстательной железы до апикальной части и уретры. Формируется туннель между прямой кишкой и предстательной железой (ПЖ) с лежащими латерально сосудисто-нервными пучками (СНП). Медиальные пупочные связки идентифицируются вблизи паховых колец. Брюшина рассекается латеральнее связок по направлению к медиальной поверхности наружной подвздошной артерии. Семявыносящий проток пересекается и открывается пространство медиальнее наружных подвздошных сосудов. Тупым и острым методами выделяется пространство между латеральной стенкой мочевого пузыря и стенкой таза вплоть до достижения и последующего вскрытия

эндопельвикальной фасции с обеих сторон. На данном этапе происходит идентификация мочеточников с обеих сторон с последующим клипированием и пересечением до уровня перекреста с подвздошными сосудами. Дистальные части мочеточников отсекаются и отправляются на патогистологическое исследование. Тазовая лимфодиссекция может быть выполнена до, после или «en bloc» цистэктомии, в зависимости от предпочтения хирурга. Последующая диссекция осуществляется до появления внутренней поверхности лобкового симфиза. Латеральные сосудистые ножки могут быть пересечены с использованием устройства LigaSure и/или при помощи поступательного клипирования клипсами Hem-o-Lok. Применение техники наложения клипс предпочтительнее в случае необходимости раздельной сосудистой диссекции. Пересекаются пузырные и пузырно-простатические артерии. Диссекция ножек продолжается вплоть до дорсолатеральной поверхности ПЖ с последующим выполнением необходимых технических манипуляций по сохранению СНП. Если операция не нервосберегающая, диссекция продолжается с использованием аппарата LigaSure. При этом СНП полностью пересекаются по направлению к апексу ПЖ. В этом моменте операции пупочные связки и урахус разделены у верхушки мочевого пузыря, Ретциево пространство открыто и мочевой пузырь отделен от передней брюшной стенки, дорсальный комплекс и апекс ПЖ выделены. Пересечение дорсального венозного комплекса может быть осуществлено различными способами. Уретра пересекается с предварительным клипированием.

Выбор метода деривации мочи определялся в каждом клиническом случае и учитывал рекомендации российских и европейских онкоурологических сообществ. Для большинства пациентов стандартной процедурой отведения мочи являлось выполнение гетеротопического инконтинентного отведения через илеоконduit по Bricker. Формирование механизма отведения мочи - самый сложный этап операции в качестве стандартной техники Bricker. Изолируют 20 см кишечника, отступя как минимум 25 см от илеоцекального клапана, при помощи кишечного сшивающего аппарата. Ассистент проводит степлер через 15 мм троакар. Непрерывность кишечника восстанавливается при помощи сшивающего

аппарата по стандартной методике. Левый мочеточник проводят в туннеле брыжейки сигмовидной кишки направо. Далее выполняют спатуляцию мочеточников протяженностью около 2 см. Оба мочеточника интубируются при помощи катетеров, проведенных через подвздошный сегмент, которые крепятся к слизистой при помощи 4-0 полифиламентного быстрорассасывающегося материала. Возможна катетеризация мочеточников наружными J-образными стентами с последующей наружной фиксацией в области стомы. Анастомоз между мочеточниками и кондуитом накладывается при помощи 4-0 монофиламентного материала. В конце операции формируется стомальное отверстие в заранее выбранном месте и производят фиксацию илеокондуита с формированием влажной уростомы (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Внешний вид влажной уростомы (илеокондуита) со стентами, заведенными в мочеточники после РАРЦ.

Части пациентов молодого возраста выполнялась ортотопическая реконструкция мочевого пузыря по методике Studer. Если позволяют условия радикальности операции, сохраняют сосудисто-нервные пучки, связочный

аппарат уретры, наружный поперечно-полосатый сфинктер. Выполняют мобилизацию 55–60 см дистального отдела подвздошной кишки, отступя 20–25 см от илеоцекального угла. При достаточной длине брыжейки, как правило, достаточно пересечь артерию ближайшей к стенке кишки сосуда аркады, но при этом стараются сохранять прямые сосуды, при этом рассекают брыжейку на длину 10 см, что является достаточным для дальнейших действий. Пересекают стенку кишки с использованием линейного сшивающего аппарат под прямым углом. Пройодимость желудочно-кишечного тракта восстанавливают с помощью наложения анастомоза бок-в-бок при помощи линейного сшивающего аппарата. Следующим этапом рассекают кишечный трансплантат строго по противобрыжеечному краю.

Формируется сферической формы резервуар. К приводящему колену артифициального мочевого пузыря анастомозируются мочеточники с формированием анастомоза по Wallace-1. Выбор оптимального метода уретеронеоцистоанастомоза зависел от состояния тканей мочеточника, диаметра просвета мочеточника, состояния тканей кишечной стенки. Затем производится анастомозирование уретры с дистальной частью неоцистиса. Обязательным этапом выступала катетеризации обоих мочеточников катетерами или J-образными стентами. По уретре в артифициальный мочевой пузырь заводили катетер Foley. Схема выполнения представлена на рисунке 7.

Стандартизация роботической радикальной цистэктомии



Рисунок 7 – Схема запатентованной техники выполнения РАРЦ.

В начале исследования выбор способа выполнения оперативного вмешательства осуществлялся на основании наличия необходимого технического оборудования, соматического статуса пациента и предпочтений хирурга (оператора). По мере накопления опыта и прохождения кривой обучения с достижением плато (стабильного уровня выполнения вмешательств) робот-ассистированный подход стал выступать методом выбора.

Оптимальными сроками проведения РЦ выступал период в 90 дней от момента постановки диагноза МИРМП или НМИРМП высочайшего риска. Предоперационная догоспитальная подготовка пациента заключалась в улучшении соматического статуса, коррекции имеющихся функциональных недостаточностей органов и систем, а также хронических заболеваний, которые могли бы повлиять на течение операции, проведение общей анестезии и восстановление в послеоперационном периоде. Для повышения регенераторных резервов организма ослабленным пациентам пониженного питания рекомендовалось добавление в дневной рацион энергетических белковых смесей

(сипингов). Данный подход должен был позволить скорректировать имеющиеся катаболические изменения в метаболизме пациентов, готовящихся к РЦ.

Всем пациентам была проведена РЦ с деривацией мочи и ТЛАЭ. РАРЦ выполнялась с использованием систем DaVinci Si и Xi. ЛРЦ выполнялась с использованием лапароскопических стоек KarlStorz. При выполнении робот-ассистированной и лапароскопической РЦ отведение мочи выполнялось интракорпоральным способом. Объём операции у мужчин заключался в удалении единым блоком мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки и участка прилегающей висцеральной брюшины, предстательной железы и семенных пузырьков. В случае наличия поражения проксимального отдела уретры производили уретрэктомию. У женщин оперативное пособие заключалось в выполнении супралевавторной передней экзентерации малого таза с удалением передней стенки влагалища. При выполнении этапа двусторонней ТЛАЭ границей диссекции лимфатических узлов выступала область бифуркации аорты, а при выраженном поражении лимфатических узлов лимфодиссекцию производили до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии. Этап ТЛАЭ отражен на рисунке 8.

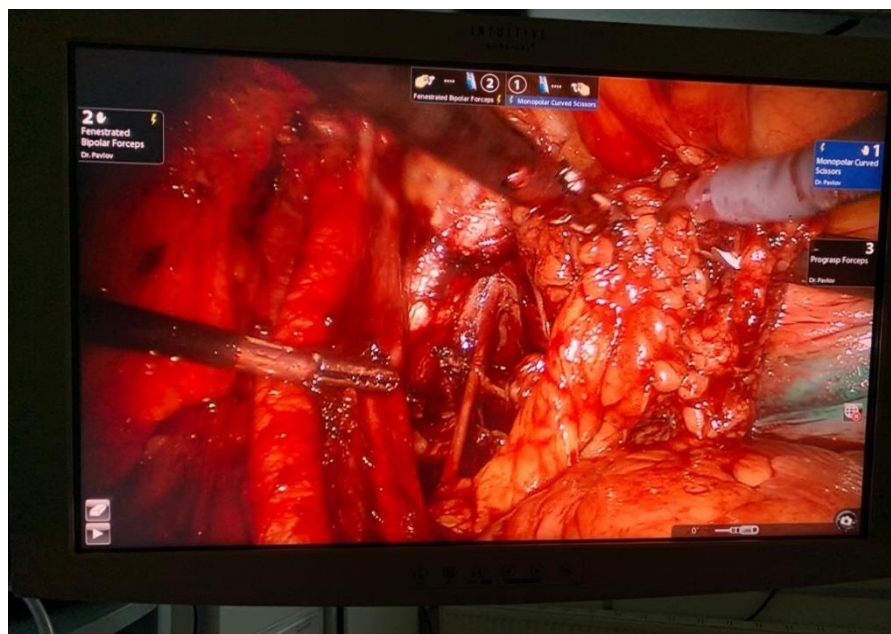


Рисунок 8 - Этап двусторонней робот-ассистированной ТЛАЭ.

При этом удалению стандартно подвергались наружные и глубокие запирающие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с двух сторон, а также пресакральные лимфатические узлы. Минимальный объем лимфодиссекции при всех РЦ заключался в выполнении расширенной ТЛАЭ. Удаляемые группы лимфатических узлов изображены на рисунке 9.



Рисунок 9 - Лимфатические узлы после ТЛАЭ.

3.2 Структура и анализ непосредственных и отдаленных результатов радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения

Открытая радикальная цистэктомия

Клинико-патоморфологические характеристики пациентов группы открытой радикальной цистэктомии представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристики пациентов в группе пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших открытую радикальную цистэктомию.

Характеристики	ОРЦ (n=66)
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение)	60,1 ($\pm 8,6$)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение)	29.5 (± 3.9)
Число мужчин, n %	55 (83,3%)
ASA1, n (%)	4 (6,1%)
ASA2, n (%)	32 (48,5%)
ASA3, n (%)	30 (45,4%)
Ta/T1 /Tis, n (%)	7 (10,6%)
T2, n (%)	24 (36,4%)
T3, n (%)	27 (40,9%)
T4, n (%)	8 (12,1%)
Неoadьювантная химиотерапия, n (%)	40 (61,5%)
Илеоконduit, n (%)	61 (92,4%)
Уретерокутанеостома, n (%)	2(3,0%)
Неоцистис, n (%)	3(4,6%)
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	160 (± 45)
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение)	536 (± 467)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение)	3,7 ($\pm 1,5$)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение)	4,5 ($\pm 3,4$)

Продолжение таблицы 10

Характеристики	ОРЦ (n=66)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение)	13,2 ($\pm 5,5$)

В группе пациентов, перенесших открытую радикальную цистэктомию (ОРЦ, n=66), средний возраст составил 60,1 года ($\pm 8,6$), а средний индекс массы тела — 29,5 кг/м² ($\pm 3,9$). Большинство пациентов были мужчинами (83,3%, n=55). Распределение по шкале ASA показало, что 6,1% (n=4) пациентов относились к категории ASA1, 48,5% (n=32) — к ASA2 и 45,4% (n=30) — к ASA3.

Стадии опухоли распределились следующим образом: Ta/T1/Tis — 10,6% (n=7), T2 — 36,4% (n=24), T3 — 40,9% (n=27) и T4 — 12,1% (n=8). Неоадьювантную химиотерапию получили 61,5% (n=40) пациентов. Вид мочевого деривации: илеоконduit выполнен у 92,4% (n=61), уретерокутанеостома — у 3% (n=2), а неоцистис — у 4,6% (n=3).

Среднее время операции составило 160 минут (± 45), а интраоперационная кровопотеря — 536 мл (± 467). Послеоперационное восстановление включало отхождение кишечных газов в среднем через 3,7 дня ($\pm 1,5$) и переход на твердую пищу через 4,5 дня ($\pm 3,4$). Средняя продолжительность госпитализации — 13,2 дня ($\pm 5,5$).

Лапароскопическая радикальная цистэктомия

Клинико-патоморфологические характеристики пациентов группы лапароскопической радикальной цистэктомии представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристики пациентов в группе пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших лапароскопическую радикальную цистэктомию.

Характеристики	ЛРЦ (n=68)
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение)	61,2 ($\pm 8,2$)

Продолжение таблицы 11

Характеристики	ЛРЦ (n=68)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение)	26.0 (±3.8)
Число мужчин, n %	68 (100%)
ASA1, n (%)	-
ASA2, n (%)	44 (64,2%)
ASA3, n (%)	24 (35,8%)
Ta/T1 /Tis, n (%)	18 (26,5%)
T2, n (%)	23 (33,8%)
T3, n (%)	20 (29,4%)
T4, n (%)	7 (10,3%)
Неoadъювантная химиотерапия, n (%)	46 (67,4%)
Илеоконduit, n (%)	66(97,1%)
Уретерокутанеостома, n (%)	2(2,9%)
Неоцистис, n (%)	0
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	260 (±64)
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение)	304 (±229)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение)	3,9 (±2,0)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение)	4,0 (±2,8)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение)	15,5 (±5,3)

Клинико-патоморфологические характеристики пациентов группы лапароскопической радикальной цистэктомии (ЛРЦ, n=68) представлены следующим образом. Средний возраст пациентов составил 61,2 года ($\pm 8,2$), а средний индекс массы тела — 26,0 кг/м² ($\pm 3,8$). Все пациенты были мужчинами (100%). По шкале ASA распределение было следующим: 64,2% пациентов соответствовали категории ASA2, а 35,8% — ASA3; пациентов с ASA1 не было.

Стадии опухоли распределились следующим образом: T_a/T₁/T_{is} — 26,5%, T₂ — 33,8%, T₃ — 29,4%, T₄ — 10,3%. Неоадьювантная химиотерапия была проведена у 67,4% пациентов. В 97,1% случаев выполнена илеоконduitная деривация мочи, в 2,9% — уретерокутанеостомия; неоцистис не формировался ни у одного пациента.

Среднее время операции составило 260 минут (± 64), а средняя интраоперационная кровопотеря — 304 мл (± 229). Послеоперационное восстановление характеризовалось следующими показателями: время отхождения кишечных газов — 3,9 дня ($\pm 2,0$), переход к твердой пище — 4,0 дня ($\pm 2,8$). Средняя продолжительность госпитализации составила 15,5 дней ($\pm 5,3$).

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия

Клинико-патоморфологические характеристики пациентов группы робот-ассистированной радикальной цистэктомии представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристики пациентов в группе пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших робот-ассистированную радикальную цистэктомию.

Характеристики	РАРЦ (n=70)
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение)	68,6 ($\pm 7,9$)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение)	24.5 (± 4.1)
Число мужчин, n %	65 (92,8%)

Продолжение таблицы 12

Характеристики	РАРЦ (n=70)
ASA1, n (%)	6 (8,6%)
ASA2, n (%)	41 (58,6%)
ASA3, n (%)	23 (32,8%)
Ta/T1 /Tis, n (%)	8 (11,4%)
T2, n (%)	28 (40,0%)
T3, n (%)	26 (37,1%)
T4, n (%)	8 (11,4%)
Неoadьювантная химиотерапия, n (%)	51 (72,9%)
Илеоконduit, n (%)	65 (92,9%)
Уретерокутанеостома, n (%)	0
Неоцистис, n (%)	5(7,1%)
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	220 (± 51)
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение)	280 (± 214)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение)	3,6 ($\pm 1,7$)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение)	4,0 ($\pm 2,6$)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение)	10,9 ($\pm 5,9$)

Клинико-патоморфологические характеристики пациентов группы робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ) включают 70 пациентов со средним возрастом 68,6 лет ($\pm 7,9$). Средний индекс массы тела составил 24,5 кг/м² ($\pm 4,1$). Среди пациентов преобладали мужчины – 65 человек (92,8%).

Распределение по шкале ASA было следующим: ASA1 – 6 пациентов (8,6%), ASA2 – 41 пациент (58,6%), ASA3 – 23 пациента (32,8%). Стадии опухоли распределились следующим образом: Ta/T1/Tis – 8 пациентов (11,4%), T2 – 28 пациентов (40,0%), T3 – 26 пациентов (37,1%), T4 – 8 пациентов (11,4%). Неoadъювантную химиотерапию получили 51 пациент (72,9%). В 92,9% случаев (65 пациентов) был сформирован илеоконduit, уретерокутанеостомия не выполнялась, а неоцистис создан у 5 пациентов (7,1%). Среднее время операции составило 220 минут (± 51), интраоперационная кровопотеря – 280 мл (± 214). Среднее время отхождения кишечных газов – 3,6 дня ($\pm 1,7$), переход к твердой пище – 4,0 дня ($\pm 2,6$). Средняя продолжительность госпитализации – 10,9 дней ($\pm 5,9$).

3.3 Структура и анализ возникающих послеоперационных осложнений после радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения

Первичными конечными точками анализа хирургических осложнений выступали показатели интраоперационных и послеоперационных осложнений между группами РАРЦ, ЛРЦ и ОРЦ. Данные характеристики представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Хирургические результаты после разных методов РЦ

	ОРЦ	РАРЦ	ЛРЦ
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	160 (± 45)	220 (± 51)	260 (± 64)

Продолжение таблицы 13

	ОРЦ	РАРЦ	ЛРЦ
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение)	536 (± 467)	280 (± 214)	304 (± 229)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение)	3,7 ($\pm 1,5$)	3,6 ($\pm 1,7$)	3,9 ($\pm 2,0$)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение)	4,5 ($\pm 3,4$)	4,0 ($\pm 2,6$)	4,0 ($\pm 2,8$)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение)	13,2 ($\pm 5,5$)	10,9 ($\pm 5,9$)	15,5 ($\pm 5,3$)

Среднее время операции РАРЦ было больше, чем у ОРЦ (220 минут против 160 минут, соответственно), но в то же время меньше, чем у ЛРЦ (220 минут и 260 минут, соответственно), $p > 0,05$ (Рисунок 10).

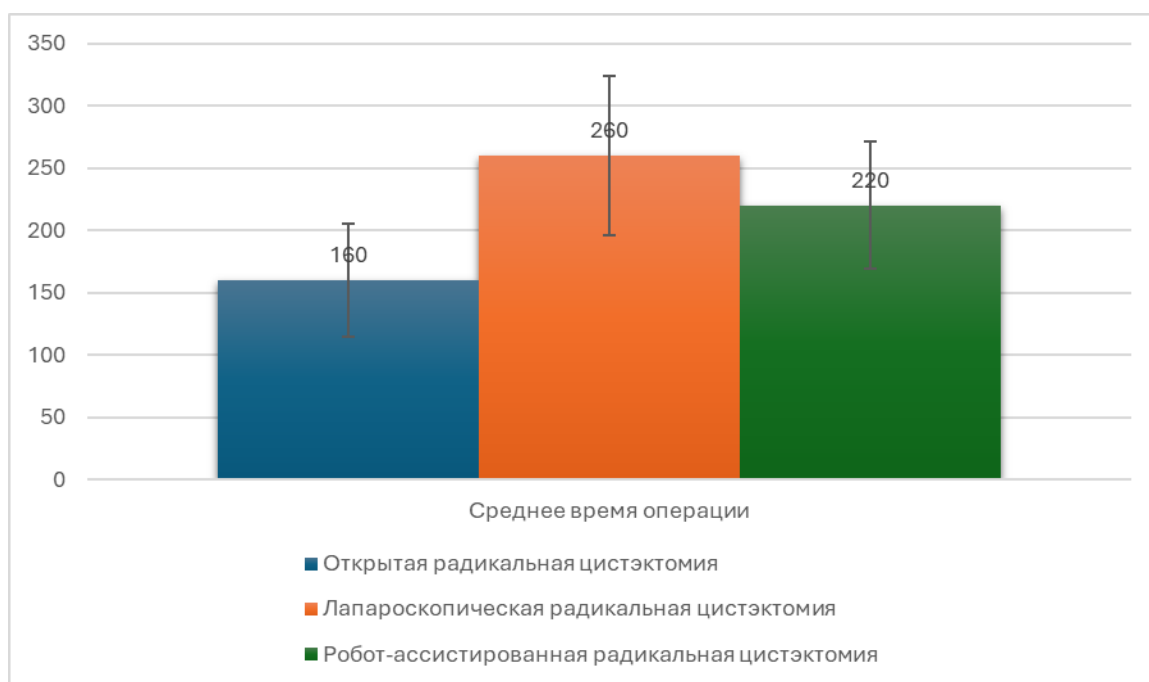


Рисунок 10 – Среднее время операции при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

По средним показателям интраоперационной кровопотери РАРЦ также демонстрирует лучшие показатели, по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (280 мл против 536 мл и 304 мл, соответственно), $p > 0,05$ (Рисунок 11).

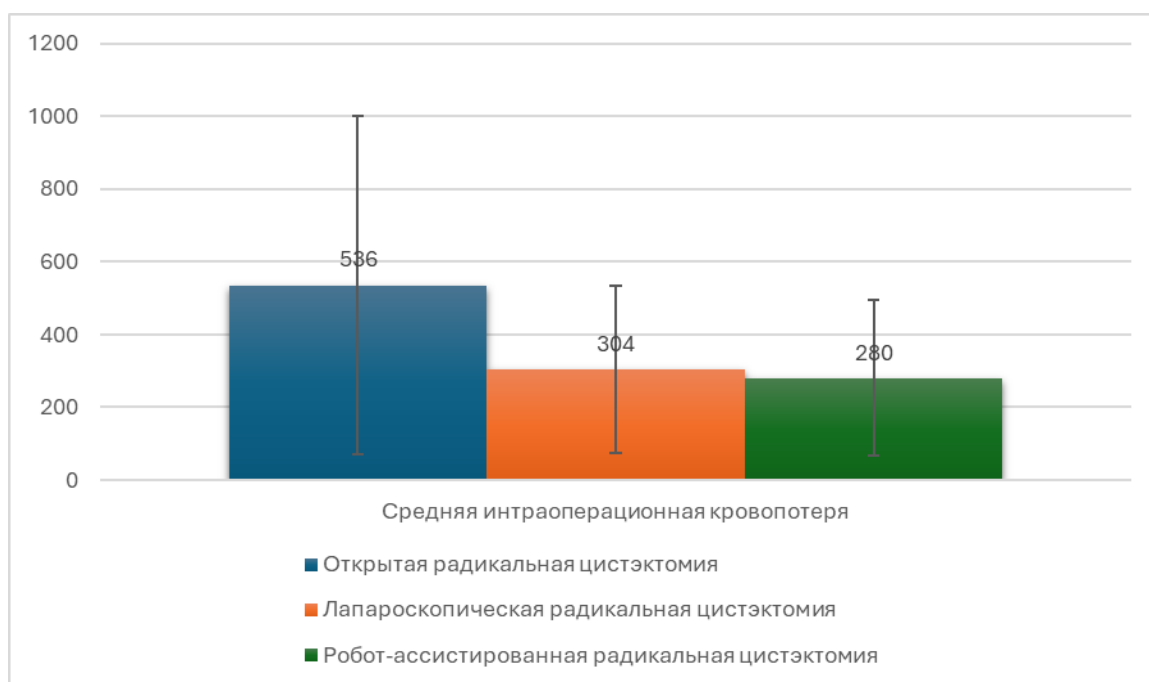


Рисунок 11 – Средняя кровопотеря операции при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

Робот-ассистированное вмешательство сопоставимо с лапароскопическим и открытым по среднему времени отхождения кишечных газов (3,6 дней против 3,9 и 3,7 дней, соответственно). В то же время РАРЦ и ЛРЦ статистически значимо не отличались по показателям времени перехода к твердой пище, $p>0,05$ (Рисунок 12).

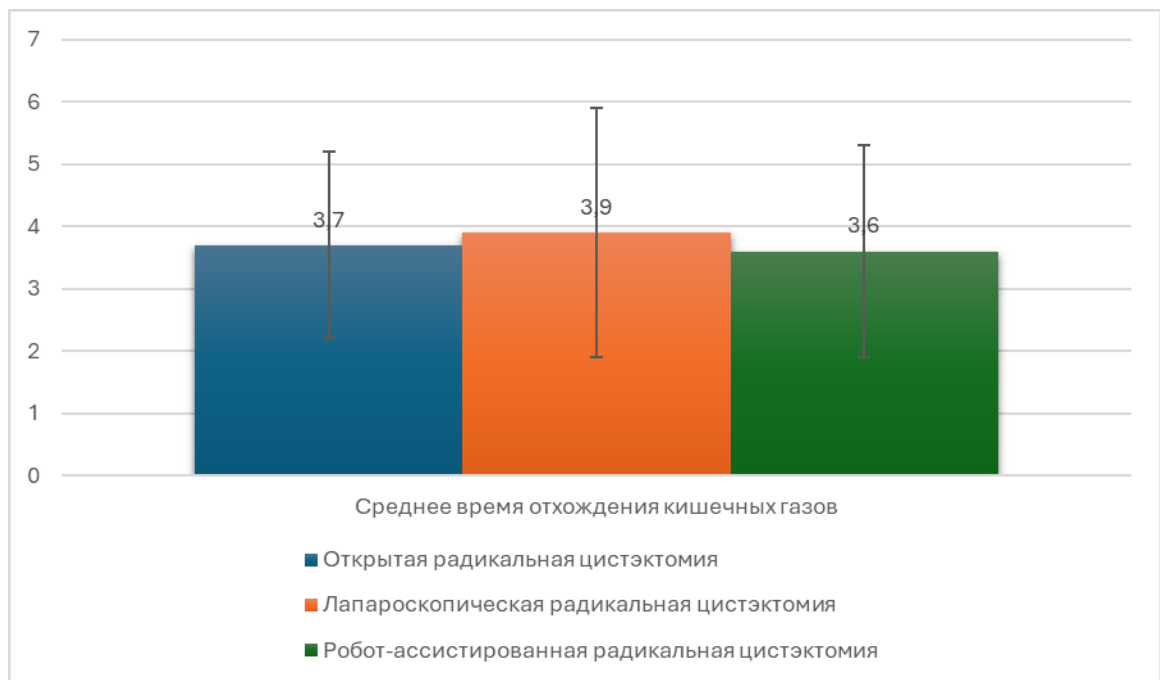


Рисунок 12 – Среднее время отхождения кишечных после радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

Робот-ассистированное вмешательство статистически значимо не отличается от лапароскопического и открытого по длительности госпитализации (10,9 дней против 15,5 и 13,2 дней, соответственно), $p>0,05$ (Рисунок 13).

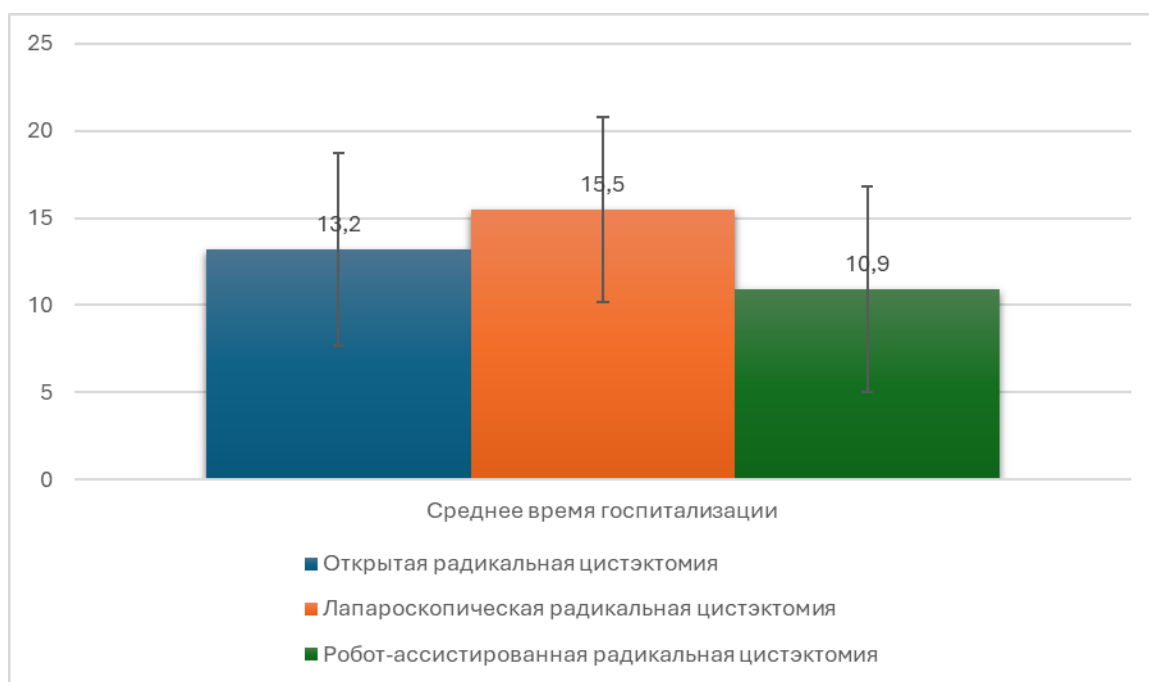


Рисунок 13 – Среднее время госпитализации при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

Послеоперационные осложнения в исследуемых группах разделены на 30-дневные и 90-дневные и проанализированны в соответствии с характером осложнений и представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Послеоперационные осложнения в исследуемых группах

Осложнение	ОРЦ 0-30 дней	ОРЦ 30-90 дней	РАРЦ 0-30 дней	РАРЦ 30-90 дней	ЛРЦ 0-30 дней	ЛРЦ 30-90 дней
Инфекционные осложнения						
Абсцесс брюшной полости, n	6 (25,0%)	3 (42,8%)	-	-	2 (18,2%)	-
Уросепсис, n	4 (16,7%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	3 (27,2%)	1 (33,3%)

Продолжение таблицы 14

Осложнение	ОРЦ 0-30 дней	ОРЦ 30-90 дней	РАРЦ 0-30 дней	РАРЦ 30-90 дней	ЛРЦ 0-30 дней	ЛРЦ 30-90 дней
Желудочно-кишечные осложнения						
Кишечная непроходимость, n	6 (25,0%)	2 (28,6%)	1 (16,7%)	-	4 (36,4%)	-
Повреждение прямой кишки. n	2 (8,3%)	-	-	-	-	-
Несостоятельность анастомоза, n	6 (25,0%)	-	2 (33,3%)	-	1 (9,1%)	-
Урогенитальные осложнения						
Стриктуры мочеточника/ гидронефроз, требующий дренирования, n	-	-	1 (16,7%)	1 (50,0%)	1 (9,1%)	2 (66,7%)

30-дневные осложнения в группах заметно варьируют. После РАРЦ у пациентов были диагностированы: уросепсис (2 случая); кишечная непроходимость (1 случай); несостоятельность анастомоза (2 случая); стриктура мочеточника/ гидронефроз, требующий дренирования (1 случай). После ЛРЦ были обнаружены следующие осложнения: абсцесс брюшной полости (2 случая); уросепсис (3 случая); кишечная непроходимость (4 случая); несостоятельность анастомоза (1 случай); стриктура мочеточника/ гидронефроз, требующий дренирования (1 случай). ОРЦ по аналогичным показателям уступает РАРЦ и ЛРЦ. После открытого вмешательства выявлены: абсцесс брюшной полости (6 случаев); уросепсис (4 случая); кишечная непроходимость (6 случаев); травма прямой кишки (2 случая); несостоятельность анастомоза (6 случаев) (Таблица 14). Интерпретируя полученные результаты РАРЦ демонстрирует сопоставимо

количество 30-дневных осложнений по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (Рисунок 14). Статистически значимых различий между тремя группами выявлено не было, $p>0,05$.

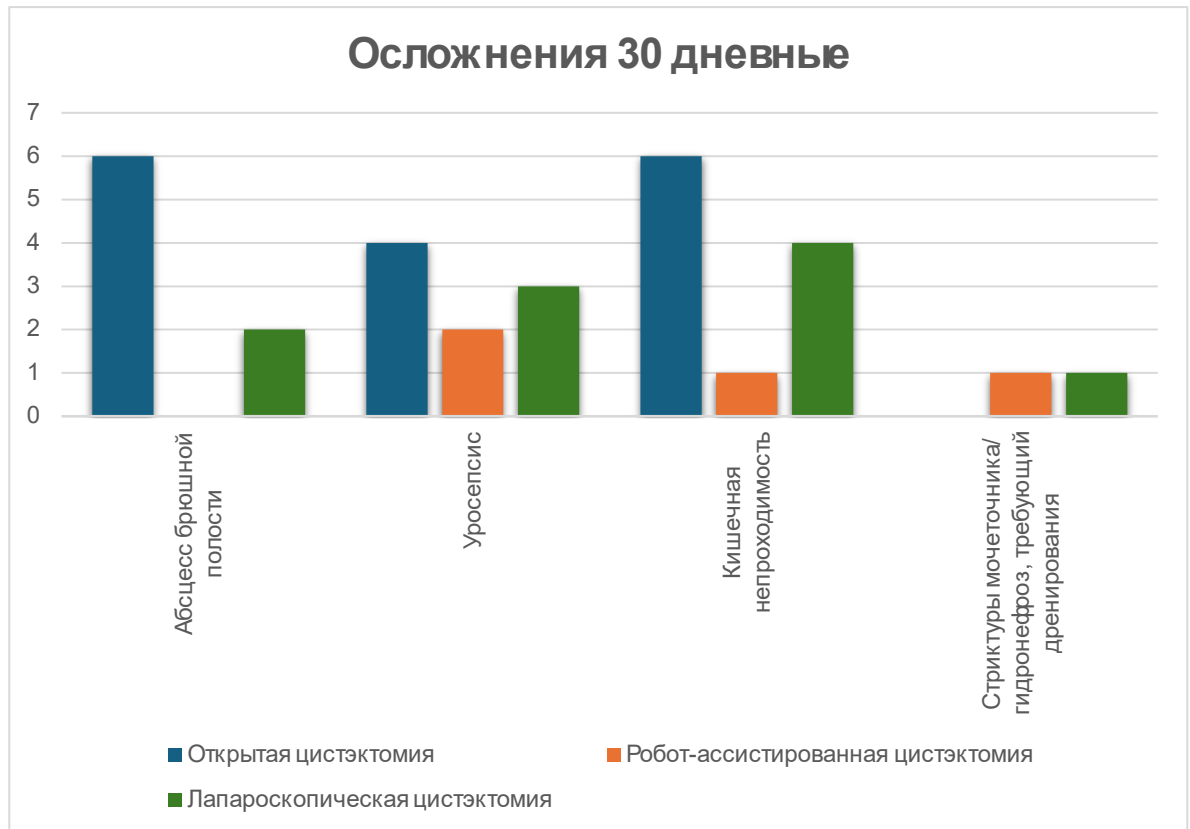


Рисунок 14 – 30 дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

У пациентов в группе РАРЦ по истечении 90 дней были обнаружены: уросепсис (1 случай); недержание мочи (2 случая); стриктура мочеточника/ гидронефроз, требующий дренирования (1 случай). Пациенты в группе ЛРЦ показали наименьшее количество 90-дневных осложнений, так были диагностированы 1 случай уросепсис и 2 случая стриктуры мочеточника/ гидронефроза, требующего дренирования. После ОРЦ 90-дневные осложнения оказались следующими: абсцесс брюшной полости (3 случая); уросепсис (2 случая); кишечная непроходимость (2 случая) (см. таблицу 14). По результатам 90-дневных показателей РАРЦ сопоставим с ЛРЦ и ОРЦ по частоте осложнений

(Рисунок 14). В результате анализа не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами, $p > 0,05$.

