

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Уфа - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Павлов Валентин Николаевич

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Сергей Анатольевич

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина Института хирургии

Медведев Владимир Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии

Костин Андрей Александрович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заведующий кафедрой онкологии и радиологии, первый проректор - проректор по научной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » 20 ____ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Злокачественные опухоли мочевыделительной системы составляют серьезную проблему для всемирного здравоохранения, т.к. ежегодно увеличивается число больных данными патологиями и снижается их средний возраст. Лидирующую позицию в представленной группе заболеваний 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 лимфаденэктомией - 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 послеоперационным болевым синдромом и высокой 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 мочевой пузырь.

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 цистэктомию), адъювантную и неадъювантную химиотерапию, а также иммунотерапию. Выбор

метода лечения во многом зависит от стадии заболевания, общего состояния пациента, а также от наличия сопутствующих заболеваний.

Современные методы визуализации и молекулярной диагностики позволяют более точно оценивать стадию заболевания и прогнозировать ответ на терапию, что, в свою очередь, может способствовать более индивидуализированному подходу к каждому пациенту. Однако, несмотря на достижения в этих областях, осложнения после хирургического вмешательства и рецидивы заболевания остаются распространенной проблемой, что подчеркивает необходимость постоянного совершенствования методов лечения и мониторинга пациентов.

Таким образом, 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. et al., 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 флуоресценции тканей опухоли и оценка накопления контрастного препарата в лимфатических узлах, позволяют значительно улучшить точность диагностики и планирования хирургического вмешательства. Флуоресцентные 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).

Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты и высокий интерес к современным методам визуализации, таким как флуоресценция 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).

В целом лечение РМП является сложным процессом, направленным на получение максимально благоприятного результата при минимальном влиянии на качество жизни пациента. Решению освещенных выше вопросов диагностики и лечения рака мочевого пузыря посвящена настоящая диссертационная работа.

Цель исследования

Определить место робот-ассистированной радикальной цистэктомии в лечении рака мочевого пузыря и улучшить результаты лечения путем стандартизации операции, применения флуоресцентного 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 флуоресцентной визуализации лимфатических узлов (определение чувствительности, специфичности, прогностической ценности).

7. Изучить роль интраоперационной ICG-флуоресценции 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 между интенсивностью ICG-флуоресценции лимфатических узлов и уровнем экспрессии опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68 и CD163) для оценки их взаимосвязи с метастатическим потенциалом рака мочевого пузыря.

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

Научная новизна исследования

1. Разработана методика выполнения робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральным отведением мочи (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 установлена эффективность и безопасность применения отечественного флуоресцентного препарата (индоцианина зеленого) в интраоперационной флуоресцентной диагностики объема лимфаденэктомии и кровоснабжения мочеточников, участвующих в пластическом этапе операции при роботической радикальной цистэктомии.

4. Впервые установлена связь экспрессии опухоль-ассоциированных макрофагов с флуоресцентными методами детекции лимфатических узлов 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 флуоресцентной 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 и пребывание пациента в стационаре. 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-флуоресценции для визуализации лимфатических узлов и оценки тканевой перфузии. Кроме того, в этой группе выполнялось иммуногистохимическое исследование опухоли-

ассоциированных макрофагов (CD68/ CD163) с последующим сопоставлением их количества с показателями выживаемости и интенсивностью флуоресценции лимфоузлов.

В ходе проведения исследования использовались следующие методы:

1. Анализ архивных медицинских данных – изучение историй болезни 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-флуоресценция – оценка состояния лимфатических узлов и перфузии мочеточников с помощью индоцианина зелёного.
6. Иммуногистохимический анализ – выявление и изучение опухолеассоциированных макрофагов.
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 флуоресцирующих технологий позволяет стандартизировать границы и объём лимфаденэктомии при робот-ассистированной радикальной цистэктомии.
4. Использование интраоперационной флуоресценции позволяет оценить состояние кровоснабжения мочеточников, участвующих в формировании анастомоза и снизить процент осложнений.
5. Состояние микроокружения опухоли мочевого пузыря коррелирует с флуоресценцией метастатических лимфатических узлов, что может служить фактором лимфогенной инвазии и предиктором выживаемости пациентов.

Степень достоверности результатов

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 336 пациентов, получивших лечение с 2016 по 2024 годы в отделении онкологии Клиники БГМУ. Репрезентативность выборки и достаточный объем 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: Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018 г.); XIII 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 Петербургском международном онкологическом форуме «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 международном форуме 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.), Конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения новообразований» (Уфа, 25-26 ноября 2022 г.), XII Съезде онкологов России (Москва, 18-20 мая 2023 г.), IV Поволжской межрегиональной конференции «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 конгрессе European association of urology 2024 (Париж, 5-8 апреля 2024 г.), VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 1-6 июля 2024 г.); 21 Urological association of Asia congress (Бали, 5-8 сентября 2024 г.), XIX Международном конгрессе российского общества онкоурологов (Москва, 2-4 октября 2024 г.), 44 конгресс Société Internationale d'Urologie (Нью-Дели, 23-26 октября 2024 г.), III Поволжском онкологическом форуме (Уфа, 7-9 ноября 2024 г.), Международном форуме 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, 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия. Получен патент Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены 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), онкологического отделения Клиники БГМУ, урологического отделения № 1, урологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), хирургического отделения Клиники "УГМК-Здоровье" (г. Екатеринбург), 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 самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены автором лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств. Автор лично участвовал в хирургическом лечении пациентов РМП. Кроме того, автор проводил консультирование и реабилитацию пациентов после перенесенного хирургического лечения.

Автором в рамках диссертационной работы получен патент на лечение рака мочевого пузыря: № RU 2718279C1 от 01.04.2020: «Способ робот-ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря».

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили результаты радикального хирургического лечения пациентов с МИРМП и НМИРМП высочайшего риска. Сразу необходимо отметить, что оперативное лечение РМП следует анализировать в комплексе существующих стратегий и протоколов предоперационного наблюдения и неoadъювантного лечения. Данный подход 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 высочайшего риска, пролеченных в онкологическом отделении Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 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 %).

Всем пациентам на основании гистологического 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).

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 < $1,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (< 100×10^9 /л), анемия (гемоглобин < 80 г/л), требующая гемотрансфузий). 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 cT и статус регионарных лимфатических узлов cN (cN0 — отсутствие поражения; cN+ — имеются признаки поражения; cNX — недостаточно данных для оценки поражения). Исходные онкологические показатели пациентов в исследовании отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Исходные данные пациентов с РМП

	Количество пациентов (n=336)
Клиническая стадия	
cT1	16 (4,8%)
cT2	131 (38,9%)
cT3	135 (40,1%)
cT4	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	
cN0/X	251 (74,8%)
cN+	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 2.

Таблица 2 - 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%)

Продолжение таблицы 2

Статус регионарных лимфатических узлов, cN			
cN0/x	58 (87,9%)	54 (79,4%)	139 (68,8%)
cN+	8 (12,1%)	14 (20,6%)	63 (31,2%)

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.

