

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.62-006-072.1-089(043.2)

VLADANOV Ivan

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ENDOUROLOGIC AL
TUMORILOR VEZICALE NON-MUSCULAR INVAZIVE**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău • 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător

Ghicavii Vitalii,
Dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Tănase Adrian,
Dr. hab. șt. med., prof. univ.
Bernic Jana,
Dr. hab. șt. med., prof. univ.
Mustea Anatol,
Dr. șt. med., conf. cercetător.



Susținerea va avea loc la 20.11.2024, ora 14:00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.06.2024 (*proces verbal nr.47*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Dumbrăveanu Ion
Dr. hab. șt. med., conf. univ.

Secretar:

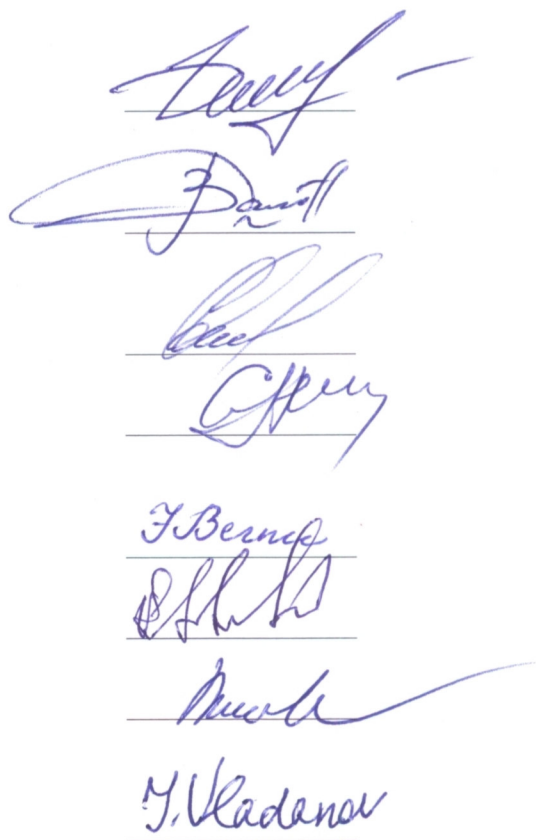
Banov Pavel
Dr. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Ghicavii Vitalii,
Dr. hab. șt. med., conf. univ.
Scutelnic Ghenadie,
Dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Bernic Jana,
Dr. hab. șt. med., prof. univ.
Eftodii Victor,
Dr. hab. șt. med., conf. cercetător.
Axenti Alin
Dr. șt. med.



Autor:

Vladanov Ivan

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	8
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR.....	11
INTRODUCERE	13
1. DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI TRATAMENTUL TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE	20
<i>1.1. Epidemiologia și etiopatogenia tumorilor vezicii urinare.....</i>	<i>20</i>
<i>1.2. Clasificarea și variantele morfohistologice ale tumorilor vezicii urinare.....</i>	<i>23</i>
<i>1.3. Diagnosticul și markerii genito-moleculari de pronostic al tumorilor vezicii urinare..</i>	<i>28</i>
<i>1.4. Tratamentul endourologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.....</i>	<i>33</i>
<i>1.5. Stratificarea rezultatelor de tratament aplicat pacienților cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive</i>	<i>39</i>
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	43
<i>2.1. Caracteristica generală a loturilor de pacienți incluși în studiu</i>	<i>43</i>
<i>2.2. Metodele și tehnicile de examinare clinică și paraclinică a pacienților incluși în studiu.....</i>	<i>45</i>
<i>2.3. Metode de diagnostic și tratament endoscopic transuretral.....</i>	<i>51</i>
<i>2.4. Procesarea statistică a materialului informativ acumulat.....</i>	<i>57</i>
3. STUDIUL MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI PARAMETRII DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE.	59
<i>3.1. Analiza scorurilor și particularităților clinice de manifestare a tumorilor vezicale non-muscular invazive</i>	<i>59</i>
<i>3.2. Valoarea informativă comparată a metodelor de diagnostic paraclinic, histopatologic și endoscopic al tumorilor vezicale non-muscular invazive.....</i>	<i>63</i>
4. ANALIZA REZULTATELOR DE TRATAMENT ENDOUROLOGIC AL TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE APLICAT PACIENȚILOR DIN STUDIU	76
<i>4.1. Evaluarea complexă a indicatorilor de tratament transuretral endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive.....</i>	<i>76</i>
<i>4.2. Indicatorii de prognostic, recidivele și elaborarea modelului predictiv pilot.....</i>	<i>81</i>
5. SINTEZA COMPARATĂ A METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ENDOUROLOGIC AL TUMORILOR VEZICALE NON-MUSCULAR INVAZIVE.	89
CONCLUZII GENERALE.....	102
RECOMANDĂRI PRACTICE	103
BIBLIOGRAFIE	104