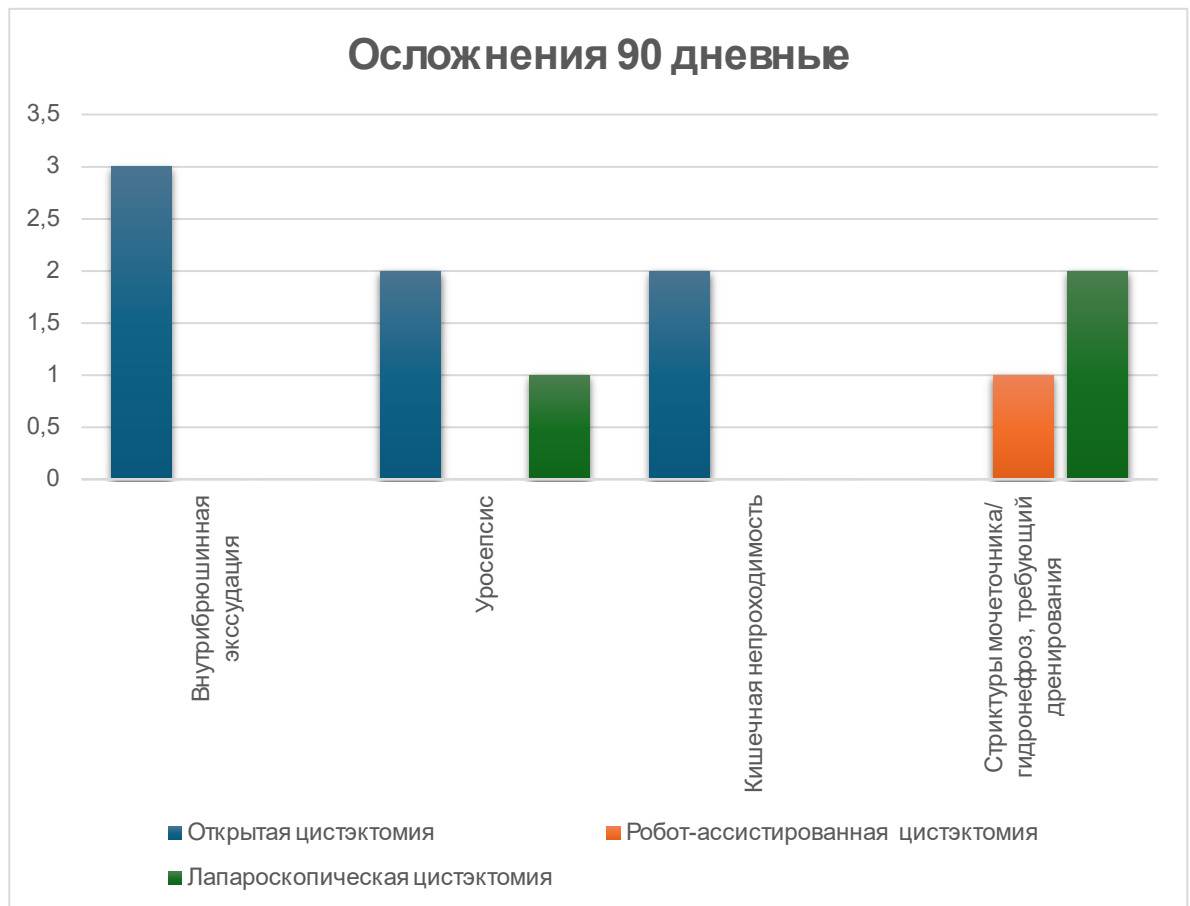


Рисунок 15 – 90 дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

По системе Clavien-Dindo РАРЦ демонстрирует меньшее количество осложнений ($n=8$, (17,4%)), по сравнению с ЛРЦ ($n=14$, (30,4%)) и ОРЦ ($n=24$, (52,2%)) ($p < 0,05$). В течение 30 дней после операции осложнения I–IV степени по Clavien-Dindo чаще встречались в группе ОРЦ по сравнению с робот-ассистированной и лапароскопической методиками ($p < 0,05$).

30-дневные летальные осложнения (V степень) отмечены в группе ОРЦ (3 случая) и ЛРЦ (2 случая). В течение 90 дней после операции частота осложнений снизилась во всех группах, но статистически значимые различия между методами сохранились ($p < 0,05$). Осложнения II–III степени оставались более частыми в

группе ОРЦ. При этом по показателям 90-дневных осложнений V степени группа ОРЦ статистически значимо отличалась от групп ЛРЦ и РАРЦ ($p < 0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Осложнения по системе Clavien-Dindo

Осложне ние	30 дней			90 дней		
	ОРЦ	РАРЦ	ЛРЦ	ОРЦ	РАРЦ	ЛРЦ
I	2 (11,8%)	1 (16,7%)	1 (9,0%)	-	-	-
II	5 (29,4%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	1 (14,3%)	-	-
III	3 (17,65%)	2 (33,3%)	2 (18,2%)	3 (42,8%)	-	1 (33,3%)
IV	4 (23,5%)	2 (33,3%)	4 (36,4%)	1 (14,3%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)
V	3 (17,65%)	-	2 (18,2%)	2 (28,6%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)

В группе РАРЦ наблюдалось значительно меньшее количество случаев осложнений IV и V по сравнению с группами ЛРЦ и ОРЦ (Рисунок 16).

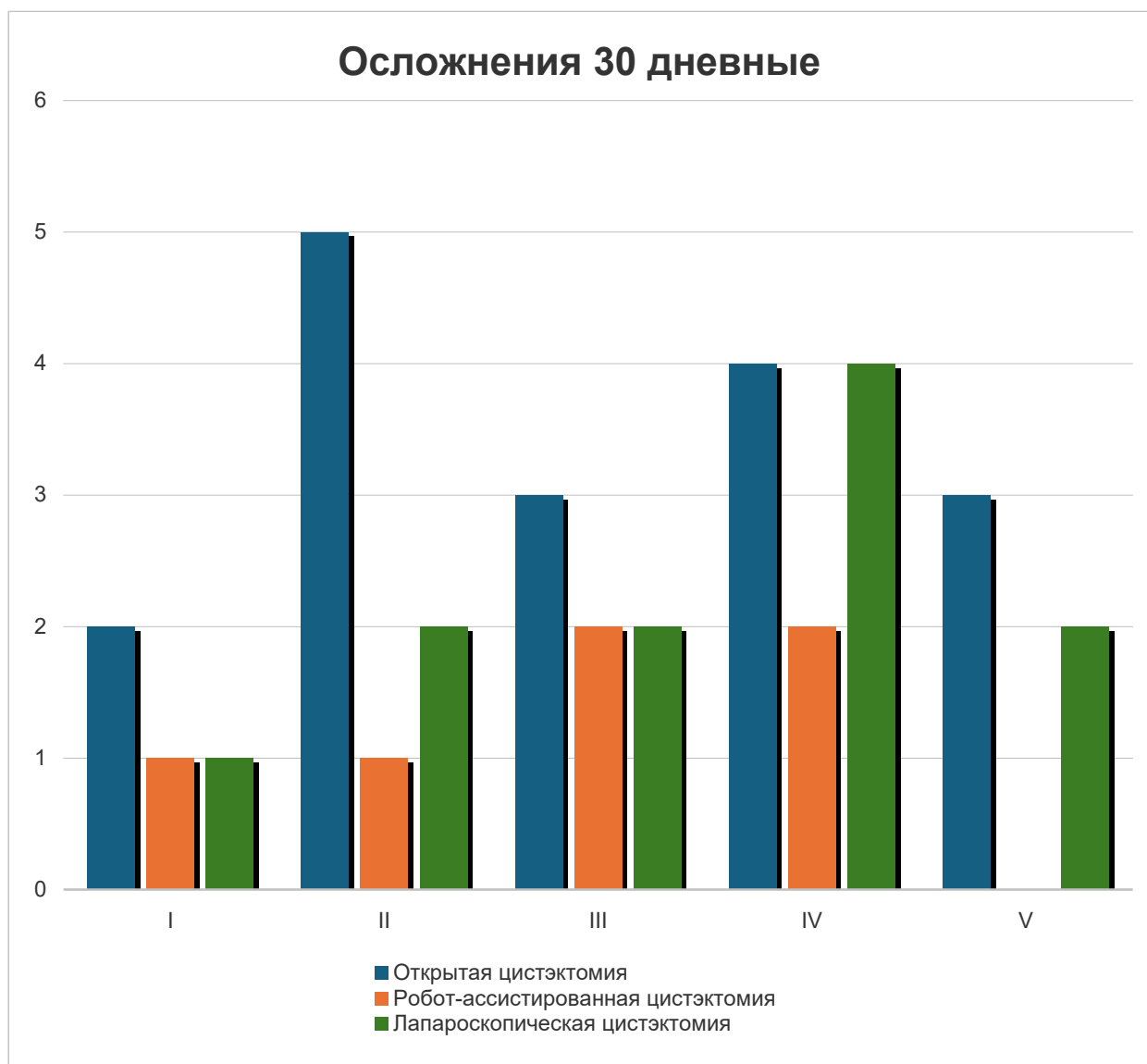


Рисунок 16 – 30 дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения по системе Clavien-Dindo.

Полученные данные демонстрируют высокий профиль безопасности РАРЦ. После РАРЦ статистически значимо возникает меньше осложнений по сравнению с ОРЦ ($p < 0,05$). При этом в сравнении РАРЦ с ЛРЦ наблюдаются сопоставимые результаты ($p > 0,05$).

Выявленные различия в показателях хирургических осложнений могут быть связаны с высокой точностью роботизированных систем, которые обеспечивают более аккуратное выполнение манипуляций и меньшее травмирование окружающих тканей. Также стоит отметить, что минимально инвазивные

технологии, включая РАРЦ и ЛРЦ, способствуют более быстрому восстановлению пациентов.

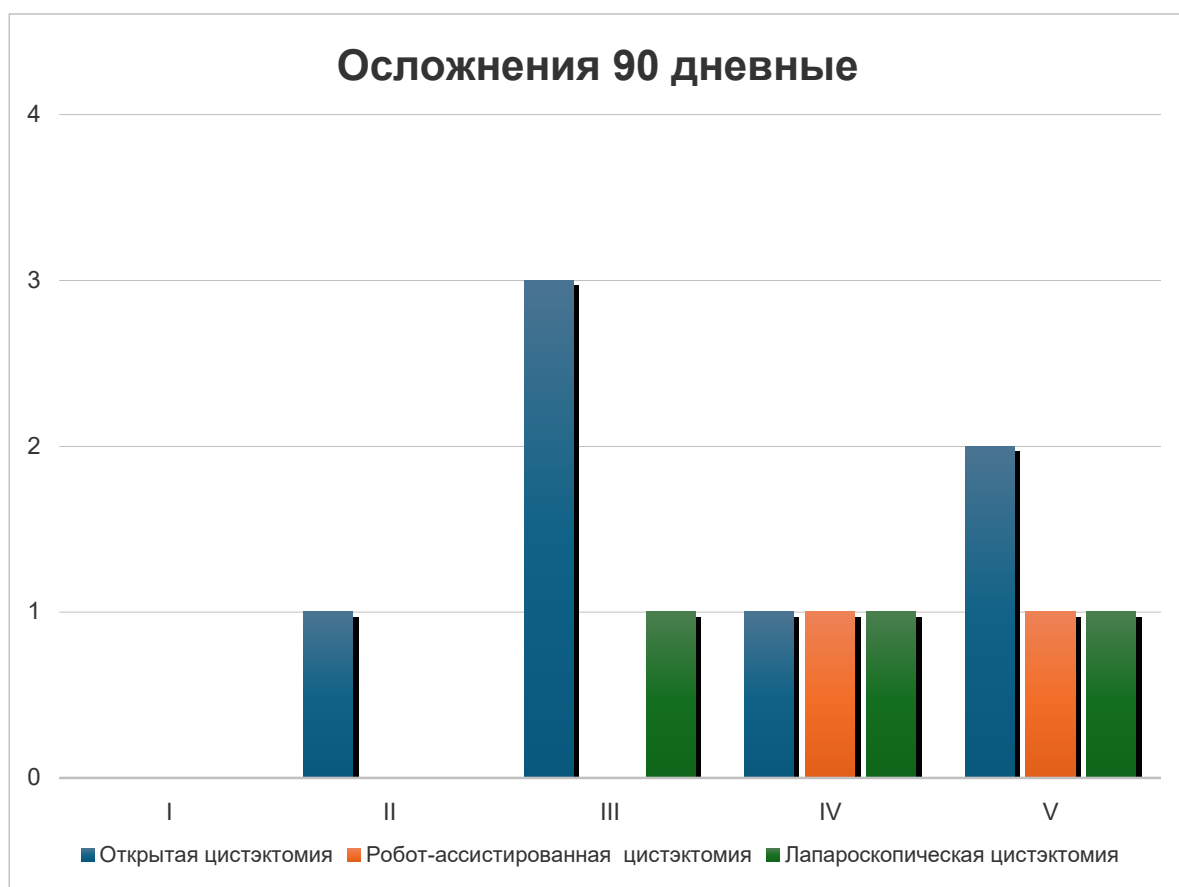


Рисунок 17 – 90 дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения по системе Clavien-Dindo.

Поздние хирургические осложнения наиболее часто встречались у пациентов, перенесших открытую цистэктомию (Рисунок 17). В то же время, в группах, где были применены лапароскопическая и роботизированная цистэктомия, случаи поздних осложнений встречались крайне редко и ограничивались единичными проявлениями.

3.4 Онкологические результаты радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения

В исследовании были проанализированы три группы пациентов: ОРЦ, ЛРЦ и РАРЦ. Срок наблюдения за группами был ограничен 36 месяцами. В группе ОРЦ по истечении 36 месяцев из 66 пациентов умерло 32, общая выживаемость составила 51,5% (Рисунок 18). Медиана выживаемости за представленный промежуток наблюдения достигнута не была.

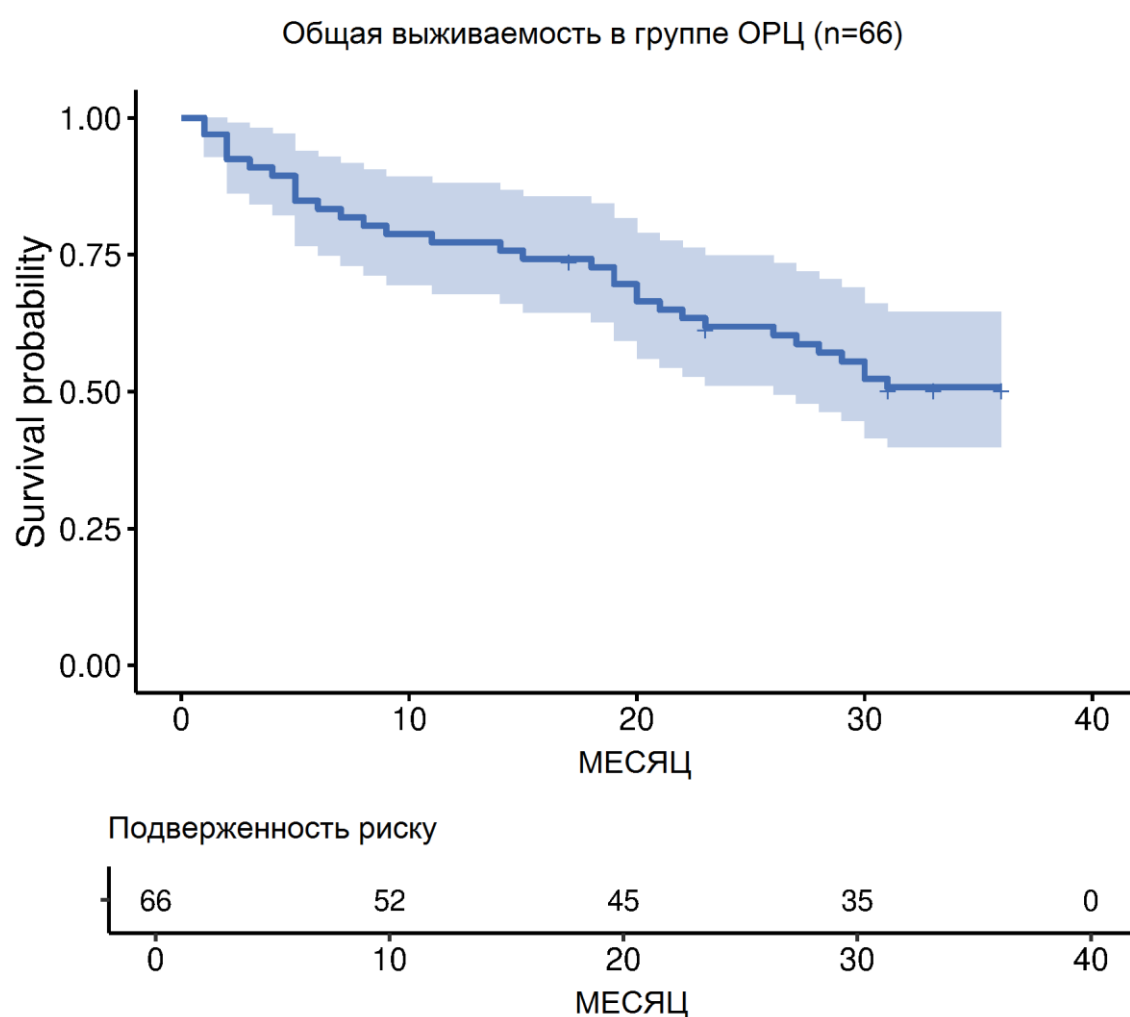


Рисунок 18 - Графики выживаемости пациентов после открытой радикальной цистэктомии.

В группе ЛРЦ из 68 пациентов умерло 32, за 36 месяцев общая выживаемость составила 52,9% (Рисунок 19). Медиана выживаемости за представленный промежуток наблюдения достигнута не была.

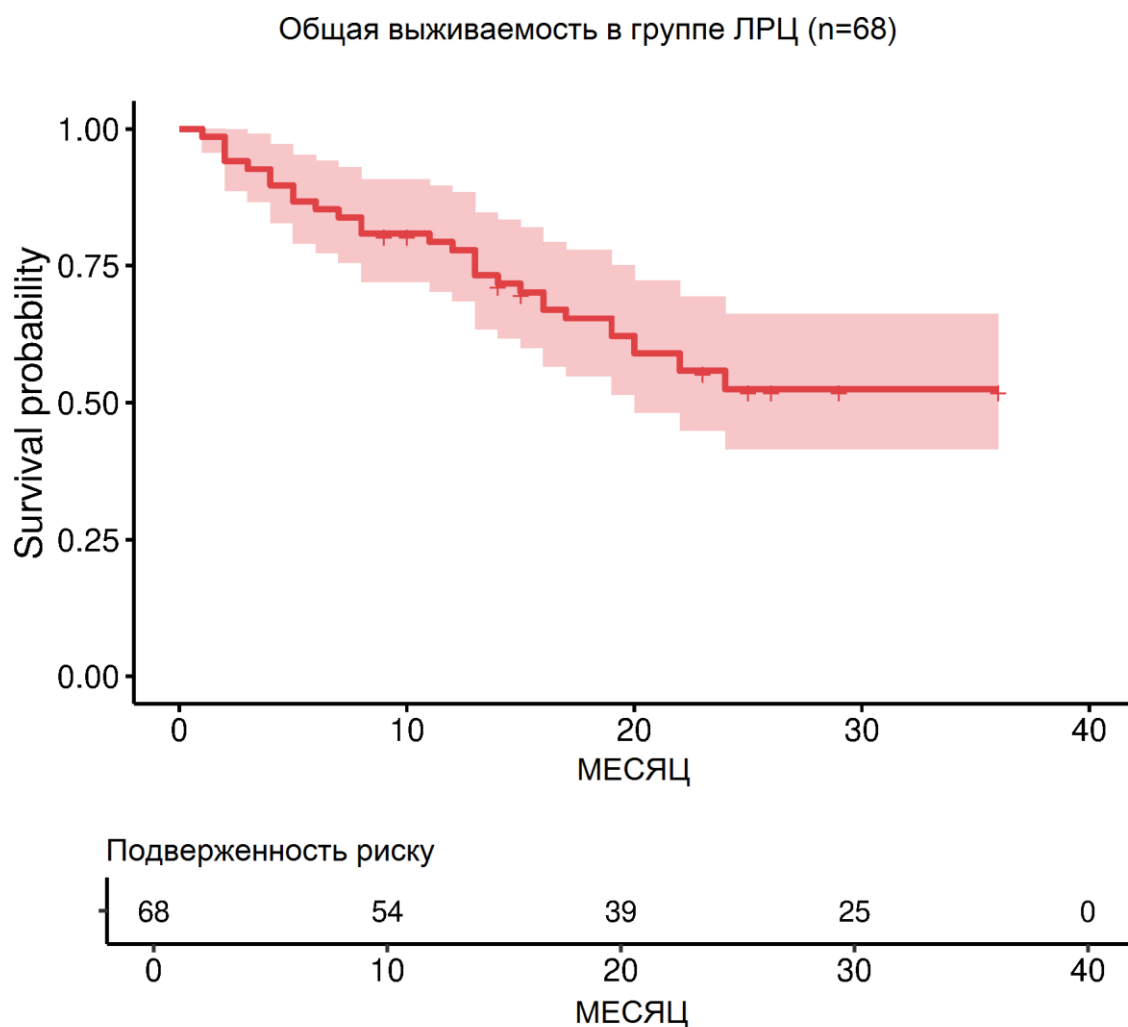


Рисунок 19 - Графики выживаемости пациентов после лапароскопической радикальной цистэктомии.

В группе РАРЦ из 70 пациентов умерло 32, общая выживаемость достигла 54,3% (Рисунок 20). Медиана выживаемости за представленный промежуток наблюдения достигнута не была.

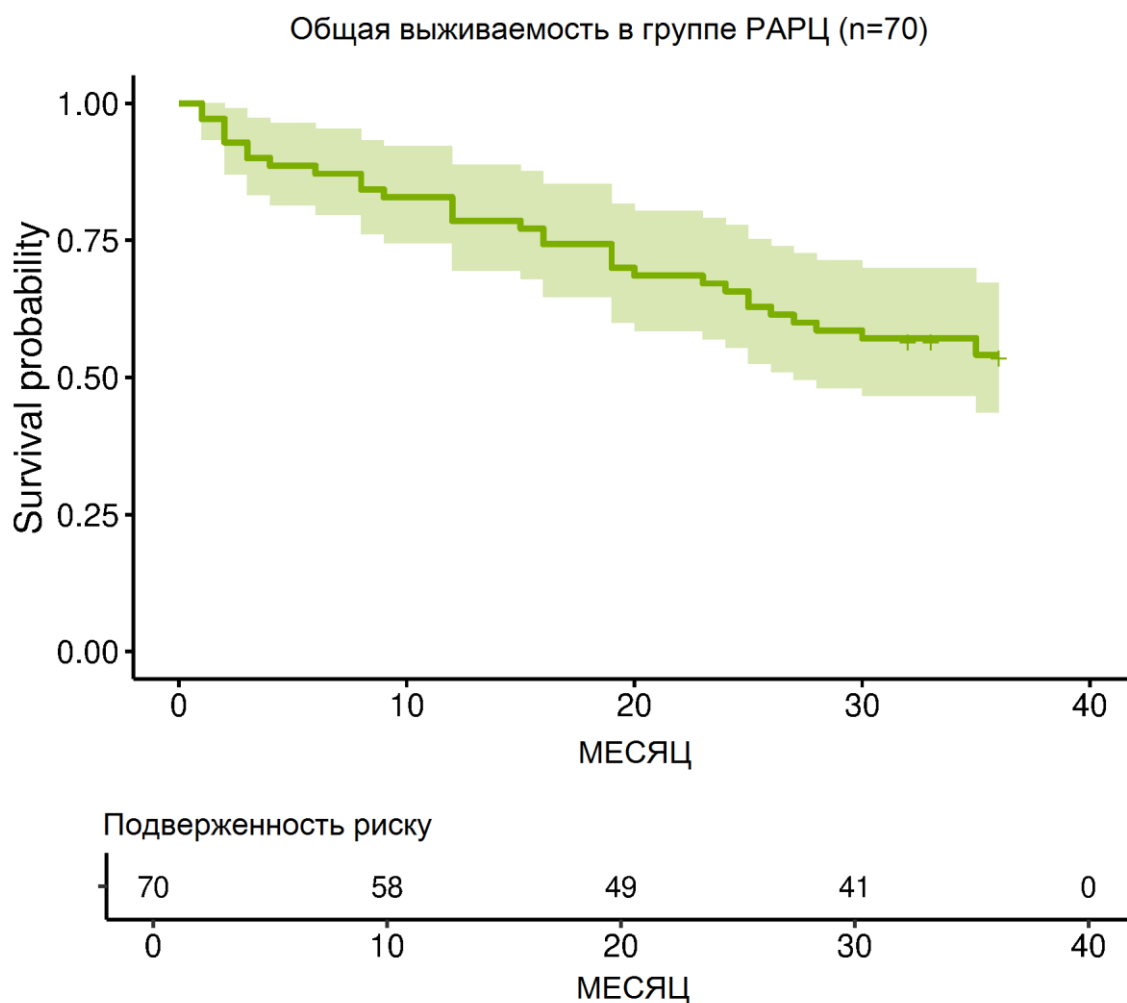


Рисунок 20 - Графики выживаемости пациентов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии.

Несмотря на численные различия в показателях выживаемости между группами, статистический анализ не выявил значимой разницы ($p=0,85$). Таким образом, различия в исходах между группами ОРЦ, ЛРЦ и РАРЦ могут быть обусловлены случайными вариациями, а не влиянием применяемых методов лечения (Рисунок 21). Во всех группах медиана выживаемости достигнута не была, в связи с чем полученные результаты являются сопоставимыми.

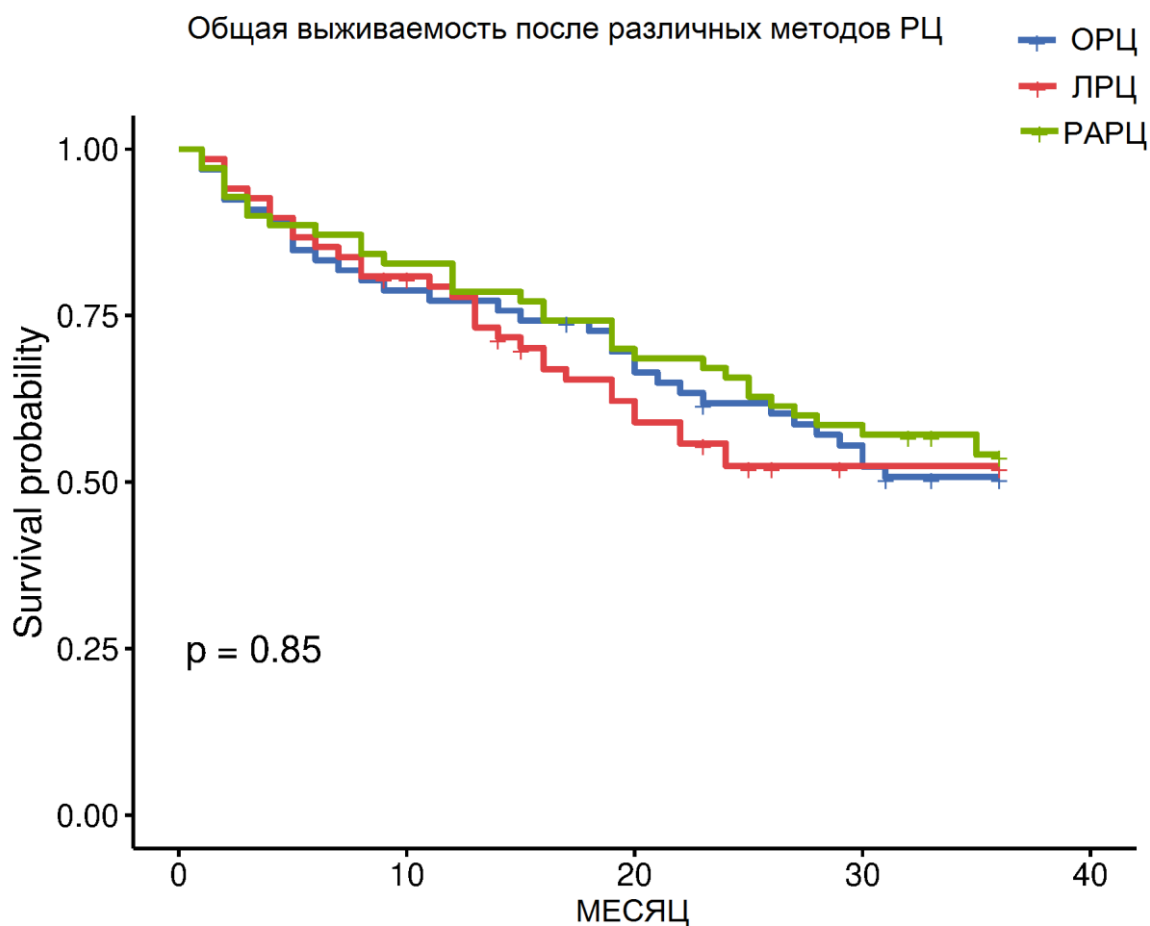


Рисунок 21 - Графики выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения.

3.5 Оценка качества жизни пациентов после различных видов радикальной цистэктомии

Результаты оценки по опроснику FACT-BL продемонстрировали сопоставимые показатели качества жизни в группах пациентов перед проведением как лапароскопической, так и открытой цистэктомии (Таблица 16).

Таблица 16 - Оценка качества жизни по опроснику FACT-BL в зависимости от проведенного вида оперативного лечения

	Физическое состояние (PWB)	Социальное и семейное (SWB)	Эмоциональное состояние (EWB)	Функциональное состояние (FWB)	BLCS	FACTG	Всего
РАРЦ до операции	18	16	20	24	34	78	112
РАРЦ 3 месяца	24	23	20	24	24	91	115
РАРЦ 6 месяцев	20	20	20	20	25	80	105
РАРЦ 9 месяцев	24	21	22	23	27	90	117
РАРЦ 12 месяцев	23	22	19	21	28	85	113
ЛРЦ до операции	20	18	19	20	30	77	107
ЛРЦ 3 месяца	16	21	16	21	20	74	94
ЛРЦ 6 месяцев	19	20	18	22	22	79	101
ЛРЦ 9 месяцев	20	19	18	19	22	76	98
ЛРЦ 12 месяцев	20	20	20	21	23	81	104
ОРЦ до операции	20	18	19	20	32	77	109
ОРЦ 3 месяца	14	20	16	15	16	65	81
ОРЦ 6 месяцев	12	15	15	16	18	58	76
ОРЦ 9 месяцев	15	18	21	17	16	71	87
ОРЦ 12 месяцев	19	18	18	19	20	74	94

Сравнительный анализ данных показал, что 3-6 месяцев после операции — время наибольшего ухудшения (особенно в ОРЦ). Это ухудшение проявлялось в снижении уровня энергии, возникновении трудностей при выполнении домашних обязанностей и увеличении времени, проводимого пациентами в постели, что свидетельствует о необходимости более тщательного подхода к реабилитации таких пациентов. Данное обстоятельство может быть объяснено значительным

травмирующим влиянием открытой техники РЦ на заживление тканей и восстановление организма.

Только в группе РАРЦ (SWB, FACTG к 3 мес) показали улучшение. Для пациентов, перенесших робот-ассистированное хирургическое вмешательство, наблюдалось более значительное улучшение в социальном и семейном плане в сравнении с теми, кто прошел лапароскопическую или открытую цистэктомию. При этом РАРЦ демонстрирует более стабильное восстановление.

Межгрупповой анализ через 12 месяцев показал статистически достоверное преимущество РАРЦ над ОРЦ по PWB, BLCS, FACTG (Таблица 17).

Таблица 17 – Оценка качества жизни через 12 месяцев после операции в зависимости от проведенного лечения

	РАРЦ	ЛРЦ	ОРЦ	p-value	Вывод
PWB	23	20	19	0,038	РАРЦ > ОРЦ
SWB	22	20	18	0,120	Нет различий
EWB	19	20	18	0,450	Нет различий
FWB	21	21	19	0,280	Нет различий
BLCS	28	23	20	0,025	РАРЦ > ОРЦ
FACTG	85	81	74	0,010	РАРЦ > ОРЦ

Анализ динамики показателей качества жизни выявил следующие закономерности: РАРЦ ассоциировалась с устойчивой положительной динамикой показателей КЖ на всех этапах отдаленного наблюдения, ЛРЦ характеризовалась транзиторным снижением показателей КЖ на 3-месячном сроке с последующей положительной динамикой в более отдаленные периоды. Однако в группе пациентов, перенесших робот-ассистированное вмешательство, этот рост был более значительным, что может указывать на лучшую переносимость и адаптацию пациентов после данного типа операции.

Несмотря на то, что показатели качества жизни рассматриваются как один из основных конечных точек при оценке результатов радикальной цистэктомии,

методологическая неоднородность исследований создает значительные трудности для сопоставления и интерпретации данных.

Наибольшие межгрупповые различия наблюдались при сравнении динамики показателей в послеоперационном периоде (3, 6 и 9 месяцев) относительно исходного уровня между группами ОРЦ, ЛРЦ и РАРЦ (Рисунок 22). Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований в данной области, чтобы оптимизировать методы лечения и улучшить качество жизни пациентов, прошедших через хирургическое вмешательство.

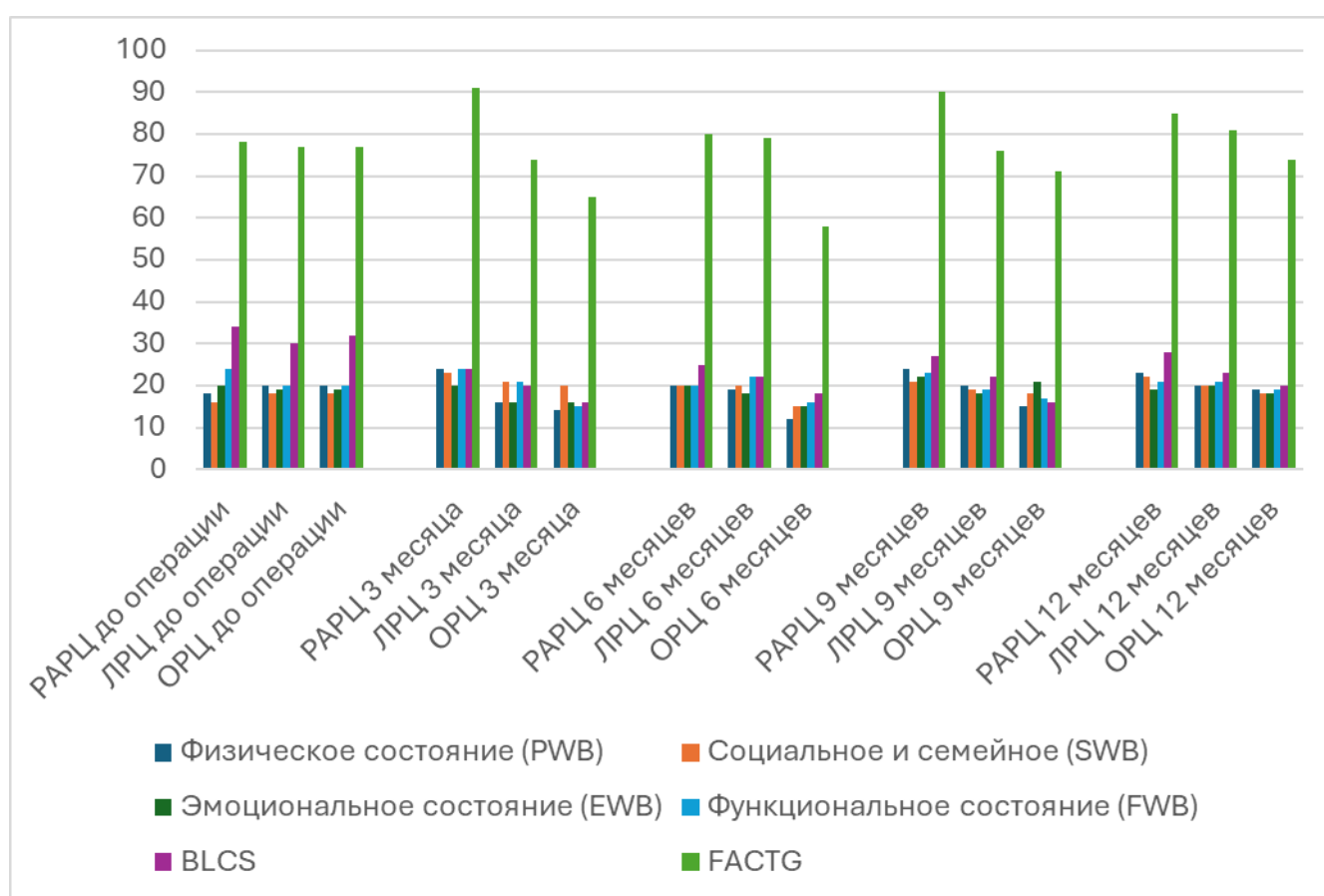


Рисунок 22 - Изменения суммы баллов в группах сравнения до операции и через 12 месяцев после операции. PWB - physical well-being (физическое благополучие), SWB - social/family well-being (социальное благополучие), EWB - emotional well-being (эмоциональное благополучие), FWB - functional well-being (функциональное благополучие), FACTG - Functional Assessment of Cancer Treatment general (общая функциональная оценка терапии рака), BLCS - Bladder Cancer Subscale (субшкала рака мочевого пузыря).