Анализ хирургических результатов робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Для оценки хирургических результатов после РАРЦ проводилось комплексное сравнение периоперационных показателей после РАРЦ с ЛРЦ и ОРЦ. Для сравнения пациенты были разделены на три группы. 1-ая группа - РАРЦ (70 пациентов), 2-ая группа - ЛРЦ (68 пациентов), 3-я группа - ОРЦ (66 пациентов). 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 3).

Таблица 3 - 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 ($\pm 3,9$)	24,5 ($\pm 4,1$)	26,0 ($\pm 3,8$)

Продолжение таблицы 3

	ОРЦ (n=66)	РАРЦ (n=70)	ЛРЦ (n=68)
Число мужчин, n %	55 (83,3%)	65 (92,8%)	68 (100%)
Степень ASA			
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%)
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%)

Анализ послеоперационных осложнений

Для оценки структуры послеоперационных осложнений после РАРЦ были проанализированы результаты 202 РАРЦ с интракорпоральным вариантом отведения мочи и расширенной 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 4.

Таблица 4 - 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%)

Оценка качества жизни пациентов

Для детальной оценки уровня жизни пациентов с возможностью получения сопоставимых и надежных данных применены стандартные методики, доказавшие свою эффективность в клинической практике. В частности, для

достижения всех необходимых требований был выбран специальный опросник «Функциональная оценка терапии рака мочевого пузыря» (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder, FACT-BL). Этот модуль представляет собой важный инструмент, который позволяет всесторонне анализировать состояние пациентов в сочетании с более общим опросником (FACT G), что делает результаты более полными и информативными.

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.

Таблица 5 - 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	77 (38,5%)	65,8±1,3
cT3	79 (39,5%)	67,9±2,4
cT4	35 (17,5%)	69,1±1,8
Степень дифференцировки по результатам гистологии после ТУР/ТУР-биопсии		
G1	13 (6,5%)	65,4±1,9
G2	60 (30,0%)	66,3±1,2
G3	127 (63,5%)	70,1±0,7

Распределение стадий РМП согласно cT на момент госпитализации до проведения радикального оперативного лечения, степени дифференцировки опухоли по результатам гистологического исследования после биопсий мочевого пузыря или ТУР отражены в таблице 5.

Неoadъювантная химиотерапия была выполнена у 151 пациента (74,8%), у 51 пациента (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).

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

Эффективность способа применения индоцианин зеленого (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», г. о. Красногорск, Россия) 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 РМП. Оперативное лечение 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 $25,9 \text{ кг/м}^2$ ($\pm 2,8$). Анестезиологический риск ASA1 был выставлен 13 пациентам, ASA2 - 28 пациентам, ASA3 - 15 пациентам.

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

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 РМП. 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 6.

Таблица 6 - 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 гистологическое исследование с целью определения стадии злокачественного новообразования в соответствии с классификацией pTNM и степени дифференцировки согласно классификации ВОЗ (1973).

Комбинированный подход робот-ассистированной радикальной цистэктомии с использованием интраоперационной ICG-флуоресценции и иммуногистохимической диагностикой макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с 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 cN+. 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.

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. Исходные параметры групп представлены методами описательной статистики, которые включают расчет среднего арифметического и средних квадратических отклонений, а также медианы и распределения. Обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические количественные признаки были описаны в виде средних значений с учетом ошибки репрезентативности (m). Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью t -критерия Стьюдента, непараметрические количественные признаки оценивали с помощью U -критерия Манна — Уитни. В случае попарного сравнения достоверным считался уровень $p < 0,05$; при одновременном сравнении трех групп вносилась поправка, и критерием достоверности различий принимался $p < 0,017$. Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -критерий Пирсона и критерий Фишера. 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 изучения длительности безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после оперативного лечения рака был применен метод анализа дожития Kaplan-Meier. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Техника выполнения радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи

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 ") (Рисунок 1).

Стандартизация роботической радикальной цистэктомии



Рисунок 1 – Схема этапов запатентованной техники выполнения РАРЦ.

РАРЦ выполнялась с использованием систем DaVinci Si и Xi. ЛРЦ выполнялась с использованием лапароскопической стойки Olympus. При выполнении робот-ассистированной и лапароскопической РЦ отведение мочи выполнялось интракорпоральным способом. Объем 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 супралеаторной 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 лимфаденэктомию производили до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии.

При этом удалению стандартно подвергались наружные и глубокие запираательные, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с двух сторон, а также пресакральные лимфатические узлы. Объем лимфаденэктомии при всех РЦ заключался в выполнении расширенной ТЛАЭ.

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

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 2).

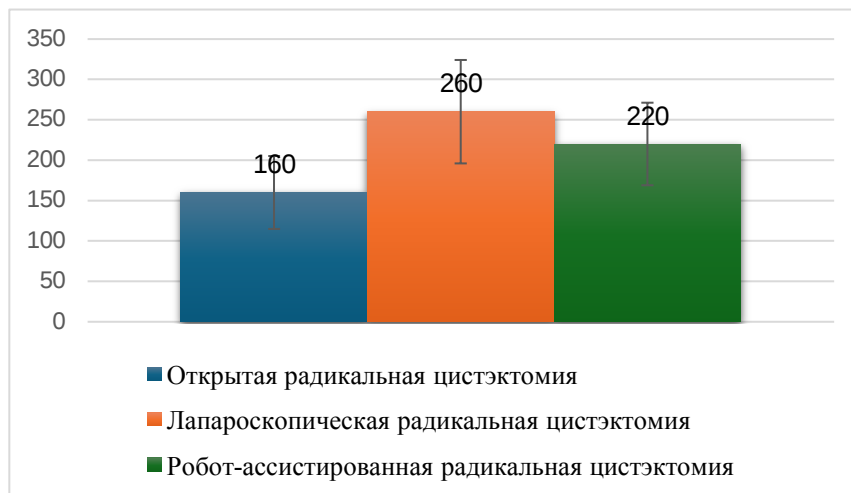


Рисунок 2 – Среднее время операции при радикальной цистэктомии в зависимости от метода.

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 3).

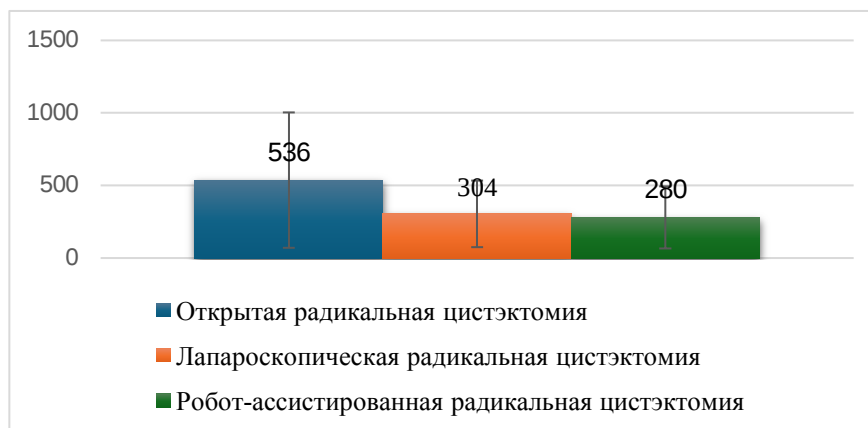


Рисунок 3 – Средняя кровопотеря операции при радикальной цистэктомии в зависимости от метода.