ANEXE	115
LISTA PUBLICAȚILOR ȘTIINȚIFICE.....	136
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	139
CV AL AUTORULUI	140

ADNOTARE

Vladanov Ivan

„Diagnosticul și tratamentul endourolitic al tumorilor vezicale non-muscular invazive”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024

Structura tezei: lucrarea este prezentată pe 103 pagini și include: introducere, 5 capitole inclusiv sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări, bibliografia, care citează 151 de surse, 33 tabele, 39 figuri, 6 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în 19 publicații științifice, inclusiv 2 cu impact factor. **Cuvinte-cheie:** tumorile vezicii urinare, NMIBC, cistoscopie, WL, lumină în bandă îngustă, NBI, rezecția transuretrală, TUR-V, En-bloc rezecția, recurența tumorală, laser, model predictiv. **Domeniul de studiu:** 321.22 – Urologie și andrologie. **Scopul:** evaluarea clinico-morfologică a tratamentului tumorilor non-muscular invazive ale vezicii urinare pentru optimizarea metodelor de diagnostic și tratament endourolitic. **Obiectivele cercetării:** studierea aspectelor clinice și paraclinice a NMIBC; evaluarea comparativă a metodelor de diagnostic precoce al NMIBC prin cistoscopia cu lumină în bandă îngustă (NBI) și cistoscopia cu lumină albă (WL); analiza comparativă a calității rezultatelor histopatologice în funcție de tehnica chirurgicală aplicată; cercetarea comparativă a rezultatelor de tratament al NMIBC prin rezecție transuretrală (TUR-V) și En-bloc rezecție; elaborarea algoritmului de pronostic a recidivelor la pacienții cu NMIBC. **Noutatea și originalitatea științifică:** în baza materialului clinic acumulat s-a efectuat o analiză multilaterală comparativă asupra rezultatelor de diagnostic precoce și s-a estimat eficacitatea diverselor metode de tratament endoscopic (En-bloc rezecție și TUR-V) aplicate pacienților cu NMIBC; a fost demonstrată valoarea și superioritatea utilizării metodelor noi de diagnostic endourolitic al NMIBC. A fost determinată corelația între numărul tumorilor depistate și metoda de cistoscopie utilizată (WL vs NBI); a fost argumentată metodologia de executare a metodei de En-bloc rezecție și demonstrată eficiența acestor intervenții la pacienții cu NMIBC; s-a efectuat analiza complexă a rezultatelor morfopatologice, din care rezultă importanța prezenței în piesa histologică a stratului muscular detrusor pentru stabilirea precisă a diagnosticului. De asemenea, s-a stabilit corelația dintre metoda de rezecție transuretrală aplicată și numărul de tumori recurente. **Problema științifică soluționată în studiu:** a fost demonstrat că utilizarea cistoscopiei NBI, în comparație cu cistoscopie WL, permite determinarea mai multor leziuni tumorale și sporește detectarea precoce a tumorilor primare și a recidivelor tumorale. În baza analizei comparative a metodelor de tratament (En-bloc rezecție și TUR-V) a fost deduse o serie de avantaje ale intervenției de En-bloc rezecție, în special cu referire la calitatea materialului histopatologic recoltat și la rata de recidive postoperatorii. Au fost identificați factorii cu valoare prognostică pentru aprecierea probabilității recidivelor postoperatorii. **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării:** a fost demonstrată valoarea evaluării clinice și paraclinice complexe a pacienților cu NMIBC în vederea prognozării recidivelor și progresării maladiei. Implementarea în practica clinică a metodelor endoscopice transuretrale noi de diagnostic cu utilizarea NBI a permis detectarea precoce a tumorilor primare și recidivante. Implementarea și utilizarea intervenției endoscopice transuretrale de En-bloc rezecție în tratamentul acestei patologii urologice a ameliorat rezultatele postoperatorii cu reducerea ratei de recidive, în special în zona de rezecție inițială. S-a demonstrat că precizia diagnosticului depinde de prezența detrusorului (stratului muscular) în materialul pentru examinarea histopatologică, care servește drept marker al calității rezecției efectuate. S-au identificat factori de pronostic ce au argumentat elaborarea modelului predictiv pentru determinarea probabilității recidivei la pacienții cu NMIBC în funcție de localizarea procesului tumoral și metoda chirurgicală de tratament aplicată. **Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele tezei au fost implementate în procesul didactic și curativ la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Urologie, Dializă și Transplant Renal a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și alte secții de urologie din Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Владанов Иван

„Диагностика и эндоурологическое лечение мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря”

