

УДК 616.62-006.6-036.87-091.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238667>Пікуль М.В., Стаховський Е.О., Войленко О.А., Стаховський О.Е., Вітрук Ю.В.,  
Кононенко О.А., Семко С.Л., Гречко Б.О., Кошель Д.О., Каркич О.О.

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

## Уротеліальний рак: популяційний аналіз проблеми в Україні

**Резюме.** Метою роботи було проведення популяційного аналізу на базі Національного канцер-реєстру з первинною ціллю: визначення ефективності лікування уротеліального раку в Україні; вторинною ціллю: визначення основних тенденцій та підходів до терапії з оцінкою їх впливу на показники загальної виживаності. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження мав характер ретроспективного обсерваційного. Аналіз проводився на основі даних Національного канцер-реєстру з 2008 по 2020 рік. Загалом проаналізовано медичну документацію 12 698 хворих з уротеліальними пухлинами верхніх сечових шляхів та сечового міхура, що підлягали хірургічному лікуванню. Статистична вибірка робилася на основі створення максимально гомогенних груп пацієнтів з раком сечового міхура (РСМ) та карциномою верхніх сечових шляхів (кВСШ), які мали необхідну кількість нотифікованих параметрів для подальшого аналізу. Первинними цілями аналізу було визначення: середнього віку первинного виявлення досліджуваних нозологій, рівня виявлення залежно від статі, частоти верифікації діагнозу перед проведенням хірургічного лікування, об'єму оперативного втручання, частоти післяопераційних ускладнень на основі даних про 30-денну повторну госпіталізацію, рівня відхилення принципів диспансеризації пацієнтів від загальноприйнятих рекомендацій. Вторинною ціллю була оцінка кумулятивної виживаності пацієнтів з уротеліальними пухлинами залежно від локалізації первинної пухлини та типу оперативного втручання (органозберігаюче чи радикальне). **Результати.** Для РСМ більш характерним було органозберігаюче лікування, тоді як радикальне лікування було проведене у 15 % хворих із карциномами. Органозберігаюче лікування було більш характерним для кВСШ (40 %). Варто зазначити, що при даній нозології воно є допустимим при інвазивних формах уротеліального раку. Рівень 30-денної госпіталізації був невисоким при обох патологіях, з дещо більшою перевагою кВСШ. Рівень ускладнень становить III ступінь за класифікацією Clavien-Dindo, у середньому для всього пулу пацієнтів становив 0,2 %. Для РСМ показники загальної виживаності по стадіям становили: I — 73 %, II — 49 %, III — 18 % та IV — 11 % ( $\chi^2$ -квадрат = 1807,207;  $p = 0,000001$ ). Для кВСШ рівні 5-річної загальної виживаності відповідають літературним даним, проте існує виражена негативна тенденція до зниження останньої після 10-річного періоду для всіх стадій ( $\chi^2$ -квадрат = 146,298;  $p = 0,000003$ ). По Україні органозберігаюче лікування при кВСШ не поступалося радикальній нефруртеректомії (РНУЕ) у контексті 5-річної виживаності (51,3 проти 51 %;  $\log$ -rank test). Отримані дані свідчать на користь переваги в 15 % загальної виживаності пацієнтів, котрим була проведена РНУЕ на базі Національного інституту раку (high volume center), порівняно з іншими регіонами України. Рівні 5- та 10-річної виживаності за обох нозологій характеризувались статистично незначимою перевагою кВСШ над РСМ у 7 %. **Висновки.** Найбільш проблемними в лікуванні уротеліального раку сечового міхура та верхніх сечовивідних шляхів в Україні є поверхневі та місцево-поширені пухлини. Поверхневі пухлини потребують проведення максимально радикальних оперативних втручань та наступного ефективного місцевого лікування. Місцево-поширені пухлини вимагають комплексного підходу до лікування, проведення адекватної системної терапії впливає на кінцеві показники загальної виживаності. У випадках хірургічної резектабельності та збереження функції нирки кВСШ потребують органозберігаючого лікування; такий підхід направлений на підвищення кліренсу креатиніну в пацієнтів до проведення системної хіміотерапії та зниження ймовірності прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смертності.