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, $p > 0,05$. В то же время РАРЦ и ЛРЦ значимо не отличались по показателям времени перехода к твердой пище, $p < 0,05$. Общая смертность в группе РАРЦ составила 4,2% (3/70), в

группе ЛРЦ - 7,35% (5/68), а в группе ОРЦ - 7,6% (5/66), что демонстрирует незначительное преимущество робот-ассистированного вмешательства, $p < 0,05$ (Таблица 7).

Таблица 7 - Хирургические результаты после разных методов РЦ

	ОРЦ/ORC	РАРЦ/RARC	ЛРЦ/LRC
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение)	160 (± 45)	220 (± 51)	260 (± 64)
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 ($\pm 5,3$)
Общая смертность, n	5	3	5

30-дневные осложнения в группах заметно варьируют. Распределение 30-ти и 90-дневных осложнений после методов РЦ отражено в таблице 8. Интерпретируя полученные результаты в рамках классификации Clavien-Dindo, РАРЦ демонстрирует сопоставимо количество 30-дневных осложнений по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (Рисунок 4).

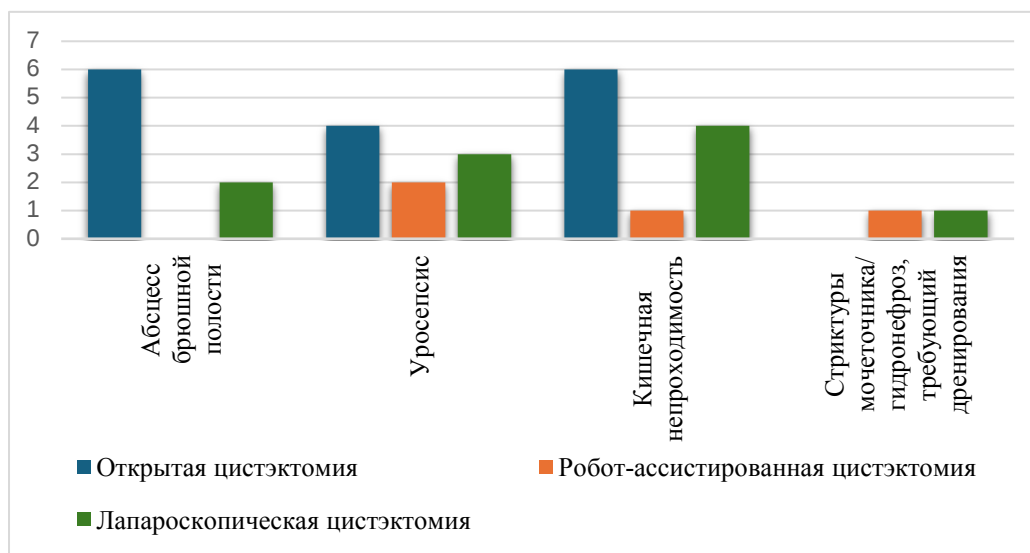


Рисунок 4 – 30-дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения.

Статистически значимых различий между тремя группами выявлено не было, $p > 0,05$ (Таблица 8).

Таблица 8 - 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, п	6 (25,0%)	3 (42,8%)	-	-	2 (18,2%)	-
Уросепсис, п	4 (16,7%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	3 (27,2%)	1 (33,3%)
Желудочно-кишечные осложнения						
Кишечная непроходимость, п	6 (25,0%)	2 (28,6%)	1 (16,7%)	-	4 (36,4%)	-
Повреждение прямой кишки. N	2 (8,3%)	-		-	-	-
Несостоятельность анастомоза, п	6 (25,0%)	-	2 (33,3%)	-	1 (9,1%)	-
Урогенитальные осложнения						
Стриктуры мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования, п	-	-	1 (16,7%)	1 (50,0%)	1 (9,1%)	2 (66,7%)

По системе Clavien-Dindo РАРЦ сопоставим с ЛРЦ и ОРЦ по частоте осложнений (Таблица 9). В результате анализа не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Таблица 9 - Осложнения по системе Clavien-Dindo

Осложнение	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. 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 ($p > 0,05$) (Рисунок 5).

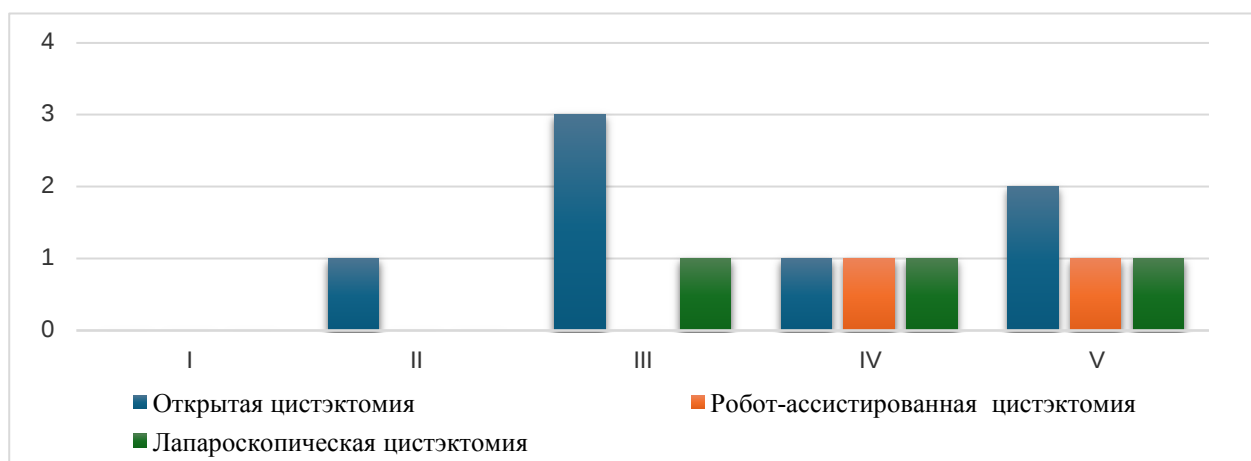


Рисунок 5 – 90-дневные осложнения при радикальной цистэктомии в зависимости от метода выполнения по системе Clavien-Dindo.

Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

В исследовании были проанализированы три группы пациентов: ОРЦ, ЛРЦ и РАРЦ. В группе ОРЦ из 66 пациентов умерло 32, общая выживаемость (ОВ) составила 51,5%. В группе ЛРЦ из 68 пациентов умерло 32, ОВ – 52,9%. В группе РАРЦ из 70 пациентов умерло 32, ОВ достигла 54,3%.