Согласно проведенному опросу по PWB, BLCS, FACTG наблюдается снижение баллов в группе ОРЦ, по сравнению с группой ЛРЦ и РАРЦ по истечении 12 месяцев с момента проведения оперативного вмешательства. Такое распределение баллов свидетельствует об ухудшении качества жизни у пациентов после ОРЦ, в сравнении с малоинвазивными методиками выполнения РЦ.

Важным аспектом будущих исследований станет разработка стандартов для оценки качества жизни, что позволит упростить сравнение результатов разных методик. Учитывая, что качество жизни является многогранным понятием, необходимо интегрировать множественные параметры, такие как физическая активность, психоэмоциональное состояние, а также восприятие пациентами своих социальных ролей. Это позволит более точно отразить все изменения, происходящие в процессе реабилитации.

Кроме того, полезно сосредоточиться на обучении медицинского персонала в области ведения пациентов после радикальных цистэктомий. Укрепление междисциплинарного подхода в реабилитации поможет в улучшении качества ухода, а также в повышении уровня удовлетворенности пациентов. Программы поддержки, направленные на физическую и эмоциональную реабилитацию, могут сыграть решающую роль в восстановлении социальных связей и адаптации к изменившимся жизненным условиям.

В заключение, для достижения лучших результатов в хирургическом лечении рака мочевого пузыря важно внедрять инновационные методики и оценивать их эффективность с помощью обоснованных инструментов. Это позволит не только прогнозировать результаты, но и адаптировать стратегии лечения на основе индивидуальных потребностей пациентов, что является ключом к их качественной жизни после операции.

3.6 Структура и анализ возникающих послеоперационных осложнений после радикальной робот-ассистированной цистэктомии

Для всестороннего анализа структуры ранних и поздних послеоперационных осложнений по системе Clavien-Dindo были изучены осложнения среди всей когорты пациентов после РАРЦ (n=202). Регистрация показаний производилась на основании анализа медицинской документации, проведении плановых осмотров в послеоперационном периоде. Средний период госпитализации для всех пациентов после РАРЦ (n=202) составил 12 ($\pm 1,5$) дней.

По истечению 30 дней только у 35 пациентов (17,32%) наблюдались отклонения от нормального послеоперационного течения. У 14 пациентов (100%) были зарегистрированы осложнения I степени, куда были включены лимфоцеле (8 пациентов - 57,1%) и ранняя спаечная кишечная непроходимость (6 пациентов - 42,9%). Данные осложнения купировались допустимыми терапевтическими способами (противорвотные средства, антипаретические средства/прокинетики, коррекция электролитных нарушений, коррекция инфузионной нагрузки). У 12 пациентов (100%) были отмечены осложнения II степени, к которым отнесли анемию (7 пациентов - 58,3%), пиелонефрит (4 пациента - 33,3%), тромбоз вен нижних конечностей (1 пациент - 8,3%). Пациенты (9 пациентов - 100%) с несостоятельностью мочевого анастомоза (4 пациента - 44,4%) и несостоятельностью межкишечного анастомоза (5 пациентов - 55,6%) были отнесены к группе III степени осложнений. За промежуток 30 дней после операции ни у одного пациента не возникло осложнений IV и V степени (Таблица 18). Стоит отметить, что у пациентов, имеющих несостоятельность мочевого анастомоза или несостоятельность межкишечного анастомоза, также имелись от 1 до 2 осложнений I и/или II степени.

Таблица 18 - Тридцатидневные осложнения РАРЦ (n=202)

Осложнения	РАРЦ	Лечение
Количество пациентов, n (%)	202 (100%)	
Анемия	7 (3,47%)	Гемотрансфузия
Лимфоцеле	8 (3,96%)	Консервативное
Несостоятельность мочевого анастомоза	4(1,98%)	Пункционное дренирование
Нагноение п/о раны	-	-
Несостоятельность межкишечного анастомоза	5(2,48%)	Оперативное
Пиелонефрит	4 (1,98%)	Консервативное
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	6 (2,97%)	Консервативное
Тромбоз вен нижней конечности	1 (0,49%)	Консервативное

В дальнейшем были проанализированы осложнения по завершению 90-дневного срока от проведенного оперативного лечения. У 10 пациентов (6,0%) возникли осложнения, требующие консервативных или оперативных методов лечения. Пациенты с возникшим пиелонефритом были отнесены к группе II степени осложнений, а со стриктурой уретероиленоанастомоза - к группе III степени (Таблицы 19, 20).

Таблица 19 - Девяностодневные осложнения (n=202)

Осложнения	РАРЦ	Лечение
Количество пациентов, n (%)	202 (100%)	
Стриктура уретероиленоанастомоза	9 (4,45%)	Оперативное
Пиелонефрит	7 (3,46%)	Консервативное

По результатам статистического анализа было получено, что пациенты, имеющие III или II и III степени осложнений в течение 30 дней от оперативного вмешательства, в последующем имели 90-дневные осложнения (Таблица 20). При этом не было замечено различий между типами 30-дневных осложнений II и III степени, способных спровоцировать 90-дневные осложнения.

Таблица 20 - Стратификация осложнений по системе Clavien-Dindo (n=202)

Осложнение	30 дней	90 дней
I	14 (40,0%)	-
II	10 (28,6%)	7 (43,75%)
III	9 (25,7%)	7 (43,75%)
IV	2 (5,7%)	1 (6,25%)
V	-	1 (6,25%)

Большее количество осложнений II степени связано с развитием острого пиелонефрита, что, в свою очередь, привело к увеличению продолжительности антибактериальной терапии и необходимости замены антибиотиков на препараты резервной группы (карбапенемы). В случаях тяжелой анемии требовалась трансфузия эритроцитарной массы для восстановления объема циркулирующей крови, после чего назначались железосодержащие препараты. Большую долю осложнений III степени составляли тазовые гематомы и лимфоцеле, при наличии которых проводилось дренирование под контролем УЗИ с использованием местной анестезии, а дренаж оставлялся на несколько дней для санации полости.

В случаях осложнений III степени, такие как тяжелые инфекции, необходимо было тщательно контролировать состояние пациентов в послеоперационном периоде. Мониторинг жизненных показателей и лабораторных тестов позволял своевременно выявлять ухудшение состояния и отслеживать эффективность проводимой терапии. При наличии клинических признаков сепсиса или других системных воспалительных реакций, пациентам

назначались агрессивные схемы антибактериальной терапии с учетом резистентности микрофлоры.

Кроме того, важно было обеспечить адекватное обезболивание, чтобы минимизировать послеоперационные осложнения. Эффективное управление болью способствовало более быстрому восстановлению и повышению качества жизни пациентов в послеоперационный период. В некоторых случаях требовалась консультация анестезиолога для оптимизации методов ухода за пациентами с высоким риском осложнений.

Реабилитация пациентов также играла значительную роль. Специфические процедуры, направленные на восстановление функции почек и предотвращение повторного возникновения осложнений, внедрялись на первых этапах после операции. Медицинские специалисты разрабатывали индивидуализированные планы восстановления, включая физические упражнения и диетические рекомендации, что способствовало улучшению общего состояния и снижению риска рецидивов.

3.7 Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Анализ онкологических результатов требовал всестороннего подхода к изучению количества удаленных лимфатических узлов, распределения патологоанатомических стадий, а также показателей выживаемости.

По результатам патоморфологического исследования операционного материала папиллярная уротелиальная карцинома с инвазией в мышечный слой была диагностирована у 165 пациентов (81,7%), аденокарцинома мочевого пузыря кишечного типа у 11 пациентов (5,4%), картина цистита с выраженным лечебным патоморфозом у 26 пациентов (12,9%) (Рисунок 23).

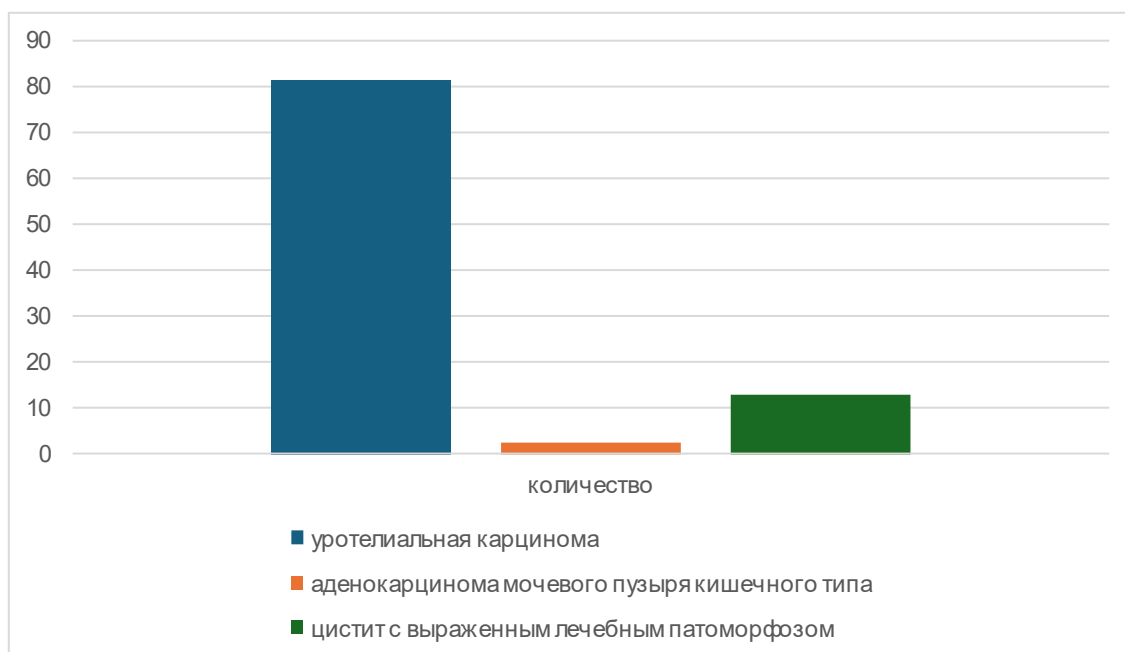


Рисунок 23 – Патоморфологическое исследование операционного материала после РАРЦ.

Таблица 21 - Распределение стадий опухолевого процесса после РАРЦ (n=202)

	Количество пациентов, n (%)
Патоморфологическая стадия	
pT0	26 (12,9%)
pT1	10 (4,9%)
pT2	65 (32,2%)
pT3	65 (32,2%)
pT4	36 (17,8%)
Степень дифференцировки	
G1	4 (2,4%)
G2	38 (23,0%)
G3	119 (72,2%)
G4	4 (2,4%)

Среднее количество удаленных лимфатических узлов для всей когорты пациентов составило 21 ($\pm 4,2$) образцов. Распределение пациентов по стадиям pT согласно результатам послеоперационного патоморфологического исследования отражено в таблице 21. Степени дифференцировки опухоли после оперативного вмешательства демонстрируются в таблице 21. На основании статуса pN все пациенты также были разделены на две группы (Таблица 22). Для первой группы pN1, pN2 среднее количество удаленных лимфатических узлов равнялось 23 ($\pm 4,5$), а для второй группы pN0 - 19 ($\pm 6,1$).

Таблица 22 - Распределение пациентов по статусу pN

	Количество пациентов, n (%)
Статус pN	
1-я группа: pN1, pN2	39 (19,3%)
2-я группа: pN0	163 (80,7%)

После проведенного оперативного лечения было замечено значительное изменение в распределении пациентов по стадиям рака. В группе pT1 3 пациентов имели полный ответ, что соответствует 33,3%. Это свидетельствует о том, что всё больше пациентов проявляют признаки более ранней стадии рака, что может быть связано с положительными эффектами, достигнутыми в результате неoadъювантной химиотерапии. Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе pT2, где также зафиксировано 25,3% (20 из 79 пациентов) полных ответов опухоли, в то время как частичный был выявлен у 4 пациентов, у 50 пациентов сохранилась стадия процесса, а 5 пациентов (6,3%) перешли в группу pT3. Этот рост может указывать на более успешное выявление опухолей на промежуточной стадии, а также на возможность более эффективного реагирования на лечение в рамках неoadъювантной терапии. С другой стороны, в группе pT3, которая включает пациентов с более запущенной стадией рака, отмечается снижение количества случаев cT3 с 39,1% до 32,2%. Это уменьшение может быть результатом значительного лекарственного патоморфоза, происходящего под

воздействием неоадьювантной химиотерапии, что приводит к уменьшению размера опухолей и снижению стадии заболевания до операции. В данной группе только у 3 пациентов был полный ответ и у 16 пациентов частичный. Все пациенты со стадией сТ4 в группу рТ4. Эти изменения в распределении стадий рака демонстрируют эффективность применения неоадьювантной химиотерапии, способствующей улучшению прогноза для пациентов за счет снижения стадии заболевания и потенциального увеличения шансов на успешное лечение, в то же время зачастую продвинутое стадии опухолевого процесса ограничивают возможность назначения неоадьювантного лечения и тем самым снижают прогноз.

По истечении 36 месяцев общая выживаемость (ОВ) среди всех прооперированных пациентов составила 48,25%, безрецидивная выживаемость (БРВ) - 61,89%, опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) - 57,49%. Медиана для ОВ составила 29 месяцев. При сравнении полученных результатов и построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p=0,0031$, $\chi^2=11,325$ (Рисунок 24).

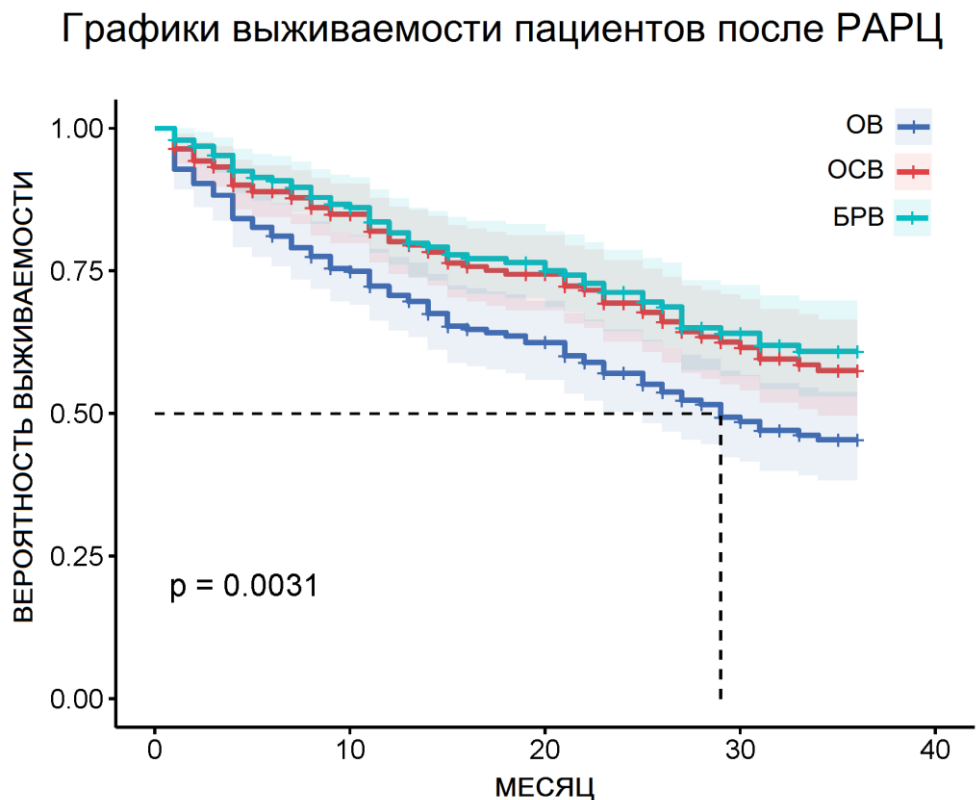


Рисунок 24 - Графики выживаемости пациентов после РАРЦ, n=202.

Исходя из данных, можно сделать вывод о том, что пациенты, прошедшие операцию, имеют сравнительно низкую общую выживаемость (48,25% через 36 месяцев), но при этом высокую безрецидивную (61,89%) и опухоль-специфическую (57,49%) выживаемость. Медиана для общей выживаемости составила 29 месяцев.

Одной из важнейших составляющих анализа выживаемости пациентов является определение наиболее прогностически неблагоприятных стадий рака мочевого пузыря (РМП) после радикального хирургического лечения. С целью более точной оценки результатов лечения была проведена стратификация пациентов по стадиям pT (Рисунок 25).

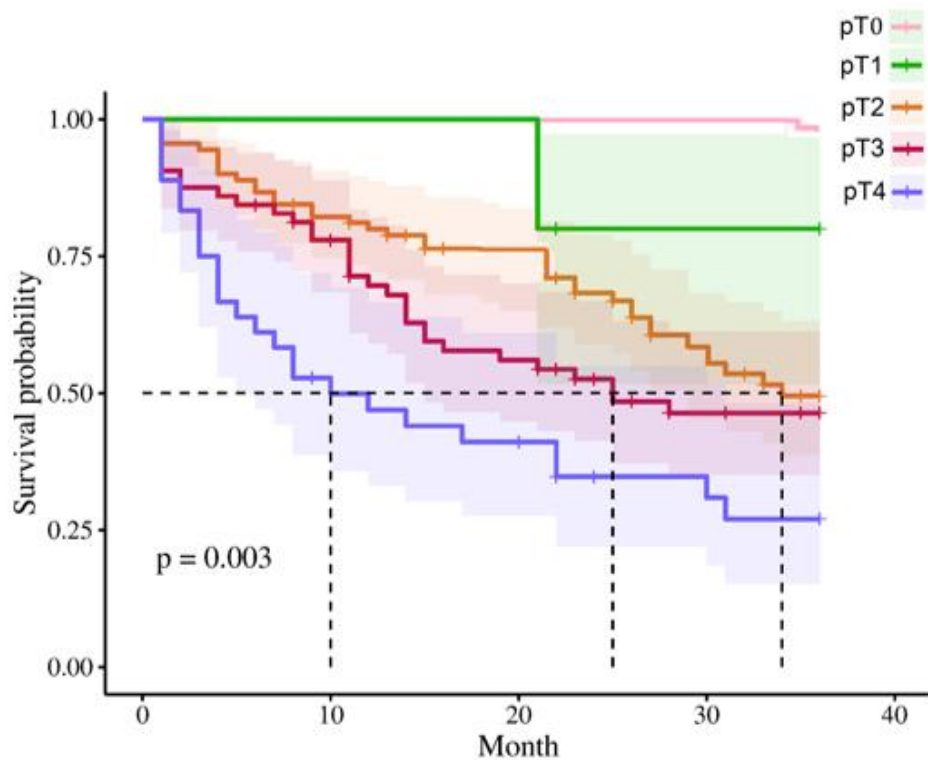


Рисунок 25 - Общая выживаемость пациентов с РМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT.

Это позволило разделить пациентов на группы в зависимости от распространенности и степени инвазии опухоли, что является важным аспектом в прогнозировании исходов лечения. После стратификации каждая группа пациентов подвергалась тщательному изучению показателей выживаемости, что

включало анализ различных параметров, таких как общая выживаемость (ОВ), опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) (Рисунок 26) и безрецидивная выживаемость (БРВ) (Рисунок 27).

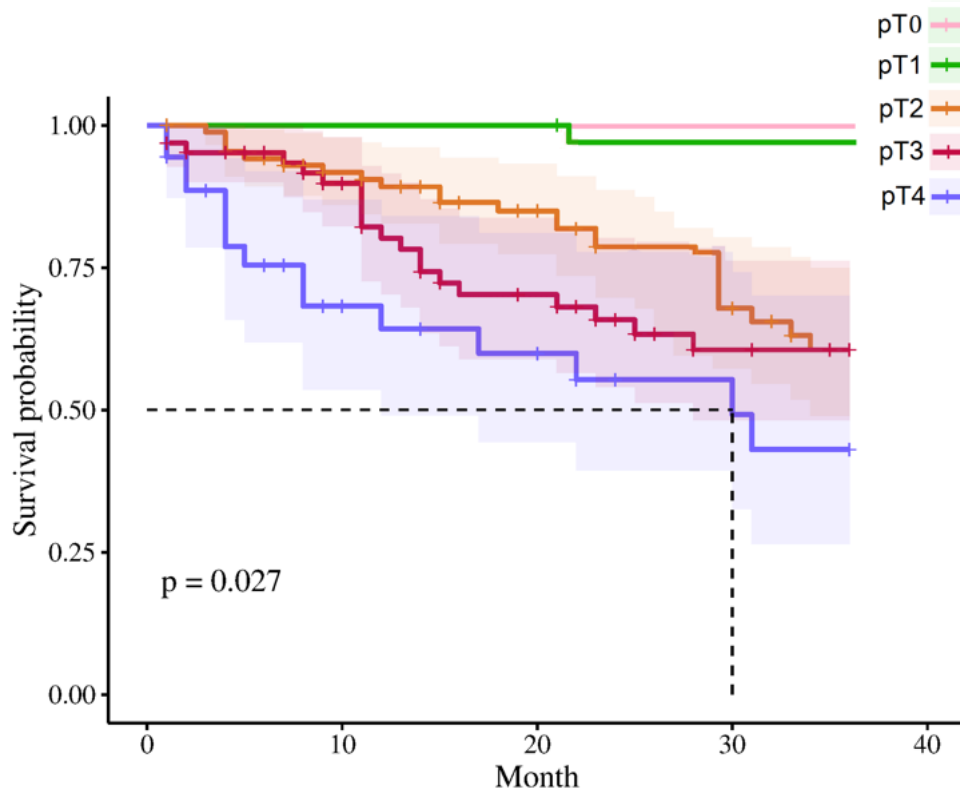


Рисунок 26 - Опухоль-специфическая выживаемость пациентов с РМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT.

Для визуализации данных и наглядного представления результатов исследования использовались графики Kaplan-Meier, которые являются стандартным инструментом в онкологической практике для оценки выживаемости пациентов. Период наблюдения за пациентами составил 20 месяцев, при этом максимальный срок наблюдения ограничивался 36 месяцами. На данном этапе временной диапазон в 36 месяцев позволяет получить достаточно полную картину динамики состояния пациентов и оценить результаты лечения.

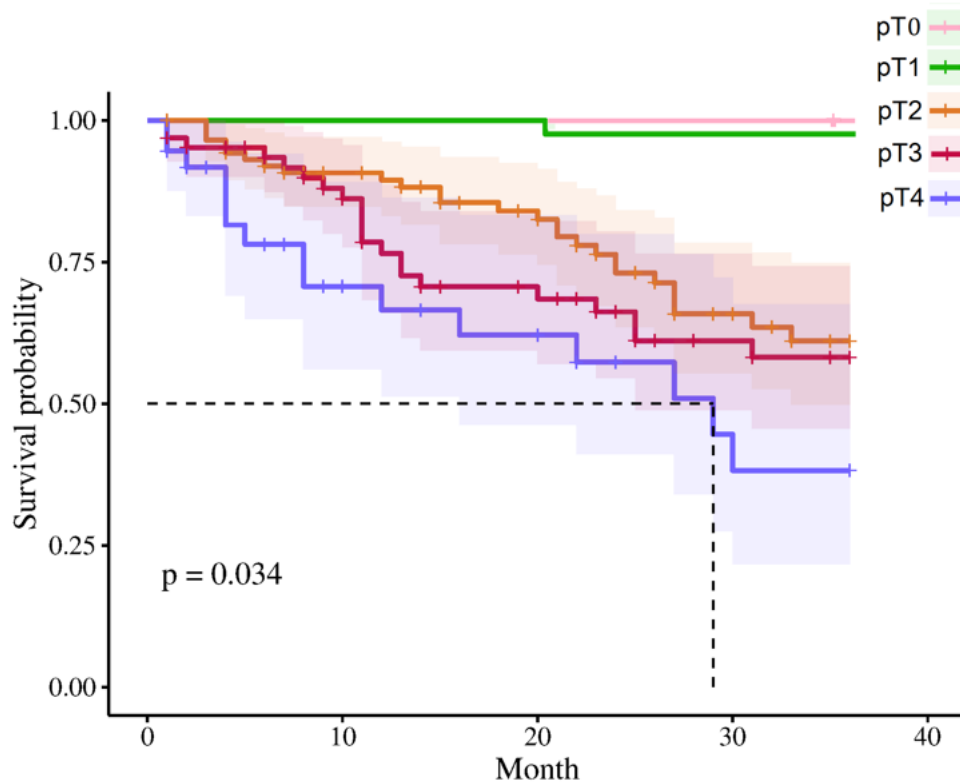


Рисунок 27 - Безрецидивная выживаемость пациентов с РМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT.

Анализ показал, что выживаемость пациентов существенно различается в зависимости от стадии pT. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с pT3 и pT4, что подтверждается статистически значимыми различиями в коэффициентах выживаемости.

В то же время, пациенты с ранними стадиями, такими как pT0, pT1 и pT2, демонстрировали более высокие показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Эти результаты подчеркивают важность ранней диагностики и оптимального выбора лечения на каждом этапе болезни. При анализе опухоль-специфической выживаемости, группы с более агрессивными формами рака также показали значительное снижение выживаемости, что сигнализирует о необходимости более интенсивного наблюдения и возможного назначения адъювантной терапии.

Таким образом, стратификация пациентов по стадиям pT играет ключевую роль в индивидуализации подходов к лечению рака мочевого пузыря. Применение методов визуализации, таких как графики Kaplan-Meier, позволяет не только наглядно представить данные, но и служит основой для дальнейших исследований в области улучшения исходов лечения.

На всех графиках наблюдается достоверное снижение выживаемости пациентов с увеличением стадии pT, что подтверждается значимой корреляцией ($r=0,952$, $p<0,05$). Получены статистически достоверные показатели выживаемости для групп pT0–pT4, что указывает на значимую разницу в выживаемости между этими группами ($p<0,05$ для ОВ, ОСВ, БРВ). При стадии pT4 медиана ОВ составляет 10 месяцев, что является одним из самых низких показателей выживаемости. В то же время, медиана ОСВ при этой стадии достигает 30 месяцев, а медиана БРВ — 29 месяцев. Эти данные свидетельствуют о значительном снижении продолжительности жизни пациентов с увеличением стадии РМП. При стадии pT3 медиана ОВ составляет 25 месяцев, что указывает на некоторое улучшение выживаемости по сравнению с pT4. В то же время, медиана ОСВ и БРВ при этой стадии также выше, чем при pT4, что может быть связано с более эффективным лечением или лучшим состоянием здоровья пациентов. При стадии pT2 медиана ОВ достигает 34 месяцев, что является наиболее высоким показателем среди пациентов после РАРЦ.

Сравнительный анализ осложнений между группами показал, что факторы, влияющие на развитие поздних осложнений, непосредственно связаны с исходными заболеваниями и общим состоянием здоровья пациентов. Это подчеркивает важность комплексного подхода к предоперационной оценке и последующему наблюдению.

Согласно проведенному исследованию, статистически значимые различия в выживаемости между группами pT0, pT1, pT2, pT3 и pT4 указывают на важность ранней диагностики и своевременного лечения заболеваний, ассоциированных с развитием опухолей. Наиболее критическая ситуация наблюдается у пациентов с pT4, где медианные значения выживаемости значительно ниже, что подчеркивает

необходимость активного поиска новых терапевтических подходов для улучшения исходов.

В группе пациентов рN1-2 по истечении 36 месяцев медиана выживаемости для ОВ - 7 месяцев, для ОСВ - 8 месяцев, для БРВ - 11 месяцев (Рисунок 28).

График выживаемости в группе рN1-2

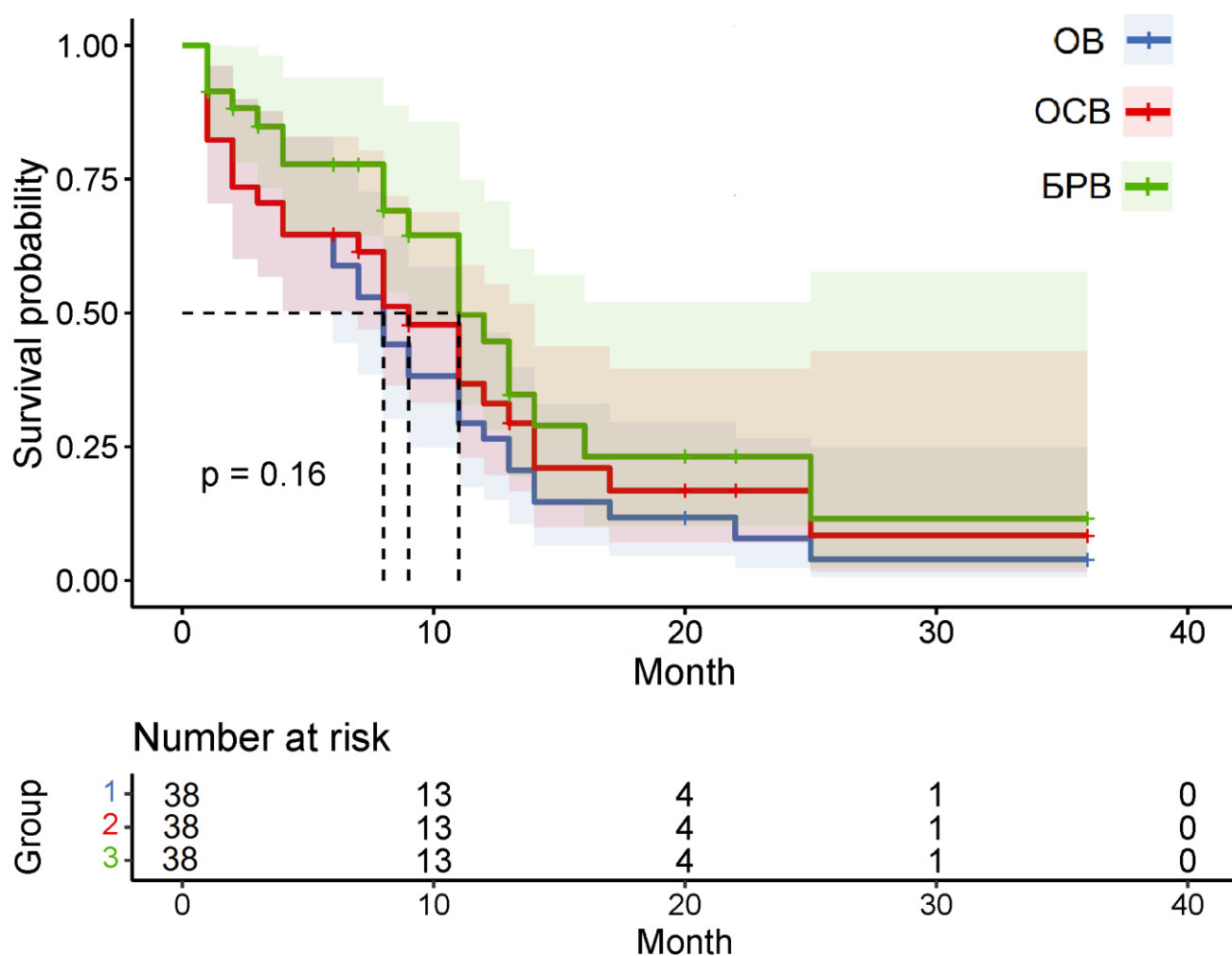


Рисунок 28 - Графики выживаемости в группе рN 1-2, n=39.

В группе пациентов рN0 по прошествии 36 месяцев медиана выживаемости не была достигнута ни по одному показателю. На момент последнего месяца наблюдения выживаемость для ОВ составила 54,16%, для ОСВ - 66,9%, для БРВ - 67,7% (Рисунок 29).

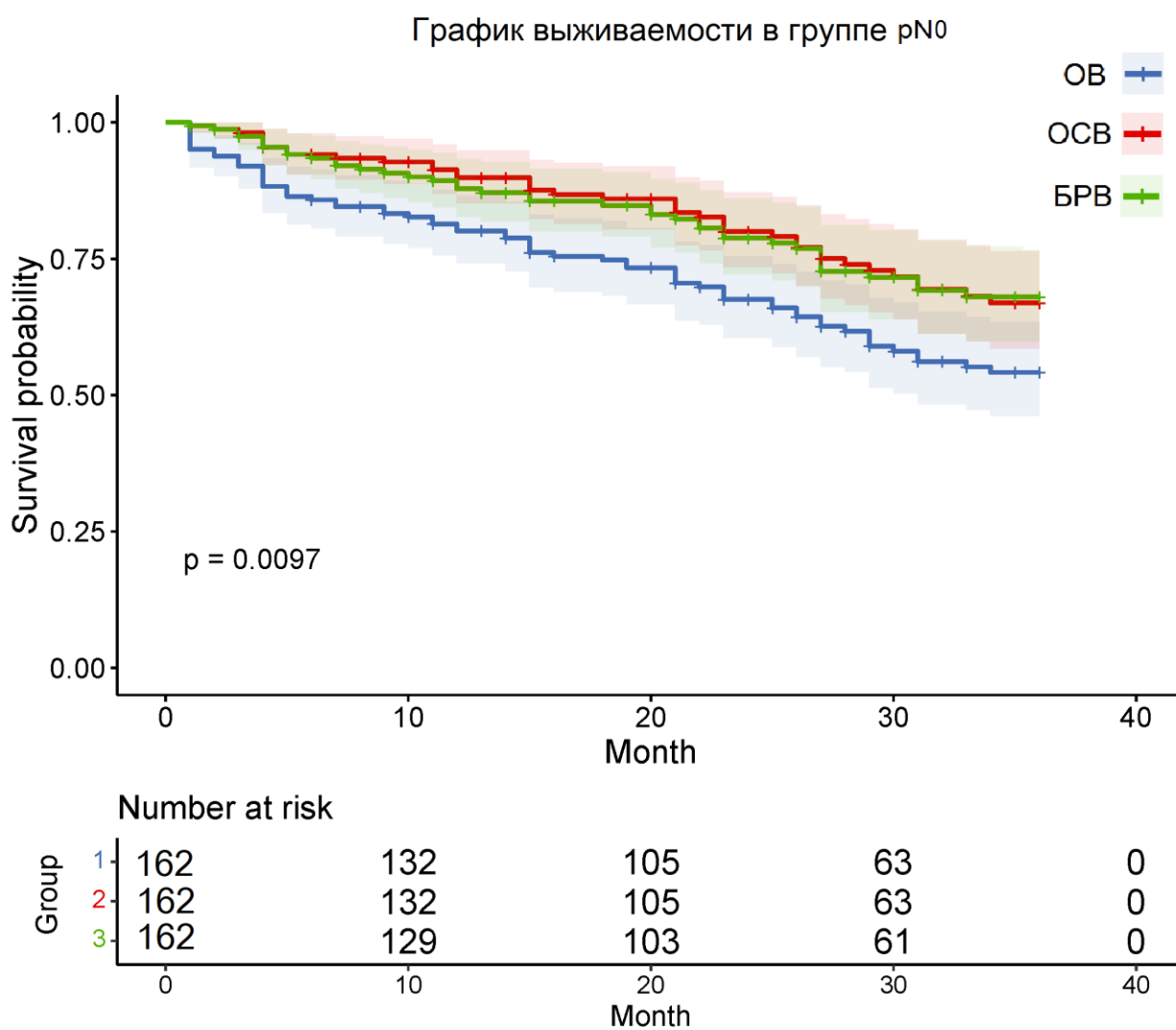


Рисунок 29 - Графики выживаемости в группе pN0, n=163.