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации: Работа представлена на 103 страницах и включает: введение, 5 глав с обобщением результатов, выводы и рекомендации, библиография в которой цитируется 151 источник, 33 таблицы, 39 фигур, 6 приложений. Полученные результаты отражены в 19 научных публикациях, в том числе 2 с импакт-фактором. **Ключевые слова:** опухоли мочевого пузыря, NMIBC, цистоскопия, WL, узкоспектральная визуализация, NBI, трансуретральная резекция, TUR-V, резекция единым блоком, En-bloc, рецидив опухоли, лазер, предиктивная модель. **Область исследования:** 321.22 – Урология и андрология. **Цель:** клинико-морфологическая оценка результатов лечения мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря для оптимизации эндоурологических методов диагностики и лечения. **Задачи исследования:** изучение клинических и параклинических аспектов NMIBC; сравнительная оценка методов ранней диагностики NMIBC методами узкополосной цистоскопии (NBI) и цистоскопии в белом свете (WL); сравнительный анализ качества гистопатологических результатов в зависимости от примененной хирургической техники; сравнительное исследование результатов лечения NMIBC методами трансуретральной резекции (TUR-V) и En-bloc резекции; разработка прогностической модели определения вероятности рецидива у больных NMIBC. **Научная новизна и оригинальность:** на основе накопленного клинического материала проведен многосторонний сравнительный анализ результатов ранней диагностики и оценена эффективность различных эндоскопических методов лечения (En-bloc резекция и TUR-V), применяемых у больных NMIBC; Показана ценность и превосходство использования новых методов эндоурологической диагностики NMIBC; определяли корреляцию между количеством обнаруженных опухолей и использованным методом цистоскопии (WL vs NBI); аргументирована методика выполнения метода En-bloc резекции и продемонстрирована эффективность данных вмешательств у больных NMIBC; проведен комплексный анализ морфопатологических результатов, из которого вытекает важность наличия мышечного слоя детрузора в гистологическом препарате для точного установления диагноза. Также установлена корреляция между примененным методом трансуретральной резекции и количеством рецидивов опухолей. **Научная задача, решаемая в процессе исследования:** показано, что применение NBI цистоскопии по сравнению с WL цистоскопией позволяет определить большее количество опухолевых поражений и повышает раннее выявление первичных опухолей и рецидивов опухолей. На основе сравнительного анализа методов лечения (резекция En-bloc и TUR-V) выявлен ряд преимуществ резекционного вмешательства En-bloc, особенно в отношении качества собранного гистопатологического материала и частоты послеоперационных рецидивов. Выявлены факторы, имеющие прогностическое значение для оценки вероятности послеоперационных рецидивов. **Теоретическая и прикладная ценность работы:** продемонстрирована ценность комплексного клинического и параклинического обследования больных NMIBC с целью прогнозирования рецидивов и прогрессирования заболевания. Внедрение в клиническую практику новых трансуретральных эндоскопических методов диагностики с использованием NBI позволило на ранней стадии выявить первичные и рецидивные опухоли. Внедрение и использование трансуретрального эндоскопического вмешательства En-bloc резекции в лечении данной урологической патологии позволило улучшить послеоперационные результаты с уменьшением частоты рецидивов, особенно в зоне начальной резекции. Выявлены прогностические факторы, которые послужили аргументом в пользу разработки прогностической модели определения вероятности рецидива у больных NMIBC в зависимости от локализации опухолевого процесса и примененного хирургического метода лечения. **Внедрение научных результатов:** результаты диссертации внедрены в учебном и лечебном процессах на кафедре урологии и хирургической нефрологии ГУМФ им. Николае Тестемицану, в Клинике урологии, диализа и трансплантации почек Республиканской Клинической Больницы им. Тимофей Мошняги и других урологических отделениях Республики Молдова.

ANNOTATION

Vladanov Ivan

„Diagnosis and endourological treatment of non-muscle-invasive bladder tumors” Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024