**Ключові слова:** уротеліальний рак; карцинома верхніх сечовивідних шляхів; радикальна нефруртеректомія; рак сечового міхура; радикальна цистектомія; канцер-специфічна виживаність; резекція сечового міхура

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Пікуль М.В., Національний інститут раку МОЗ України, вулиця Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: redact@i.ua  
For correspondence: M. Pikul, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Lomonosov st., 33/43, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

## Вступ

Джерелом розвитку уротеліальної карциноми є покритий уротелій сечовивідних шляхів. За частотою виявлення даний вид раку посідає 4-те місце в структурі онкологічних захворювань серед чоловіків та 7-ме місце серед жінок [1, 2]. Захворювання є достатньо агресивним, тоді як основними методами лікування є радикальна нефруретеректомія (РНУЕ) для карцином верхніх сечовивідних шляхів (кВСШ) та радикальна цистектомія (РЦ) при раку сечового міхура (PCM). Обидві локалізації мають високий потенціал прогресування та у 50 % загального пулу хворих потребують проведення системної хіміотерапії. Фактично існує одна ефективна лінія хіміотерапії на основі препаратів платини, використання якої часто лімітоване зниженням функції нирок, що зустрічається орієнтовно у 25–80 % випадків [3, 6–8]. Чек-пойнт інгібітори, використання яких можливе в 2 лініях терапії, не впливають на функцію нирок, проте чутливість до такого лікування обмежена у 18–42 % пацієнтів [15].

Частота розвитку PCM збільшується з віком. Близько 9 з 10 пацієнтів з пухлинним ураженням сечового міхура є старшими за 55 років, тоді як середній вік таких хворих становить 73 роки. Ризик розвитку цього виду раку для чоловіків становить 1 випадок на 27 здорових, тоді як для жінок — 1 на 89. Серед локалізованих форм близько 75 % карцином є неінвазивними та можуть бути ефективно видалені ендоскопічно, тоді як інші 25 % потребують РЦ першим етапом лікування. Загальна 5-річна виживаність для інвазивних форм при радикальному лікуванні становить 70 %, тоді як для місцево-поширених та метастатичних стадій цей показник значно гірший та відповідає 36 та 5 % [10]. Місце органозберігаючого лікування (тримодальна терапія, резекція сечового міхура в комбінації з хіміотерапією) при інвазивному PCM є дискусійним, і, як правило, цей підхід застосовується у коморбідних пацієнтів, у яких проведення РЦ є неможливим через анестезіологічні ризики [16].

Карциноми верхніх сечовивідних шляхів є досить рідкісними захворюваннями та становлять лише 5 % від загальної кількості уротеліальних пухлин. Українська раннє виявлення цих утворень та клінічна «бідність» симптомів веде до більш пізнього встановлення діагнозу та відповідно може стати причиною неефективного лікування. Близько 60 % кВСШ є інвазивними на момент первинної томографії [10]. Новоутворення цієї локалізації досить часто уражають сечовий міхур як конкомітантно (8–13 %), так і вторинно після хірургічного лікування (30–51 %). З метою стратифікації хворих та визначення прогнозу захворювання кВСШ прийнято поділяти на групи високого та низького ризику. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, ендоскопічне органозберігаюче лікування можливе у групі низького ризику, проте воно характеризується високими рівнями рецидивування [11, 12]; тоді як при новоутвореннях високого ризику резекція ураженого сегмента верхніх сечовивідних шляхів багатьма хірургами не використовується через технічну складність, незважаючи на задовільні онкологічні результати тако-

го підходу [5]. Ключовою проблемою кВСШ є ниркова недостатність, що значно обмежує використання комбінованого лікування даної патології [6–8]. У цьому контексті використання органозберігаючого лікування виглядає досить перспективним методом покращення кінцевих результатів лікування [4, 5].

Незважаючи на спільність походження кВСШ та PCM, вони відрізняються клінічно та відповідно потребують різних підходів до лікування. Існуюча на сьогодні інформація з приводу генетичного профілю кВСШ свідчить на користь не тільки гетерогенності пухлин у рамках однієї локалізації, але й генетичної відмінності їх від раку сечового міхура. Досягнення у виділенні агентів для прогнозування та селекції адекватного системного лікування пацієнтів потребують валідації в рамках багатоцентрових клінічних досліджень. З огляду на клінічну різноманітність та складність обраної групи пацієнтів, необхідність ефективних методів оптимізації терапії за допомогою генетичного аналізу, остання направлена на адекватний підбір та індивідуалізацію терапевтичних підходів [9, 14].

**Метою** роботи було проведення популяційного аналізу на базі Національного канцер-реєстру з первинною ціллю: визначення ефективності лікування уротеліального раку в Україні; вторинною ціллю: визначення основних тенденцій та підходів до терапії з оцінкою їх впливу на показники загальної виживаності.

## Матеріали та методи

Дизайн дослідження мав характер популяційного ретроспективного обсерваційного. Аналіз проводився на основі даних Національного канцер-реєстру з 2008 по 2020 рік. Загалом проаналізовано медичну документацію 12 698 хворих з уротеліальними пухлинами ВСШ та сечового міхура, що підлягали хірургічному лікуванню. З аналізу були виключені гістологічні варіанти: плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, дрібнооцитарна карцинома, уротеліальна карцинома з плоскоклітинною метаплазією, змішані варіанти. Об'єм оперативного втручання повинен був включати радикальне видалення пухлини.