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. Во всех группах медиана выживаемости достигнута не была, в связи с чем полученные результаты являются сопоставимыми (Рисунок 6).

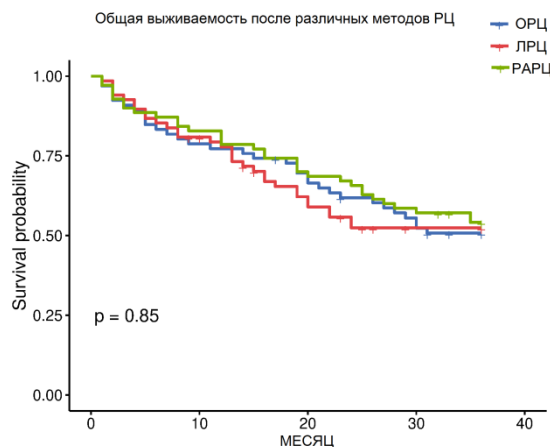


Рисунок 6 - Графики общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от метода ее выполнения.

Оценка качества жизни пациентов после различных видов радикальной цистэктомии

Согласно результатам, полученным при использовании опросника FACT-BL, который состоит из нескольких компонентов, качество жизни пациентов до операции как лапароскопической, так и открытой цистэктомии оказалось схожим. Однако по истечении трех месяцев наблюдения было установлено, что качество жизни пациентов после открытой цистэктомии ухудшилось по сравнению с состоянием до операции.

Для пациентов, перенесших робот-ассистированное хирургическое вмешательство, наблюдалось более значительное улучшение в социальном и семейном плане в сравнении с теми, кто прошел лапароскопическую цистэктомию. При анализе данных можно отметить, что робот-ассистированная цистэктомия оказывает наиболее выраженное влияние на укрепление семейных и социальных связей, что может быть связано с особенностями послеоперационного ухода и поддержкой со стороны близких (Таблица 10).

Таблица 10 – 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

Наибольшие межгрупповые различия наблюдались при сравнении динамики показателей в послеоперационном периоде (3, 6, 9 месяцев) относительно исходного уровня между группами ОРЦ, ЛРЦ и РАРЦ (Рисунок 7).

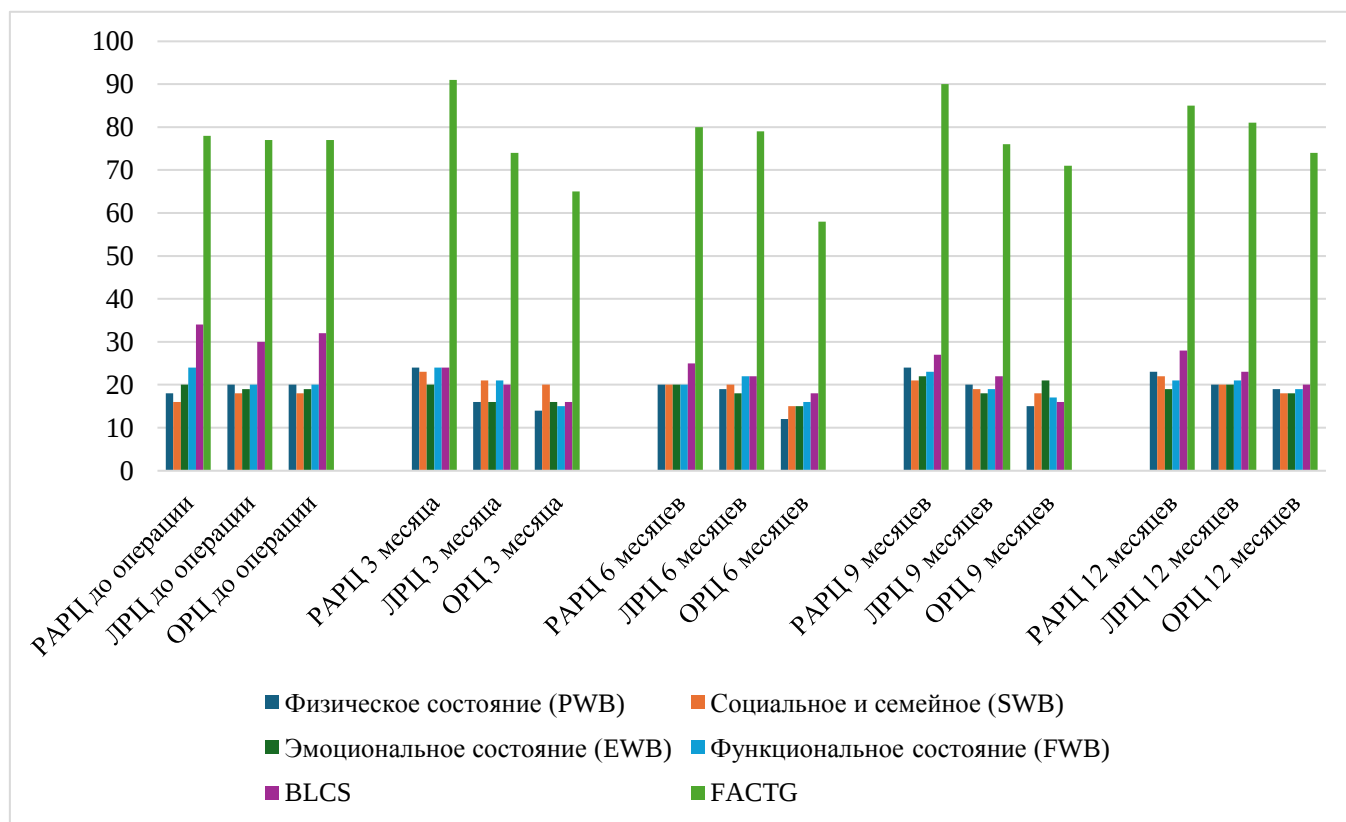


Рисунок 7 - Изменения суммы баллов в группах сравнения.\

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 Control Scale (шкала контроля 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.

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 истечении 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%). За промежуток 30 дней после операции ни у одного пациента не возникло осложнений IV и V степени (Таблица 11, 13).

Таблица 11 - Тридцатидневные осложнения

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

Таблица 12 - Стратификация осложнений по системе Clavien-Dindo

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%)

В дальнейшем были проанализированы осложнения по завершению 90-дневного срока от проведенного оперативного лечения. У 14 пациентов (6,9%) возникли осложнения, требующие консервативных или оперативных методов лечения. Пациенты с возникшим пиелонефритом были отнесены к группе II степени осложнений, а со стриктурой уретероилеоанастомоза - к группе III степени (Таблица 12, 13).

Таблица 13 - Девяностодневные осложнения

Осложнения	РАРЦ	Лечение
Количество пациентов, n (%)	202 (100%)	
Стриктура уретероилеоанастомоза	9 (4,45%)	Оперативное
Пиелонефрит	7 (3,47%)	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 13). При этом не было замечено различий между типами 30-дневных осложнений II и III степени, способных спровоцировать 90-дневные осложнения.