При сравнении обеих групп наблюдается достоверно значимое уменьшение всех показателей выживаемости среди пациентов pN1-2, $p < 0,0001$ (Рисунок 30).

Графики выживаемости пациентов в зависимости от статуса pN

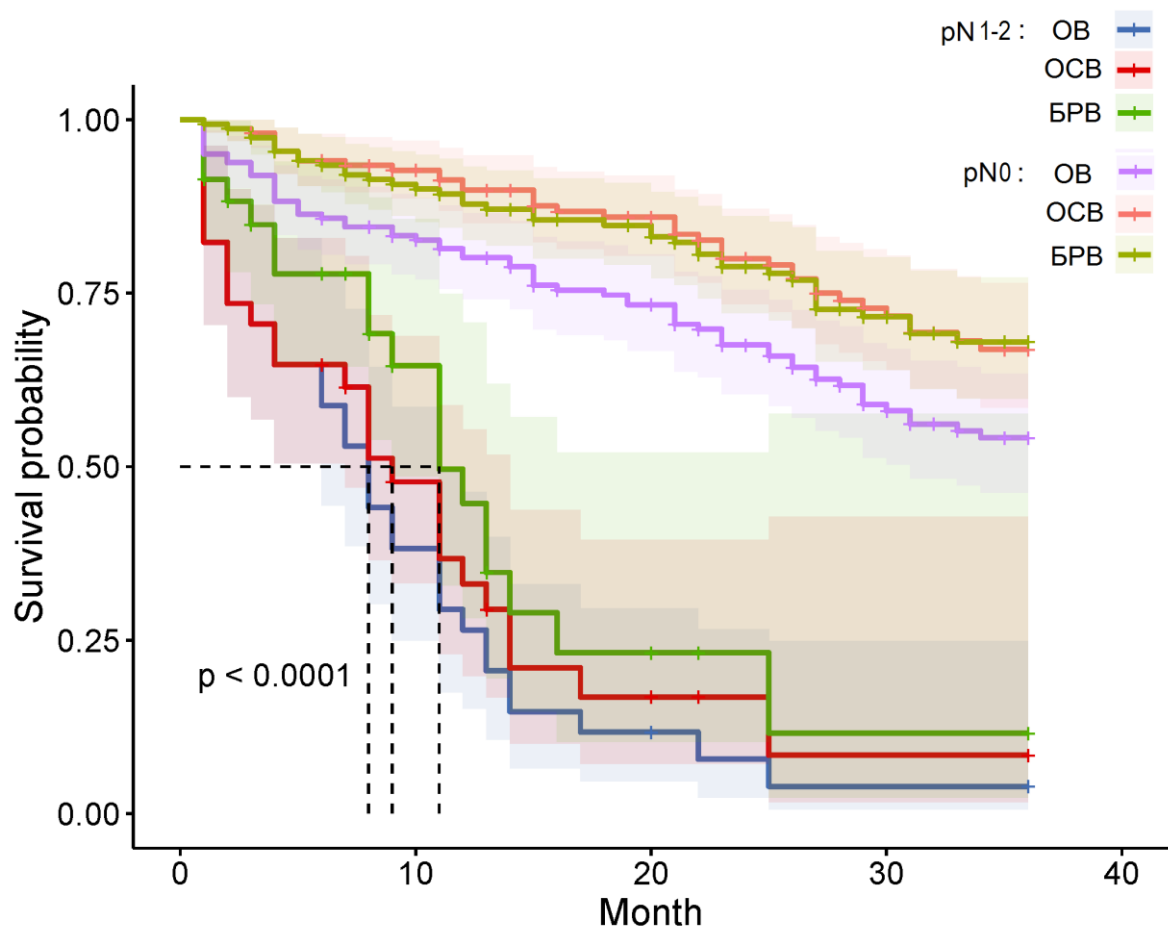


Рисунок 30 - Сравнение выживаемости в группах pN1-2 и pN0, n=202.

В структуре группы pN1-2 также наблюдается преобладание пациентов с повышенной стадией pT, по сравнению с группой pN0 ($p=0,009$). Наблюдается корреляция худших показателей ОБ, ОСВ и БРВ у пациентов с pN1-2 и pT3-4 ($p=0,021$). Таким образом, наличие метастазов в лимфатических узлах (pN1-2) у пациентов с повышенной стадией опухоли (pT3-4) связано с более низкими показателями выживаемости. Поэтому важно своевременное назначение адъювантной терапии для данной группы пациентов.

Анализ результатов выживаемости среди пациентов с положительными и отрицательными статусами pN позволяет сделать выводы о значительном влиянии этих факторов на клинические исходы. Для группы pN1-2 медиана выживаемости остается на низком уровне, что подчеркивает неблагоприятный прогноз для данной категории пациентов. Приведенные данные о выживаемости

также акцентируют внимание на возможности индивидуализированного подхода к лечению, что может повысить эффективность оперативного воздействия.

Кроме того, разница в стадиях заболевания между группами pN1-2 и pN0 играет важную роль в оценке клинических исходов. Повышенный уровень pT в группе pN1-2 указывает на более агрессивные формы заболевания, что требует более интенсивного мониторинга и комплексного лечения.

Кроме того, результаты показывают, что со временем накапливается большой объем данных, который может стать основой для разработки клинических рекомендаций. Разделение пациентов на стадии позволяет более точно прогнозировать выживаемость и адаптировать индивидуальные планы лечения, что в свою очередь может повысить качество жизни пациентов и уменьшить смертность.

Также стоит отметить, что в контексте обнаруженных закономерностей необходимо уделять должное внимание сопутствующим факторам, которые могут влиять на выживаемость. Учет таких факторов, как возраст пациентов, коморбидные состояния и реакция на проводимое лечение, может помочь в создании более персонализированного подхода.

3.8 Результаты интраоперационной ICG-флуоресценции при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

3.8.1 Анализ ICG-флуоресценции для детекции лимфатических узлов

Анализ использования метода интраоперационной ICG-визуализации лимфатических узлов малого таза начинался во время выполнения этапа ТЛАЭ при РАРЦ. Данный метод визуализации представляет собой современное и эффективное дополнение к традиционным хирургическим техникам,

позволяющее достичь более высокой точности в идентификации и оценке лимфатических узлов.

Для удобства анализа результатов ТЛАЭ все регионарные лимфатические узлы малого таза были разделены на подгруппы по топографо-анатомическому признаку. Это деление позволило более точно анализировать и оценивать состояние различных групп лимфатических узлов, что, в свою очередь, способствует более детальному пониманию развития патологических процессов, происходящих в области малого таза. Выделены запираательные, глубокие запираательные, наружные подвздошные и общие подвздошные лимфатические узлы слева и справа. Такая детальная классификация позволяет не только облегчить интерпретацию результатов ТЛАЭ, но и обеспечивает более высокую точность и надежность диагностики, а также способствует лучшему планированию дальнейшего лечения и мониторинга пациентов.

В ходе исследования мы стремились оценить не только эффективность данного метода, но и его влияние на исходы операции, сведение к минимуму возможных осложнений и улучшение качества хирургического вмешательства. С использованием ICG-визуализации мы могли более точно локализовать лимфатические узлы, что приводило к снижению риска пропуска метастатически измененных узлов и повышению общей точности диагностики.

Интраоперационно при проведении РАРЦ на этапе ТЛАЭ с помощью ICG-флуоресценции лимфатические узлы были идентифицированы у 20 из 30 (66,7%) пациентов. У 10 (33,3%) пациентов не удалось добиться адекватной флуоресцирующей картины регионарных лимфатических узлов в виду экстравазации красителя и диффузном свечении операционного поля. Флуоресценция отличалась высокой интенсивностью, определялись четкие границы лимфатической ткани от окружающих интактных тканей (Рисунок 31). В некоторых случаях прослеживались флуоресцирующие лимфатические протоки, которые, как правило, располагались вдоль крупных сосудов и магистральных артерий.

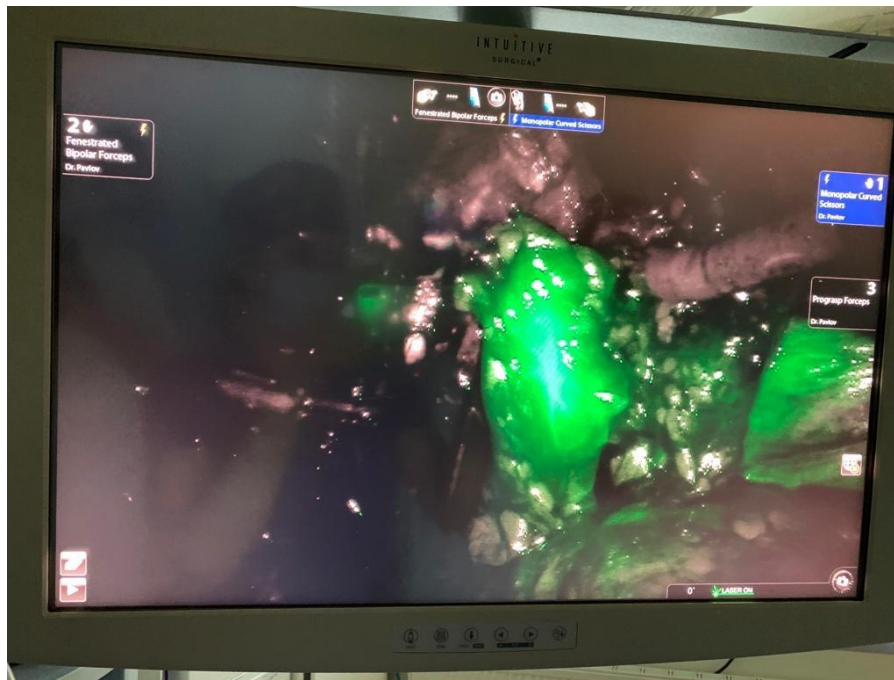


Рисунок 31 - ICG-флуоресценция лимфатического узла при этапе ТЛАЭ.

По результатам патоморфологического исследования образцов удаленных мочевого пузыря у 2 пациентов (6,7 %) был верифицирован РМП стадии T4a, у 1 (3,3 %) пациента - T4b, у 5 (16,7 %) пациентов - T3a, у 15 (50,0 %) пациентов - T2a, у 7 (23,3 %) пациентов - T2b. Среди всех исследуемых образцов полученных в ходе оперативного вмешательства лимфатических узлов 9 (32 %) пациентов было обнаружено метастатические поражения регионарных лимфатических узлов, из которых у 5 пациентов были выявлены метастазы уротелиальной карциномы в одном лимфатическом узле, что стадировалось как N1, а у 4 пациентов - метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу - стадия N2. В то же время у 3 пациента метастазы были обнаружены в запирающих лимфатических узлах слева и справа, у 1 - в наружных подвздошных слева и справа, у 3 - в запирающих слева, у 2 - в запирающем справа. У оставшихся пациентов (21 пациент – 75%), лимфатические узлы которых не имели признаков опухолевого роста, при микроскопическом исследовании диагностировалась картина реактивного лимфаденита. Согласно результатам инструментальных методов диагностики данных за отдаленные метастазы не было ни у одного пациента – M0.

Интраоперационная картина флуоресценции среди 20 пациентов была представлена запирательными, наружными и общими подвздошными лимфатическими узлами слева и справа. Степень интенсивности окрашивания зависела от расположения лимфатического узла по отношению к мочевому пузырю и экспозиции с момента введения красителя - чем дальше расположен узел и меньше прошло времени, тем слабее свечение. По истечении стандартизированного интервала наблюдается равномерное свечение регионарных лимфатических узлов малого таза. При этом прослеживается картина лимфоотока от пораженного опухолью мочевого пузыря, что облегчает процедуру ТЛАЭ.

Из 20 пациентов, у которых интраоперационно были картированы лимфатические узлы, у 9 (45,0%) были выявлены признаки регионарного лимфатического поражения. При этом стоит отметить прецизионность выполнения ТЛАЭ в условиях ICG-визуализации. Средний выход лимфатических узлов в данной группе составил $26 \pm 2,2$, что больше относительно оставшихся пациентов в основной когорте РАРЦ ($19 \pm 3,9$). При этом ICG флуоресценция позволяет получать больше лимфатических узлов в стандартных границах ТЛАЭ, что является важным преимуществом данного метода.

Данные результаты продемонстрировали, что использование интраоперационной ICG-визуализации облегчает процесс обнаружения пораженных лимфатических узлов, что, в свою очередь, способствует более радикальному и безопасному удалению опухолей. Кроме того, данный метод визуализации уменьшает время операции за счет сокращения числа необходимых этапов поиска и идентификации лимфатических узлов, что делает процедуру более эффективной.

Кроме того, важным аспектом является снижение риска послеоперационных осложнений. Применение ICG-технологий позволяет хирургу более точно оценить анатомические структуры, повышает прецизионность манипуляций. В результате наблюдаются быстрое восстановление в послеоперационном периоде и меньшая частота послеоперационных осложнений.

3.8.2 Оценка перфузии уретероилеоанастомоза при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Для оценки перфузии мочеточников перед формированием уретероилеоанастомоза по Wallace-1 из общей когорты ($n=202$) случайным образом были отобраны 56 пациентов, за исключением пациентов, которым проводили ICG-визуализацию лимфатических узлов. Отобранные пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 22 пациента (37%), которым интраоперационно будут применять ICG для оценки васкуляризации, а во вторую группу вошли 34 пациента (63%), которым не будет использоваться ICG визуализация. Исходные параметры пациентов в обеих группах не имели статистически значимых различий ($p>0,05$) (Таблица 23).

Перед началом формирования анастомоза осуществлялось внутривенное введение 10 мл раствора ICG, заранее разведенного из расчета 25 мг вещества красителя на 10 мл воды для инъекций. Дистальные отделы мочеточников оценивались с помощью оптического режима “Firefly” с флуоресценцией в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Визуальная оценка мочеточника проводилась во время артериальной и перфузионной фаз накопления ICG, так как вначале флуоресцируют мелкие периуретеральные артерии, а затем флуоресцирует стенка мочеточника по мере диффузии ICG в ткань. После инъекции красителя было затрачено около 30-60 секунд для оценки артериального кровотока и 5 минут для визуализации степени перфузии тканей (Рисунок 32).

Таблица 23 - Характеристика групп пациентов для оценки ишемии тканей с помощью ICG-визуализации

	1 группа (с применением ICG)	2 группа (без применения ICG)
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение)	66 ($\pm 5,4$)	69 ($\pm 4,5$)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение)	27,1 ($\pm 2,5$)	26,5 ($\pm 3,8$)
Количество мужчин, n %	17 (77,3%)	26 (76,5%)
Степень ASA		
ASA1, n (%)	4 (18,2%)	9 (26,5%)
ASA2, n (%)	13 (59,1%)	15 (44,1%)
ASA3, n (%)	5 (22,7%)	10 (29,4%)

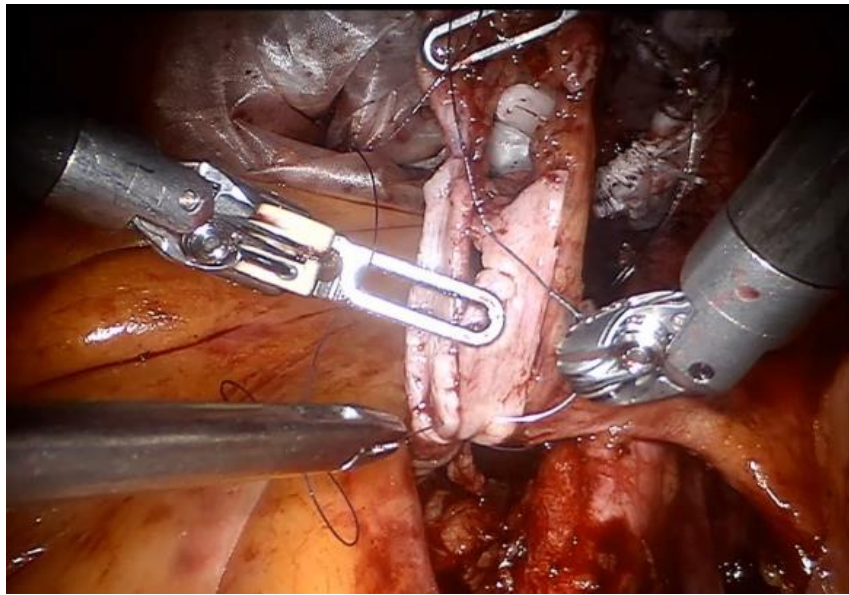


Рисунок 32 - Дистальные отделы мочеточников в белом свете и при визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне после внутривенного введения ICG.

Дополнительно оценивалась мезентериальная перфузия в области предполагаемой мобилизации сегмента подвздошной кишки и последующего наложения межкишечного анастомоза (Рисунок 33).

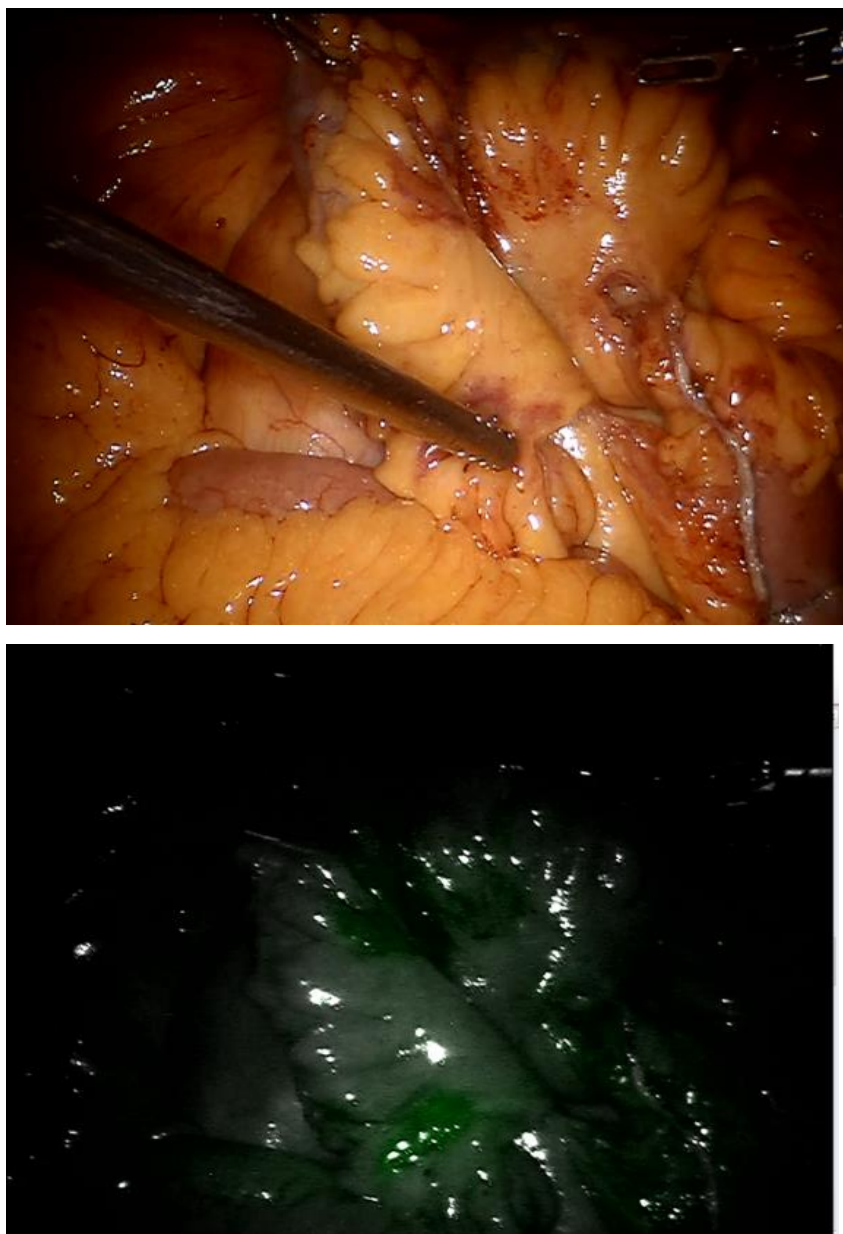


Рисунок 33 - Мезентериальная ангиография после внутривенного введения ICG.

Дистальный отдел подвздошной кишки при белом освещении и во время флуоресценции ICG.

Следующим этапом выполнялась визуальная оценка ишемизации мочеточников. Для достижения наилучшего накопления контраста по тканям мочеточников оценка флуоресценции проводилась не менее через 5 минут после введения ICG. Сегменты мочеточника без видимой флуоресценции или со слабой васкуляризацией были резецированы. После резекции нежизнеспособных участков мочеточников повторно производилась оценка ишемии в режиме

ближнего инфракрасного диапазона спектра. Хорошо васкуляризованные дистальные отделы мочеточников спатулировались и использовались для наложения интракорпорального уретероилеоанастомоза на JJ-стенты 6-F с применением лигатуры Vicryl 5/0 (Рисунок 34).

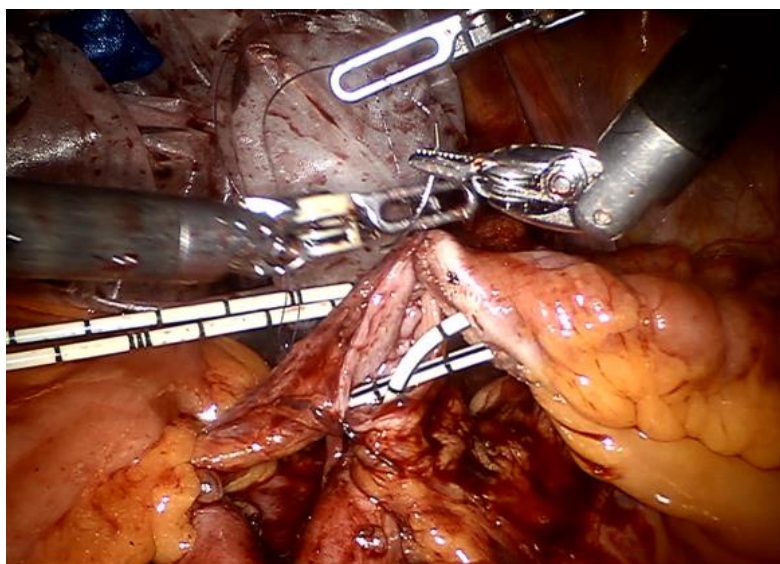


Рисунок 34 - Оценка уретеро-илеоанастомоза в белом свете и в режиме визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне после введения ICG.

Между пациентами обеих групп не было статистически значимых различий по времени операции, расчетной кровопотере, среднему времени отхождения

кишечных газов и продолжительности госпитализации (Рисунок 35, 36, Таблица 22).

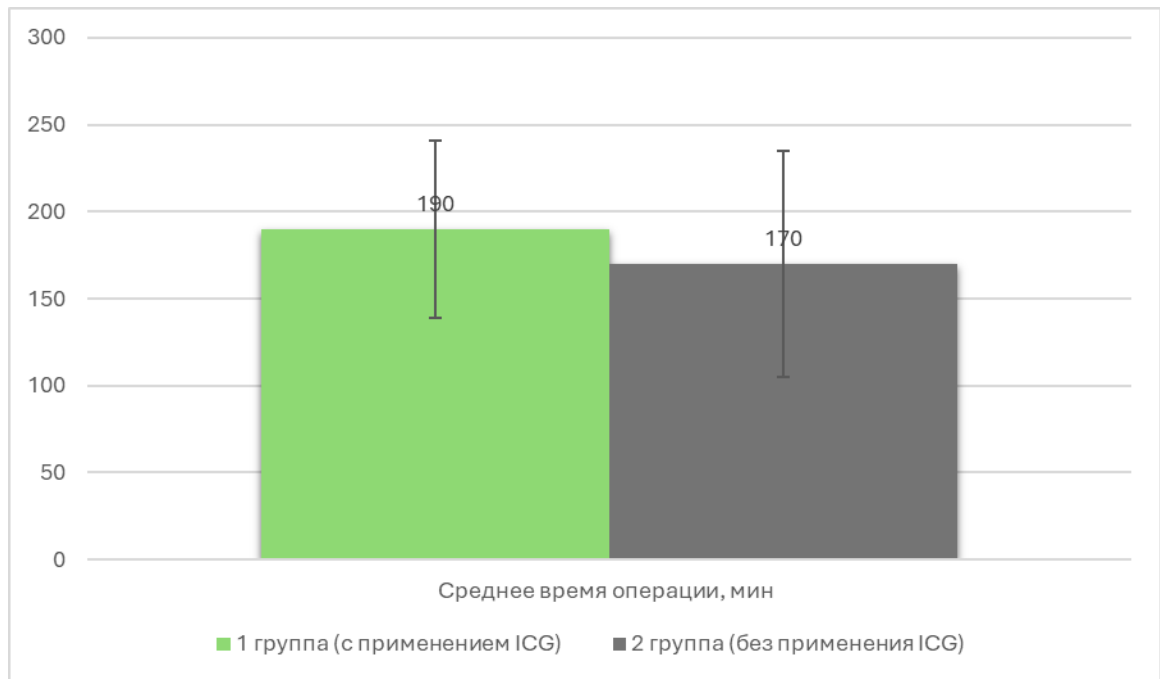


Рисунок 35 – Среднее время операции в группах в зависимости от применения ICG.

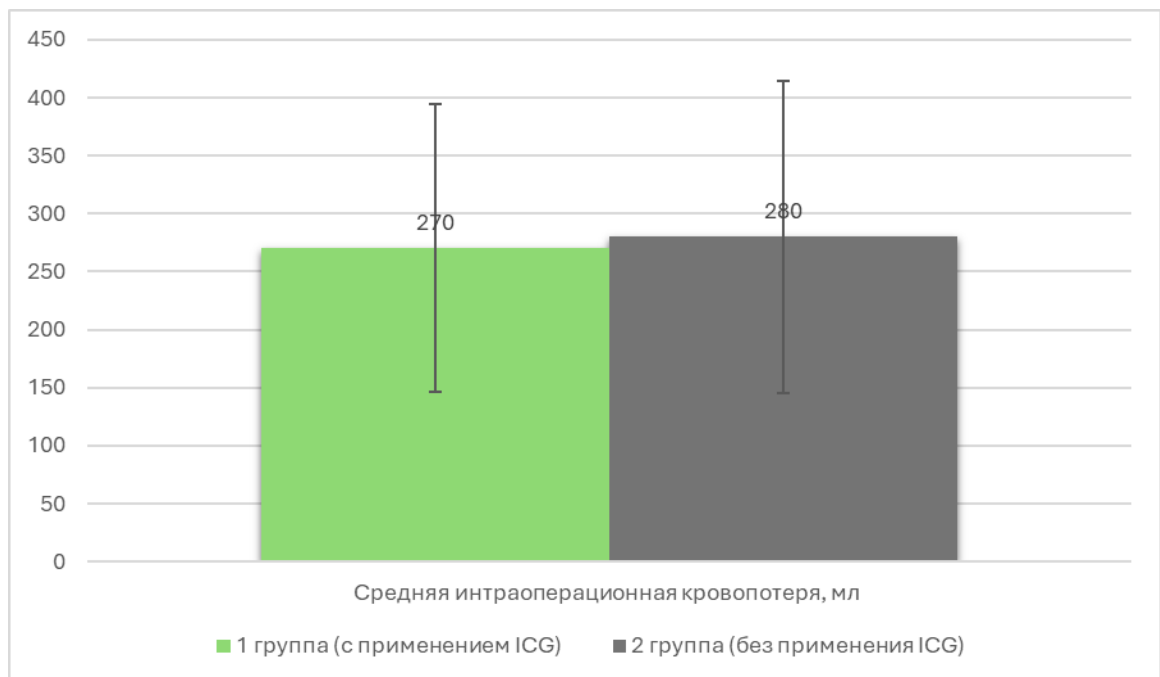


Рисунок 36 – Средний объем кровопотери в группах в зависимости от применения ICG.

Не было существенных различий в частоте 30- и 90-дневных осложнений между пациентами обеих групп (1 группа: $p=0,477$; 2 группа: $p=0,089$) (Таблица 25). Нежелательных лекарственных реакций вследствие введения ICG не наблюдалось, а использование ICG не повлияло на выбор метода деривации мочи.

В целом, в группе с использованием ICG длина резецированного мочеточника была больше, чем в группе без применения ICG (2,7 и 2,2 см, $p=0,001$). Такие же результаты были и при боковом иссечении (слева: 2,4 и 2,0 см, $p=0,036$; справа: 3,1 и 2,2 см, $p=0,005$, 1 и 2 группы, соответственно).

Кроме того, в группе с применением ICG чаще удалялись длинные сегменты мочеточника (> 5 см) по сравнению с группой без применения ICG (всего: 18% и 6%, $p<0,05$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Длина резецированного мочеточника и наличие стриктуры уретероилеоанастомоза в группах в зависимости от применения ICG.

Показатели	1 группа (с применением ICG) 22 пациента	2 группа (без применения ICG) 34 пациента
Длина резецированного мочеточника (>5 см)	4 (18%)	2 (6 %)
Стриктура уретеро-илеоанастомозов (Наблюдение 14 месяцев)	0 (0%)	3 (8.8%)

В группе с применением ICG не возникало стриктур уретеро-илеоанастомозов в течение среднего периода наблюдения 14 месяцев (Рисунок 37, Таблица 24).

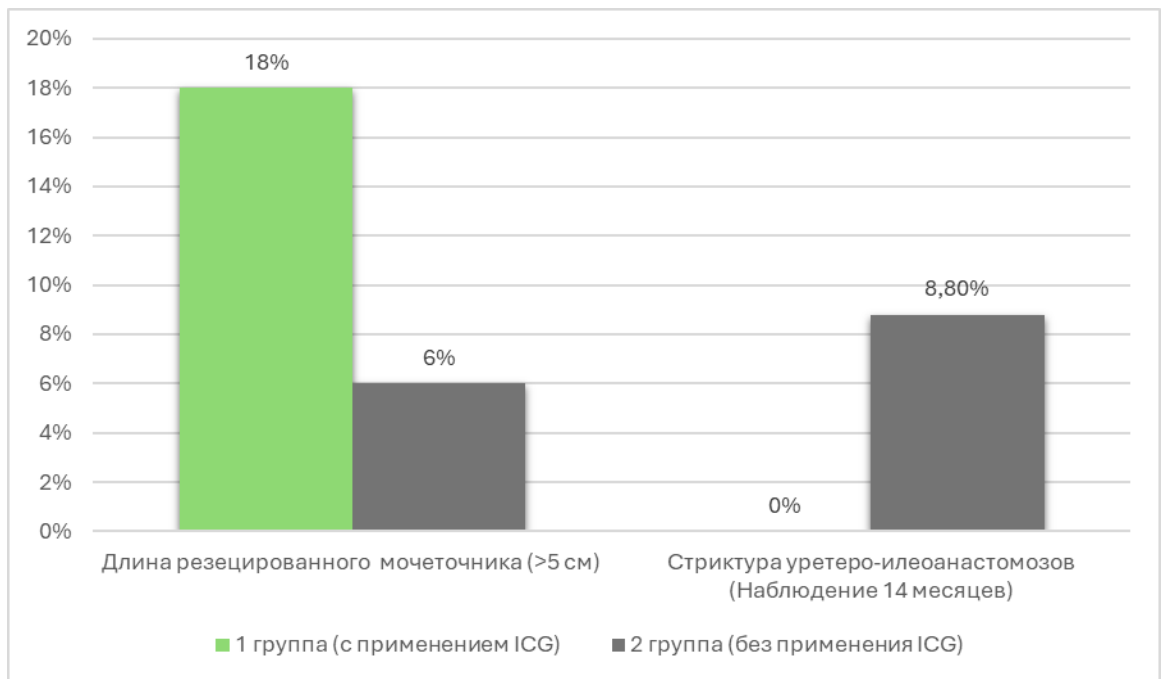


Рисунок 37 – Длина резецированного мочеточника и наличие стриктуры анастомоза в группах в зависимости от применения ICG.

В то время как у 3 из 34 пациентов в группе без применения ICG за период наблюдения возникали стриктуры уретеро-илеоанастомозов. Общее количество стриктур в данной группе равнялось 3, что соответствует частоте возникновения стриктур 8,8%, из них все возникли слева. В группе пациентов, которым применялся ICG, наблюдалось отсутствие возникновения послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов относительно группы пациентов без применения ICG (0/22 [0%] и 3/34 [8,8%]). Таким образом, определялось снижение частоты развития стриктур на 8,8%.

Данные результаты подчеркивают важность применения интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием ICG для уменьшения риска возникновения стриктур уретеро-илеоанастомозов. Эта методика позволяет хирургу более точно идентифицировать анатомические структуры и оценить кровоснабжение, что способствует снижению вероятности послеоперационных осложнений.

Таблица 25 - Данные опытных групп оценки перфузии уретероилеоанастомозов

	1 группа (с применением ICG)	2 группа (без применения ICG)
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	190 (± 51)	170 (± 65)
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение)	270 (± 124)	280 (± 135)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение)	4,1 ($\pm 2,1$)	4,0 ($\pm 2,5$)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение)	2,5 ($\pm 0,5$)	2,8 ($\pm 0,6$)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение)	11,0 ($\pm 1,5$)	12,0 ($\pm 2,0$)

Кроме того, снизившаяся частота стриктур в группе пациентов, получивших ICG, может быть связана с более тщательным подходом к выполнению анастомозов и улучшенной визуализацией во время операции. Поддержание идеальной техники наложения швов и адекватная мобилизация мочеточников были продемонстрированы как критически важные факторы для успешного исхода операции.

На основании полученных данных, рекомендуется дальнейшее изучение применения ICG в других хирургических областях, где существует риск формирования стриктур. Учитывая обнадеживающие результаты, использование данного метода может стать стандартом для улучшения результатов у пациентов с множественными заболеваниями мочевыводящих путей.

Таблица 26 - Стратификация осложнений в опытных группах по системе Clavien-Dindo

Осложнение	30 дней	
	1 группа (с применением ICG)	2 группа (без применения ICG)
I	2 (22,2%)	1 (8,3%)
II	3 (33,3%)	5 (41,7%)
III	4 (44,5%)	6 (50,0%)
IV	-	-
V	-	-
	90 дней	
I	1 (25,0%)	3 (42,9%)
II	3 (75,0%)	3 (42,9%)
III	-	1 (14,2%)
IV	-	-
V	-	-
р-значение	0,477	0,089

Применение ICG в данной клинической практике открывает новые перспективы для дальнейших исследований. Отсутствие нежелательных реакций (Таблица 25, 26) на данный препарат является значимым фактором, обеспечивающим его безопасность в лечении РМП. Это может способствовать расширению его применения в других областях медицины, где необходима визуализация тканей.