Thesis structure: the work is presented on 103 pages and includes: introduction, 5 chapters with a synthesis of the results, conclusions and recommendations, bibliography, which cites 151 source, 33 tables, 39 figures, 6 annexes. The results obtained were reported in 19 scientific publications, including 2 with impact factor. **Keywords:** bladder tumors, NMIBC, cystoscopy, WL, narrow band imaging, NBI, transurethral resection, TUR-V, En-bloc resection, tumor recurrence, laser. **Field of study:** 321.22 – Urology and andrology. **Purpose:** clinico-morphological evaluation of the treatment of non-muscle-invasive bladder tumors for the optimization of endourological diagnostic and treatment methods. **Research objectives:** study of clinical and paraclinical aspects of NMIBC; comparative evaluation of the methods of early diagnosis of NMIBC by narrow band imaging (NBI) cystoscopy and white light cystoscopy (WL); comparative analysis of the quality of the histopathological results according to the applied surgical technique; comparative study of the results of treatment of NMIBC by transurethral resection (TUR-V) and En-bloc resection; development of the algorithm for prognosis of recurrences in patients with NMIBC. **Scientific novelty and originality:** based on the accumulated clinical material, a multilateral comparative analysis was performed on the results of early diagnosis, and the effectiveness of various endoscopic treatment methods (En-bloc resection and TUR-V) applied to patients with NMIBC was estimated; the value and superiority of using the new method of endourological diagnosis of NMIBC were demonstrated. Was determined the correlation between the number of tumors detected and the method of cystoscopy used (WL vs NBI); the methodology for performing the En-bloc resection method was argued, and the effectiveness of these interventions in patients with NMIBC was demonstrated; a complex analysis of the morphopathological results was carried out, indicating the importance of the presence in the histological piece of the detrusor muscle layer for the precise establishment of the diagnosis. Also, the correlation between the transurethral resection method applied and the number of recurrent tumors was established. **The scientific problem solved by the study:** the use NBI cystoscopy, compared with WL cystoscopy, has been shown to allow the determination of more tumor lesions and increase the early detection of primary tumors and tumor recurrences. Based on the comparative analysis of the treatment methods (En-bloc resection and TUR-V), several advantages of the En-bloc resection intervention were deduced, especially concerning the quality of the histopathological material collected and the rate of postoperative recurrences. Factors with prognostic value for assessing the probability of postoperative recurrences were identified. **Theoretical significance and application value of the work:** the value of complex clinical and paraclinical evaluation of patients with NMIBC to predict recurrence and disease progression was demonstrated. The implementation in clinical practice of new transurethral endoscopic methods of diagnosis with the use of NBI allowed the early detection of primary and recurrent tumors. The implementation and use of transurethral endoscopic intervention of En-bloc resection in the treatment of this urological pathology improved the postoperative results with a reduction of the recurrence rate, especially in the initial resection area. It has been shown that the accuracy of the established diagnosis depends on the presence of the detrusor (muscle layer) in the material for histopathological examination, which serves as a marker of the quality of the performed resection. Prognostic factors were identified that argued for the development of a predictive model for determining the probability of recurrence in patients with NMIBC, depending on the location of the tumor process and the surgical method of treatment applied. **Implementation of scientific results:** the results of the thesis were implemented in the didactic and curative process at the Department of Urology and Surgical Nephrology, SUMP „Nicolae Testemitanu”, Urology, Dialysis and Renal Transplant Clinic, from the Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga” and other urology departments of Republic of Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

5-ALA – acidul 5-aminolevulinic	NMIBC – cancer vezical non-muscular invaziv
ASA – Societatea Americană de Anesteziologie	NBI – cistoscopia cu lumină în banda îngustă (Narrow band imaging)
BCG – vaccinul Bacilului Calmette–Guérin (tuberculoză)	NATA2 – N-acetyltransferase 2, o enzimă care la om este codificată de gena NAT2
BTA – bladder tumor antigen, antigenul tumorii vezicii urinare	OMS – Organizația Mondială a Sănătății
CI – confident interval, ÎÎ – interval de încredere	OR – odds ratio, cota de cote
CIS – carcinom in situ	PVU – perforația vezicii urinare
CUETO – Grupa Spaniolă de oncurologie	RMN – rezonanța magnetică nucleară
CVU – cancer de vezică urinară	RNO – reflexul nervului obturator
DF – degree of freedom (gradul de libertate)	reTUR – rezecția transuretrală repetată
EORTC – Organizația Europeană pentru Studiul și Tratatamentul Cancerului	Scorul ECOG – status de performanță
EAU – Societatea Europeană de Urologie	TNM – clasificarea diagnosticului tumoral după sistemul TNM (abreviere: t umor, n odus și m etastasis)
En-bloc rezecție – rezecția într-un singur bloc	TVU – tumorile vezicii urinare
EMR - endoscopic mucosal resection	TUR – rezecția transuretrală
HAL – acidul hexilaminolevulinic	TUR-V – rezecția transuretrală a vezicii urinare
Holmium: YAG – holmium laser	TC – tomografie computerizată
HR – hazard ratio, raport de risc	Thulium: YAG – tuliumul laser
IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică	USG – ultrasonografie
ISUP – Societatea Internațională a Patologiilor Urologice	UICC – Uniunea Internațională de Evidență a Cancerului
IMC – Indicele Masei Corporale	VU – vezica urinară
KTP laser – potassium-titanyl-phosphate laser	WL – cistoscopia cu lumină albă
MIBC – cancer vezical musculo-invaziv	χ^2 – chi-square test