Онкологические результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

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%). 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 и степени дифференцировки опухоли после оперативного вмешательства демонстрируются в таблице 14.

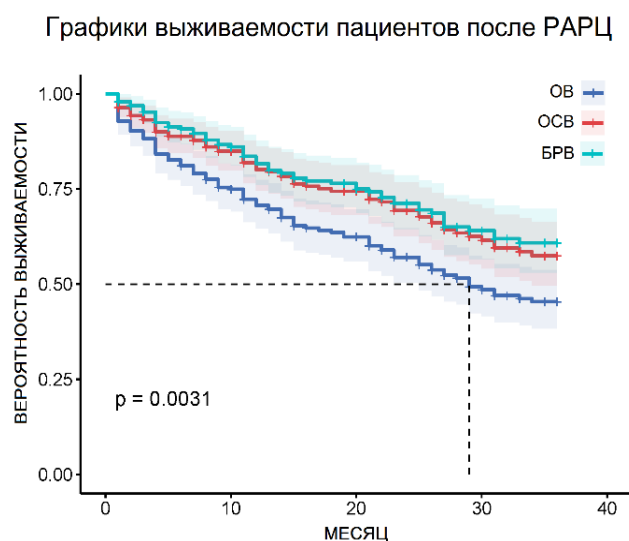


Рисунок 8 - Графики выживаемости пациентов после РАРЦ, n=202.

Таблица 14 - 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%)

На основании статуса pN все пациенты также были разделены на две группы (Таблица 15). Для первой группы pN1, pN2 среднее количество удаленных лимфатических узлов равнялось.

Таблица 15 - 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%)

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 8).

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. Критерий логарифмического ранга и значение $p=0,0031$, $\chi^2=11,325$ указывают на статистически значимое различие между группами пациентов с разными результатами выживаемости.

В группе пациентов pN1-2 по истечении 36 месяцев медиана выживаемости для ОВ - 7 месяцев, для ОСВ - 8 месяцев, для БРВ - 11 месяцев. При построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p=0,16$, $\chi^2=3,237$ (Рисунок 9).

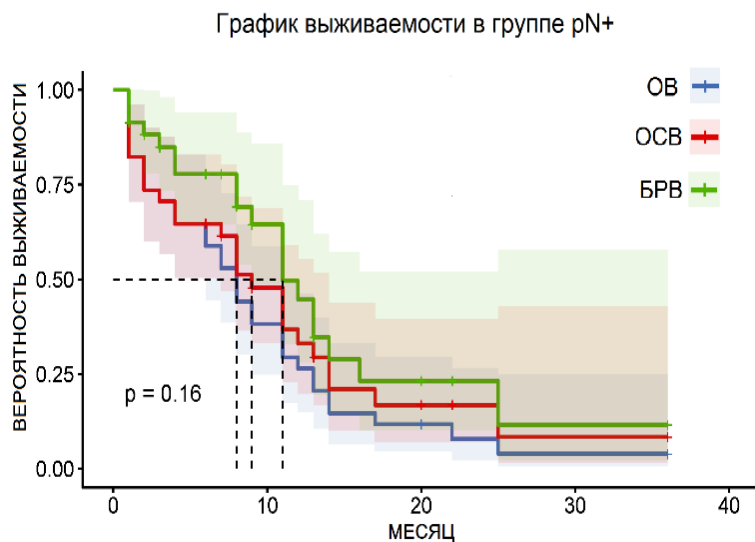


Рисунок 9 - Графики выживаемости в группе pN1-2, n=39.

В группе пациентов pN0 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%. При построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p=0,0097$, $\chi^2=8,943$ (Рисунок 10).

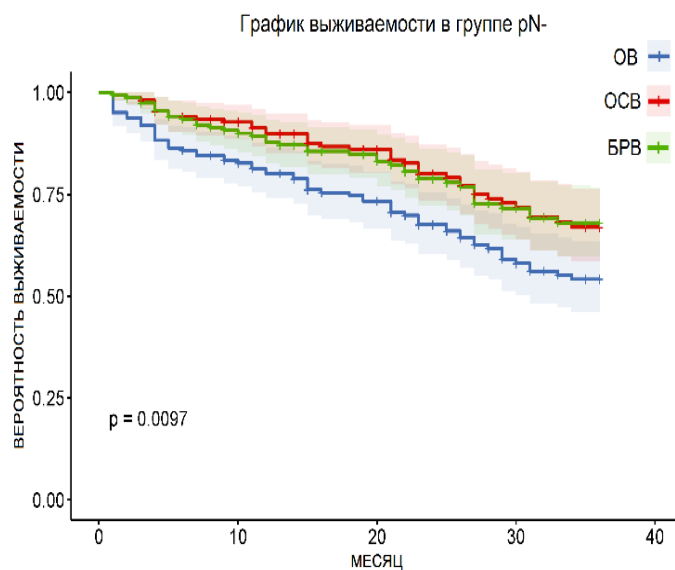


Рисунок 10 - Графики выживаемости в группе pN0, n=163.

При сравнении обеих групп наблюдается достоверно значимое уменьшение всех показателей выживаемости среди пациентов рN1-2, $p < 0,0001$. В структуре группы рN1-2 также наблюдается преобладание пациентов с повышенной стадией рТ, по сравнению с группой рN 0 ($p = 0,009$) (Рисунок 11).

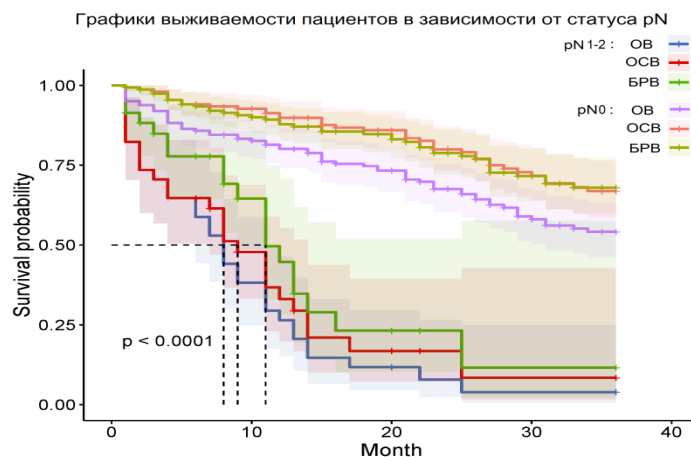


Рисунок 11 - Сравнение выживаемости в группах рN1-2 и рN0, n=202.

Наблюдается корреляция худших показателей ОБ, ОСВ и БРВ у пациентов с рN1-2 и рТ3-4 ($p = 0,021$). Таким образом, наличие метастазов в лимфатических узлах (рN(+)) у пациентов с повышенной стадией опухоли (рТ3-4) связано с более низкими показателями выживаемости.