Следует также обратить внимание на качество жизни пациентов после операций. Анализ восстановительных процессов и реабилитации по времени отхождения кишечных газов позволяет сделать выводы о комфорте и удовлетворенности пациентов. В целом, результаты полученных данных позволяют утверждать о том, что применяемые методы не только безопасны, но и эффективны.

Кроме того, анализ клинических исходов продемонстрировал, что использование ICG не привело к увеличению сроков заживления послеоперационных ран или появлению инфекционных осложнений. Важно также отметить, что результаты наблюдений подтвердили эффективность ICG в обеспечении визуализации анатомических структур, что может способствовать применению более точной и прецизионной хирургической техники при выполнении РАРЦ.

3.9 Результаты послеоперационной иммуногистохимической диагностики макрофагов, ассоциированных с опухолью, для оценки выживаемости пациентов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Операционный материал пациентов после РАРЦ был подвергнут обзорному патоморфологическому исследованию. Данное исследование позволило оценить морфологические характеристики опухолевого процесса, включая стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли. Эти параметры являются критически важными для понимания прогноза заболевания и выбора оптимальной

стратегии дальнейшего лечения. Стадии и степени дифференцировки опухолевого процесса отражены в таблице 27.

Таблица 27 - Характеристика опытной группы после патоморфологического исследования

	Количество пациентов, n (%)
Стадия РМП по результатам гистологии	
pT0	4 (6,1%)
pT1	2 (3,0%)
pT2	27 (40,9%)
pT3	22 (33,3%)
pT4	11 (16,7%)
Степень дифференцировки (операционный материал)	
pG1	12 (18,2%)
pG2	28 (42,4%)
pG3	26 (39,4%)
Регионарные лимфатические узлы	
pN0	46 (69,7%)
pN1-2	20 (30,3%)

После проведенного иммуногистохимического исследования было получено распределение пациентов по уровню экспрессии мембранных антител. Пациенты были разделены на две группы по интенсивности окрашивания для CD68 и для CD163 (1 группа - отсутствие/ низкий уровень экспрессии; 2 группа - умеренный/ высокий уровень экспрессия). Полученные данные отражены в таблице 28. Все пациенты, имевшие высокие уровни экспрессии CD163, также имели высокие уровни экспрессии CD68 ($p < 0,05$), но 2 пациента с высокими уровнями экспрессии CD68 имели низкий уровень CD163.

Таблица 28 - Уровни экспрессии мембранных антител CD68 и CD163

	CD68		
	1 группа	2 группа	р-значение
Количество пациентов, n (%)	30 (42,4%)	36 (57,6%)	-
Интенсивность экспрессии	0,7 ($\pm 0,3$)	2,4 ($\pm 0,6$)	<0,05
Неoadъювантная химиотерапия, n (%)	22 (73,3%)	28 (78%)	> 0,05
	CD163		
	1 группа	2 группа	р-значение
Количество пациентов, n (%)	32 (45,5%)	34 (54,5%)	-
Интенсивность экспрессии	0,6 ($\pm 0,4$)	2,3 ($\pm 0,7$)	<0,05
Неoadъювантная химиотерапия, n (%)	25 (78,1%)	25 (73,5%)	> 0,05

По истечении 24 месяцев после проведенных радикальных операций проводился анализ показателей общей, опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости (ОВ, ОСВ, БРВ, соответственно) с построением кривых Каплана-Майера в исследуемых группах. Результаты выживаемости отражены на рисунках 38-43.

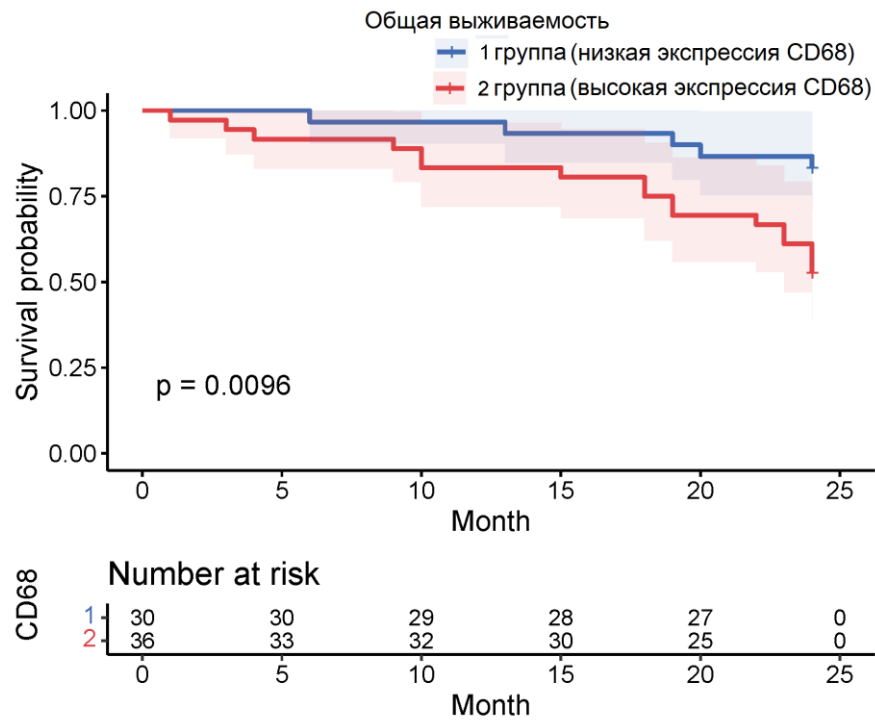


Рисунок 38 - Общая выживаемость и уровни экспрессии CD68.

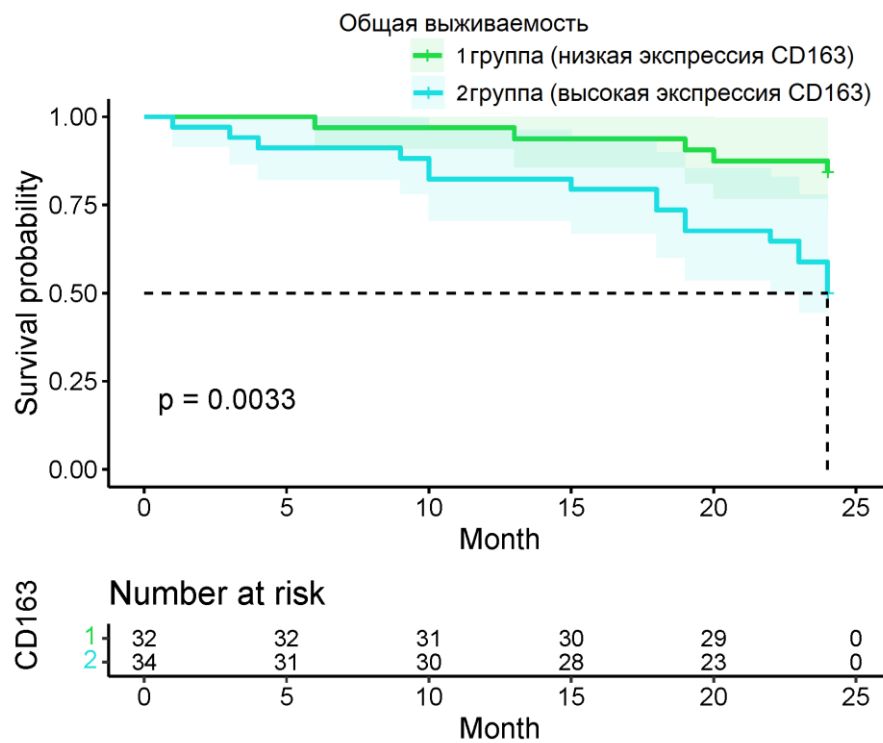


Рисунок 39 - Общая выживаемость и уровни экспрессии CD163.

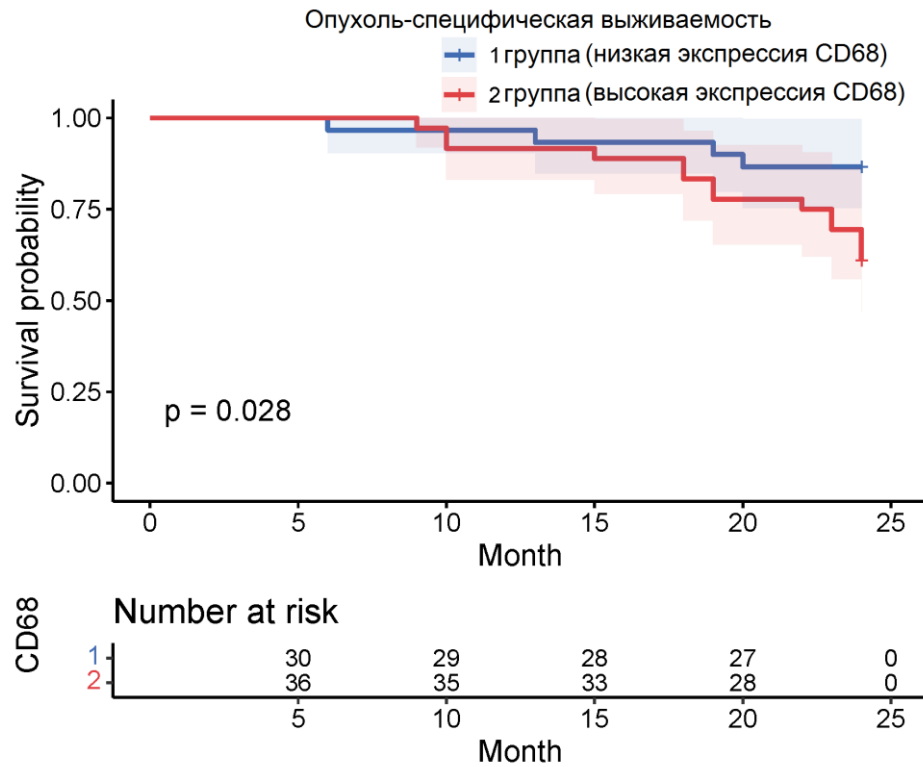


Рисунок 40 - Опухолеспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD68.

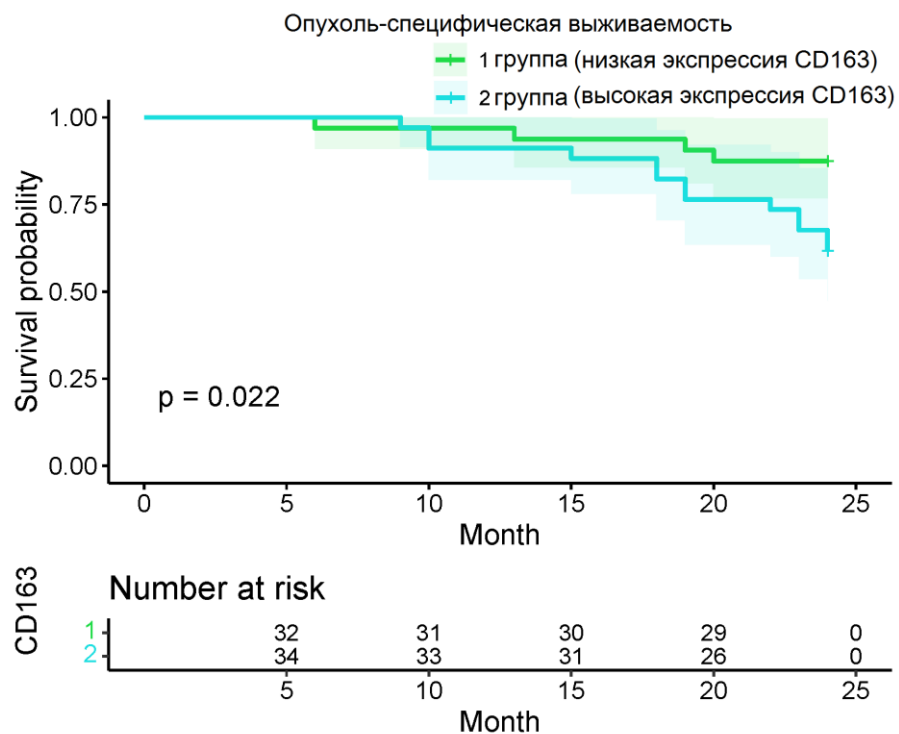


Рисунок 41 - Опухолеспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD163.

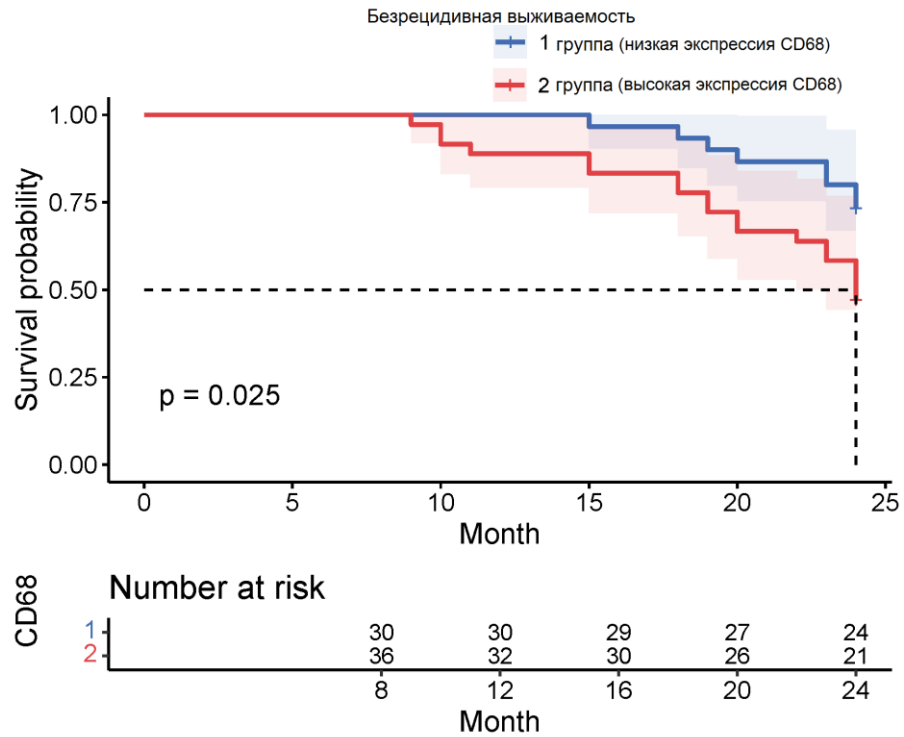


Рисунок 42 - Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD68.

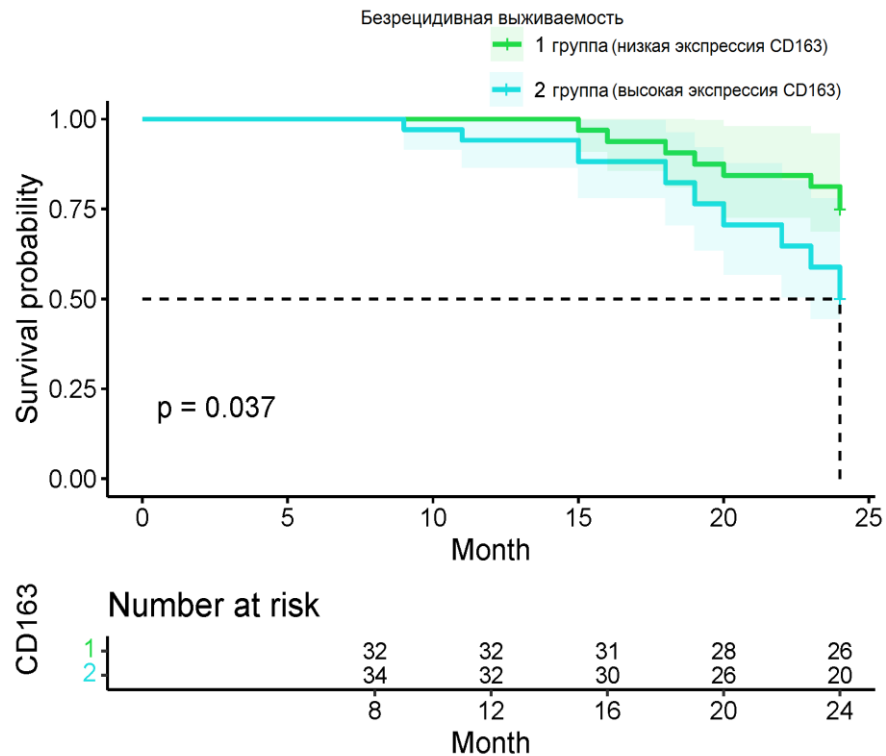


Рисунок 43 - Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD163.

По результатам анализа наблюдается достоверное снижение выживаемости в группах с высокими показателями экспрессии CD68 и CD163 ($p < 0,05$). Два пациента, имевших высокие уровни CD68 и низкие уровни CD163, не выбыли из-под наблюдения по причине смерти и не имели рецидивов. Таким образом, CD68 и CD163 могут выступать в качестве инструмента для оценки выживаемости у пациентов с РМП после радикальной цистэктомии. Полученные данные подчеркивают высокую ценность применения маркеров макрофагов, ассоциированных с опухолью, для оценки ожидаемой послеоперационной выживаемости пациентов. Эти маркеры служат важными биомаркерами в контексте опухолевой биологии, поскольку макрофаги играют ключевую роль в различных аспектах прогрессирования раковых заболеваний. Они могут как способствовать, так и подавлять опухолевый процесс, в зависимости от их типа и функционального состояния. В связи с этим значимость изучения их активных форм, таких как макрофаги M2, для предсказания исходов лечения становится очевидной.

Однако при интерпретации показателей выживаемости следует учитывать, что они могут также зависеть от различных внешних факторов, включая наличие сопутствующих заболеваний, которые были диагностированы до проведения оперативного вмешательства, а также адъювантную химиотерапию, назначенную в послеоперационном периоде.

Неoadъювантную химиотерапию получили 50 (75,8%) пациентов, и этот фактор также существенно влияет на показатели выживаемости. Неoadъювантная терапия используется в клинической практике для сокращения объема опухоли перед основной хирургической манипуляцией, что может обуславливать улучшенные исходы. При этом распределение пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, между группами не выявило статистически значимых различий ($p < 0,05$), что говорит о равномерном воздействии этого фактора на обе группы и, соответственно, о том, что его влияние на результаты анализа можно считать незначительным.

Результаты исследования показывают, что изменение баланса между макрофагами M1 и M2 в опухолевой микросреде может служить ключевым индикатором прогноза заболеваний. M1 макрофаги, обладающие провоспалительными свойствами, активируют противоопухолевые механизмы и стимулируют иммунный ответ, тогда как M2 макрофаги, в свою очередь, подавляют этот ответ, создавая идеальные условия для роста опухолей. Снижение активности M1 и преобладание M2 указывает на адаптацию опухоли к защищенной среде, что напрямую связано с ухудшением выживаемости пациентов.

Таким образом опухолевые микросреды могут быть целевыми для новых терапевтических подходов. Возможным направлением является использование иммунотерапии, нацеленной на восстановление баланса между M1 и M2. Применение агентов, которые способствуют активации макрофагов M1, может изменить микроокружение опухоли и усилить противоопухолевый ответ. Комбинирование робот-ассистированной хирургии и иммунотаргетных препаратов позволит по-новому взглянуть на процесс лечения пациентов с МИРМП. Только достижения высокой инженерии и молекулярных технологий позволят улучшить прогноз при данном заболевании.

3.10 Результаты интегрирования робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интраоперационной ICG-флуоресценцией и иммуногистохимической диагностикой опухолевых макрофагов

Для оценки симультанного применения методов интраоперационной ICG визуализации и иммуногистохимической диагностики макрофагов, ассоциированных с опухолью, были случайно отобраны 30 пациентов, которым планируется проведение РАРЦ.

Во время проведения ТЛАЭ в ходе РАРЦ у 20 пациентов (66,7 %) интраоперационно при использовании режима визуализации в ближнем

инфракрасном диапазоне спектра отмечена флуоресценция регионарных тазовых лимфатических узлов.

Тотальная ICG-флуоресценция регионарных лимфатических узлов отмечена у 9 пациентов (45,0 %), у 7 пациентов (35,0 %) флуоресцировали минимум два лимфатических узла из разных подгрупп, у 4 пациентов (20,0 %) наблюдалась флуоресценция одного лимфатического узла из одной внутрирегионарной подгруппы. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования у 18 пациентов верифицирована стадия pN1-2, при этом у 14 пациентов (77,8 %) — pN1, а у 4 (22,2 %) — pN2. У всех пациентов из группы cN+ выставлена стадия pN1-2, у 3 пациентов из группы cN0/NX — стадия pN1-2. Среди 18 пациентов со стадией pN1-2 9 пациентов (50 %) имели тотальную регионарную интраоперационную ICG-флуоресценцию, 6 пациентов (33,3 %) имели флуоресценцию как минимум в двух лимфатических узлах из разных регионарных подгрупп, 2 пациента (11,1%) имели флуоресценцию одного лимфатического узла из одной внутрирегионарной подгруппы, а 1 пациент (5,6 %) не имел флуоресценцию ICG. Стоит отметить, что 3 пациента из группы cN0/NX с подтвержденным в дальнейшем pN1-2 имели микрометастатический характер поражения, при этом во всех 3 случаях (100 %) обнаружена ICG-флуоресценция соответствующих регионарных лимфатических узлов. Таким образом, по результатам первичной оценки интраоперационной ICG-визуализации лимфатических узлов у 30 пациентов с МИРМП после РАРЦ зафиксирован 1 ложноотрицательный результат с отсутствием ложноположительных. Чувствительность метода интраоперационной ICG-визуализации составила 94,4 % (отношение числа истинно положительных результатов к сумме ложноотрицательных и истинно положительных), а специфичность — 83,3 % (отношение истинно отрицательных к сумме истинно отрицательных и ложноположительных). Также стоит отметить ценность применения ICG-визуализации для пациентов с наличием стадии cN+ в целях последующей верификации pN1-2.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности интраоперационной ICG-визуализации для выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах у пациентов с РМП. Полученные результаты подчеркивают важность применения этого метода в хирургической практике, особенно в контексте повышения точности диагностики и планирования лечебных стратегий. При наличии стадии cN+ применение ICG имеет особое значение, позволяя хирургу более точно определить области потенциального поражения.

Кроме того, стоит отметить, что высокая чувствительность метода может способствовать снижению случаев упущенной диагностики, что, в свою очередь, положительно скажется на прогнозах пациентов и их дальнейшей терапии. Наблюдение за пациентами с микрометастатическими поражениями, у которых была зафиксирована ICG-флуоресценция, говорит о том, что даже в случае отсутствия выраженных метастазов визуализация может выявить их на ранних стадиях.

Для дальнейших исследований можно рекомендовать расширение выборки и длительное наблюдение за пациентами, что позволит более точно оценить как прогноз, так и долгосрочные результаты применения ICG-визуализации в хирургической онкологии.

После выполнения РАРЦ макропрепарат пораженного органа, дистальные части мочеточников и все удаленные лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование. При гистологическом исследовании материал фиксировали в 10 %-м растворе формалина, затем заливали в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм и производили окрашивание гематоксилином и эозином. После выполняли обзорное патогистологическое исследование с постановкой патоморфологического диагноза. Опухолевый материал пациентов, которым интраоперационно оценивали флуоресценцию ICG, в дальнейшем использовали для иммуногистохимического анализа в целях определения уровней МАО.

Высокие уровни экспрессии CD68 и CD163 статистически значимо преобладают в группе cN+ ($p=0,027$ и $p=0,018$ соответственно). В то же время

внутри группы cN+ и cN0/NX отсутствуют статистически значимые различия между характеристиками реакций с CD68 и CD163 ($p > 0,05$) (Рисунок 44).

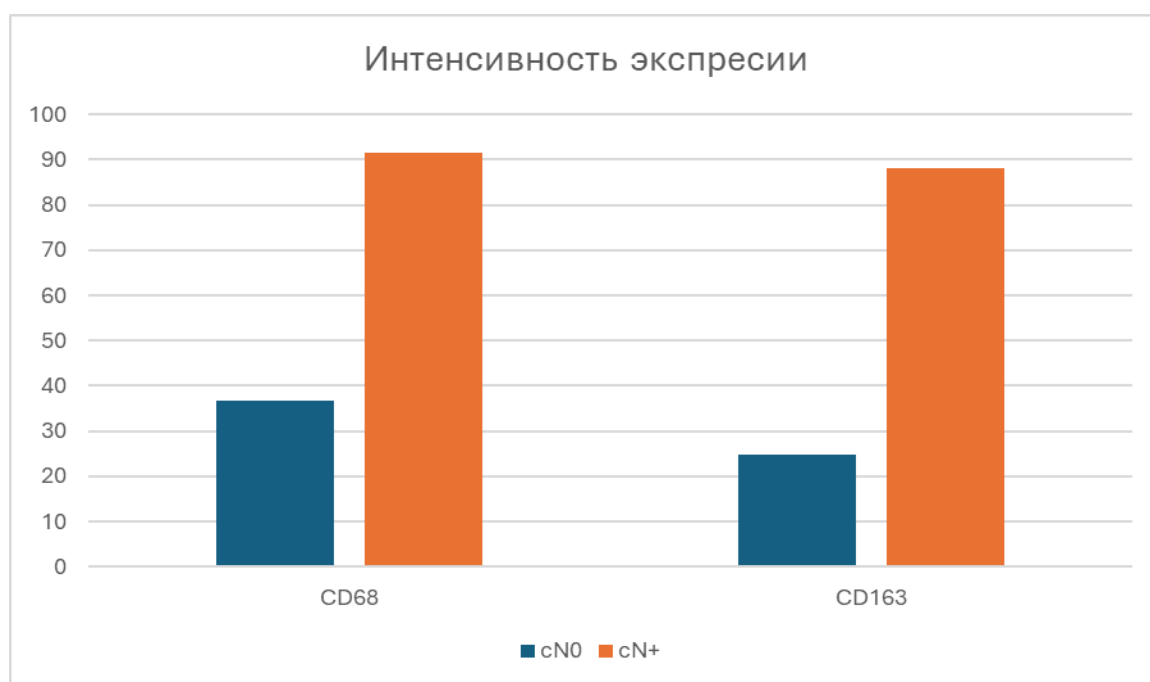


Рисунок 44 – Интенсивность экспрессии CD68 и CD163 в зависимости от критерия cN.

Полученные результаты иммуногистохимических реакций с CD68 и CD163 отражены в таблице 29.

Таблица 29 - Результаты иммуногистохимического исследования МАО

Параметры иммуногистохимической реакции	cN0/NX ($n=15$), $M \pm m$		p	cN+ ($n=15$), $M \pm m$		p
	CD68	CD163		CD68	CD163	
Количество окрашенных клеток, %	$36,8 \pm 5,7$	$24,9 \pm 7,2$	$>0,05$	$91,5 \pm 4,3$	$88,1 \pm 6,2$	$>0,05$
Интенсивность экспрессии, баллы (по шкале оценки от 0 до 3)	$0,9 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,8$	$>0,05$	$2,1 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$	$>0,05$

При анализе патоморфологических данных было особое внимание обращено на корреляцию между уровнями молекул CD68 и CD163 и клиническими показателями пациентов. Выявленные высокие уровни экспрессии у пациентов с метастазами в лимфатических узлах (cN+) могут свидетельствовать о наличии активной воспалительной реакции и повышенной макрофагальной активности в опухолевой микросреде. Эти маркеры, относящиеся к макрофагам, могут служить индикаторами прогноза и эффективности терапии.

Сравнительный анализ между группами cN+ и cN0/NX подчеркнул значимость CD68 и CD163 как потенциальных биомаркеров для мониторинга заболевания. Хотя различия между подгруппами cN+ и cN0/NX не были статистически значимыми, это может указывать на схожесть в иммунной реакции на опухоль при различных стадиях заболевания. Дальнейшие исследования планируются для уточнения роли этих молекул в прогрессировании опухоли.

Иммуногистохимический анализ также продемонстрировал важность интеграции различных методов диагностики для более точного определения патоморфологического статуса. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода в оценке опухолевой биологии и адаптации лечебных стратегий в зависимости от специфики иммунного ответа. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что использование иммуногистохимического анализа в сочетании с другими диагностическими методами, такими как интраоперационные визуализирующие технологии, позволяет значительно повысить точность прогнозирования результатов лечения. Интеграция подходов помогает выявить молекулярные мишени и адаптировать терапию под индивидуальные особенности пациента.

Изучение патоморфологического статуса опухоли не ограничивается только ее физическими характеристиками; важно учитывать биологические аспекты и микросреду. Комплексный анализ, включая оценку иммунного ответа, не только позволяет диагностировать болезнь на ранних стадиях, но и прогнозировать ее течение. Это, в свою очередь, открывает новые горизонты для разработки

целевых терапий, которые могут быть более эффективными и менее токсичными для пациентов.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмана между количеством ИГХ-окрашенных клеток и интенсивностью экспрессии составил $r=0,917$, $p<0,05$. У всех пациентов (100 %) с высокими уровнями CD68 и CD163 интраоперационно наблюдалась ICG-флуоресценция метастатических регионарных лимфатических узлов.

После проведенного оперативного лечения нами регулярно, с интервалом в один месяц, проводился мониторинг и регистрация статусов пациентов. Этот процесс был настроен таким образом, чтобы обеспечить систематическое отслеживание состояния здоровья пациентов после РАРЦ. В частности, фиксировались ключевые параметры, такие как дата смерти пациента, причина, по которой произошел летальный исход, а также дата возникновения рецидива злокачественного процесса.

Кроме того, выявленный показатель флуоресценции при использовании ICG в ближнем инфракрасном диапазоне предоставляет новые возможности для изучения лимфатической системе в контексте канцерогенеза. Установление четких взаимосвязей между характером флуоресценции и стадиями заболевания может помочь в разработке более целенаправленных хирургических и терапевтических стратегий. Например, пациенты с более выраженными проявлениями лимфаденопатии могут потребовать более агрессивного подхода к лечению.

Систематическая оценка состояния регионарных лимфатических узлов с использованием новейших технологий визуализации позволяет осуществлять мониторинг динамики заболевания и выявление рецидивов на более ранних этапах. Интеграция данных о флуоресценции с традиционными методами, такими как УЗИ и КТ, может привести к более точной картине заболевания и повышению клинической эффективности.

Современные технологии интраоперационной визуализации дают возможность детально исследовать состояние лимфатических узлов и

окружающих тканей. Эти методы позволяют не только выявлять опухолевые поражения с высокой точностью, но и оценивать метаболическую активность клеток, что критически важно для понимания степени агрессивности заболевания. Сравнительный анализ этих данных с флуоресцентными изображениями способствует созданию более полной клинической картины.

Кроме того, применение флуоресценции в комбинации с традиционными методами может значительно улучшить диагностику рецидивов. Ранняя идентификация даже незначительных изменений в лимфатических узлах позволяет максимально оперативно начинать лечение, что в свою очередь повышает шансы на успешное выздоровление пациента. Такой подход становится особенно актуальным в контексте лечения онкологических заболеваний, где временные рамки очень критичны.

Интеграция новейших технологий в клиническую практику требует от медицинского персонала не только глубокой профессиональной подготовки, но и готовности к постоянному обучению. Это также создает вызовы в стандартизации и интерпретации полученных данных, однако преимущества, которые они приносят в диагностику и лечение, очевидны и неоспоримы.

Важно отметить, что полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях, чтобы закрепить место ТЛАЭ в стандартах диагностики. Применение данной методики в клинической практике позволит не только улучшить прогнозирование исходов, но и повысить качество жизни пациентов.

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

РМП является серьезным и инвалидизирующим заболеванием, которое наносит серьезный ущерб для здоровья, приводит к возникновению функциональных нарушений. Данное заболевание составляет серьезное социально-экономическое бремя для всемирного здравоохранения [150,376]. Хотя хирургическая техника РЦ и периоперационный уход улучшились в последние годы, периоперационная смертность от РЦ по-прежнему варьируется от 0% до 8%, а заболеваемость - от 48% до 74% [161]. Канадская урологическая ассоциация исследовала качество хирургической помощи пациентам с МИРМП, перенесшим РЦ в Квебеке с 2000 по 2009 год. Всего 122 уролога выполнили 2778 процедур РЦ в 48 больницах. Из пролеченных пациентов у 30,6% было хотя бы одно послеоперационное осложнение, а у 12,6% - более одного осложнения. Общий уровень смертности через 30, 60 и 90 дней составил 2,8%, 5,3% и 7,5% соответственно. 30-, 60- и 90-дневная смертность в крупных центрах была значительно ниже, чем в небольших больницах [318]. Таким образом, минимально инвазивные хирургические подходы были быстро внедрены в практику лечения МИРМП по всему миру. Минимально инвазивные стратегии завоевали популярность в различных областях из-за их способности снизить хирургическую заболеваемость и сократить продолжительность пребывания в больнице. В частности, РАРЦ с момента ее появления в 2003 году постепенно стала применяться в качестве хирургического варианта с целью улучшения периоперационных результатов и выживаемости [167].

N.J. Sathianathen и соавт. (2019) провели систематический обзор и метаанализ, включая пять РКИ (одно многоцентровое и четыре одноцентровых), и сравнили РАРЦ с ОРЦ [355]. Авторы пришли к выводу, что хирургическая техника не оказывает существенного влияния на онкологические исходы. K.L. Ip и соавт. (2021) также сравнили 10-летние онкологические результаты ОРЦ и РАРЦ. Результаты не показали различий между пациентами после РАРЦ и ОРЦ в

отношении общей выживаемости и безрецидивной выживаемости, несмотря на то, что пациенты РАРЦ были старше и имели больше сопутствующих заболеваний [143]. Р.В. Murthy и соавт. (2021) провели ретроспективный анализ данных пациентов, перенесших РЦ с лечебной целью с отведением мочи по поводу уротелиального РМП в одном учреждении за 2010–2018 гг. Более высокие показатели положительного хирургического края наблюдались в когорте ОРЦ (7,2%, $p=0,041$) [144]. Эти результаты одного крупного учреждения в сочетании с данными РКИ позволяют предположить, что РАРЦ не уступает ОРЦ с точки зрения периоперационных или долгосрочных онкологических результатов. Кроме того, ретроспективный обзор консорциума IRCC показал, что РАРЦ не был связан с различными паттернами рецидивов или более высокой частотой рецидивов по сравнению с ОРЦ. А.С. Elsayed и соавт. (2021) исследовали частоту и характер рецидивов после РАРЦ. Результат анализа показал, что РАРЦ не был связан с другими закономерностями или более высокой частотой рецидивов по сравнению с ОРЦ [336]. По данным К. Zennami и соавт. (2021) похожая тенденция была также показана при местнораспространенной ($\geq T3$) стадии РМП [233]. N. Zhou и соавт. (2021) провели систематический обзор и метаанализ, сравнивающий РАРЦ с интракорпоральным отведением и ОРЦ. Они обнаружили, что по сравнению с ОРЦ, РАРЦ с интракорпоральным отведением продемонстрировала меньшую предполагаемую кровопотерю (взвешенный MD, -449,25; 95% ДИ, от -566,47 до -332,03; $p<0,01$), более низкую частоту переливания крови (OR, 0,31; 95% ДИ, 0,22–0,46; $p<0,01$), а также низкую частоту меньших послеоперационных осложнений при III–IV степени по Clavien–Dindo (30 дней: ОШ 0,65; 95% ДИ 0,47–0,90; $p=0,01$; 90 дней: ОШ, 0,72; 95% ДИ, 0,53–0,98; $p=0,04$), но более длительное время операции (взвешенное MD, 78,82; 95% ДИ, 52,77–104,87; $p<0,01$). Кроме того, не было значительной разницы между RARC с ICUD и ORC с точки зрения частоты послеоперационных осложнений при I–II степени по Clavien–Dindo (30 дней: ОШ 0,71; 95% ДИ 0,36–1,40; $p=0,32$; 90 дней: ОШ 0,98; 95% ДИ 0,74–1,30; $p=0,89$) [313].