Для поверхневих пухлин при PCM стандартизованим вважалось ендоскопічне лікування — трансуретральна резекція сечового міхура. Для кВСШ, ураховуючи відсутність достатнього матеріально-технічного забезпечення на території України, до аналізу допускались випадки органозберігаючого лікування при поверхневих (T1) пухлинах лапароскопічним чи відкритим шляхом. При інвазивних або місцево-поширених пухлинах до остаточної бази пацієнтів включались лише випадки, при яких виконувалась радикальна цистектомія чи резекція сечового міхура при PCM; радикальна нефруретеректомія чи резекція сегмента верхніх сечовивідних шляхів — при кВСШ.

Статистична обробка проводилась на основі створення максимально гомогенних груп пацієнтів з PCM та ВСШ, які мали необхідну кількість нотифікованих параметрів для подальшого аналізу. Первинними цілями аналізу було визначення середнього віку пер-

винного виявлення досліджуваних нозологій, рівня виявлення залежно від статі, частоти верифікації діагнозу перед проведенням хірургічного лікування, об'єму оперативного втручання, частоти післяопераційних ускладнень на основі даних про 30-денну повторну госпіталізацію, рівня відхилення принципів диспансеризації пацієнтів від загальноприйнятих рекомендацій. Вторинною ціллю була оцінка кумулятивної виживаності хворих з уротеліальними пухлинами залежно від локалізації первинної пухлини та типу оперативного втручання (органозберігаюче чи радикальне).

При статистичному аналізі частота параметрів первинної цілі була проаналізована на основі стандартизованого співвідношення частоти (Standardized incidence ratio; SIR) та 95% довірчого інтервалу (CIs) з додаванням коваріативів віку, статі та стадії захворювання. Статистичні асоціації враховувались лише за умови наявності довірчого інтервалу на рівнях 0,05 та 0,01. Порівняння груп перед побудовою кривих виживаності проводилось за умови параметричних даних на базі визначення t-критерію Стьюдента; за умови непараметричних даних — на базі критерію Пірсона  $\chi^2$  (хі-квадрат). За нормального розподілу груп для перевірки нульової гіпотези використовувався z-критерій Фішера (з межами  $< -1,96$  до  $> 1,96$ ). P-value вважалось допустимим для порівняння груп за умови показника  $> 0,05$ . Побудова кривої кумулятивної виживаності проводилась за допомогою процедури Каплана — Майєра. Модель була обрана через високу вірогідність вибування пацієнтів із спостереження (log-rank test), що найкраще може бути статистично охарактеризовано при виборі даного типу аналізу. Статистична обробка даних виконувалась за допомогою програми SPSS v.22.0, база даних доступна для перегляду у програмі Excel MS Office 2017.

## Результати

Демографічні показники пацієнтів, що відповідають первинним цілям, наведені у табл. 1.

Середній вік виявлення обох патологій був близьким до 70 років, тоді як у випадках кВСШ хворі були дещо старшими. В обох групах кількість чоловіків переважала кількість жінок. Для РСМ більш характерним було органозберігаюче лікування, тоді як радикальне лікування було проведене у 15 % хворих. З іншої сторони, органозберігаюче лікування було більш характерним для кВСШ (40 %), утім, варто зазначити, що при даній нозології воно є допустимим при інвазивних

формах уротеліального раку. Рівень 30-денної госпіталізації був невисоким при обох патологіях, з дещо більшою перевагою кВСШ. Також варто зазначити, що рівень ускладнень становив III ступінь за класифікацією Clavien-Dindo, що в середньому для всіх пацієнтів становив 0,2 %. Насторожують показники нестандартної диспансеризації (несвоєчасне введення чи порушення апробованих схем профілактичної місцевої хіміотерапії, нерегулярне проведення контрольних цистоскопій чи комп'ютерної томографії). Важливим фактом є частота використання неоад'ювантної (7 %) та ад'ювантної хіміотерапії (28 %) серед пацієнтів з інвазивними та місцево-поширеними уротеліальними карциномами без ураження регіонарних лімфовузлів.

При подальшому аналізі було побудовано криві виживаності по стадіям для обох нозологій, що наведені на рис. 1. Так, для РСМ показники загальної виживаності по стадіям становили: I — 73 %, II — 49 %, III — 18 % та IV — 11 % (хі-квадрат = 1807,207;  $p = 0,000001$ ). Отримані дані напряму корелюють з наведеними вище параметрами ефективної диспансеризації та частотою використання системної хіміотерапії. Порівняно зі світовими даними низькою є виживаність пацієнтів із I стадією (що свідчить про неефективне проведення процедури трансуретральної резекції або ж порушення рекомендованих схем профілактичних інстиляцій), що є наслідком високого відсотка рецидивів у сечовому міхурі та наступної канцер-специфічної смерті (рис. 2; z-критерій =  $-6,23082$ ;  $p = 0,000012$ ); також невітшними є результати лікування III та IV стадій, що вказує на низький відсоток проведення ефективного системного лікування.