Анализ показал, что выживаемость пациентов существенно различается в зависимости от стадии рТ. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с рТ3 и рТ4, что подтверждается статистически значимыми различиями в коэффициентах выживаемости.

На всех графиках (Рисунок 12-14) наблюдается достоверное снижение выживаемости пациентов с увеличением стадии рТ, что подтверждается значимой корреляцией ($r = 0,952$, $p < 0,05$).

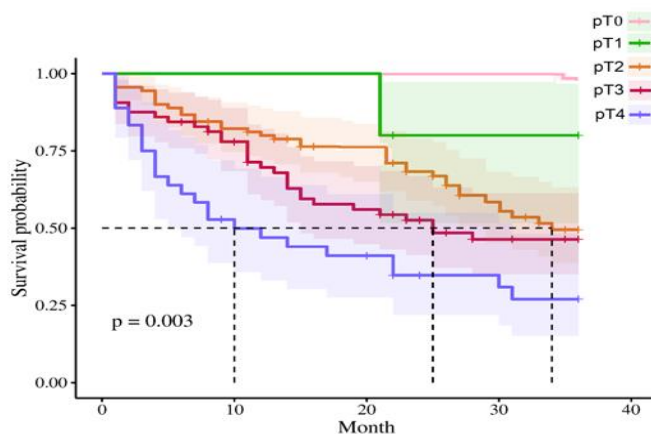


Рисунок 12 - Общая выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса рТ.

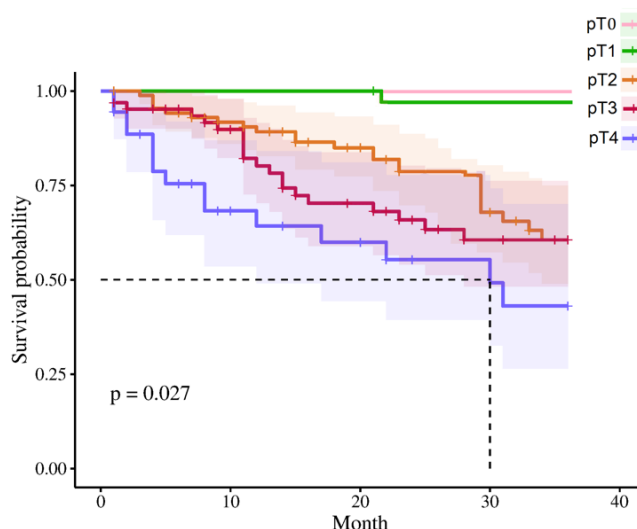


Рисунок 13 - Опухоль-специфическая выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT.

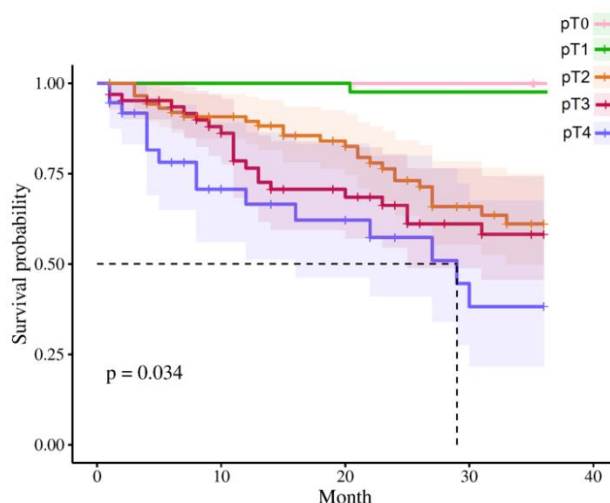


Рисунок 14 - Безрецидивная выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT.

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).

Результаты интраоперационной ICG-флуоресценции при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

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 15 - ICG-флуоресценция лимфатического узла при этапе ТЛАЭ.

По результатам патоморфологического исследования образцов удаленных мочевого пузыря у 2 пациентов (6,7 %) был верифицирован РМП стадии Т4а, у 1 (3,3 %) пациента - Т4b, у 5 (16,7 %) пациентов - Т3а, у 15 (50,0 %) пациентов - Т2а, у 7 (23,3 %) пациентов - Т2b. 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. 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.

Оценка перфузии уретеро-илеоанастомоза 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 ($p>0,05$).

Между пациентами обеих групп не было статистически значимых различий по времени операции, расчетной кровопотере, среднему времени отхождения кишечных газов и продолжительности госпитализации. Не было существенных различий в частоте 30- и 90-дневных осложнений между пациентами обеих групп (1 группа: $p=0,477$; 2 группа: $p=0,089$). 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%, $p<0,05$).

В группе с применением ICG не возникало стриктур уретеро-илеоанастомозов в течение среднего периода наблюдения 14 месяцев. В то время как у 3 из 34 пациентов в группе без применения ICG за период наблюдения возникали стриктуры уретеро-илеоанастомозов (Рисунок 16).

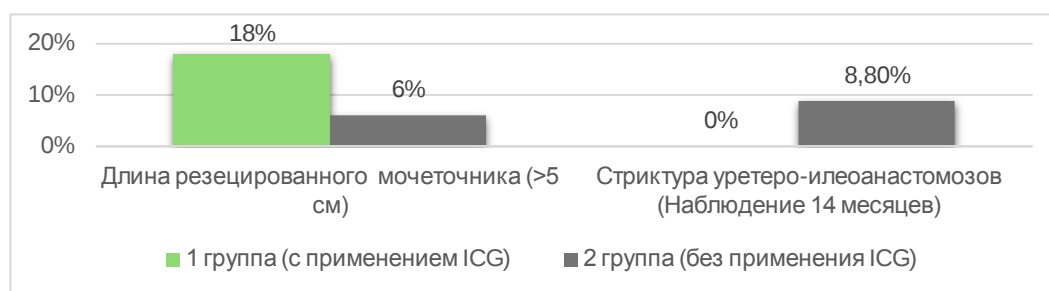


Рисунок 16 – Длина резецированного мочеточника и наличие стриктуры анастомоза в группах в зависимости от применения ICG.

В группе пациентов, которым применялся ICG, наблюдалось статистически значимое снижение частоты возникновения послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов относительно группы пациентов без применения ICG (0/22 [0%] и 3/34 [8,8%], $p=0,546$). Таким образом, определялось снижение частоты развития стриктур на 8,8%.

Применение ICG в данной клинической практике открывает новые перспективы для дальнейших исследований. Отсутствие нежелательных реакций на данный препарат является значимым фактором, обеспечивающим его безопасность в лечении РМП.

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 16.

Таблица 16 - 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%)

Продолжение таблицы 16

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). 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 17-22.