РАРЦ стала альтернативой ОРЦ благодаря снижению периоперационных осложнений, включая предполагаемую интраоперационную кровопотерю, количество интраоперационной гемотрансфузии. Также РАРЦ ассоциирована с меньшим послеоперационным болевым синдромом и более быстрым восстановлением функции кишечника [112,363]. К. Matsumoto и соавт. (2017) сообщили о среднем кровопотере в объеме 1700 мл для группы ОРЦ, 961 мл для группы ЛРЦ и 450 мл для группы РАРЦ ($P=0,004$) и только пациенты группы ОРЦ требовали гемотрансфузий ($P=0,003$) [341]. G. Gandaglia и соавт. (2016) в своем исследовании сообщили о периоперационных результатах РАРЦ и ОРЦ у пациентов с РМП, которые лечились в двух крупных центрах. Среднее время операции было значительно больше у пациентов, перенесших РАРЦ, чем у тех, кто перенес ОРЦ (330 и 185 минут соответственно; $P < 0,001$). Частота общих осложнений и осложнений низкой степени тяжести также была значительно выше у пациентов после РАРЦ (все $P \leq 0,01$) [308]. Li K. и соавт. (2016) провели систематический обзор и мета-анализ литературы, сравнивая РАРЦ и ОРЦ у пациентов с РМП. 22 На основе данных, собранных из девяти исследований с участием 668 пациентов с МИРМП, РАРЦ ассоциирована с более длительным временем операции, меньшим интраоперационной кровопотерей и более коротким сроком госпитализации, чем ОРЦ (все $P < 0,001$). Хотя существенных различий в частоте интраоперационных и послеоперационных осложнений между двумя группами не было, основные осложнения были значительно ниже в группе РАРЦ, чем в группе ОРЦ ($P=0,002$) [383]. Напротив, A. Al-Daghmin и соавт. (2014) исследовали периоперационные результаты РАРЦ и количества повторных госпитализаций. Из принявших участие пациентов 25,5% были повторно госпитализированы в течение 90 дней, и причины повторной госпитализации были в основном связаны с инфекцией. Четырем пациентам (1,4%) потребовалась повторная операция (двум пациентам по поводу аппендицита и спаечной тонкокишечной непроходимости и двум пациентам по поводу стриктуры уретероилеоанастомоза), а шести (2,2%) потребовались чрескожные процедуры (трем пациентам для аспирации экссудата в малом тазу, двум - по поводу

мочеточниково-кишечной фистулы и одному при несостоятельности анастомоза). По данным многомерного анализа, индекс массы тела ($P=0,004$) и женский пол ($P=0,014$) были независимыми предикторами повторной госпитализации в течение 90 дней [338]. Согласно данным мировой литературы РАРЦ является безопасной процедурой с низким количеством интраоперационной кровопотери, частотой гемотрансфузий и сроком госпитализации. Результаты текущего исследования периоперационных результатов РАРЦ подтверждают данное положение.

По мере увеличения хирургического опыта наблюдается постепенное внедрение интракорпорального отведения при РАРЦ, что дает потенциальные преимущества, включающие снижение гемотрансфузий, интраоперационной кровопотери, послеоперационного болевого синдрома. Также наблюдаются меньшие разрезы и лучший косметический эффект, более быстрое восстановление функции кишечника и меньшее количество анастомотических стриктур. Реконструкция мочевой системы, вероятно, оказывает большее влияние на послеоперационную заболеваемость и осложнения, чем сама РЦ. Экстракорпоральная деривация мочи обоснована при необходимости более быстрого выполнения оперативного пособия или при наличии имеющегося широкого лапаротомного разреза [242]. Таким образом, большинство хирургов по-прежнему считают экстракорпоральное отведение более безопасным вариантом и используют гибридный подход РАРЦ с экстракорпоральной деривацией мочи [344].

L. Lenfant и соавт. (2018) исследовали периоперационные исходы и осложнения после экстракорпорального и интракорпорального отведения у пациентов, перенесших РАРЦ в пяти специализированных центрах во Франции. В целом время операции, сроки госпитализации, показатель позитивного хирургического края и количество удаленных лимфатических узлов существенно не различались между двумя когортами. Частота интраоперационной кровопотери и гемотрансфузий была значительно выше в группе экстракорпорального отведения. Ранние и поздние хирургические осложнения существенно не

различались между группами экстракорпорального отведения и интракорпорального отведения [311].

S. Katayama и соавт. (2021) провели систематический обзор и метаанализ, сравнивая экстракорпоральное и интракорпоральное отведение при РАРЦ. Были проанализированы двенадцать исследований, включающих в общей сложности 3067 пациентов. Что касается онкологических исходов, у пациентов, получавших интракорпоральное отведение, выход лимфатических узлов был значительно выше, чем у тех, кто получал экстракорпоральное отведение (средняя разница [MD], 3,68; 95% ДИ, 0,80–6,56; $p=0,01$), в то время как количество позитивных хирургических краев существенно не отличалось между двумя методами деривации [238]. Z. Cai и соавт. (2021) также провели объединенный анализ 13 ретроспективных исследований, включавших в общей сложности 4755 пациентов. Среднее время наблюдения составило 21,3 месяца в группе интракорпоральной деривации и 23,3 месяца в группе экстракорпоральной деривации. В трех исследованиях, в которых оценивалась частота рецидивов у 2613 пациентов, в группе интракорпорального отведения наблюдалась более низкая частота рецидивов, чем в группе экстракорпорального (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,61–0,91; $p=0,004$). В двух исследованиях, в которых оценивались уровни смертности у 2251 пациента, между двумя группами не наблюдалось существенных различий (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,79–1,26; $p=0,98$) [236]. Также W.S. Nam и соавт. (2021) сообщили о результатах 11 многоцентровых исследований. Авторы показали, что хотя общая частота рецидивов (36,5% против 25,5%, $p=0,013$) и местных рецидивов (12,1% против 5,9%, $p=0,031$) была выше в группе экстракорпорального отведения, существенной разницы в 5 группах не было [295].

Также примечательно, что пациенты с интракорпоральным отведением с высоким индексом коморбидности Чарлсона, скорректированным по возрасту, имеют меньший риск осложнений, чем пациенты после экстракорпорального отведения [350]. Данное явление может быть связано со снижением хирургического стресса, включая меньшую кровопотерю, меньшую частоту

переливания крови, бережное манипулирование тканями кишечника и мочеточников, а также меньшее время воздействия воздушной среды.

За последнее десятилетие наблюдается увеличение количества выполняемых интракорпоральных реконструкций искусственных мочевого пузыря при РАРЦ. Пациенты, перенесшие РАРЦ с интракорпоральным формированием неоцистиса, имели более короткое пребывание в больнице и меньшее количество 30-дневных послеоперационных осложнений, но были повторно госпитализированы чаще, по сравнению с пациентами после экстракорпоральной реконструкции неоцистиса [235]. J.Y. Teoh и соавт. (2021) сообщили о результатах 9 многоцентровых азиатских регистров РАРЦ. РАРЦ с интракорпоральным отведением были более безопасны и технически выполнимы с такой же частотой послеоперационных осложнений, как и РАРЦ с экстракорпоральным отведением, с дополнительными преимуществами в виде снижения кровопотери и более короткой госпитализацией [314]. В мета-анализе и систематическом обзоре, проведенном К. Tanneru и соавт. (2021), было показано, что общая частота осложнений через 30 и 90 дней была сопоставима между пациентами после РАРЦ с интракорпоральным и экстракорпоральным отведением. В более опытных центрах и центрах с более высокими объемами операций время выполнения РАРЦ с интракорпоральным отведением оказалось сопоставимо с выполнением вмешательства с экстракорпоральной деривацией [237]. В корейском многоцентровом исследовании J.S. Shim и соавт. (2020) были продемонстрированы быстрое выздоровление пациентов после РАРЦ с интракорпоральной деривацией, о чем свидетельствовало сокращение времени до нормализации работы кишечника и пассажа его содержимого, ранний пероральный прием пищи и укорочение сроков пребывания в больнице [170].

Таким образом, РАРЦ с интракорпоральным отведением является сопоставимой альтернативой РЦ с экстракорпоральной деривацией по ряду важных периоперационных показателей. Успехи РАРЦ демонстрируют лучший результат лечения пациентов РМП. В скором времени доля экстракорпоральных отведений будет составлять значительно малую часть, по сравнению с

интракорпоральной деривацией. Наиболее перспективным предстает вариант РАРЦ с интракорпоральной реконструкцией мочевого пузыря кишечным сегментом. Данная операция является примером высокотехнологичного и персонифицированного хирургического лечения больных РМП.

В работе G.E. Cassiamani и соавт. (2021) было показано, что метаболические, инфекционные, мочеполовые и желудочно-кишечные осложнения были диагностированы как первичные причины повторной госпитализации после РАРЦ у 39,5%, 23,5%, 22,3% и 17% пациентов, соответственно. Пятьдесят процентов повторных госпитализаций произошли в первые две недели после выписки из больницы. Мужской пол (ОШ 3,5; $p=0,02$) и внутрибольничные инфекции (ОШ 4,35; $p=0,002$) были независимыми предикторами многократной повторной госпитализации [403]. Значительная кривая обучения РАРЦ (от 10 до 75 случаев) является одним из важных факторов, которые следует учитывать при планировании операции, поскольку она может влиять на различные пери- и послеоперационные результаты, включая сроки госпитализации, частоту осложнений и др. [385].

Даже в наиболее опытных и крупных учреждениях наблюдается высокий уровень хирургических осложнений после РЦ, достигающий 64% [218], тогда как частота осложнений по системе Clavien-Dindo >3 может достигать 41% [161]. Эти цифры отражают необходимость стандартизации и централизации РЦ в специализированных центрах. Другим важным фактором является оптимизация хирургического и клинического маршрута пациентов, которым показана РЦ. Применение протоколов ускоренного восстановления с РАРЦ, использующих полностью интракорпоральные методы отведения мочи, направлено на улучшение восстановления пациентов по сравнению с традиционным периоперационным ведением. Было показано, что ПУВ сокращают продолжительность пребывания на 1–2 дня, минимизируя при этом послеоперационную кишечную непроходимость, осложнения и риск повторных госпитализаций через 30 дней [423].

Что касается ТЛАЭ, которая является важной частью процедуры РЦ с онкологической точки зрения, было показано, что РАРЦ может обеспечить такой же или даже лучший выход лимфатических узлов, чем ОРЦ. К. Li и соавт. (2013) проанализировали девять сравнительных исследований РАРЦ и ОРЦ с участием 874 пациентов и пришли к выводу, что при РАРЦ удаляется как минимум на два лимфатических узла больше, чем при ОРЦ (WMD: 2,25; 95% ДИ, 0,57–3,94; P=0,009) [383].

Систематические обзоры и мета-анализы РКИ показывают, что РАРЦ и ОРЦ имеют сопоставимые показатели позитивного хирургического края. Систематический обзор РАРЦ показал, что показатель позитивного хирургического края составляет 5,6% (0–26 %) [382]. Стадии pT2 и pT3-4 ассоциированы с позитивным хирургическим краем в 1–1,5% и 0–25% случаев, соответственно. Сопоставимые показатели положительного хирургического края после РАРЦ наблюдаются в других исследованиях (4,2–8,6%) [256].

Если рассматривать результаты выживаемости, показатели РАРЦ являются многообещающими и уже на данном этапе сопоставимы ОРЦ. Сноу-Лизи и др. сообщили об онкологических исходах как для пациентов после РАРЦ, так и после ЛРЦ с самым длительным опубликованным на данный момент периодом наблюдения в 12 лет. 5-летняя частота опухоль-специфической выживаемости составила 70% для группы РАРЦ [351]. В серии из 113 последовательных РАРЦ с интракорпоральным отведением, проведенных Каролинским институтом, со средней продолжительностью наблюдения 25 месяцев, 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость составила 81%, а 5-летняя - 67% [104].

В настоящее время в мировом сообществе ведутся споры о том, оказывает ли РАРЦ влияние на характер ранних рецидивов из-за неадекватной резекции или наложения пневмоперитонеума. До сих пор нет убедительных доказательств в поддержку данной точки зрения. В работе D.P. Nguyen и соавт. (2015) проводилось сравнение РАРЦ с экстракорпоральным отведением и ОРЦ. Анализ показал, что РАРЦ демонстрирует различные варианты рецидивирования, в связи,

с чем возрастает частота возникновения внетазового и перитонеального карциноматоза [339].

Рецидивы после РЦ часто возникает рано, при этом >80% рецидивов возникают в течение первых 2 лет. Научная рабочая группа ERUS сообщила о характере ранних рецидивов среди 717 пациентов, перенесших РАРЦ с интракорпоральным отведением мочи. Безрецидивная выживаемость через 3, 12 и 24 месяца составила 95,9%, 80,2% и 74,6%, соответственно. Отдаленные рецидивы чаще всего возникают в костях, легких и печени, а тазовые лимфатические узлы были наиболее частым местом местного рецидива. В этой многоцентровой серии было выявлено пять пациентов (0,7%) с карциноматозом брюшины и два пациента (0,3%) с метастазами в месте порта (месте раны). На основании многопланового анализа авторы пришли к выводу, что модели рецидивов после РАРЦ аналогичны тем, что в серии ОРЦ [296].

Онкологическая эквивалентность подходов РАРЦ и ОРЦ еще раз подчеркивает острую необходимость в улучшении неоадьювантных и адьювантных режимов химиотерапевтического лечения, целью которых является повышение эффективности хирургического вмешательства и улучшение результатов выживаемости пациентов.

Неоадьювантная химиотерапия с последующей РЦ рекомендуется большинству пациентам с сохранной функцией почек и необходимым уровнем ECOG с МИРМП и НМИРМП высокого риска в соответствии с рекомендациями Европейской урологической ассоциации и Российских общества ассоциаций онкологов, урологов и онкоурологов. Наиболее часто упоминаемым исследованием по изучению неоадьювантной химиотерапии является исследование Southwestern Oncology Group 8710, в котором неоадьювантная схема MVAC с последующей РЦ сравнивалась с единичным хирургическим лечением РЦ. Хотя разница в 5-летней выживаемости не была статистически значимой ($P=0,06$), результаты этого исследования выступают доказательством превосходства комбинации неоадьювантной химиотерапии с РЦ по сравнению с одной РЦ. Мета-анализ рандомизированных исследований показал, что

неoadъювантная химиотерапия на основе CDDP, включая MVAC и CMV, улучшает выживаемость на 5% у пациентов с РМП стадий T2–T4a [290].

Немногие исследования изучали полезность и эффективность неoadъювантной химиотерапии у пациентов с МИРМП, которым показана РАРЦ. N. Hinata и соавт. (2017) сравнили периоперационные и онкологические результаты после РАРЦ у пациентов с МИРМП, которые получили три цикла неoadъювантной химиотерапии на основе CDDP (оптимальный режим), с теми, кто не смог завершить три цикла неoadъювантной химиотерапии или получили уменьшенную дозу схемы на основе CDDP (субоптимальный режим), или не получили неoadъювантного лечения (отрицательный режим). Группа пациентов с оптимальным режимом имела лучшие показатели безрецидивной выживаемости в течение 1 и 3 лет (85,4% и 75,2% соответственно) по сравнению с субоптимальной группой (55,3% и 33,2% соответственно) и группой без неoadъювантной химиотерапии (55% и 39%; $P < 0,01$). У пациентов с оптимальным режимом также была лучшая общая выживаемость через 1 и 3 года (95% и 89% соответственно) по сравнению с субоптимальной (64% и 49% соответственно) группой и группой без неoadъювантного лечения (76% и 50% соответственно; $P < 0,01$). Многомерный анализ показал, что безрецидивная выживаемость в субоптимальных группах и без неoadъювантного лечения была значительно ниже, чем в группе пациентов с оптимальным режимом ($P = 0,001$, $P = 0,001$ соответственно). Кроме того, не было существенных различий в безрецидивной выживаемости и общей выживаемости между субоптимальными группами и группами без неoadъювантного лечения [227]. В другом исследовании оценивались результаты 29 пациентов с МИРМП, которые получали неoadъювантную химиотерапию с последующей РАРЦ, и пациентов без неoadъювантного лечения с последующей лапароскопической РЦ с использованием мини-доступа. В когорте РАРЦ у четырех пациентов (13,8%) наблюдался полный ответ, у четырех (13,8%) — частичный ответ и у двух (6,9%) — стабилизация. В когорте лапароскопической РЦ с использованием мини-доступа у 27 пациентов (13,8%) наблюдался полный ответ, а у 80 (40,8%) — частичный ответ. К концу периода наблюдения 10,3% и 11,7% пациентов в

группах РАРЦ и ЛРЦ с использованием мини-доступа умерли от РМП. Пятилетняя частота выживаемости составила 80,8% в группе РАРЦ и 84,6% в группе ЛРЦ с использованием мини-доступа ($P=0,647$) [393]. Комбинированный подход с использованием неoadъювантной химиотерапии и РАРЦ может привести к благоприятным и приемлемым онкологическим результатам у пациентов с МИРМП.

Использование ICG-визуализации может позволить решить ряд важных технических вопросов на этапе первичной зрительной визуализации и мобилизации лимфатических узлов, что при РМП позволяет сохранять принципы абластики и хирургической безопасности.

Метод ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов обладает высокими показателями чувствительности и специфичности. Данный инструмент интраоперационной навигации может позволить снизить риски периоперационных осложнений, связанных с повреждением нервов, сосудов, лимфатических протоков, а также значительно сократить время операции по причине уменьшения объема этапа ТЛАЭ.

Адекватная васкуляризация дистальных отделов мочеточников играет важную роль в минимизации образования послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов. В настоящее время не смотря на модификацию методик хирургии мочеточников, сохранение периуретральной ткани, бережную обработку и мобилизацию мочеточников сохраняются высокие риски интраоперационной травматизации и последующей ишемии зоны анастомоза. Сообщаемая частота стриктур уретеро-илеоанастомозов в современных открытых и роботизированных сериях — до 12,7%. В то же время способ оперативного вмешательства не выступает предиктором снижения рисков послеоперационных стриктур, что подтверждается в зарубежных исследованиях [18].

В последние годы ICG-флуоресценция играет все более важную роль в робот-ассистированных урологических процедурах. ICG используется для идентификации злокачественных новообразований при поражении почек,

облегчения суперселективного пережатия артерий при робот-ассистированной частичной нефрэктомии, а также для визуализации сигнальных лимфатических узлов во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии и цистэктомии. Интрауретеральная инъекция ICG также может помочь в идентификации и уточнения локализации стриктур мочеточника при робот-ассистированной реконструкции мочеточника.

Зрительная оценка васкуляризации дистального отдела мочеточника в белом свете часто бывает субъективной и, следовательно, не позволяет достоверно утверждать об отсутствии ишемии в зоне будущего анастомоза. В настоящем исследовании было изучено использование ICG как средства объективного определения васкуляризации и перфузии дистальных отделов мочеточников перед выполнением уретеро-илеоанастомозов. Гипотеза исследования основывалась на том, что использование ICG позволяет более точно оценивать васкуляризацию дистальных отделов мочеточников, что отразится в снижении образования послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов [18].

В результате проведенного исследования отмечено значительное снижение частоты стриктур уретеро-илеоанастомозов после РАРЦ: 0% в группе с интраоперационным применением ICG, по сравнению с 8,8% - в группе без применения ICG-флуоресценции. Значительная разница в частоте стриктур уретеро-илеоанастомозов, несмотря на небольшой размер выборки, подчеркивает клиническую значимость данного метода в качестве инструмента для минимизации послеоперационных осложнений РАРЦ. У большинства пациентов в группе с применением ICG были резецированы короткие сегменты мочеточников (<3 см). В то же время между обеими группами не было статистически значимых отличий в частоте удаления коротких сегментов. Резекция более длинных сегментов мочеточника (> 5 см) наблюдалась у 18% пациентов в группе с применением ICG, а в группе без его применения - у 6%. Расширенная резекция потенциально ишемизированных сегментов, которая выполняется под контролем интраоперационной ICG-флуоресценции, выступает

основополагающим фактором в снижении рисков развития послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов.

По данным S. Chopra и соавт. (2017) частота возникновения стриктур уретеро-илеоанастомозов находится в пределах от 8% до 11% [305]. В литературе описаны разные сроки формирования стриктуры уретро-илеоанастомоза после радикальной цистэктомии. Достоверные периоды приведены в одном из крупных исследований, проведенном С.В. Anderson и соавт. (2013). В серии из 478 пациентов с раком мочевого пузыря 375 (78,5%) была выполнена открытая радикальная цистэктомия, а 103 (21,5%) - робот-ассистированная лапароскопическая радикальная цистэктомия. У 45 (9,4%) пациентов была диагностирована послеоперационная стриктура уретро-илеоанастомоза в среднем через 5,3 месяца после оперативного лечения. Исследователи отметили отсутствие разницы в частоте стриктур между открытой и роботизированной группами (8,5% против 12,6%, $p=0,21$) [425]. В настоящем исследовании средние сроки наблюдения составляют 14 и 12 месяцев в группе с применением ICG и в группе без его применения, соответственно. Анализируя данные мировой литературы, такой период наблюдения достаточен для выявления большинства доброкачественных ишемических послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов.

РЦ — одна из самых сложных и травматичных хирургических процедур, при которой хирург должен обеспечить наилучший результат с точки зрения онкологического контроля, осложнений и функциональных результатов [50]. Опыт хирурга и центра показали положительное влияние на ранние и отдаленные результаты [49]. В лечении РМП очень важен комплексный и поэтапный подход, с обязательным сохранением преемственности. В будущем показатели выживаемости могут быть улучшены с помощью создания новых оптимальных протоколов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. Помимо полного радикального устранения опухолевого процесса необходимо уменьшить осложнения хирургического вмешательства. Имеющиеся данные указывают на то, что РАРЦ позволяет достигать лучших результатов с точки зрения объема

интраоперационной кровопотери, частоты гемотрансфузий и пребывания в больнице с эквивалентным онкологическим исходом по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ.

В нашем исследовании впервые в мировой литературе представлены результаты многокомпонентного анализа применения РАРЦ при лечении пациентов с РМП. Использование метода дополненной интраоперационной визуализации с применением ICG позволяет верифицировать большее количество метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой надежности и эффективности применения интраоперационной ICG-флуоресценции для пациентов с МИРМП. Интраоперационная диагностика ишемии тканей мочеточника перед формированием уретероилеоанастомоза выступает важным инструментом оптимизации операционного процесса, а также снижает риски возникновения стриктур в послеоперационном периоде. Увеличение количества интраоперационно диагностируемых опухолевых и метастатических узлов оказывает влияние не только на оперативное вмешательство, повышая его радикальность, но также и на продолжительность жизни после лечения. В нашей работе доказано значительное увеличение сроков выживаемости у пациентов после РАРЦ [47]. Другой стороной использования робот-ассистированного подхода в аспекте улучшения онкологической эффективности оперативного вмешательства при МИРМП выступает определение в послеоперационном периоде уровней МАО. Соблюдение принципов абластики, антибластики и радикализма позволяет не только получить макропрепарат для стадирования патологического процесса, но и обеспечить надежное избавление организма от неоплазии. Иммуногистохимический анализ МАО выступает важной опцией патоморфологического исследования для прогнозирования послеоперационной выживаемости, что в совокупности с робот-ассистированной операцией способно улучшить качество жизни пациентов с МИРМП.

Полученные нами результаты совпадают с общемировой тенденцией в данном направлении - РАРЦ демонстрирует высокие показатели ОВ, ОСВ и БРВ. Методика интраоперационной ICG-визуализации выступает ценным

инструментом оптимизации оперативного вмешательства и стадирования лимфатических узлов. Применение технологий ICG-флуоресценции позволяет снижать количество послеоперационных стриктур уретероиленоанастомозов у пациентов после РАРЦ. Обнаружение маркеров опухолевых макрофагов при РМП предстает перспективным направлением в изучении закономерностей канцерогенеза, что позволит персонифицировано подходить к лечению МИРМП, прогнозировать послеоперационную выживаемость. Робот-ассистированная система выступает интегральной платформой, позволяющей эргономично совершенствовать как оперативное пособие, так и продолжительность жизни после него.

ВЫВОДЫ

1. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия предпочтительным оперативным вмешательством, которое продемонстрировало сопоставимые результаты с открытой и лапароскопической методиками по показателям интраоперационной кровопотери, длительности госпитализации.
2. Разработанный метод радикальной цистэктомии, заключающийся в установке двух правых и одного левого портов консольного хирурга, позволил стандартизировать этапы операции (мобилизация нисходящего отдела ободочной кишки, затем мобилизация задней стенки мочевого пузыря и простаты до уретры), что в свою очередь позволяет оптимизировать оперативное вмешательство и предупредить осложнения (патент на изобретение № RU 2 718 279 C1 от 01.04.2020).
3. Использование робот-ассистированной радикальной цистэктомии позволяет снизить количество осложнений I-V степеней по системе Clavien-Dindo в 30- и 90-дневный периоды, по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ ($p < 0,05$).
4. Динамика и уровень качества жизни при робот-ассистированной радикальной цистэктомии достоверно превышает результаты по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (PWB через 12 месяцев от операции 23 балла при РАРЦ и 19 баллов при ОРЦ ($p = 0,038$), BLCS через 12 месяцев от операции 28 баллов при РАРЦ против 20 баллов при ОРЦ ($p = 0,025$), FACTG через 12 месяцев от операции 85 баллов при РАРЦ против 74 баллов при ОРЦ ($p = 0,010$)).
5. При стандартной тактике лечения рака мочевого пузыря робот-ассистированная радикальная цистэктомия имеет сопоставимую с другими хирургическими методами выживаемость. 3-летняя общая выживаемость составила 54,3%, опухоль-специфическая – 61,9%, безрецидивная – 57,5%. Общая выживаемость при ОРЦ составила 51,5%, при ЛРЦ – 52,9%.
6. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с использованием ICG-флуоресценции улучшает визуализацию лимфатических узлов, позволяет

безопасно выполнить лимфаденэктомию при этом среднее количество удаленных лимфоузлов увеличивается с 19 до 26.

7. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с использованием ICG флуоресценции для визуализации кровоснабжения мочеточников позволяет определить уровень мобилизации мочеточников, травматичности их выделения, позволяет выполнить уретеро-илеоанастомоз в условиях адекватной гемодинамической зоны. Это снижает частоту возникновения стриктур уретеро-илеоанастомозов у пациентов после РАРЦ на 8,8%.
8. Оценка компонентов микроокружения МАО (уровня экспрессии CD68 и CD163) первичной опухоли может быть предиктором выживаемости пациентов с РМП после РЦ. Высокие уровни экспрессии коррелируют с худшими показателями выживаемости после РЦ ($p < 0,05$).
9. Гемодинамические микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся в задержке ICG коррелируют с их опухолевым поражением, при этом высокий уровень экспрессии CD68 И CD163, характерных для МАО прямо соответствуют с уровнем поражения лимфатических узлов. Метод определения метастатических лимфатических узлов при РАРЦ с использованием ICG флуоресценции обладает высокой чувствительностью (94,4%) и специфичностью (83,3%).
10. Робот -ассистированная радикальная цистэктомия на фоне стандартного комплексного лечения рака мочевого пузыря является безопасным и эффективным методом хирургического лечения. Применение методов ICG-флуоресценции лимфоузлов и уровня мобилизация мочеточников с оценкой микроокружения опухолевой ткани позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении хирургического лечения больных РМП с использованием роботической системы Da Vinci рекомендуется использовать технику операции в соответствии с патентом на изобретение № RU 2718279C1 от 01.04.2020 «Способ робот-ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря».

2. При проведении хирургического лечения по поводу рака мочевого пузыря, необходимо выполнение расширенной лимфаденэктомии. Необходимо обсуждать с пациентом выполнение суперрасширенной лимфодиссекции – с учетом потенциальной пользы (улучшение БРА, уменьшение вероятности рецидива в тазовых лимфоузлах и необходимости выполнения спасительной ТЛАЭ) и риска (выше частота нежелательных явлений, связанных с ЛАЭ-лимфорей, лимфоцеле).

3. Для визуализации регионарных лимфатических узлов при выполнении лимфаденэктомии целесообразно применение инъекции индоцианина зеленого в концентрации 2,5мг/мл в объеме 10-15 мл в околоопухолевое пространство с захватом подслизистого слоя и поверхностной части детрузора при проведении цистоскопии, непосредственно перед РАРЦ.

4. При сомнении относительно кровоснабжения анастомозируемых дистальных отделов мочеточников и профилактики стриктур данной области рекомендуется пред началом формирования анастомоза осуществить внутривенное введение 10мл раствора индоцианина зеленого, заранее разведенного из расчета 25 мг вещества красителя на 10мл воды для инъекций с экспозицией 5 минут.

5. Для определения кровоснабжения сформированного сегмента подвздошной кишки для последующей деривации мочи и области межкишечного анастомоза необходимо определить мезентериальную перфузию с помощью

внутривенного введения 10 мл раствора индоцианина зеленого после пересечения кишки но до анастомозирования.

6. В качестве персонификации стратегии лечения CD68 и CD 163 могут выступать в качестве независимых маркеров прогнозируемой выживаемости у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии.

7. Для повышения вероятности выявления патоморфологического лимфогенного метастазирования рекомендуется применять комплекс диагностики в объеме использования индоцианина зелёного с иммуногистохимическим определением экспрессии CD 68 и CD 163.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

В ходе анализа данных по диагностике и лечению рака мочевого пузыря было установлено, что некоторые перспективные методы пока не включены в современные клинические алгоритмы. В частности, иммуногистохимические и флуоресцентные технологии демонстрируют значительный потенциал для повышения эффективности терапии и снижения риска осложнений. Полученные результаты открывают новые направления для научных исследований и совершенствования хирургического лечения, что может привести к улучшению диагностической точности и терапевтических исходов при данном заболевании.

Комплексное лечение рака мочевого пузыря с применением современных малоинвазивных технологий представляет собой перспективное направление, которое может значительно улучшить онкологические и функциональные результаты, особенно по мере их внедрения в рутинную практику. Разработка и внедрение новых техник малоинвазивной хирургии остаётся ключевыми задачами в этой области. Эти методы могут не только повысить эффективность лечения, но и уменьшить травматичность и ускорить восстановление пациентов, что делает их важными для дальнейшего развития в онкоурологической хирургии.

На сегодняшний день улучшение функциональных результатов лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря не всегда представляется первоочередной задачей. Тем не менее, при благоприятных онкологических условиях, таких как более точная оценка распространения заболевания, новые схемы медикаментозной адъювантной и неадъювантной терапии и инновационные хирургические технологии, возможно достичь значительных улучшений. Это может включать сохранение функции структур, отвечающих за мочеиспускание и сексуальную активность, более быструю реабилитацию и потенциальное увеличение продолжительности жизни пациентов. Внедрение

таких методов может значительно повысить качество жизни и благоприятно повлиять на исходы лечения в этой сложной категории больных.

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия приобретает все большее значение в рамках доказательной медицины при мультимодальном и комплексном лечении пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Многие исследования показывают высокие показатели послеоперационной выживаемости для стадии pT1-pT4. Использование дополнительных методик, таких как интраоперационная флюоресценция и определение опухолей ассоциированных макрофагов, способствует улучшению качества лечения благодаря персонифицированному подходу к каждому пациенту.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA - American Society of Anesthesiologists - Американское общество анестезиологов

AUA - American Urological Association – Американская ассоциация урологов

CDDP - CisDichloroDiammine Platinum (Cisplatin) -Цисплатин

EAU – European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group - Восточная кооперативная онкологическая группа

EMA -European Medicines Agency -Европейское медицинское агентство

ERAS- Enhanced Recovery After Surgery - Программа ускоренной реабилитации после операции

EWB - Emotional well-being - эмоциональное благополучие

FACT-BL - Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder -
Функциональная оценка терапии рака мочевого пузыря

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy – General -
Функциональная оценка терапии – общая версия

FDA -Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

FGF - факторов роста фибробластов

FWB - Functional well-being - функциональное благополучие

HGF – фактор роста гепатоцитов

ICG - Indocyanine green- индоцианин зеленый

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MVAC - Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin (Adriamycin), Cisplatin

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть

NCDB - National Cancer Database – Национальная онкологическая база данных клиническим исследованиям при раке простаты

- PDGF – фактор роста тромбоцитов
- PLGF - фактор роста плаценты
- PWB - physical well-being - физическое благополучие
- QALY- Quality-Adjusted Life-Year - Год жизни с поправкой на качество
- QoL – Quality of Life – индекс оценки качества жизни международный индекс эректильной функции
- SD – стандартное отклонение
- SWB - social/family well-being - социальное благополучие
- TGF – фактор роста опухоли
- VEGF - факторов роста эндотелия сосудов
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВМ - внеклеточный матрикс
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИЛ - интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- ИНФ-γ - интерферон гамма
- КЖ – качество жизни
- КТ – компьютерная томография
- ЛАЭ – лимфаденэктомия
- ЛРЦ- лапароскопическая радикальная цистэктомия
- ЛУ – лимфатический узел
- М - Mean- среднее значение
- МММ - макрофаг, ассоциированный с метастазами
- МАО – макрофаг, ассоциированный с опухолью
- Ме -медиана
- МИРМП -мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МО - микроокружение опухоли
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМИРМП - немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
НХТ – неоадьювантная химиотерапия
ОВ – общая выживаемость
ОМП – опухоль мочевого пузыря
ОР – отношение рисков
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРЦ – открытая радикальная цистэктомия
ОСВ – опухолево-специфическая выживаемость
ОШ – отношение шансов
ПУВ – программа ускоренного восстановления
РАРЦ – робот-ассистированная радикальная цистэктомия
РАС - робот-ассистированная система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РМП – рак мочевого пузыря
РСВ – опухоль-специфическая выживаемость
РТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия
РЦ – радикальная цистэктомия
СКК - стволовые клетки кроветворения
СЛУ - сторожевой лимфоузел
ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия
ТУР – трансуретральная резекция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α - фактор некроза опухоли α
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ХТ – химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко, Ю. Д. Прогнозирование риска рецидива рака мочевого пузыря на основе анализа клинико–морфологических параметров / Ю. Д. Бабенко, Е. Г. Димитрова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 243–246.
2. Ближайшие и отдаленные результаты робот–ассистированной цистэктомии с различными видами деривации мочи у пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря / А. А. Грицкевич, В. А. Оганян, Д. М. Монаков [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 11. – С. 52–59.
3. Возможности роботических технологий в лечении больных мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря: робот–ассистированная цистэктомия обзор литературы / А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман, И. В. Мирошкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 30–39.
4. Выбор тактики лечения пациента с местно–распространенным опухолевым поражением мочевого пузыря с вовлечением передней брюшной стенки: клинический случай / В. Н. Павлов, Н. В. Калакуцкий, В. Н. Вавилов, М. Ф. Урманцев // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 45–51.
5. Выживаемость и частота местного рецидивирования у больных раком мочевого пузыря после радикального хирургического лечения / Б. К. Комяков, А. В. Сергеев, Т. Х. Ал–Аттар [и др.] // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: материалы Всероссийской научно–практической конференции, посвященной 30–летию со дня образования СПб ГБУЗ "Городская многопрофильная больница №2" / под ред. В. А. Волчкова. – СПб., 2023. – С. 176–180.
6. Горелов, А. И. Прогностическое значение воспалительных индексов LMR, PLR и NLR у пациентов с мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря / А. И. Горелов, Д. А. Журавский, А. А. Горелова // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 285–294.