Що стосується кВСШ, то рівні 5-річної загальної виживаності відповідають літературним даним, проте існує виражена негативна тенденція до зниження цього показника після 10-річного періоду для всіх стадій (рис. 1; хі-квадрат = 146,298;  $p = 0,000003$ ). Це, ймовірно, можна пов'язати з переважанням органоиносних втручань та наступного розвитку ниркової недостатності, що невпинно веде до прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смерті. Таким чином, спираючись на ці дані, можна дійти висновку, що існуюча тактика лікування нозології потребує детального перегляду на користь нирковозберігаючого підходу. Як видно з рис. 3, загалом по Україні органозберігаюче лікування при кВСШ не поступалось РНУЕ у контексті 5-річної виживаності (51,3 проти 51 %; log-rank test). Проте варто констатувати, що середній вік пацієнтів групи органозберігаючого лікування був вищим, ніж

**Таблиця 1. Демографічні показники та показники якості лікування РСМ та кВСШ**

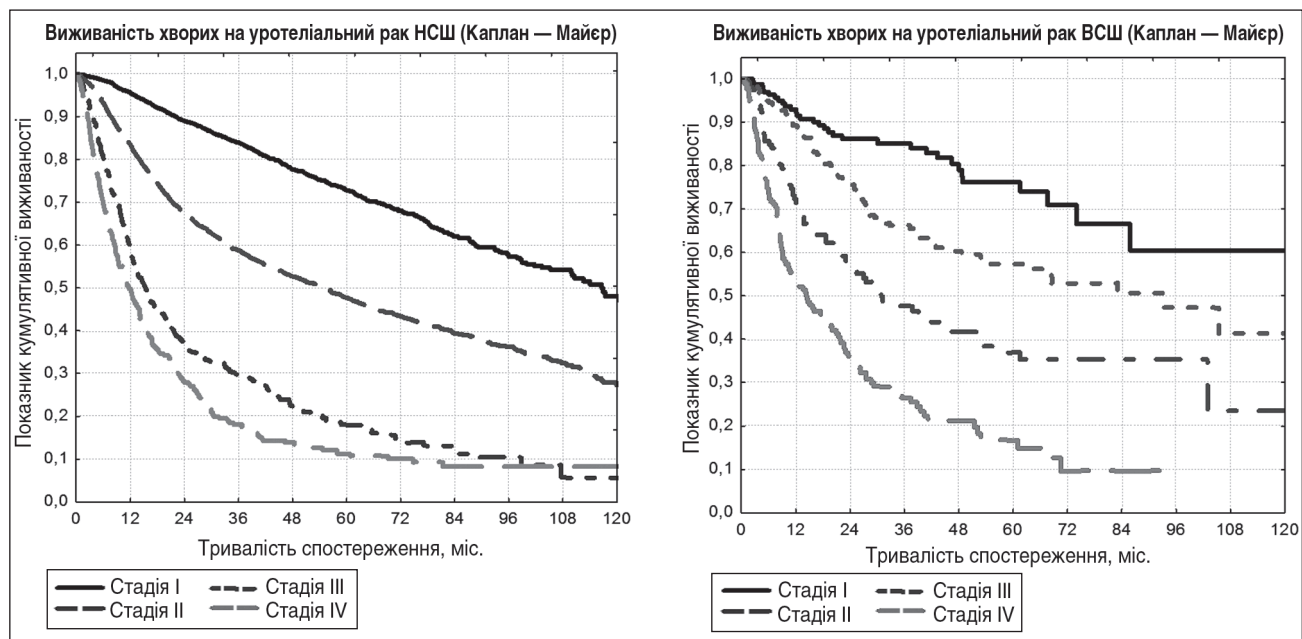
Показник/нозологія	РСМ (n = 11 733)	кВСШ (n = 968)
Вік, років	69,0 ± 8,8	72,0 ± 7,7
Стать, ч/ж	10 169/1564	847/121
Органозберігаючі/радикальні оперативні втручання, n	9913/1820	395/573
30-денна повторна госпіталізація, %	2,3	4,6
Нестандартизована диспансеризація, %	39	58

при РНУЕ ( $72,0 \pm 5,4$  проти  $66,0 \pm 7,8$  року), що, безумовно, вплинуло на кінцеві статистичні показники.