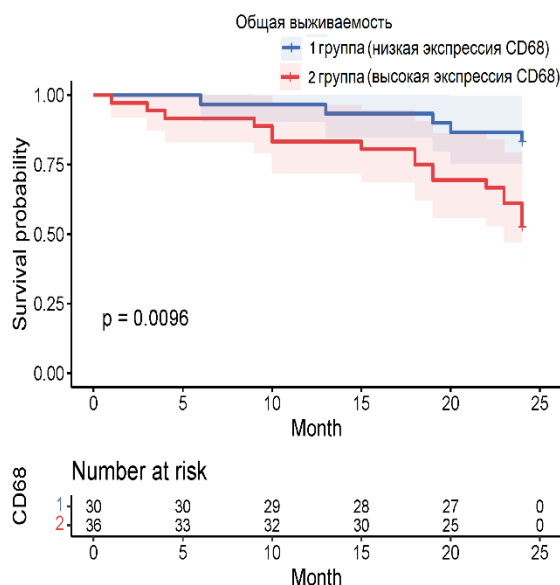


Рисунок 17 - Общая выживаемость и уровни экспрессии CD68.

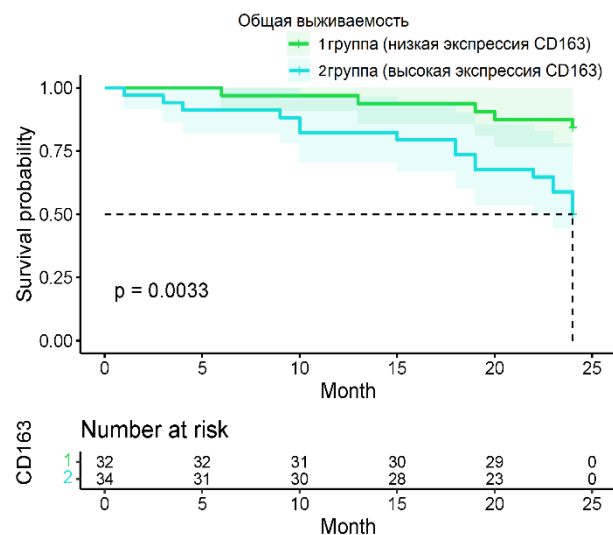


Рисунок 18 - Общая выживаемость и уровни экспрессии CD163.

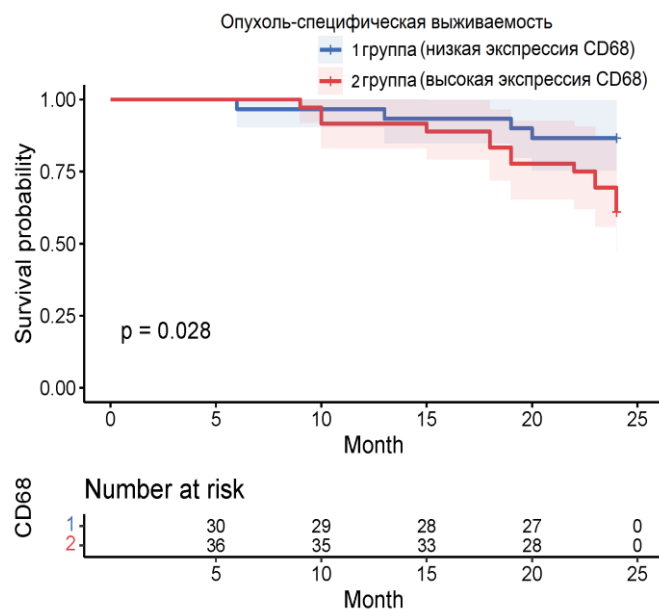


Рисунок 19 - Опухольспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD68.

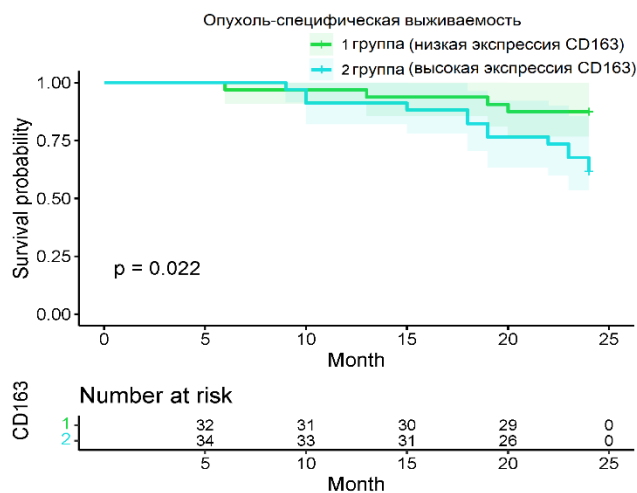


Рисунок 20 - Опухольспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD163.

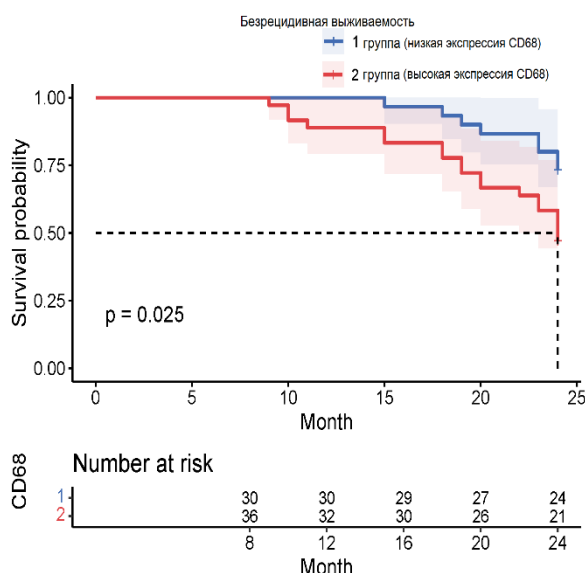


Рисунок 21 - Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD68.

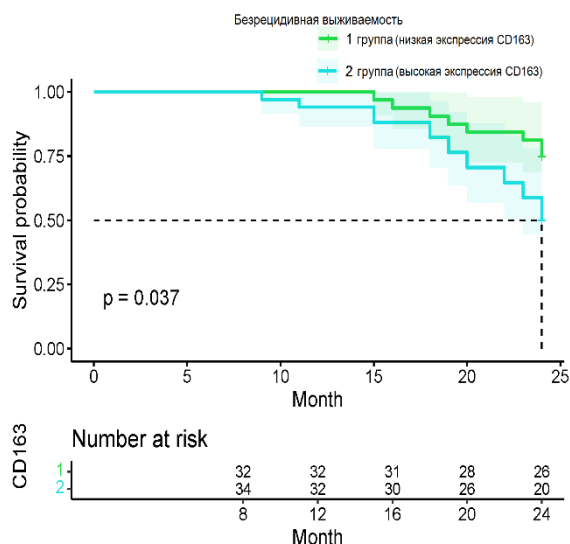


Рисунок 22 - Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD163.

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.

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. Данные представлены на рисунке 23.