7. Гулиев, Б. Г. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной ортотопической цистопластикой / Б. Г. Гулиев, Б. К. Комяков, Р. Р. Болотоков // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 100–107.
8. Гулиев, Б. Г. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи (обзор литературы) / Б. Г. Гулиев, Р. Р. Болотоков // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 135–143.
9. Гулиев, Б. Г. Сравнительный анализ результатов робот–ассистированной и открытой радикальной цистэктомии / Б. Г. Гулиев, Р. Р. Болотоков // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 59–68.
10. Гулиев, Б. Г. Сравнительный анализ робот–ассистированной и открытой радикальной цистэктомии с ортотопической деривацией мочи / Б. Г. Гулиев, Б. К. Комяков, Р. Р. Болотоков // Урология. – 2022. – № 4. – С. 15–22.
11. Даренков, С. П. En–bloc трансуретральная резекция при немышечно–инвазивном раке мочевого пузыря / С. П. Даренков, Е. А. Пронкин, В. В. Новиков // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т. 123, № 2 (123). – С. 17–20.
12. Диагностическая ценность матриксной металлопротеиназы–9 при остром почечном повреждении и прогнозирование хронической болезни почек после хирургического лечения рака мочевого пузыря / А. И. Тарасенко, И.Р. Кабиров, А. В. Алексеев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 2 (92). – С. 11–15.
13. Дубровин, В. Н. Радикальная цистэктомия с внебрюшинным расположением искусственного мочевого пузыря / В. Н. Дубровин // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 97–103.
14. Зарипов, М. М. Опыт хирургического лечения мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря / М. М. Зарипов, М. А. Юров, В. В. Ложкин // Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико–биологического агентства». – Новосибирск, 2022. – С. 362–364.
15. Зингеренко, М. Б. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря у пожилых пациентов / М. Б. Зингеренко, М. А. Газарян, Р. М. Абдулатипов // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 9–10. – С. 25–26.

16. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. – 276 с.
17. Зуков, Р. А. Современные возможности анти-pd-1-терапии при распространенном уротелиальном раке / Р. А. Зуков, Д. В. Черняев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 68–72.
18. Интраоперационная ICG- флуоресценция как способ профилактики послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев, А. С. Денейко // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 97–104.
19. Каменщикова, Д. П. Клинические особенности одного из случаев диагностики и хирургического лечения впервые выявленного рака мочевого пузыря / Д. П. Каменщикова // Medicus. – 2024. – № 4 (58). – С. 45–50.
20. Карякин, О. Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 гг / О. Б. Карякин // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 147–154.
21. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование macs) / М. В. Беркут, Э. М. Мамижев, Т. Ю. Галунова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 415–421.
22. Клиническое наблюдение уретрального рецидива больших размеров после цистэктомии у пациента с инвазивным раком мочевого пузыря / А. С. Балканов, А. В. Виноградов, В. В. Базаев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 1. – С. 71–75.
23. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, Р. И. Гуспанов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 78–83.

24. Котов, С. В. Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину / С. В. Котов, А. О. Простомолотов // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 72–79.
25. Красный, С. А. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии / С. А. Красный, И. Ф. Шишло // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 95–101.
26. Лапароскопическая и открытая радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: обзор литературы / С. А. Рева, А. К. Носов, И. Б. Джалилов [и др.] // Terra Medica. – 2014. – № 4 (78). – С. 27–31.
27. Лапароскопические тазовые эвисцерации у мужчин и женщин / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, Р. Г. Биктимиров [и др.] // Хирургическая практика. – 2020. – № 1 (41). – С. 15–23.
28. Лахно, Д. А. Протокол "ERAS" в периоперационном периоде радикальной роботической цистэктомии у больных пожилого и старческого возраста / Д. А. Лахно, М. Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 9–10. – С. 16–19.
29. Лахно, Д. А. Радикальная роботическая цистэктомия у больных пожилого и старческого возраста / Д. А. Лахно, М. Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 9–10. – С. 34–36.
30. Малыхина, А. С. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: осложнения, прогноз, история метода / А. С. Малыхина, М. А. Володин, В. А. Перчаткин // Хирург. – 2021. – № 5–6. – С. 54–64.
31. Медико-экономический анализ открытой радикальной цистэктомии в сравнении с лапароскопической и робот-ассистированной цистэктомией при онкопатологии мочевого пузыря / С. Н. Переходов, М. И. Васильченко, Д. А. Зеленин [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 1 (29). – С. 96.
32. Место робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечноинвазивного рака мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, Ю. В. Юдина, М. Р. Бакеев // Урология. – 2021. – № 6. – С. 141–144.

33. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно–неинвазивного уротелиального рака / С. В. Сальникова, Л. П. Иванченко, А. И. Лопырев [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 1. – С. 16–21.
34. Методы анализа выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии / С. Ю. Огородникова, В. О. Магер, Е. Д. Константинова [и др.] // Международный научно–исследовательский журнал. – 2024. – № S5 (143). – С. 51.
35. Мосоян, М. С. Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при робот–ассистированной радикальной простатэктомии для улучшения раннего удержания мочи / М. С. Мосоян, Д. А. Федоров, А. А. Васильев // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 115–121.
36. Мышечнонеинвазивный рак мочевого пузыря среднего риска: обзор методов внутривезикулярной терапии / А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария, В. А. Самусевич, Э. Э. Мирзоев // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 224–249.
37. Мышечно–неинвазивный рак мочевого пузыря: лечение тулиевым лазером в сравнении с трансуретральной электрорезекцией / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 165–179.
38. Наш опыт выполнения робот–ассистированных радикальных цистэктомий с вариантами отведения мочи / В. Н. Павлов, Р. И. Сафиуллин, М. Ф. Урманцев, А. С. Денейко // Вопросы урологии и андрологии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 47–48.
39. Неоадьювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря / О. Б. Карякин, Н. В. Воробьев, И. Н. Заборский [и др.] // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 92–98.
40. Опыт робот–ассистированной цистэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря в условиях одного центра / А. А. Грицкевич, А. В. Есипов, А. Г. Кочетов [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 65–70.

41. Органосберегающее лечение больного раком ухауса в условиях коморбидности / М. Д. Тер–Ованесов, Д. М. Ягудаев, А. А. Грицкевич [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 70–77.
42. Отдаленные результаты комбинированного лечения пациента, страдающего первично множественным местнораспространенным раком почки, уротелиальным раком мочевого пузыря и контралатеральной почки / О. Б. Лоран, А. Г. Мартов, А. Д. Морозов [и др.] // Урология. – 2020. – № 4. – С. 95–99.
43. Отдаленные результаты радикального хирургического лечения больных раком мочевого пузыря / Б. К. Комяков, А. В. Сергеев, В. А. Фадеев [и др.] // Урология. – 2021. – № 3. – С. 104–109.
44. Отсроченная реконструкция мочевого пузыря и прямой кишки после эвисцерации органов малого таза у пациентов с рецидивом злокачественных новообразований и лучевыми повреждениями (2 клинических наблюдения) / В. А. Коротков, Л. О. Петров, М. Р. Касымов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 83–91.
45. Павлов, В. Н. Возможности icg–флуоресцентной визуализации лимфатических узлов у больных раком мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 17–23.
46. Павлов, В. Н. Возможности ICG–флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – doi: 10.26442/18151434.2022.4.201874.
47. Павлов, В. Н. Выживаемость пациентов с мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря после робот–ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 1 – С. 5–12.
48. Павлов, В. Н. Метод интраоперационной icg–флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при робот–ассистированной радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф.

Урманцев, М. Р. Бакеев // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 5–12.

49. Павлов, В. Н. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия как современный метод персонифицированного лечения пациентов с мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 54–64.

50. Павлов, В. Н. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием гетеротопического неоцистиса: опыт осложнений одного центра / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 92–98.

51. Павлов, В. Н. Успехи робот–ассистированной цистэктомии в лечении мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 123–128.

52. Паллиативная цистэктомия. есть ли место в хирургии рака мочевого пузыря? / О. Н. Васильев, В. А. Перепечай, М. И. Коган, А. В. Рыжкин // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 18–29.

53. Первично–множественные синхронные злокачественные новообразования почечной лоханки и обоих мочеточников клиническое наблюдение / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, О. Н. Скрябин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 23–29.

54. Предпосылки к литогенезу после радикальной цистэктомии: обзор литературы / М. Ю. Просянников, А. Д. Каприн, О. И. Аполихин [и др.] // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 190–197.

55. Прогностическая значимость факторов локального иммунитета для раннего рецидивирования немышечно–инвазивного рака мочевого пузыря / Е. Ю. Златник, А. А. Демидова, А. Б. Сагакянц [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 118.

56. Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи / М. И. Васильченко, С. Н. Переходов, Н. Ф. Сергиенко [и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 74–84.

57. Радикальная робот–ассистированная цистэктомия: опыт первых 20 операций / Д. А. Лахно, М. Б. Зингеренко, М. А. Газарян, И. Е. Хатьков // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 3–10.

58. Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря – робот–ассистированная цистэктомия / М. Б. Зингеренко, М. А. Газарян, Д. А. Лахно, К. М. Мирзоев // Московская медицина. – 2017. – № S2. – С. 57–58.

59. Распространенность тромбоэмболических осложнений при опухолях мочевого пузыря, факторы риска и профилактика / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, И. Н. Исакова–Сивак [и др.] // Онкоурология. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 164–173.

60. Робот–ассистированная полнослойная резекция при злокачественных опухолях мочевого пузыря / А. А. Грицкевич, И. В. Мирошкина, Т. П. Байтман [и др.] // Онкология. – 2021. – Т. 10, № 6. – С. 63–70.

61. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия (первоначальный опыт) / Б. Г. Гулиев, Б. К. Комяков, Р. Р. Болокотов, Д. М. Ильин // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 13–20.

62. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой по Штудеру / В. Н. Павлов, Р. И. Сафиуллин, М. Ф. Урманцев, А. С. Денейко // Вопросы урологии и андрологии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 48.

63. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием мочевого резервуара. Опыт одного центра / В. Н. Павлов, Р. И. Сафиуллин, А. А. Урманцев, А. С. Денейко // Урология. – 2020. – № S5. – С. 216.

64. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием мочевого резервуара. Опыт одного центра / М. Ф. Урманцев, В. Н. Павлов, Р. И. Сафиуллин, А. С. Денейко // Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. – СПб., 2020. – С. 208.

65. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с ортотопической деривацией мочи / Б. Г. Гулиев, Б. К. Комяков, Р. Р. Болокотов, Т. Х. Аль–Аттар // Урология. – 2020. – № 5. – С. 54–60.
66. Робот–ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием ICG–диагностики у пациентов с раком предстательной железы / И. А. Абоян, Д. И. Пакус, С. М. Пакус [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 51–57.
67. Робот–ассистированная цистэктомия с ортотопической везикопластикой при раке мочевого пузыря / В. А. Оганян, А. А. Грицкевич, А. Д. Симонов [и др.] Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 44–54.
68. Робот–ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием неоциста: первый опыт и результаты / А. В. Пономарев, А. В. Лыков, А. А. Кельн [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 353–359.
69. Роль робот–ассистированной радикальной простатэктомии при раке простаты высокого риска / В. Н. Павлов, М. В. Логинова, А. А. Измайлов, М. Ф. Урманцев // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 271–277.
70. Случай выполнения радикальной робот–ассистированной цистэктомии с ортотопической илеоцистопластикой по методу U.E. Studer / М. Ф. Урманцев, Т. Ш. Хакамов, А. Ф. Иткулов, Р. Ф. Гильманова // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 5–9.
71. Современные подходы к диагностике и лечению пациентов с немышечно–инвазивным раком мочевого пузыря / А. С. Бабкин, О. В. Теодорович, С. И. Сулейманов [и др.] // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 291–302.
72. Соколов, С. А. Хирургическое пособие как способ лечения рака мочевого пузыря в сочетании с гнойно–деструктивным пиелонефритом у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию / С. А. Соколов, Р. Н. Трушкин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2024. – Т. 18, № S1.1. – С. 100.

73. Способ хирургического лечения рака мочевого пузыря у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом с лечением и профилактикой гнойного пиелонефрита. Обзор клинических случаев / Р. Н. Трушкин, А. Г. Мартов, С. А. Соколов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 37–43.

74. Сравнение тулиевого и гольмиевого лазеров с традиционной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при немышечно–инвазивном раке мочевого пузыря / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, Е. В. Помешкин [и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 70–78.

75. Сравнительная оценка результатов радикального хирургического лечения пациентов с мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря / В. Ю. Старцев, С. В. Сарычев, Н. И. Тяпкин, Г. В. Кондратьев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 568–574.

76. Трансуретральная резекция единым блоком (EN BLOC) при немышечно–инвазивном раке мочевого пузыря / С. П. Даренков, Е. А. Пронкин, И. Э. Мусаев, В. А. Новиков // Урология. – 2024. – № 2. – С. 83–87.

77. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника / А. И. Новиков, Р. В. Леоненков, Д. Б. Темкин [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 104–111.

78. Трехкомпонентное лечение мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря: случай успешного применения у пациента с iv стадией заболевания / С. В. Медведев, А. В. Хачатурян, Д. С. Романов, В. В. Прокопьева // Медицинский алфавит. – 2022. – № 5. – С. 46–53.

79. Улукбеков, А. Паллиативная помощь при раке мочевого пузыря А. Улукбеков, А. А. Амангельдиев, Э. К. Макимбетов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2023. – № 5. – С. 33–39.

80. Урология. Оксфордский справочник / Дж. Рейнард, С. Ф. Брюстер, С. Бирс, Н. Л. Нил. – М., 2024. – 1040 с.

81. Формирование конкремента в мочевом пузыре в результате миграции клипсы Hem-o-Lok после робот-ассистированной радикальной простатэктомии / П. С. Кызласов, Ф. Г. Колпациниди, Д. В. Казанцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 70–72.
82. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Б. Г. Касымов, Н. А. Шаназаров, Т. М. Муратов [и др.] // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 163–174.
83. Хэ, М. Современные подходы к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / М. Хэ, Ц. Цзен // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 49–52.
84. Цистатин С как предиктор острого почечного повреждения после радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / А. И. Тарасенко, В. Н. Павлов, И. Р. Кабиров [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 75–82.
85. Эффективность и безопасность En bloc резекции при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря / Е. А. Лаухтина, А. Д. Шпикина, М. С. Тараткин [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 26–39.
86. Эффективность трехмерной системы визуализации при выполнении лапароскопической радикальной простатэктомии / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, И. Н. Орлов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 35–41.
87. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy / C. K. Ng, E. C. Kauffman, M. M. Lee [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 274–281.
88. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescence imaging, sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery / S. Imboden, A. Papadia, M. Nauwerk [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22, № 13. – P. 4198–4203.

89. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer / A. Kamoun, A. de Reyniès, Y. Allory [et al.] // *Eur. Urol.* – 2020. – Vol. 77, № 4. – P. 420–433.
90. A critical role for suppressor of cytokine signalling 3 in promoting M1 macrophage activation and function in vitro and in vivo / C. E. Arnold, C. S. Whyte, P. Gordon [et al.] // *Immunology.* – 2014. – Vol. 141, № 1. – P. 96–110.
91. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci / N. Rothman, M. Garcia-Closas, N. Chatterjee [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 978–984.
92. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder / B. Roth, M. P. Wissmeyer, P. Zehnder [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 205–211.
93. A personalized approach to radical cystectomy can decrease its complication rates / P. Adamczyk, P. Poblocki, C. Michalik [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 281.
94. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery / L. van Manen, H. J. M. Handgraaf, M. Diana [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 283–300.
95. A review of the etiology and epidemiology of bladder cancer: all you need to know / S. A. Halaseh, S. Halaseh, Y. Alali [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. e27330.
96. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer / L. A. Kiemeny, P. Sulem, S. Besenbacher [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 5. – P. 415–419.
97. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL) / M. S. Khan, C. Gan, K. Ahmed [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69, № 4. – P. 613–621.
98. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients / B. Russell, F. Liedberg, M. S. Khan [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2020. – Vol. 3, № 2. – P. 239–249.

99. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. J. Leow, W. Martin-Doyle, P. S. Rajagopal [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 42–54.
100. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial / M. S. Zaghoul, J. P. Christodouleas, A. Smith [et al.] // *JAMA Surg.* – 2018. – Vol. 153, № 1. – P. e174591.
101. Advanced intraoperative imaging methods for laparoscopic anatomy navigation: an overview / R. M. Schols, N. D. Bouvy, R. M. van Dam, L. P. Stassen // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 1851–1859.
102. Alimohamed, N. S. Options in metastatic urothelial cancer after first-line therapy / N. S. Alimohamed, S. S. Sridhar // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 255–260.
103. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / K. Ahmed, S. A. Khan, M. H. Hayn [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, № 2. – P. 340–347.
104. Analysis of open and intracorporeal robotic assisted radical cystectomy shows no significant difference in recurrence patterns and oncological outcomes / W. S. Tan, A. Sridhar, G. Ellis [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 6. – P. 257.e1–9.
105. Anti-PD-L1 treatment results in functional remodeling of the macrophage compartment / H. Z. Xiong, S. Mittman, R. Rodriguez [et al.] // *Cancer Res.* – 2019. – Vol. 79, № 7. – P. 1493–1506.
106. Assessing symptom burden in bladder cancer: an overview of bladder cancer specific health-related quality of life instruments / B. J. Danna, M. J. Metcalfe, E. L. Wood, J. B. Shah // *Bladder Cancer.* – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 329–340.
107. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women / N. D. Freedman, D. T. Silverman, A. R. Hollenbeck [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 737–745.

108. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial / J. E. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2016. – Vol. 387, № 10031. – P. 1909–1920.
109. Bellmunt, J. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer / J. Bellmunt, D. P. Petrylak // *Semin. Oncol.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 598–607.
110. Bender, C. M. Molecular genetics in carcinoma of the bladder / C. M. Bender, P. A. Jones // *Carcinoma of the bladder: Innovations in management* / Z. Petrovish, L. Baert, L.W. Brady. – Heidelberg, New York: Springer, 1998. – P. 37–51.
111. Benya, R. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature / R. Benya, J. Quintana, B. Brundage // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* – 1989. – Vol. 17. – P. 231–233.
112. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel / T. G. Wilson, K. Guru, R. C. Rosen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 363–375.
113. Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma / N. M. Heney, J. Daly, G. R. Jr. Prout [et al.] // *J. Urol.* – 1978. – Vol. 120, № 5. – P. 559–560.
114. Bladder cancer / A. M. Kamat, N. M. Hahn, J. A. Efstathiou [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10061. – P. 2796–2810.
115. Bladder cancer / O. Sanli, J. Dobruch, M. Knowles [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2017. – Vol. 3. – P. 17022.
116. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends / S. Antoni, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 96–108.
117. Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors / N. D. Smith, S. M. Prasad, A. R. Patel [et al.] // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 195, № 2. – P. 290–296.

118. Bladder cancer screening in a high-risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker / Y. Lotan, K. Elias, R. S. Svatek [et al.] // J. Urol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 52–57.

119. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology / T. W. Flaig, P. E. Spiess, N. Agarwal [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 329–354.

120. BMP4 induces M2 macrophage polarization and favors tumor progression in bladder cancer / V. G. Martínez, C. Rubio, M. Martínez–Fernández [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2017. – Vol. 23, № 23. – P. 7388–7399.

121. Bochner, B. H. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy / B. H. Bochner, D. D. Sjoberg, V. P. Laudone // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 4. – P. 389–390.

122. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions / R. C. Hedgepeth, S. M. Gilbert, C. He [et al.] // Urology. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 671–675.

123. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review / F. Korkes, E. Fernandes, F. A. Gushiken [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 18–30.

124. Brown, J. M. The promise of targeting macrophages in cancer therapy / J. M. Brown, L. Recht, S. Strober // Clin. Cancer Res. – 2017. – Vol. 23, № 13. – P. 3241–3250.

125. Cassetta, L. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer / L. Cassetta, J. W. Pollard // Nat. Rev. Drug Discov. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 887–904.

126. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages / T. Kitamura, B. Z. Qian, D. Soong [et al.] // J. Exp. Med. – 2015. – Vol. 212, № 7. – P. 1043–1059.

127. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating beta-catenin/STAT3 signaling / R. Huang, S. Wang, N. Wang [et al.] // Cell Death Dis. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 234.

128. CD14-expressing cancer cells establish the inflammatory and proliferative tumor microenvironment in bladder cancer / M. T. Cheah, J. Y. Chen, D. Sahoo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2015. – Vol. 112, № 15. – P. 4725–4730.
129. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort / H.-M. Fritsche, M. Burger, R. S. Svatek [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 300–309.
130. Characterization of inflammasome-related genes in urine sediments of patients receiving intravesical BCG therapy / G. Poli, G. Cochetti, A. Boni [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 674.e19–674.e24.
131. Chen, Q. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast Cancer cells that invade the lungs / Q. Chen, X. H. F. Zhang, J. Massague // *Cancer Cell.* – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 538–549.
132. Chou, R. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force / R. Chou, T. Dana // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153, № 7. – P. 461–468.
133. Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat urothelial hyperplasias of the bladder / J. M. M. van Oers, C. Adam, S. Denzinger [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 119, № 5. – P. 1212–1215.
134. Cisplatin-stimulated macrophages promote ovarian cancer migration via the CCL20-CCR6 axis / W. Liu, W. J. Wang, X. R. Wang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2020. – Vol. 472. – P. 59–69.
135. Clinical outcomes of pelvic lymph node dissection before versus after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy / S. Wang, D. Zhang, Y. Bai, [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2023. – Vol. 33, № 8. – P. 776–781.
136. Clodronate inhibits tumor angiogenesis in mouse models of ovarian cancer / N. M. Reusser, H. J. Dalton, S. Pradeep [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 1061–1067.

137. C-Myb(+) Erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages / G. Hoeffel, J. M. Chen, Y. Lavin [et al.] // *Immunity*. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 665–678.
138. Cohen, R. A. Clinical practice. Microscopic hematuria / R. A. Cohen, R. S. Brown // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 23. – P. 2330–2338.
139. Colston, J. Infiltrating carcinoma of the bladder / J. Colston, W. Leadbetter // *J. Urol.* – 1936. – Vol. 36. – P. 669–683.
140. Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion / J. B. Abraham, J. L. Young, G. N. Box [et al.] // *J. Endourol.* – 2007. – Vol. 21, № 12. – P. 1473–1480.
141. Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: results from the US Nationwide Inpatient Sample / H.-Y. Yu, N. D. Hevelone, S. R. Lipsitz [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 1239–1244.
142. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial / B. H. Bochner, G. Dalbagni, D. D. Sjoberg [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 6. – P. 1042–1050.
143. Comparison of long-term outcomes in a 10-year experience of robotic cystectomy vs. open cystectomy / K. L. Ip, J. F. Javier-DesLoges, C. Leung [et al.] // *J. Robot. Surg.* – 2021. – Vol. 15, № 5. – P. 773–780.
144. Comparison of oncologic outcomes following open and robotic-assisted radical cystectomy with both extracorporeal and intracorporeal urinary diversion / P. B. Murthy, Z. Lone, C. Munoz Lopez [et al.] // *Urology*. – 2021. – Vol. 154. – P. 184–190.
145. Comparison of perioperative complications and health-related quality of life between robot-assisted and open radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis / S. Kimura, T. Iwata, B. Foerster [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2019. – Vol. 26, № 8. – P. 760–774.
146. Complex systems analysis of bladder cancer susceptibility reveals a role for decarboxylase activity in two genome-wide association studies / S. Cheng, A. S. Andrew, P. C. Andrews, J. H. Moore // *BioData Min.* – 2016. – Vol. 9. – P. 40.

147. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly / M. Froehner, M. A. Brausi, H. W. Herr [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 443–454.
148. Concordance in biomarker status between bladder tumors at time of transurethral resection and subsequent radical cystectomy: results of a 5-year prospective study / N. M. Passoni, S. F. Shariat, A. Bagrodia [et al.] // *Bladder Cancer.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 91–99.
149. Contemporary evidence for robot-assisted radical cystectomy for treating bladder cancer / R. Satkunasivam, C. J. Wallis, R. K. Nam [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. 533–539.
150. Cost analysis of open radical cystectomy versus robot-assisted radical cystectomy / S. S. Bansal, T. Dogra, P. W. Smith [et al.] // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 437–444.
151. Cost analysis of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer / A. Smith, R. Kurpad, A. Lal [et al.] // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183, № 2. – P. 505–509.
152. Cost-effectiveness of robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy for patients with bladder cancer / S. Dixon, H. Hill, L. Flight [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2023. – Vol. 6, № 6. – P. e2317255.
153. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review / G. Ploussard, S. Daneshmand, J. A. Efstathiou [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 120–137.
154. Crosstalk between cancer and immune cells: role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment / J. Wang, D. Y. Li, H. X. Cang, B. Guo // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 4709–4721.
155. CSF1R inhibition delays cervical and mammary tumor growth in murine models by attenuating the turnover of tumor-associated macrophages and enhancing infiltration by CD8(+) T cells / D. C. Strachan, B. Ruffell, Y. Oei [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2013. – Vol. 2, № 12. – P. e26968.
156. Cumberbatch, M. G. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years / M.

G. Cumberbatch, B. Windsor–Shellard, J. W. F. Catto // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 119. – P. 100–109.

157. Current status of robotic surgery in urology / M. Honda, S. Morizane, K. Hikita, A. Takenaka // *Asian J. Endosc. Surg.* – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 372–381.

158. CXCL2/MIF–CXCR2 signaling promotes the recruitment of myeloid–derived suppressor cells and is correlated with prognosis in bladder cancer / H. Zhang, Y. L. Ye, M. X. Li [et al.] // *Oncogene.* – 2017. – Vol. 36, № 15. – P. 2095–2104.

159. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial / M. N. M. van der Aa, E. W. Steyerberg, C. Bangma [et al.] // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183, № 1. – P. 76–80.

160. Davidson, D. D. «Field cancerization» in the urothelium of the bladder / D. D. Davidson, L. Cheng // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 337–338.

161. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology / A. Shabsigh, R. Korets, K. C. Vora [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55, № 1. – P. 164–174.

162. DeNardo, D. G. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy / D. G. DeNardo, B. Ruffell // *Nat. Rev. Immunol.* – 2019. – Vol. 19, № 6. – P. 369–382.

163. Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy / B. C. Baumann, W. R. Bosch, A. Bahl [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 96, № 1. – P. 78–86.

164. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review / R. G. Casey, J. W. F. Catto, L. Cheng [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 5. – P. 876–888.

165. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI for local staging of bladder cancer: a systematic review and meta–analysis / S. W. E. Cornelissen, P. W. Veenboer, F. J. Wessels, R. P. Meijer // *Urology.* – 2020. – Vol. 145. – P. 22–29.

166. Diagnostic performance of the bladder epicheck methylation test and photodynamic diagnosis-guided cystoscopy in the surveillance of high-risk non-muscle invasive bladder cancer: a single centre, prospective, blinded clinical trial / G. Cochetti, J. A. Rossi de Vermandois, V. Maulà [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 105.e11–105.e18.

167. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration / S. Zamboni, F. Soria, R. Mathieu [et al.] // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 124, № 4. – P. 656–664.

168. DiPietro, L. A. Macrophages in healing wounds: paradoxes and paradigms / L. A. DiPietro, T. A. Wilgus, T. J. Koh // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 950.

169. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens / J. K. McKenney, S. Desai, C. Cohen, M. B. Amin // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25, № 8. – P. 1074–1078.

170. Do patients benefit from total intracorporeal robotic radical cystectomy?: a comparative analysis with extracorporeal robotic radical cystectomy from a Korean multicenter study / J. S. Shim, T. G. Kwon, K. H. Rha [et al.] // *Investig. Clin. Urol.* – 2020. – Vol. 61, № 1. – P. 11–18.

171. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis / J. J. Knoedler, S. A. Boorjian, S. P. Kim [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188, № 4. – P. 1115–1119.

172. EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016 / M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 71, № 3. – P. 447–461.

173. Effect of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion vs open radical cystectomy on 90-day morbidity and mortality among patients

with bladder cancer: a randomized clinical trial / J. W. F. Catto, P. Khetrapal, F. Ricciardi [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 327, № 21. – P. 2092–2103.

174. Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer / S. Daneshmand, H. Ahmadi, A. K. Schuckman [et al.] // J. Urol. – 2014. – Vol. 192, № 1. – P. 50–55.

175. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer / M. Burger, J. W. F. Catto, G. Dalbagni [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63, № 2. – P. 234–241.

176. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors / I. Jubber, S. Ong, L. Bukavina [et al.] // Eur. Urol. – 2023. – Vol. 84, № 2. – P. 176–190.

177. Ethnic differences in bladder cancer survival / D. S. Yee, N. M. Ishill, W. T. Lowrance [et al.] // Urology. – 2011. – Vol. 78, № 3. – P. 544–549.

178. Expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in human ovarian tumors and tumor-associated macrophages / A. H. Klimp, H. Hollema, C. Kempinga [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 19. – P. 7305–7309.

179. Expression of tumor-associated macrophages and vascular endothelial growth factor correlates with poor prognosis of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified / W. Zhang, L. Wang, D. Zhou [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 46–52.

180. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study / J. Leissner, M. A. Ghoneim, H. Abol-Enein [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171, № 1. – P. 139–144.

181. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies / L. Bi, H. Huang, X. Fan [et al.] // BJU Int. – 2014. – Vol. 113, № 5b. – P. E39–E48.

182. EZH2 enhances expression of CCL5 to promote recruitment of macrophages and invasion in lung cancer / L. L. Xia, X. H. Zhu, L. Zhang [et al.] // Biotechnol. Appl. Biochem. – 2020. – Vol. 67, № 6. – P. 1011–1101.

183. Facilitating T cell infiltration in tumor microenvironment overcomes resistance to PD–L1 blockade / H. Tang, Y. Wang, L. K. Chlewicki [et al.] // *Cancer Cell*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 285–296.
184. Farnham, S. B. Surgical complications of urinary diversion / S. B. Farnham, M. S. Cookson // *World J. Urol.* – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 157–167.
185. Fast-track access to urologic care for patients with macroscopic haematuria is efficient and cost-effective: results from a prospective intervention study / F. Liedberg, U. Gerdtham, K. Gralén [et al.] // *Br. J. Cancer*. – Vol. 115, № 7. – P. 770–775.
186. Fast-track rehabilitation after robot-assisted laparoscopic cystectomy accelerates postoperative recovery / M. Saar, C. H. Ohlmann, S. Siemer [et al.] // *BJU Int*. – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. E99–106.
187. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages / F. Ginhoux, M. Greter, M. Leboeuf [et al.] // *Science*. – 2010. – Vol. 330, № 6005. – P. 841–845.
188. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer / E. Solsona, I. Iborra, A. Collado [et al.] // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 184, № 2. – P. 475–480.
189. Fluorescent versus radioguided lymph node mapping in bladder cancer / W. Polom, M. Markuszewski, W. Cytawa [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. e405–e409.
190. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma / B. W. G. van Rhijn, R. Montironi, E. C. Zwarthoff [et al.] // *J. Pathol.* – 2002. – Vol. 198. – P. 245–251.
191. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses / E. C. Obermann, K. Junker, R. Stoeckl [et al.] // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 199, № 1. – P. 50–57.
192. From illusion to reality: a brief history of robotic surgery / M. V. Marino, G. Shabat, G. Gulotta, A. L. Komorowski // *Surg. Innov.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 291–296.

193. Fu, W. Laparoscopic and robotic–assisted extended pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer: a review / W. Fu, X. Zhang // *Bladder* (San Franc.). – 2023. – Vol. 10. – P. e21200004.
194. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes / L. T. Guey, M. García–Closas, C. Murta–Nascimento [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 283–292.
195. Ghosh, A. Recent trends in postcystectomy health–related quality of life (QoL) favors neobladder diversion: systematic review of the literature / A. Ghosh, B. K. Somani // *Urology*. – 2016. – Vol. 93. – P. 22–26.
196. Ginhoux, F. Tissue–resident macrophage ontogeny and homeostasis / F. Ginhoux, M. Guillemin // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 439–449.
197. Glioma–derived IL–33 orchestrates an inflammatory brain tumor microenvironment that accelerates glioma progression / A. De Boeck, B. Y. Ahn, C. D’Mello [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4997.
198. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – doi: 10.3322/caac.21834.
199. Guerriero, J. L. Macrophages: the road less traveled, changing anticancer therapy / J. L. Guerriero // *Trends Mol. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 472–489.
200. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations / Y. Cerantola, M. Valerio, B. Persson [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 6. – P. 879–887.
201. Guidelines on muscle–invasive and metastatic bladder cancer / J. A. (Chair) Witjes, H. M. Bruins, R. Cathomas [et al.]. – Milan: European Association of Urology, 2019. – 156 p.
202. Gumbs, A. A. Searching for a better definition of robotic surgery: is it really different from laparoscopy? / A. A. Gumbs, B. De Simone, E. Chouillard // *Mini–invasive Surg.* – 2020. – Vol. 4. – P. 90.

203. Ha, H. K. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis / H. K. Ha, P. J. Koo, S.-J. Kim // *Oncology*. – 2018. – Vol. 95, № 1. – P. 31–38.
204. Haniffa, M. Human mononuclear phagocyte system reunited / M. Haniffa, V. Bigley, M. Collin // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 59–69.
205. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy / X. L. Li, R. Liu, X. Su [et al.] // *Mol. Cancer*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 177.
206. Harris, A. L. Bladder cancer—field versus clonal origin / A. L. Harris, D. E. Neal // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326, № 11. – P. 759–761.
207. Hashim, D. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries / D. Hashim, P. Boffetta // *Ann. Glob. Health*. – 2014. – Vol. 80, № 5. – P. 393–411.
208. Hatogai, K. The tumor microenvironment of bladder cancer / K. Hatogai, R. F. Sweis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1296. – P. 275–290.
209. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: Comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion / A. S. Ali, M. C. Hayes, B. Birch [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41, № 3. – P. 295–299.
210. Higher nodal yield with robot-assisted pelvic lymph node dissection for bladder cancer compared to laparoscopic dissection: implications for more accurate staging / A. Arora, F. Pugliesi, A. S. Zugail [et al.] // *Arab. J. Urol.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 92–97.
211. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder / R. J. Sylvester, A. van der Meijden, J. A. Witjes [et al.] // *Urology*. – 2005. – Vol. 66, № 6. – P. 90–107.
212. High-risk patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations / K. Elias, R. S. Svatek, S. Gupta [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 12. – P. 2954–2959.

213. Hope and challenge: Precision medicine in bladder cancer / H. Su, H. Jiang, T. Tao [et al.] // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 1806–1816.
214. Human tumor-associated macrophage and monocyte transcriptional landscapes reveal Cancer-specific reprogramming, biomarkers, and therapeutic targets / L. Cassetta, S. Fragkogianni, A. H. Sims [et al.] // *Cancer Cell.* – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 588–602.e10.
215. Hurle, R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: a review of the literature / R. Hurle, R. Naspro // *Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 208–220.
216. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis / L. Mo, X. Zheng, H.-Y. Huang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 2. – P. 314–325.
217. ICG lymphography and fluorescence in pelvic lymphadenectomy for bladder and prostate cancer / M. Ramírez Backhaus, A. Calatrava-Fons, Á. Gómez-Ferrer [et al.] // *Arch. Esp. Urol.* – 2019. – Vol. 72, № 8. – P. 831–841.
218. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Urinary diversion / R. E. Hautmann, H. Abol-Enein, T. Davidsson [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 67–80.
219. Identification and validation of stromal immunotype predict survival and benefit from adjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer / H. Fu, Y. Zhu, Y. Wang [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24, № 13. – P. 3069–3078.
220. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green / S. Inoue, H. Shiina, Y. Mitsui [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2012. – Vol. 7, № 5–6. – P. E322–E328.
221. Ileal conduit versus continent urinary diversion in radical cystectomy: a retrospective cohort study of 30-day complications, readmissions, and mortality / M. E. Rezaee, B. L. Atwater, W. Bihrlé [et al.] // *Urology.* – 2022. – Vol. 170. – P. 139–145.