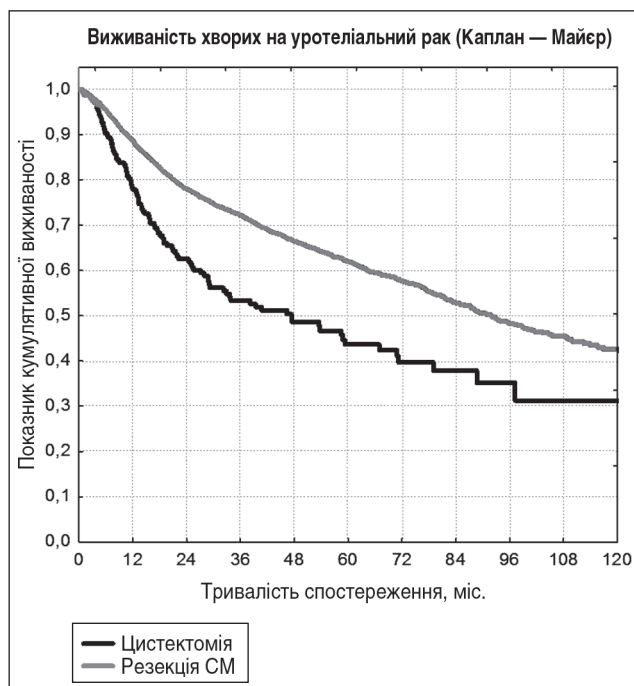
Іншим критерієм, який суттєво впливає на ймовірність канцер-специфічної смерті, є якість проведення оперативного втручання та передопераційного системного лікування. Найбільш статистично порівнянними групами за демографічними показниками були групи РНУЕ, що проведена на базі Національного інституту раку та в інших медичних закладах України (рис. 4; log-rank test). Отримані дані свідчать про перевагу в 15 %

загальної виживаності пацієнтів, яким була проведена РНУЕ на базі Національного інституту раку (high volume center), порівняно з іншими медичними установами України.

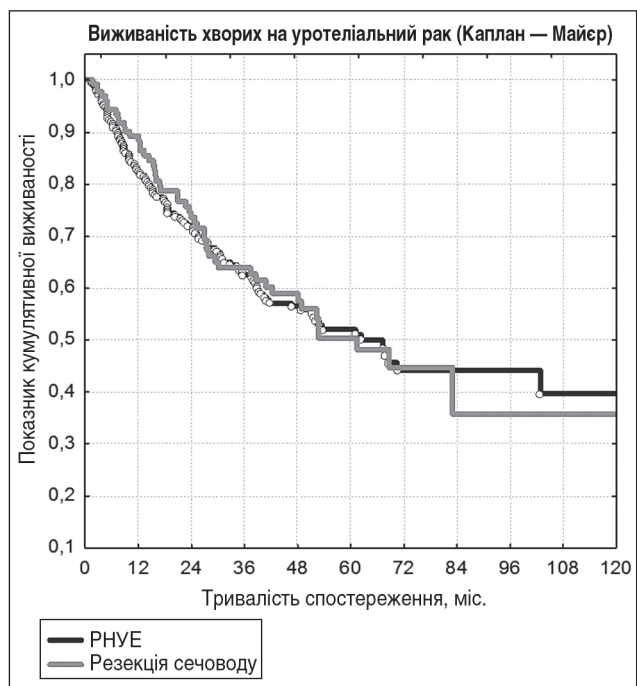
Іншим аналізованим аспектом було порівняння виживаності пацієнтів з інвазивними стадіями кВСШ та РСМ, що підлягали первинному радикальному лікуванню. Нами отримані порівнянні 5- та 10-річні показники виживаності цих груп пацієнтів, утім, зі статистично незначимою перевагою кВСШ над РСМ



**Рисунок 1. Кумулятивна виживаність за стадіями при РСМ та кВСШ**



**Рисунок 2. Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали органозберігаючому лікуванню та РЦ**



**Рисунок 3. Кумулятивна виживаність хворих з кВСШ, які підлягали резекції сегмента верхніх сечовивідних шляхів та РНУЕ**

у 7 %. Отже, незважаючи на генетичні, клінічні відмінності в лікуванні, нозології в популяції характеризуються подібним прогнозом за умови наявності інвазії в м'язовий шар.

## Обговорення

Уротеліальні карциноми є досить агресивним видом раку; за наявності інвазивного варіанта росту лише половина пацієнтів зможе пережити 5-річний період від початку лікування. На цю ситуацію впливає низка факторів:

- 1) обмежений вибір системних агентів;
- 2) відмінність хірургічного рівня у різних центрах;
- 3) частий розвиток ниркової недостатності в процесі лікування, що значно лімітує ефективну хіміотерапію;
- 4) несвоєчасне або некоректне призначення ад'ювантного лікування;
- 5) вікова категорія пацієнтів, які підлягають лікуванню.