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Clasificarea TNM a cancerului de vezică urinară, aprobată în 2009 de UICC (Asociația Internațională de Evidență a Cancerului) și revăzută în 2017 (a 8-a ediție).....	24
Tabelul 1.2. Stadializarea cancerului de vezică urinară.....	25
Tabelul 1.3. Sensibilitatea și specificitatea testelor diagnostice pentru cancerul vezicii urinare...32	
Tabelul 1.4. Datele de analiză a En-Bloc rezecției tumorilor vezicii urinare practicate în ultimii ani.....	38
Tabelul 1.5. Scara de gradare a riscurilor de recidivă și progresiune.....	39
Tabelul 1.6. Probabilitatea de recidivă și progresarea patologiei în conformitate cu scorul total.....	40
Tabelul 1.7. Stratificarea pe grupuri de risc.....	41
Tabelul 2.1. Design-ul general al studiului.....	44
Tabelul 2.2. Scorul riscului anestezic ASA (American Society of Anesthesiology).....	46
Tabelul 2.3. Statusul de performanță ECOG.....	46
Tabelul 2.4. Clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale.....	47
Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților cu cancer al vezicii urinare non-muscular invazive în funcție de gen, regimul de internare și zona de reședință.....	59
Tabelul 3.2. Analiza acuzelor primare (motivul adresării) și factorii de risc estimați.....	60
Tabelul 3.3. Afecțiuni concomitente depistate la pacienți.....	63
Tabelul 3.4. Schimbările prezente în analiza generală a urinei (AGU).....	63
Tabelul 3.5. Repartizarea pacienților în dependență de localizarea tumorii.....	67
Tabelul 3.6. Structura numerică și dimensională a tumorilor depistate.....	67
Tabelul 3.7. Testul Wilcoxon (WL vs NBI).....	69
Tabelul 3.8. Depistarea stratului muscular (detrusor) în piesa pentru examen histopatologic.....	70
Tabelul 3.9. Stadializarea și diferențierea tumorală.....	72
Tabelul 4.1. Analiza datelor operaționale.....	77
Tabelul 4.2. Complicațiile rezecției transuretrale, clasificate după sistemul Clavien-Dindo.....	79

Tabelul 4.3. Reflexul nervului obturator și perforațiile vezicii urinare produse în timpul intervențiilor chirurgicale.....	80
Tabelul 4.4. Parametrii recidivelor produse pe parcursul primului an post-intervenție la pacienții din studiu.....	81
Tabelul 4.5. Prezentarea cronologică a recidivelor survenite în primul an post-intervențional la cei 80 de pacienți din studiu.....	82
Tabelul 4.6. Stratificarea pe grupuri de risc a lotului general de pacienți.....	82
Tabelul 4.7. Evaluarea parametrilor de recidivare și progresiune în primul an și în perioada de până la 5 ani.....	83
Tabelul 4.8. Test Omnibus al modelului predictiv.....	84
Tabelul 4.9. Testul Hosmer–Lemeshow a modelului predictiv.....	85
Tabelul 4.10. Variabilele din ecuația modelului predictiv pentru probabilitatea recidivei la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive.....	86
Tabelul 4.11. Tabelul de clasificare a modelului de predicție.....	87
Tabelul 5.1. Demografia și rezultatele oncologice ale En-bloc rezecției tumorilor de vezică urinară practicate în lume în ultimii ani.....	97
Tabelul 5.2. Analiza En-bloc rezecției tumorilor vezicii urinare din ultimii ani, date operatorii comparate.....	98

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Aparatele de USG utilizate în staționar.....	48
Figura 2.2. Tumori ale vezicii urinare depistate la USG.....	49
Figura 2.3. Tumorile vezicii urinare depistate la TC.....	50
Figura 2.4. Formațiuni de volum ale vezicii urinare - pe peretele lateral drept (A) și stâng (B) depistate în timpul cistoscopiei.....	51
Figura 2.5. Principiul imagisticii cu banda îngustă (NBI).....	52
Figura 2.6. Imaginea endoscopică a mucoasei vezicii urinare.....	52
Figura 2.7. Diagrama vezicii urinare.....	53
Figura 2.8. Două tipuri de laser: Thulium YAG și Holmium YAG și fibra laser.....	55
Figura 2.9. Rezecția transuretrală convențională (clasică) a vezicii urinare (TUR-V).....	55
Figura 2.10. Prezentarea schematică a tehnicii chirurgicale de rezecție completă a tumorilor vezicii urinare.....	56
Figura 2.11. Tabloul endourologic înainte și după En-bloc rezecție a vezicii urinare (caz clinic).....	57
Figura 3.1. Evaluarea pacienților conform IMC.....	61
Figura 3.2. Evaluarea pacienților conform scorului ECOG.....	61
Figura 3.3. Metodele de anestezie.....	62
Figura 3.4. Riscul anesteziologic ASA.....	62
Figura 3.5. Compararea valorilor medii ale concentrației de eritrocite în sângele pacienților din loturile de cercetare.....	64
Figura 3.6. Compararea valorilor medii ale concentrației de hemoglobină în sângele pacienților din loturile de studiu.....	64
Figura 3.7. Valorile medii ale concentrației de leucocite în sângele pacienților, analizate în funcție de lotul de studiu.....	65
Figura 3.8. Exemple de USG a vezicii urinare.....	66
Figura 3.9. Imagini ale vezicii urinare surprinse de TC.....	66