222. Ileal conduit versus orthotopic neobladder urinary diversion in robot-assisted radical cystectomy: results from a multi-institutional series / S. Tappero, P. Dell'Oglio, M. A. Cerruto [et al.] // *Eur. Urol. Open Sci.* – 2023. – Vol. 50. – P. 47–56.

223. Image-guided hepatopancreatobiliary surgery using near-infrared fluorescent light / F. P. Verbeek, J. R. van der Vorst, B. E. Schaafsma [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 626–637.

224. Imaging in localized bladder cancer: can current diagnostic modalities provide accurate local tumor staging? / S. Gurram, A. Muthigi, J. Egan, L. Stamatakis // *Curr. Urol. Rep.* – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 82.

225. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial / C. N. Sternberg, I. Skoneczna, J. M. Kerst [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 76–86.

226. Immunotherapy in the treatment of urothelial carcinoma / N. M. Donin, A. T. Lenis, S. Holden [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 197, № 1. – P. 14–22.

227. Impact of suboptimal neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes and survival after robot-assisted radical cystectomy: a multicenter multinational study / N. Hinata, A. Hussein, S. George [et al.] // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 119, № 4. – P. 605–611.

228. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer / A. M. Puzio-Kuter, M. Castillo-Martin, C. W. Kinkade [et al.] // *Genes Dev.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 675–680.

229. Indocyanine green fluorescence-navigated sentinel node biopsy showed higher sensitivity than the radioisotope or blue dye method, which may help to reduce false-negative cases in skin cancer / Y. Fujisawa, Y. Nakamura, Y. Kawachi [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 106, № 1. – P. 41–45.

230. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords / A. Mantovani, A. Ponzetta, A. Inforzato, S. Jaillon // *J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 285, № 5. – P. 524–532.

231. International Robotic Radical Cystectomy Consortium: A way forward / S. J. Raza, E. Field, A. S. Kibel [et al.] // *Indian J. Urol.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 314–317.
232. International variations in bladder cancer incidence and mortality / S. Chavan, F. Bray, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 59–73.
233. Intra-corporeal robot-assisted versus open radical cystectomy: a propensity score-matched analysis comparing perioperative and long-term survival outcomes and recurrence patterns / K. Zennami, M. Sumitomo, K. Takahara [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 26, № 8. – P. 1514–1523.
234. Intracorporeal urinary diversion during robot-assisted radical cystectomy using indocyanine green / S. Jeglinschi, M. Carlier, L. Denimal [et al.] // *Can. J. Urol.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 10394–10401.
235. Intracorporeal versus extracorporeal neobladder after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / Z. Dalimov, U. Iqbal, Z. Jing [et al.] // *Urology.* – 2022. – Vol. 159. – P. 127–132.
236. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: a pooled analysis / Z. Cai, H. Li, J. Hu [et al.] // *Gland. Surg.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 706–720.
237. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion following robot-assisted radical cystectomy: a meta-analysis, cumulative analysis, and systematic review / K. Tanneru, S. B. Jazayeri, J. Kumar [et al.] // *J. Robot. Surg.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 321–333.
238. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion in robot-assisted radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis / S. Katayama, K. Mori, B. Pradere [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. 1587–1599.
239. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer / F. Liedberg, G. Chebil, T. Davidsson [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175, № 1. – P. 84–88.

240. Introducing an enhanced recovery programme to an established totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy service / J. W. Collins, C. Adding, A. Hosseini [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 39–46.

241. Is Fast Track protocol a safe tool to reduce hospitalization time after radical cystectomy with ileal urinary diversion? Initial results from a single high-volume centre / D. Romagnoli, R. Schiavina, L. Bianchi [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2020. – Vol. 91, № 4. – P. 230–236.

242. Is robotic-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal diversion becoming the new gold standard of care? / H. R. Patel, P. B. Santos, M. C. de Oliveira [et al.] // *World J. Urol.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 25–32.

243. Jewett, H. J. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases / H. J. Jewett, G. H. Strong // *J. Urol.* – 1946. – Vol. 55. – P. 366–372.

244. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet // *Br. J. Anaesth.* – 1997. – Vol. 78, № 5. – P. 606–617.

245. Knowles, M. A. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity / M. A. Knowles, C. D. Hurst // *Nat. Rev. Cancer.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 25–41.

246. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer / D. Ilic, S. M. Evans, C. A. Allan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. CD009625.

247. Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: case report / E. Sanchez de Badajoz, J. L. Gallego Perales, A. Reche Rosado [et al.] // *J. Endourol.* – 1995. – Vol. 9, № 1. – P. 59–62.

248. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes / A. Finelli, I. S. Gill, M. M. Desai [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172, № 5. – P. 1809–1812.

249. Leadbetter, W. Regional gland dissection for carcinoma of the bladder: a technique for one-stage cystectomy, glanddissection, and bilateral uretero-enterostomy / W. Leadbetter, J. F. Cooper // *J. Urol.* – 1950. – Vol. 63. – P. 242–260.

250. Lee, D. J. Conduit urinary diversion / D. J. Lee, M. D. Tyson, S. S. Chang // *Urol. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 25–36.
251. Lerner, S. P. Bladder cancer: ASCO endorses EAU muscle-invasive bladder cancer guidelines / S. P. Lerner // *Nat. Rev. Urol.* – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 440–441.
252. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment / C. Chen, W. He, J. Huang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 3826.
253. Locati, M. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity / M. Locati, G. Curtale, A. Mantovani // *Annu. Rev. Pathol.* – 2020. – Vol. 15. – P. 123–147.
254. Locati, M. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity / M. Locati, A. Mantovani, A. Sica // *Dev. Funct. Myeloid Subsets.* – 2013. – Vol. 120. – P. 163–184.
255. Long-term changes in renal function outcomes following radical cystectomy and urinary diversion / M. Nishikawa, H. Miyake, M. Yamashita [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 1105–1111.
256. Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: Results from the international robotic cystectomy consortium / S. J. Raza, T. Wilson, J. O. Peabody [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68, № 4. – P. 721–728.
257. Long-term outcome of ileal conduit diversion / S. Madersbacher, J. Schmidt, J. M. Eberle [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 3. – P. 985–990.
258. Lotan, Y. Analysis of genetics to identify susceptibility to secondary malignancies in patients with bladder cancer / Y. Lotan // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 118. – P. 12–13.
259. Lotan, Y. Promises and challenges of fluorescence cystoscopy / Y. Lotan // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 261–264.
260. Lugano, R. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities / R. Lugano, M. Ramachandran, A. Dimberg // *Cell Mol. Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 9. – P. 1745–1770.

261. Lymphadenectomy at the time of robot–assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / N. J. Hellenthal, A. Hussain, P. E. Andrews [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 4. – P. 642–646.
262. Lyons, M. D. Surgical bladder–preserving techniques in the management of muscle–invasive bladder cancer / M. D. Lyons, A. B. Smith // *Urol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 6. – P. 262–270.
263. M2 macrophage–derived exosomes facilitate HCC metastasis by transferring alpha(M)beta(2) integrin to tumor cells / J. D. Wu, W. Gao, Q. Y. Tang [et al.] // *Hepatology.* – 2021. – Vol. 73, № 4. – P. 1365–1380.
264. Mackay, J. The Tobacco Atlas / J. Mackay, M. Eriksen. – Geneva: WHO, 2012. – Режим доступа: <http://www.who.int/tobacco/media/en/title.pdf> (Дата обращения: 12.03.2024).
265. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL–4 or IL–13 with apoptotic cells / L. Bosurgi, Y. G. Cao, M. Cabeza–Cabrerizo [et al.] // *Science.* – 2017. – Vol. 356, № 6342. – P. 1072.
266. Macrophage polarity in cancer: a review / M. Najafi, N. Hashemi Goradel, B. Farhood [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2019. – Vol. 120, № 3. – P. 2756–2765.
267. Macrophage polarization: tumor–associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes / A. Mantovani, S. Sozzani, M. Locati [et al.] // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23, № 11. – P. 549–555.
268. Macrophage–derived exosomal microRNA–501–3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGFBR3–mediated TGF–beta signaling pathway / Z. Yin, T. T. Ma, B. W. Huang [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 310.
269. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment / I. Vitale, G. Manic, L. M. Coussens [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 30. – P. 36–50.
270. Manny, T. B. Fluorescence–enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience / T. B. Manny, A. K. Hemal // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 824–829.

271. Martin, A. D. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a complete cost analysis / A. D. Martin, R. N. Nunez, E. P. Castle // *Urology*. – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 621–625.

272. Mertens, L. S. Positron emission tomography/computed tomography for staging of bladder cancer: A continuing clinical controversy / L. S. Mertens, R. P. Meijer, J. Alfred Witjes // *Eur. Urol.* – 2023. – Vol. 83, № 2. – P. 95–96.

273. Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer / Y. An, H. Li, K. J. Wang [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 16896–16904.

274. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? / D. S. Aaronson, T. J. Walsh, J. F. Smith [et al.] // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104, № 4. – P. 506–509.

275. Mezu-Ndubuisi, O. J. Role of macrophages in fetal development and perinatal disorders / O. J. Mezu-Ndubuisi, A. Maheshwari // *Pediatr. Res.* – 2021. – Vol. 90, № 3. – P. 513–523.

276. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer / D. Ramirez, A. Gupta, D. Canter [et al.] // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117. – P. 783–786.

277. Midterm health-related quality of life after radical cystectomy: a propensity score-matched analysis / A. Kretschmer, T. Grimm, A. Buchner [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 704–710.

278. Mills, R. D. Metabolic consequences of continent urinary diversion / R. D. Mills, U. E. Studer // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161, № 4. – P. 1057–1066.

279. miR-100 maintains phenotype of tumor-associated macrophages by targeting mTOR to promote tumor metastasis via Stat5a/IL-1ra pathway in mouse breast cancer / W. Wang, Y. Liu, J. Guo [et al.] // *Oncogenesis*. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 97.

280. Mirnezami, R. Preparing for precision medicine / R. Mirnezami, J. Nicholson, A. Darzi // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 489–491.

281. Modalities for image- and molecular-guided cancer surgery / M. A. Stammes, S. L. Bugby, T. Porta [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2018. – Vol. 105, № 2. – P. e69–e83.

282. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy / D. S. Chulpanova, K. V. Kitaeva, A. R. Green [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – № 8 (402). – P. 1–24.

283. Morris, B. Robotic surgery: applications, limitations, and impact on surgical education / B. Morris // *MedGenMed.* – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 72.

284. Mottrie, A. The past, the present, and the future of robotic urology: robot-assisted surgery and human-assisted robots / A. Mottrie, A. Larcher, V. Patel // *Eur. Urol. Focus.* – 2018. – Vol. 4, № 5. – P. 629–631.

285. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging–Reporting And Data System) / V. Panebianco, Y. Narumi, E. Altun [et al.] // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 74, № 3. – P. 294–306.

286. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor / J. Palou, F. Rodríguez–Rubio, J. Huguet [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174, № 3. – P. 859–861.

287. Murray, P. J. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets / P. J. Murray, T. A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 11. – P. 723–737.

288. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery / M. A. Bjurlin, M. Gan, T. R. McClintock [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, № 4. – P. 793–801.

289. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration / Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 202–205.

290. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer / H. B. Grossman, R. B. Natale, C. M. Tangen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 9. – P. 859–866.

291. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion / M. Menon, A. K. Hemal, A. Tewari [et al.] // *BJU Int.* – 2003. – Vol. 92, № 3. – P. 232–236.
292. New method for measuring ICG Rmax with a clearance meter / S. Shimizu, W. Kamiike, N. Hatanaka [et al.] // *World J. Surg.* – 1995. – Vol. 19, № 1. – P. 113–118.
293. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy / Z. Lee, J. Simhan, D. C. Parker [et al.] // *Urology.* – 2013. – Vol. 82, № 3. – P. 729–733.
294. Oncologic outcomes after robot-assisted versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis / T. Iwata, S. Kimura, B. Foerster [et al.] // *World J. Urol.* – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 1557–1570.
295. Oncologic outcomes of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: a multi-institutional Korean study / W. S. Ham, K. H. Rha, W. K. Han [et al.] // *J. Endourol.* – 2021. – Vol. 35, № 10. – P. 1490–1497.
296. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion / S. I. Tyritzis, A. Hosseini, J. Collins [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64, № 5. – P. 734–741.
297. Optimal settings and accuracy of indocyanine green fluorescence imaging for sentinel node biopsy in early gastric cancer / S. Kinami, T. Oonishi, J. Fujita [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 4055–4062.
298. Origins of tumor-associated macrophages and neutrophils / V. Cortez-Retamozo, M. Etzrodt, A. Newton [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2012. – Vol. 109, № 7. – P. 2491–2496.
299. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy—a quality-of-life based comparison / J. Philip, R. Manikandan, S. Venugopal [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2009. – Vol. 91, № 7. – P. 565–569.
300. Outcomes of intracorporeal urinary diversion after robotassisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / A. A. Hussein, P. R. May, Z. Jing [et al.] // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 199, № 5. – P. 1302–1311.

301. Pathak, R. A. Intraoperative ICG–fluorescence imaging for robotic–assisted urologic surgery: current status and review of literature / R. A. Pathak, A. K. Hemal // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 765–771.

302. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer / B. W. G. van Rhijn, T. H. van der Kwast, D. M. Kakiashvili [et al.] // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 106, № 2. – P. 206–211.

303. Pathria, P. Targeting tumor–associated macrophages in cancer / P. Pathria, T. L. Louis, J. A. Varner // *Trends Immunol.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 310–327.

304. PD38–02 Utilization of indocyanine green fluorescence angiography prior to intracorporeal ureteroileal anastomosis following robotic radical cystectomy / D. M. O. Freitas, T. Shin, N. Ahmadi [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 197, № 4. – P. e739.

305. PD67–04 Early and late complications of robotic radical cystectomy and intracorporeal urinary diversion / S. Chopra, F. Hussain, A. Abreu [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 197, № 4 (suppl.). – P. e1277.

306. Pelucchi, C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies / C. Pelucchi, C. La Vecchia // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 62–68.

307. Pelvic lymph node dissection and outcome of robot–assisted radical cystectomy for bladder carcinoma / A. J. Gamboa, J. L. Young, A. Dash [et al.] // *J. Robot. Surg.* – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 7–12.

308. Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: a comparison of two high-volume referral centers / G. Gandaglia, A. Karl, G. Novara [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1736–1743.

309. Perioperative comparison between robot–assisted and laparoscopic radical cystectomy: An update meta–analysis / P. Li, C. Meng, L. Peng [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2023. – Vol. 46, № 9. – P. 3464–3479.

310. Perioperative outcomes and complications after robotic radical cystectomy with intracorporeal or extracorporeal ileal conduit urinary diversion: head–to–head

comparison from a single-institutional prospective study / R. Bertolo, J. Agudelo, J. Garisto [et al.] // *Urology*. – 2019. – Vol. 129. – P. 98–105.

311. Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real-life, multi-institutional french study / L. Lenfant, G. Verhoest, R. Campi [et al.] // *World J. Urol.* – 2018. – Vol. 36, № 11. – P. 1711–1718.

312. Perioperative outcomes and safety of robotic vs open cystectomy: a systematic review and meta-analysis of 12,640 cases / K. D. Clement, E. Pearce, A. H. Gabr [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 6. – P. 1733–1746.

313. Perioperative outcomes of intracorporeal robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies / N. Zhou, F. Tian, Y. Feng [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 94. – P. 106137.

314. Perioperative outcomes of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion / J. Y. Teoh, E. O. Chan, S. H. Kang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28, № 13. – P. 9209–9215.

315. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy / R. Hughes, B. Z. Qian, C. Rowan [et al.] // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, № 17. – P. 3479–3491.

316. Peterson, C. Y. Robotic colorectal surgery / C. Y. Peterson, M. R. Weiser // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 398–403.

317. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer / B. E. Yuh, N. Ruel, T. G. Wilson [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189, № 5. – P. 1682–1686.

318. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: a population-based analysis during the years 2000-2009 / A. S. Zakaria, F. Santos, A. Dragomir [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2014. – Vol. 8, № 7–8. – P. 259–267.

319. Power, N. E. Comparison of guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE) / N. E. Power, J. Izawa // *Bladder Cancer*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 27–36.

320. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer / N. Lawrentschuk, R. Colombo, O. W. Hakenberg [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 6. – P. 983–1001.

321. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications / M. May, S. Brookman–Amissah, J. Roigas [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 5. – P. 850–858.

322. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis / J. D. Mei, Z. L. Xiao, C. L. Guo [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 23. – P. 34217–34228.

323. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in endometrial adenocarcinoma / K. Kubler, T. H. Ayub, S. K. Weber [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135, № 2. – P. 176–183.

324. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a meta-analysis / X. Yuan, J. Zhang, D. Li [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 147, № 1. – P. 181–187.

325. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a Meta-analysis of the literature / Q. W. Zhang, L. Liu, C. Y. Gong [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e50946.

326. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population-based analysis in the United States / J. J. Leow, S. W. Reese, W. Jiang [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 569–576.

327. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer / F. A. Yafi, F. Brimo, J. Steinberg [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 66.e25–66.e31.

328. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model / V. Singh, R. Yadav, R. J. Sinha [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 726–732.

329. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results / J. Nix, A. Smith, R. Kurpad [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 196–201.

330. Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index / C. B. Anderson, I. D. Feurer, M. C. Large [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 80, № 1. – P. 77–83.

331. Qian, B. Z. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis / B. Z. Qian, J. W. Pollard // *Cell.* – 2010. – Vol. 141, № 1. – P. 39–51.

332. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J. P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 666–675.

333. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer / J. P. Stein, D. F. Penson, J. Cai [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 3. – P. 876–881.

334. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes / B. H. Bochner, G. Dalbagni, K. H. Marzouk [et al.] // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 74, № 4. – P. 465–471.

335. Rassweiler, J. Open vs. laparoscopic radical prostatectomy... and laparoscopy is better! / J. Rassweiler // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 26–28.

336. Rates and patterns of recurrences and survival outcomes after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / A. S. Elsayed, S. Gibson, Z. Jing [et al.] // *J. Urol.* – 2021. – Vol. 205, № 2. – P. 407–413.

337. Re(de)fining the dendritic cell lineage / A. T. Satpathy, X. D. Wu, J. C. Albring, K. M. Murphy // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 13, № 12. – P. 1145–1154.

338. Readmission after robot-assisted radical cystectomy: outcomes and predictors at 90-day follow up / A. Al-Daghmin, A. Aboumohamed, R. Din [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 2. – P. 350–356.

339. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer / D. P. Nguyen, A. L. Hussein, B. Awamlh [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 399–405.

340. Robot assisted extended pelvic lymphadenectomy at radical cystectomy: lymph node yield compared with second look open dissection / J. W. Davis, K. Gaston, R. Anderson [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 79–83.

341. Robot assisted laparoscopic radical cystectomy is a safe and effective procedure for patients with bladder cancer compared to laparoscopic and open surgery: perioperative outcomes of a single-center experience / K. Matsumoto, K. I. Tabata, T. Hirayama [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2017. – Vol. 42, № 1. – doi: 10.1016/j.asjsur.2017.11.002.

342. Robot-assisted nerve-sparing radical cystectomy with bilateral extended pelvic lymph node dissection (PLND) and intracorporeal urinary diversion for bladder cancer: initial experience in 27 cases / A. E. Canda, A. F. Atmaca, S. Altinova [et al.] // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110, № 3. – P. 434–444.

343. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion: technical recommendations from the Pasadena Consensus Panel / K. G. Chan, K. Guru, P. Wiklund [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 423–431.

344. Robot-assisted radical cystectomy is a promising alternative to open surgery in the Japanese population with a high rate of octogenarians / H. Iwamoto, T. Yumioka, N. Yamaguchi [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 756–763.

345. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial / D. J. Parekh, I. M. Reis, E. P. Castle [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10139. – P. 2525–2536.

346. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of perioperative, oncological, and quality of life outcomes using randomized controlled trials / P. Khetrapal, J. K. L. Wong, W. P. Tan [et al.] // *Eur. Urol.* – 2023. – Vol. 84, № 4. – P. 393–405.

347. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a meta-analysis of oncologic, perioperative, and complication-related outcomes / R. Satkunasivam, C. T. Tallman, J. M. Taylor [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2019. – Vol. 2, № 4. – P. 443–447.

348. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Liu, Z. Zhou, H. Yao [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 240.

349. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal reconstruction of urinary diversion by mechanical stapler: prospective evaluation of early and late complications / G. Cochetti, A. Paladini, M. Del Zingaro [et al.] // *Front. Surg.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1157684.

350. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion decreases postoperative complications only in highly comorbid patients: findings that rely on a standardized methodology recommended by the European Association of Urology Guidelines / E. Mazzone, F. D'Hondt, S. Beato [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 3. – P. 803–812.

351. Robot-assisted radical cystectomy: Description of an evolved approach to radical cystectomy / J. W. Collins, S. Tyritzis, T. Nyberg [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 654–663.

352. Robot-assisted renal surgery: current indications and results / A. Iannetti, M. Gnech, M. Rossanese [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 15–24.

353. Robot-assisted vs. open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Fontanet, G. Basile, M. Baboudjian [et al.] // *Actas Urol. Esp. (Engl. Ed.)*. – 2023. – Vol. 47, № 5. – P. 261–270.

354. Robotic and laparoscopic high extended pelvic lymph node dissection during radical cystectomy: technique and outcomes / M. M. Desai, A. K. Berger, R. R. Brandina [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 350–355.

355. Robotic assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis / N. J. Sathianathan, A. Kalapara, M. Frydenberg [et al.] // J. Urol. – 2019. – Vol. 201, № 4. – P. 715–720.
356. Robotic gastrointestinal surgery / S. I. Felder, R. Ramanathan, A. E. Russo [et al.] // Curr. Probl. Surg. – 2018. – Vol. 55, № 6. – P. 198–246.
357. Robotic implantation of biodegradable regenerative urinary conduit: experimental study / A. L. de Castro Abreu, R. A. Azhar, A. K. Berger [et al.] // J. Endourol. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 52–57.
358. Robotic intracorporeal urinary diversion: technical details to improve time efficiency / M. M. Desai, A. L. C. de Abreu, A. C. Goh [et al.] // J. Endourol. – 2014. – Vol. 28, № 11. – P. 1320–1327.
359. Robotic radical cystectomy and bilateral nephrectomy in a renal transplant patient: the indocyanine green technique / C. H. Yee, B. L. H. Chan, K. Gudarur [et al.] // Cent. European J. Urol. – 2021. – Vol. 74, № 2. – P. 272–273.
360. Robotic surgery: a comprehensive review of the literature and current trends / Y. Rivero-Moreno, S. Echevarria, C. Vidal-Valderrama [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. e42370.
361. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults / B. P. Rai, J. Bondad, N. Vasdev [et al.] // Cochrane Database of Syst. Rev. – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. CD011903.
362. Robotic versus open radical cystectomy: an updated systematic review and meta-analysis / L. Xia, X. Wang, T. Xu [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0121032.
363. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy / G. J. Wang, D. A. Barocas, J. D. Raman [et al.] // BJU Int. – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 89–93.
364. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion / R. S. Pruthi, J. Nix, D. McRackan [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57, № 6. – P. 1013–1021.

365. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis / M. Wang, J. Zhao, L. Zhang [et al.] // *J. Cancer*. – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 761–773.
366. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies / Y. Komohara, D. Niino, K. Ohnishi [et al.] // *Pathol. Int.* – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 170–176.
367. Ruffell, B. Macrophages and therapeutic resistance in Cancer / B. Ruffell, L. M. Coussens // *Cancer Cell*. – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 462–472.
368. Safety and effectiveness of robot-assisted versus open radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / S. K. Son, N. R. Lee, S. H. Kang, S. H. Lee // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 1109–1120.
369. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / M. H. van der Pas, S. Meijer, O. S. Hoekstra [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 540–550.
370. Sharir, S. Lymph node assessment and lymphadenectomy in bladder cancer / S. Sharir, N. E. Fleshner // *J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 99, № 4. – P. 225–231.
371. Sica, A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas / A. Sica, A. Mantovani // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 787–795.
372. Siddighi, S. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter / S. Siddighi, J. J. Yune, J. Hardesty // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 4. – P. 436.e1–e2.
373. Skinner, D. G. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference / D. G. Skinner // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 128. – P. 34–36.
374. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012 / M. Ng, M. K. Freeman, T. D. Fleming [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 2. – P. 183–192.
375. Sobin, L. TNM classification of malignant tumors / L. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – 7th edn. – Oxford: Wiley–Blackwell, 2009. – 310 p.

376. Socioeconomic burden of disease: survivorship costs for bladder cancer / J. C. Michaeli, T. Boch, S. Albers [et al.] // J. Cancer Policy. – 2022. – Vol. 32. – P. 100326.
377. Sopko, N. A. Use of regenerative tissue for urinary diversion / N. A. Sopko, M. Kates, T. J. Bivalacqua // Curr. Opin. Urol. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 578–585.
378. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens / A. Vazina, D. Dugi, S. F. Shariat [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171, № 5. – P. 1830–1834.
379. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy / F. Abdollah, M. Sun, J. Schmitges [et al.] // BJU Int. – 2012. – Vol. 109, № 8. – P. 1147–1154.
380. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence / D. N. Wood, S. E. Allen, M. Hussain [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, № 6. – P. 2300–2303.
381. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study / P. Zehnder, U. E. Studer, E. C. Skinner [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186, № 4. – P. 1261–1268.
382. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy / B. Yuh, T. Wilson, B. Bochner [et al.] // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 402–422.
383. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy / K. Li, T. Lin, X. Fan [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 551–560.
384. Systematic review of economic evaluations of the use of robotic assisted laparoscopy in surgery compared with open or laparoscopic surgery / Z. Tandogdu, L. Vale, C. Fraser, C. A. Ramsay // Appl. Health Econ. Health Policy. – 2015. – Vol. 13, № 5. – P. 457–467.

385. Systematic review: the learning curve for robot-assisted radical cystectomy—what do we know? / A. Morozov, D. Babaevskaya, M. Taratkin [et al.] // J. Endourol. – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. 770–784.

386. Tanna, R. J. Ileal Conduit / R. J. Tanna, J. Powell, L. A. Mambu. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – 123 p.

387. The capacity of the ovarian cancer tumor microenvironment to integrate inflammation signaling conveys a shorter disease-free interval / K. R. Jordan, M. J. Sikora, J. E. Slansky [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2020. – Vol. 26, № 23. – P. 6362–6373.

388. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging–assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus conventional white light imaging–assisted TURBT in primary non–muscle–invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1–year results / S. Naitoa, F. Algaba, M. Babjuk [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 506–515.

389. The clinical use of indocyanine green as a near–infrared fluorescent contrast agent for image–guided oncologic surgery / B. E. Schaafsma, J. S. Mieog, M. Hutteman [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 104, № 3. – P. 323–332.

390. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice / R. Bruyninckx, F. Buntinx, B. Aertgeerts, V. Van Casteren // Br. J. Gen. Pract. – 2003. – Vol. 53, № 468. – P. 31–35.

391. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease / R. S. Svatek, B. K. Hollenbeck, S. Holmäng [et al.] // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 253–262.

392. The economics of robotic cystectomy: cost comparison of open versus robotic cystectomy / R. Lee, C. K. Ng, S. F. Shariat [et al.] // BJU Int. – 2011. – Vol. 108, № 1. – P. 1886–1892.

393. The feasibility and effectiveness of robot-assisted radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer / T. Koie, C.

Ohyama, H. Yamamoto [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 47, № 3. – P. 252–256.

394. The global burden of cancer 2013 / Global Burden of Disease Cancer Collaboration // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 505–527.

395. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review / H. M. Bruins, E. Veskimäe, V. Hernandez [et al.] // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 1065–1077.

396. The learning curve of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / M. H. Hayn, A. Hussain, A. M. Mansour [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 197–202.

397. The lymph node yield during robot-assisted radical cystectomy / K. A. Guru, K. Sternberg, G. E. Wilding [et al.] // BJU Int. – 2008. – Vol. 102, № 2. – P. 231–234.

398. The proportion of cancer attributable to occupational exposures / M. P. Purdue, S. J. Hutchings, L. Rushton, D. T. Silverman // Ann. Epidemiol. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 188–192.

399. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu / S. Jung, C. Wu, Z. Eslami [et al.] // Ann. Diagn. Pathol. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 27–32.

400. The role of PTEN tumor suppressor pathway staining in carcinoma in situ of the bladder / J. P. Sfakianos, L. L. Gellert, A. Maschino [et al.] // Urol. Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 657–662.

401. The value of multiparametric magnetic resonance imaging sequences to assist in the decision making of muscle-invasive bladder cancer / M. Bandini, G. Calareso, D. Raggi [et al.] // Eur. Urol. Oncol. – 2021. – Vol. 4, № 5. – P. 829–833.

402. Thurber, G. M. Detection limits of intraoperative near infrared imaging for tumor resection / G. M. Thurber, J. L. Figueiredo, R. Weissleder // J. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 102, № 7. – P. 758–764.

403. Timing, patterns and predictors of 90-day readmission rate after robotic radical cystectomy / G. E. Cacciamani, L. Medina, M. Lin-Brandt [et al.] // *J. Urol.* – 2021. – Vol. 205, № 2. – P. 491–499.

404. Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer / A. Etzerodt, M. Moulin, T. K. Doktor [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 217, № 4. – P. e20191869.

405. Tissue-resident macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma originate from embryonic hematopoiesis and promote tumor progression / Y. Zhu, J. M. Herndon, D. K. Sojka [et al.] // *Immunity.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 323.

406. Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells / M. Casanova-Acebes, E. Dalla, A. M. Leader [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 595, № 7868. – P. 578–584.

407. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease / National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. – Washington, DC: National Academies Press, 2011. – 66 p.

408. Trabectedin reveals a strategy of immunomodulation in chronic lymphocytic leukemia / P. Banerjee, R. Zhang, C. Ivan [et al.] // *Cancer Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 2036–2051.

409. Transcriptome analysis highlights the conserved difference between embryonic and postnatal-derived alveolar macrophages / S. L. Gibbins, R. Goyal, A. N. Desch [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126, № 11. – P. 1357–1366.

410. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines / A. Stenzl, N. C. Cowan, M. De Santis [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 1009–1018.

411. TREM2 modulation remodels the tumor myeloid landscape enhancing anti-PD-1 immunotherapy / M. Molgora, E. Esaulova, W. Vermi [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 182, № 4. – P. 886–900.e17.

412. Trends in urinary diversion after radical cystectomy for urothelial carcinoma / K. Bachour, I. Faiena, A. Salmasi [et al.] // *World J. Urol.* – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 409–416.

413. Tumor microenvironment remodeling by an engineered oncolytic adenovirus results in improved outcome from PD–L1 inhibition / V. Cervera–Carrascon, D. C. A. Quixabeira, J. M. Santos [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1761229.

414. Tumor–associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma / N. L. Costa, M. C. Valadares, P. P. C. Souza [et al.] // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49. – P. 216–223.

415. Tumor–associated macrophages as major players in the tumor microenvironment / T. Chanmee, P. Ontong, K. Konno [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 1670–1690.

416. Tumor–associated macrophages exhibit pro– and anti–inflammatory properties by which they impact on pancreatic tumorigenesis / O. Helm, J. Held–Feindt, E. Grage–Griebenow [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, № 4. – P. 843–861.

417. Tumor–associated macrophages in bladder cancer: biological role, impact on therapeutic response and perspectives for immunotherapy / M. M. Leblond, H. Zdimerova, E. Desponds [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 18. – P. 4712.

418. Tumor–associated macrophages promote bladder tumor growth through PI3K/AKT signal induced by collagen / S. Qiu, L. Deng, X. Liao [et al.] // *Cancer Sci.* – 2019. – Vol. 110, № 7. – P. 2110–2118.

419. Tumor–associated macrophages: recent insights and therapies / J. Zhou, Z. Tang, S. Gao [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 188.

420. Tumor–associated macrophages: role in tumorigenesis and immunotherapy implications / S. Zhu, Z. Luo, X. Li [et al.] // *J. Cancer.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 54–64.

421. Tumor–infiltrating M2 macrophages driven by specific genomic alterations are associated with prognosis in bladder cancer / Y. Xue, L. Tong, F. Liu [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 581–594.

422. Tumour-associated macrophages mediate the invasion and metastasis of bladder cancer cells through CXCL8 / H. Wu, X. Zhang, D. Han [et al.] // *Peer J.* – 2020. – Vol. 8. – P. e8721.

423. Tyson, M. D. Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes / M. D. Tyson, S. S. Chang // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70, № 6. – P. 995–1003.

424. Understanding the development of human bladder cancer by using a whole-organ genomic mapping strategy / T. Majewski, S. Lee, J. Jeong [et al.] // *Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 88. – P. 694–721.

425. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer / J. A. Witjes, T. Lebrecht, E. M. Compérat [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 3. – P. 462–475.

426. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy—does operative approach matter? / C. B. Anderson, T. M. Morgan, S. Kappa [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189, № 2. – P. 541–547.

427. Urinary diversion / World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer // *Urology.* – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 17–49.

428. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: comparing trends in the US and Germany from 2006 to 2014 / C. Groeben, R. Koch, M. Baunacke [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, № 12. – P. 3502–3509.

429. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions / J. A. Nieuwenhuijzen, R. R. de Vries, A. Bex [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 834–844.

430. Urinary tract infection-like symptom is associated with worse bladder cancer outcomes in the Medicare population: implications for sex disparities / K. A. Richards, S. Ham, J. A. Cohn, G. D. Steinberg // *Int. J. Urol.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 42–47.

431. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy / N. Ahmadi, A. N. Ashrafi, N. Hartman [et al.] // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 124, № 2. – P. 302–307.

432. Validating a local failure risk stratification for use in prospective studies of adjuvant radiation therapy for bladder cancer / B. C. Baumann, J. He, W.-T. Hwang [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 95, № 2. – P. 703–706.

433. Validation and reliability testing of the EORTC QLQ–NMIBC24 questionnaire module to assess patient–reported outcomes in non–muscleinvasive bladder cancer / J. M. Blazeby, E. Hall, N. K. Aaronson [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 1148–1156.

434. Viallard, C. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets / C. Viallard, B. Larrivee // *Angiogenesis.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 409–426.

435. Willis, D. Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies / D. Willis, A. M. Kamat // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 237–252.

436. Wnt/beta–catenin activation and macrophage induction during liver cancer development following steatosis / A. Debebe, V. Medina, C. Y. Chen [et al.] // *Oncogene.* – 2017. – Vol. 36, № 43. – P. 6020–6029.

437. Wnt5a–induced M2 polarization of tumor–associated macrophages via IL–10 promotes colorectal cancer progression / Q. Liu, C. Yang, S. Wang [et al.] // *Cell Commun. Signal.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 51.

438. Wynn, T. A. Macrophage biology in development, homeostasis and disease / T. A. Wynn, A. Chawla, J. W. Pollard // *Nature.* – 2013. – № 496 (7446). – P. 445–455.

439. Zehnder, P. Cost–effectiveness of open versus laparoscopic versus robotic–assisted laparoscopic cystectomy and urinary diversion / P. Zehnder, I. S. Gill // *Curr. Opin. Urol.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 415–419.