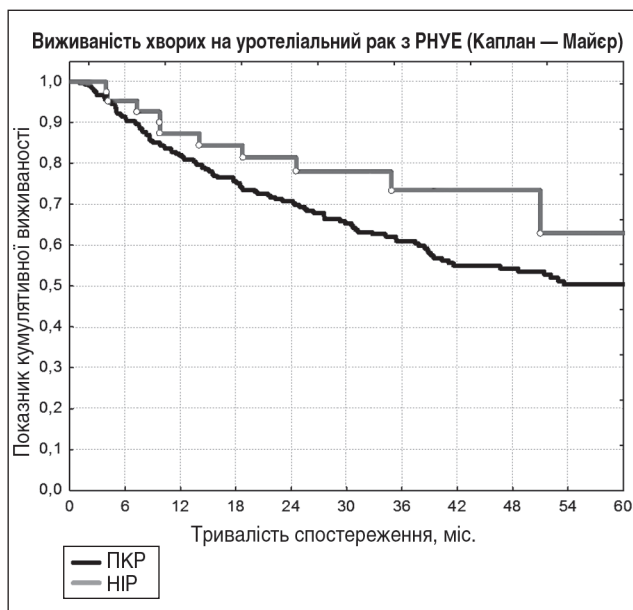
На сьогодні в резерві лікування уротеліального раку існує одна ефективна лінія системної терапії, до якої входять агенти гемцитабін та цисплатин. Усі інші схеми на основі карбоплатини, таксанів, етопозиду, метатрексату та інших хіміопрепаратів, на жаль, є вкрай малоефективними (10–20 % вірогідної відповіді). Існуючі сьогодні нові імунні препарати теж не показали очікуваних результатів: їх показник об'єктивної відповіді становить 25–35 %. Отже, перед урологами стоїть складний вибір вірної тактики лікування уротеліального раку, яка, як правило, поєднує хірургічне та системне лікування.

Технічні вміння хірурга, який виконує хірургічне видалення пухлини, відіграють важливу роль у кінцевому результаті лікування. Виконання оперативного втручання повинно базуватись на онкологічних принципах, бути безпечним для пацієнта та супроводжуватись необхідним уведенням топічних агентів згідно з

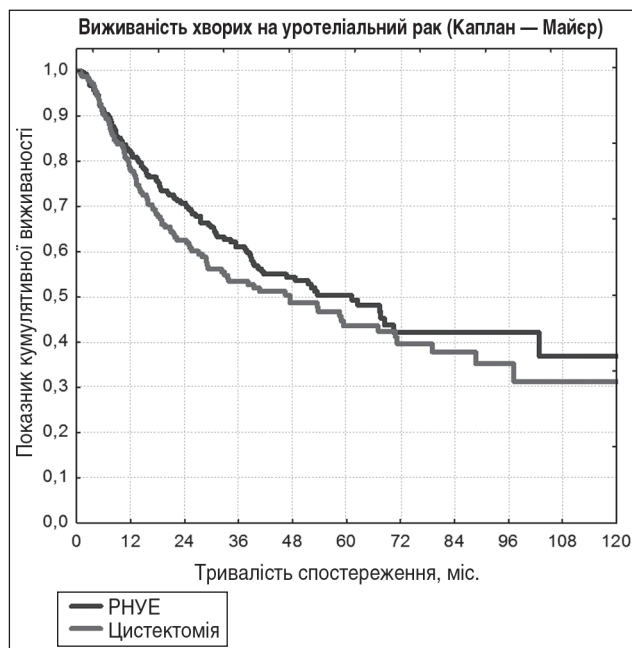
існуючими рекомендаціями із лікування. Невиконання загальноприйнятих правил веде до високої кількості рецидивів у сечовивідних шляхах та, відповідно, до подальшого прогресування захворювання і смерті пацієнта. Важливим щодо покращення результатів лікування є адекватне та ефективне використання як місцевої хіміотерапії (мітоміцин С, Уро-БЦЖ), так і системної (схеми: гемцитабін — цисплатин, карбоплатин — гемцитабін, пембролізумаб, атезолізумаб та інші), а при необхідності — їх комбінації (гемцитабін — цисплатин/пембролізумаб та інші). Доведеним фактом є підвищення канцер-специфічної виживаності за умови використання періопераційної хіміотерапії (неоад'ювантної/ад'ювантної), яка в тому числі може знижувати хірургічну складність первинної пухлини та сприяти вдалому виконанню оперативного втручання.