Figura 3.10. Distribuirea schematică a tumorilor depistate - ca sediu de localizare.....	68
Figura 3.11. Exemple de localizare tumorală.....	68
Figura 3.12. Tabel încrucișat (crosstab) WL vs NBI.....	69
Figura 3.13. Cistoscopie cu lumina albă și cistoscopie cu lumina în banda îngustă.....	70
Figura 3.14. Tabloul histopatologic macroscopic și microscopic a stratului muscular (detrusor).....	71
Figura 3.15. Aspectul microscopic a invaziei tumorale (TNM).....	72
Figura 3.16. Stadializarea TNM a pacienților cu cancer vezicii urinare non-muscular invazive.....	73
Figura 3.17. Gradul de diferențiere histopatologică a tumorilor depistate.....	73
Figura 3.18. Aspectul microscopic al gradului histopatologic de diferențiere.....	74
Figura 4.1. Imagini intraoperatorii cu diferite tehnici chirurgicale.....	76
Figura 4.2. Indicatorii medii de spitalizare în loturile de studiu.....	78
Figura 4.3. Indicatorii medii de spitalizare postoperatorie prezentați pe loturi de studiu.....	78
Figura 4.4. Clasificația perforațiilor vezicii urinare propusa de A. Breda.....	80
Figura 4.5. Imaginea endoscopică a tumorilor recidivante.....	81
Figura 4.6. Graficul de clasificare a modelului predictiv pentru probabilitatea recidivei la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive în funcție de localizarea procesului tumoral și a metoda de tratament.....	84
Figura 4.7. Curba ROC a modelului de predicție.....	85
Figura 5.1. Morbiditatea și mortalitatea prin cancer de vezică urinară în Republica Moldova în intervalul 2000 – 2022: Cancer Registrul Republicii Moldova.....	90
Figura 5.2. Tumora vezicală Wl și NBI.....	93
Figura 5.3. Metoda de En-bloc rezecție a tumorii vezicii urinare cu utilizarea energiei laser.....	96

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Diagnosticul și tratamentul tumorilor sistemului urogenital persistă printre temele actuale ale urologiei moderne. Progresul tehnico-științific în diagnostic, prezența multiplilor factori de risc, creșterea duratei de viață și impactul agenților nocivi au sporit frecvența de identificare a tumorilor localizate în vezica urinară. Cancerul vezicii urinare este o boală gravă, invalidantă, care are tendințe spre recidivare și progresiune. Prin urmare, odată identificată, boala necesită efectuarea unui diagnostic diferențiat, profund și un tratament efectiv.

Printre toate tipurile de tumori cancerul vezicii urinare se situează pe poziția 4 în SUA și pe locul al 5-lea în Europa, reprezentând 5,5% din totalul neoplasmelor maligne [1]. Printre tumorile urologice cancerul vezicii urinare urmează ca frecvență imediat după cancerul de prostată. În Republica Moldova morbiditatea prin cancer de vezică urinară a crescut aproape dublu din anul 2000 până în prezent [2]. Deși există o largă gamă de metode de diagnostic pentru cancerul vezicii urinare, identificarea acestui gen de tumoare în stadiile sale incipiente și controlul tratamentului radical efectuat rămân mereu actuale. Fiecare al cincilea pacient diagnosticat cu cancer vezical decedează din cauza patologiei date în termen de cinci ani de la stabilirea diagnosticului inițial. Diagnosticul și tratamentul precoce oferă șansa de supraviețuire peste 5 ani cu o rată de aproximativ 90% [3, 4]. În pofida progresului medicinei moderne și a posibilităților de identificare, se atestă creșterea incidenței cancerului vezicii urinare și a numărului de pacienți veniți în stadii tardive.