30 пациентов					
15 cN+			15cN-		
15pN+			3pN+	12pN-	
4pN2	14pN1			12pN0	
14 ICG+		1	6 ICG +		9 ICG-
9 тотальное свечение	7 (min 2ЛУ из разных групп)	ICG		4 (1 ЛУ из 1 группы)	9 ICG-

Рисунок 23 – Характеристика ICG-флуоресценции лимфатических узлов и клиничко-морфологические показатели пациентов.

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.

После выполнения РАРЦ макропрепарат пораженного органа, дистальные части мочеточников и все удаленные лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование.

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 24).

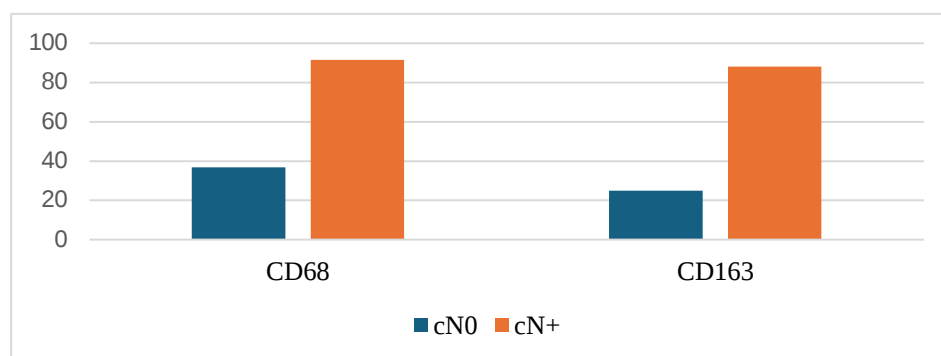


Рисунок 24 – Интенсивность экспрессии CD68 и CD163 в зависимости от критерия cN.

Полученные результаты иммуногистохимических реакций с CD68 и CD163 отражены в таблице 17.

Таблица 17 - Результаты иммуногистохимического исследования МАО

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

ВЫВОДЫ

1. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия является 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-ассистированная радикальная 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 28 баллов при РАРЦ против 20 баллов при ОРЦ ($p=0,025$), FACTG 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. Метод обладает высокой чувствительностью (94,4%) и специфичностью (83,3%).

7. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с применением ICG-флуоресценции для визуализации кровоснабжения мочеточников позволяет определить уровень мобилизации и травматичность их выделения, что обеспечивает выполнение уретеро-илеоанастомоза в зоне с адекватным кровоснабжением. 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 РАРЦ. Высокие уровни экспрессии коррелируют с худшими показателями выживаемости после РАРЦ ($p < 0,05$).

9. Гемодинамические микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся в задержке ICG коррелируют с их опухолевым поражением, при этом высокие уровни экспрессии CD68 И CD163 прямо соответствуют наличию поражения лимфатических узлов.

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 мобилизации 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 лимфаденэктомии – 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-лимфорея, 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 объёме использования индоцианина зелёного с иммуногистохимическим определением экспрессии CD 68 и CD 163.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

Анализ данных о результатах диагностики и лечении рака мочевого пузыря выявил значимость методов, не включенных в современные диагностические алгоритмы. В частности, иммуногистохимические и флуоресцентные методы демонстрируют потенциал для улучшения результатов лечения и снижения частоты осложнений. Результаты данного исследования открывают новые перспективы для научных изысканий и оптимизации оперативного лечения рака мочевого пузыря, предлагая возможности для повышения эффективности диагностики и терапии.

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.

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 флуоресценция и определение опухолеассоциированных макрофагов, способствует улучшению качества лечения благодаря персонифицированному подходу к каждому пациенту.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль опухоль-ассоциированных макрофагов в патогенезе различных видов рака / Е.Р. Якупова, Г.М. Тугузбаева, И.Р. Кабиров, М.Ф. Урманцев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 1 (85). – С. 79–87.
2. 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.
3. 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.
4. Pavlov, V. Robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. single-center experience / V. Pavlov, M. Urmantsev, R. Safiullin // Acta Sci. Gastrointestin. Dis. – 2022. – Vol. 5, Issue 2. – P. 50–55.
5. Robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: single-center experience / V. Pavlov, M. Urmantsev, R. Safiullin [et al.] // Frigid Zone Med. – 2022. – Vol. 2, № 1. – P. 45–52.
6. Urmantsev, M. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy / M. Urmantsev, V. Pavlov, A. Deneiko // Eur. Urol. Open Sci. – 2022. – Vol. 39. – P. S67.
7. Значение макрофагов, ассоциированных с опухолью, в развитии рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Ю.А. Корелов, М.Р. Бакеев // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 8–14.
8. 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. – С. 454–457.
9. 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.
10. Urmantsev, M. On block cystectomy. New method for bladder cancer / M. Urmantsev, V. Pavlov // Eur. Urol. Open Sci. – 2023. – Vol. 55. – P. S243–S244.
11. 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.
12. 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.
13. Павлов, В.Н. Иммуногистохимическая диагностика макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с мышечно-инвазивным раком

мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 211–220.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Анализ 3-х летней выживаемости после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, В.Н. Дубровин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 2 (116). – С. 98–103.

19. Диагностика опухоль-ассоциированных макрофагов и удаленных лимфатических узлов у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, В.Н. Дубровин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 2 (116). – С. 104-109.

20. Роль флуоресцентной визуализации с ICG в определении лимфатических узлов при роботизированной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, В.Н. Дубровин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 3 (117). – С. 13-20.

Патент

21. Способ робот–ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря: пат. RU 2718279 С1, 01.04.2020 Рос. Федерация / Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Урманцев М.Ф., Абдрахимов Р.В., Денейко А.С., Имельбаева А.Г. – Заявка № 2019127566 от 30.08.2019; опубл. 01.04 2020, Бюл. № 10. – 15 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA – American Society of Anesthesiologists – Американское общество анестезиологов
 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
 FWB – Functional well-being – функциональное благополучие
 ICG – Indocyanine green– индоцианин зеленый
 MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center
 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
 ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ИМТ – индекс массы тела
 КЖ – качество жизни
 КТ – компьютерная томография
 ЛАЭ – лимфаденэктомия
 ЛРЦ – лапароскопическая радикальная цистэктомия
 ЛУ – лимфатический узел
 М – Mean– среднее значение
 МАО – макрофаг, ассоциированный с опухолью
 МИРМП – мышечно–инвазивный рак мочевого пузыря
 МО – микроокружение опухоли
 МРТ – магнитно–резонансная томография
 НМИРМП – немышечно–инвазивный рак мочевого пузыря
 НХТ – неoadъювантная химиотерапия
 ОВ – общая выживаемость
 ОМП – опухоль мочевого пузыря
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОРЦ – открытая радикальная цистэктомия
 ОСВ – опухолево–специфическая выживаемость
 РАРЦ – робот–ассистированная радикальная цистэктомия

РМП – рак мочевого пузыря

РСВ – опухоль–специфическая выживаемость

РЦ – радикальная цистэктомия

СЛУ – сторожевой лимфоузел

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТ – химиотерапия