Одним із вирішальних факторів, що впливають на перебіг захворювання та загальну виживаність пацієнтів, є розвиток хронічної ниркової недостатності. Клінічні характеристики зниження клубочкової фільтрації при обох нозологіях відрізняються. Так, для раку сечового міхура більш характерне білатеральне ураження та прогресування необоротної дистрофії паренхіми обох нирок, проте оперативне втручання, як правило, усуває обструкцію та, як наслідок, у деяких пацієнтів спостерігається покращення функції нирок. З іншої сторони, для кВСШ більш характерне унілатеральне термінальне ураження, коли фактично ми отримуємо вікового пацієнта з єдиною функціонуючою ниркою. Частота ниркової недостатності при кВСШ сягає 80 % від загальної кількості пацієнтів. Зміни, що відбуваються з клубочковою фільтрацією, впливають на виживаність пацієнтів двома шляхами:

- 1) обмежуючи використання системної хіміотерапії;
- 2) запускаючи ендogenous механізми прогресування супутньої патології.



**Рисунок 4.** Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали РНУЕ в Національному інституті раку та по Україні



**Рисунок 5.** Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали РНУЕ та РЦ

При РСМ та кВСШ шляхи подолання ризиків зниження клубочкової фільтрації різні. Так, при раку сечового міхура клінічно важливим є швидше зняття обструкції (нефростомія чи радикальна цистектомія) та проведення максимально ефективної хіміотерапії. У випадках кВСШ проблема хронічної ниркової недостатності стоїть більш гостро та зниження її стадії можливе шляхом проведення органозберігаючого лікування. Проте варто зазначити, що останнє можливе лише за умови збереження клубочкової фільтрації на стороні ураження більше 10 мл/хв. Одним з інших потенційних варіантів є проведення неоад'ювантної хіміотерапії [13]. Методика дозволяє провести системне лікування в момент максимально збереженої функції нирок та дає змогу рано його розпочати. Також важливим елементом є можливість стратифікації пацієнтів: хворі, які не відповідають на хіміотерапевтичний агент, мають значно гірший прогноз виживаності. У випадках вибору ад'ювантного режиму ефективним є початок терапії максимально швидко після оперативного втручання.

Результати всеукраїнського аналізу показали, що найбільш критичними категоріями пацієнтів, що відрізняються показниками виживаності від світових даних, є пацієнти I та III стадій. Основні шляхи покращення показників виживаності:

1. Використання рекомендованих схем внутрішньоміхурової хіміотерапії для РСМ, що направлено на запобігання настанню рецидиву та, відповідно, подальшому прогресуванню захворювання.

2. Покращення хірургічних навиків у співробітників медичних центрів, де проводиться лікування пацієнтів з РСМ чи кВСШ, або концентрація хворих у високоспеціалізованих центрах з підвищеною частотою таких клінічних випадків. Обов'язковий контроль адекватності проведення R0 операції шляхом біопсії країв резекції видаленого препарату, зокрема чітке визначення меж переходу від органозберігаючого лікування до органовиносного.

3. Систематизація підходів до проведення системного лікування уротеліального раку. Залучення хіміотерапевта, променевого терапевта до вирішення питання про період та об'єм хіміотерапії у складі мультидисциплінарних консилиумів перед проведенням будь-якого лікування.

4. Підвищення частоти проведення органозберігаючого лікування при кВСШ. Підвищення частоти виконання резекції сегмента ВСШ, направлено на покращення результатів виживаності, якості життя та зменшення ризику розвитку хронічної ниркової недостатності від комбінованого лікування нозології. Збереження нирки у цьому контексті є безпечним оперативним втручанням та не погіршує онкологічних результатів лікування.

## Висновки

1. Найбільш проблемними в лікуванні уротеліального раку сечового міхура та верхніх сечовивідних шляхів є поверхневі та місцево-поширені пухлини.

2. Поверхневі пухлини потребують проведення максимально радикальних оперативних втручань та наступного ефективного місцевого лікування. Місцево-поширені пухлини потребують комплексного підходу до лікування, за якого проведення адекватної системної терапії впливає на кінцеві показники загальної виживаності.

3. У випадках хірургічної резектабельності та збереження функції нирки кВСШ потребують проведення органозберігаючого лікування; такий підхід направлений на підвищення кліренсу в пацієнтів до проведення системної хіміотерапії та зниження ймовірності прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смертності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Oosterlinck W., Solsona E., van der Meijden A.P., Sylvester R., Bohle A., Rintala E., et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. 2004 (EAU).*
2. Munoz J.J., Ellison L.M. *Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. Journal of Urology. 2000.*
3. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M., Snyder M., Vickers A.J., Raj G.V., et al. *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncology. 2006.*
4. Zigeuner C., Hutterer G., Chromecki T., Winkelmayer I., Rehak P., Zigeuner R. *pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Mod. Pathol. 2006.*
5. Jeldres C., Lughezzani G., Sun M., Isbarn H., Shariat S., Budäus L., et al. *Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. Journal of Urology. 2010.*
6. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004.*
7. Lane B.R., Smith A.K., Larson B.T., Gong M.C., Campbell S.C., Raghavan D., et al. *Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer. 2010.*
8. Xylinas E., Rink M., Margulis V., Clozel T., Lee R.K., Compton E., et al. *For the UTUC Collaboration «Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy». BJU International. 2013.*
9. Adibi M., Youssef R., Shariat S.F., Lotan Y., Wood C.G., Sagalowsky A.I., et al. *Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. International Journal of Urology. 2012.*
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., et al. *Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2016.*
11. Rouprêt M., Colin P., Yates D.R. *A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. European Urology. 2014.*

12. Rouprêt M., Colin P. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nature Reviews Urology*. 2015.

13. Porten S., Siefker-Radtke A.O., Xiao L., Margulis V., Kamat A.M., Wood C.G., et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2015 June.