Metoda principală de diagnostic al tumorilor vezicii urinare este cistoscopia, care permite examinarea aspectului mucoasei vezicii urinare cu specificarea numărului, dimensiunilor și localizării formațiunilor tumorale. Tehnica permite și prelevarea biopsiei pentru analiza morfopatologică [5, 6, 7]. Există mai multe metode de cistoscopie: cistoscopie în lumina albă, cistoscopia prin fluorescență, iar, recent, s-a propus ca o alternativă cistoscopia cu lumina în banda îngustă (NBI). Cistoscopia cu lumina în banda îngustă este o tehnică care îmbunătățește vizualizarea paternului mucoasei, precum și a vaselor din mucoasă și submucoasă prin folosirea caracteristicilor spectrului luminos, fiind introdusă în practica clinică pentru a detecta mai eficient tumorile vezicii urinare. NBI este o tehnologie care prin vizualizarea spectrală a structurii țesutului vascular permite cartografierea vaselor de sânge și a altor structuri tisulare de pe suprafața mucoasei fără a fi nevoie de un fotosensibilizator. Astfel devine posibilă evidențierea contrastată dintre capilare și alte structuri ale mucoasei [8, 9, 10, 11]. Apariția unor noi procedee de diagnostic și perfectarea tehnicilor clasice de cercetare au facilitat mult reperarea timpurie a tumorilor vezicii urinare și stabilirea cu exactitate a stadiilor patologiei. Algoritmii de diagnostic și tratament sunt în permanență supuși ajustării în consonanță cu noile realizări științifice și tehnologice.

Rezeția transuretrală a formațiunilor vezicii urinare reprezintă la ora actuală modalitatea terapeutică de bază pentru tratamentul tumorilor vezicale non-muscular invazive (superficiale). În cazul tumorilor non-muscular invazive (Tis, Ta, T1) ale vezicii urinare, rezeția transuretrală este efectuată cu scop curativ și constă în înlăturarea completă a tumorii în limitele țesutului sănătos [5, 6, 12]. Rezeția poate fi efectuată prin diferite metode. În ultimii ani, o atenție mult mai sporită se acordă metodei de rezeție En-bloc, care permite extragerea în totalitate a tumorii în limitele țesutului sănătos și prelevarea de material morfologic pentru o evaluare histopatologică mai calitativă. Rezeția En-bloc asigură prezența în mai multe cazuri a stratului muscular în piesa morfologică. De asemenea, se soldează rezultate postoperatorii mai favorabile [13, 14, 15].

Examenul histopatologic al țesutului tumoral excizat este esențial în stabilirea diagnosticului corect și în alegerea metodei potrivite de tratament. Stadializarea precisă permite începerea terapiei corespunzătoare a cancerului vezicii urinare, care este complet diferit în cazul tumorilor non-muscular invazive și celor muscular invazive [16].

Prezența stratului muscular detrusor în specimenul de biopsie este unul din indicatorii calității de rezeție transuretrală endoscopică. De calitatea rezeției efectuate depinde corectitudinea examenului histopatologic care, ulterior, devine de valoare pentru estimarea grupului de risc, relevarea recurenței și aprecierea rezultatelor de tratament pe termen lung [17, 18, 19]. În cazul în care la examenul histopatologic stratul muscular este absent, există un risc crescut de recidivă, de tumori reziduale și planează posibilitatea de subapreciere a stadiului maladiei [17, 20].

Scopul cercetării:

Evaluarea clinico-morfologică a tratamentului tumorilor non-muscular invazive ale vezicii urinare pentru optimizarea metodelor de diagnostic și tratament endourologic.

Pentru realizarea scopului cercetării ne-am trasat următoarele **sarcini de lucru**:

1. Studiarea aspectelor clinice și paraclinice a tumorilor non-muscular invazive ale vezicii urinare.
2. Evaluarea comparativă a metodelor de diagnostic precoce al tumorilor non-muscular invazive ale vezicii urinare prin cistoscopia cu lumină în bandă îngustă și cistoscopia cu lumină albă.
3. Analiza comparativă a calității rezultatelor histopatologice în funcție de tehnica chirurgicală aplicată.
4. Cercetarea comparativă a rezultatelor de tratament al tumorilor vezicale non-muscular invazive prin rezeție transuretrală (TUR-V) și En-bloc rezeție.

5. Elaborarea algoritmului de pronostic a recidivelor la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive.

Metodologia cercetării

A fost realizat un studiu complex cu analiza datelor clinice și paraclinice ale pacienților cu tumori non-muscular invazive ale vezicii urinare (analiza datelor contemporane din sursele bibliografice de specialitate a constituit una din etapele preliminare cercetării originale). Pacienții au fost divizați în 2 loturi de cercetare în funcție de metoda de tratament aplicat. Cercetarea a inclus evaluarea generală a statutului pacientului (sex; vârstă; deprinderi nocive - tabagism, alcoolism etc.), evaluarea urologică specifică (sindrom obstructiv, iritativ; hematurie etc.) și evaluarea indicilor de laborator (analizele clinice ale sângelui și urinei), folosind metode imagistice (ultrasonografia aparatului urogenital), cistoscopia cu lumină în bandă îngustă, tratament endourologic (TUR-V, En-bloc rezecție), analiza histopatomorfologică – toate în studiu comparativ. Materialul informativ acumulat a fost analizat prin metode avansate de procesare statistică.