14. Green D.A., Rink M., Xylinas E., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *Journal of Urology*. 2013.

15. Wołęciewicz M., Hryniewicz R., Grywalska E., Suchojad T., Leksowski T., Roliński J., Niedźwiedzka-Rystwej P. Immunotherapy in Bladder Cancer: Current Methods and Future Perspectives. *Cancers*. 2020.

16. Premo C., Apolo A.B., Agarwal P.K. Trimodality therapy in bladder cancer: Who, what and when? *Urologic Clinics of North America*. 2015.

Отримано/Received 29.06.2021

Рецензовано/Revised 08.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2021 ■

M.V. Pikul, E.O. Stakhovsky, O.A. Voylenko, O.E. Stakhovsky, Yu.V. Vitruk, O.A. Kononenko, S.L. Semko, B.O. Hrechko, D.O. Koshel, O.O. Karkych  
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Urothelial cancer: population-based analysis of the problem in Ukraine

**Abstract.** The aim of this work was to conduct a population analysis on the basis of the National Cancer Registry with the primary goal: to determine the effectiveness of urothelial cancer treatment in Ukraine; and the secondary goal: to identify the main trends and approaches to therapy with an assessment of their impact on overall survival. **Materials and methods.** The design of the study was retrospective observational. The analysis was conducted based on the data of the National Cancer Registry from 2008 to 2020. A total of 12,698 patients with urothelial tumors of the upper urinary tract and bladder who underwent surgical treatment were analyzed. Statistical sampling was performed based on the creation of the most homogeneous groups of patients with bladder cancer (BC) and the upper urinary tract carcinoma (UUTc) who had the required number of notified parameters for further analysis. The primary objectives of the analysis were to determine: the average age of primary detection of the studied nosologies, level of detection depending on gender, frequency of diagnosis verification before surgery, extent of surgery, frequency of postoperative complications based on data on 30-day rehospitalization, the level of deviation of the principles for prophylactic medical patients' examination from generally accepted recommendations. The secondary objective was to assess the cumulative survival of patients with urothelial tumors depending on the localization of the primary tumor and the type of surgery (organ-sparing or radical). **Results.** Organ-sparing treatment was more typical for BC, while radical treatment was performed in 15 % of patients with carcinomas. Organ-sparing treatment was more typical for UUTc (40 %). It should be noted that in this nosology it is acceptable for invasive forms of urothelial cancer. The level of 30-day hospitalization was low in both pathologies, with a slightly greater

advantage of UUTc. The level of complications is grade III according to the Clavien-Dindo classification, averaging 0.2 % for the entire pool of patients. For BC, the overall survival rates by stages were: I – 73 %, II – 49 %, III – 18 % and IV – 11 % (chi-square = 1,807.207; p = 0.000001). For UUTc, the levels of 5-year overall survival correspond to the literature data, but there is a significant negative tendency to decrease the latter after a 10-year period for all stages (chi-square = 146.298; p = 0.000003). In Ukraine, organ-sparing treatment for UUTc was not inferior to radical nephroureterectomy in the context of 5-year survival (51.3 vs. 51 %; log-rank test). The obtained data testify in favor of the 15% advantage of the total survival of patients who underwent radical nephroureterectomy at the premises of the National Cancer Institute (high volume center), compared to other regions of Ukraine. Levels of 5- and 10-year survival in both nosologies were characterized by a statistically non-significant advantage of UUTc over BC of 7 %. **Conclusions.** Superficial and locally advanced tumors are the most complex ones in the treatment of urothelial cancer of the bladder and upper urinary tract in Ukraine. Superficial tumors require the most radical surgeries and subsequent effective local treatment. Locally advanced tumors require a comprehensive approach to treatment, adequate systemic therapy influences the final indicators of overall survival. In cases of surgical resectability and preservation of renal function, UUTc requires organ-sparing treatment; this approach aims to increase creatinine clearance in patients before systemic chemotherapy and to reduce the likelihood of progression of comorbidities and associated mortality.

**Keywords:** urothelial cancer; upper urinary tract cancer; radical nephroureterectomy; bladder cancer; radical cystectomy; cancer-specific survival; resection of the bladder