Noutatea și originalitatea științifică

Lucrarea reprezintă un studiu complex, realizat la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în Clinica de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în care au fost examinate complex rezultatele intervențiilor de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.

În baza materialului clinic acumulat s-a efectuat o analiză multilaterală comparativă asupra rezultatelor de diagnostic precoce și s-a estimat eficacitatea diverselor metode de tratament endoscopic (En-bloc rezecție și TUR-V) aplicate pacienților cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive.

A fost demonstrată valoarea și superioritatea utilizării metodei noi de diagnostic endourologic al tumorilor vezicii urinare. A fost determinată corelația între numărul tumorilor depistate și metoda de cistoscopie utilizată (cistoscopia cu lumină albă comparativ cu cistoscopia cu lumină în bandă îngustă).

A fost argumentată metodologia de executare a metodei de En-bloc rezecție și demonstrată eficiența acestor intervenții la pacienții cu tumorile al vezicii urinare non-muscular invazive. De asemenea, s-a stabilit corelația dintre metoda de rezecție transuretrală aplicată și numărul de tumori recurente.

S-a efectuat analiza complexă a rezultatelor morfopatologice, din care rezultă importanța prezenței în piesa histologică a stratului muscular detrusor pentru stabilirea precisă a diagnosticului.

Problema științifică soluționată

A fost demonstrat că utilizarea cistoscopiei cu lumină în bandă îngustă (NBI), în comparație cu cistoscopie cu lumină albă, permite determinarea mai multor leziuni tumorale și sporește detectarea precoce a tumorilor primare și a recidivelor tumorale. În baza analizei comparative a metodelor de tratament (En-bloc rezecție și TUR-V) a fost deduse o serie de avantaje ale intervenției de En-bloc rezecție, în special cu referire la calitatea materialului histopatologic recoltat și la rata de recidive postoperatorii. Au fost identificați factorii cu valoare prognostică pentru aprecierea probabilității recidivelor postoperatorii.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

A fost demonstrată valoarea evaluării clinice și paraclinice complexe a pacienților cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive în vederea prognozării recidivelor și progresării maladiei. Implementarea în practica clinică a metodelor endoscopice transuretrale noi de diagnostic cu utilizarea NBI a permis detectarea precoce a tumorilor primare și recidivante.

Implementarea și utilizarea intervenției endoscopice transuretrale de En-bloc rezecției în tratamentul acestei patologii urologice a ameliorat rezultatele postoperatorii cu reducerea ratei de recidive, în special în zona de rezecție inițială.

S-a demonstrat că precizia diagnosticului stabilit depinde de prezența detrusorului (stratului muscular) în materialul pentru examinarea histopatologică, care servește drept marker al calității rezecției efectuate.

S-au identificat factori de pronostic care au argumentat elaborarea modelului predictiv pentru determinarea probabilității recidivei la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive în funcție de localizarea procesului tumoral și metoda chirurgicală de tratament aplicată.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetărilor științifice obținute au fost aplicate în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în procesul de instruire postuniversitară a medicilor rezidenți specialitatea urologie și a medicilor în cadrul cursurilor de perfecționare medicală continuă, în activitatea clinică a secției de urologie și endourologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și în secțiile de urologie ale IMSP municipale și raionale din Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor

Materialele și rezultatele tezei au fost aprobate la nivelul diferitor foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”. "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță". Chișinău, 19-21 octombrie 2022.
- ESU-ESOU Masterclass on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, 04-05 February 2021.
- Forumul Urologic: Полесский урологический форум. Гомельский государственный медицинский университет. 2021 (Belarusi, 2021).
- Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”. "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță". Chișinău, 20-22 octombrie 2021.
- Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 21 – 23 octombrie 2020.
- International Congress for Students and Young Doctors 8th edition of MedEspera, held on May 24 – 26, 2020, Chișinău, Republic of Moldova.
- Al VII-lea Congres de urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova, cu participare internațională. Chișinău, 19-21 iunie 2019.
- Conferința: Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием. Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий. г. Санкт-Петербург. 2019. (Sankt-Petersburg, 2019).
- Al XXXV-lea Congres al Asociației Romane de Urologie ROMURO 2019, București, 5 – 8 iunie 2019.
- EAU Update on Bladder Cancer Meeting 2019, 17-18 May 2019, Turin, Italy.
- International Congress for Students and Young Doctors 7th edition of MedEspera, held on May 3 – 5, 2018, Chisinau, Republic of Moldova.
- Zilele Universității și Conferința științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 15 – 19 octombrie 2018.
- Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant - Nicolae Testemițanu, Chișinău, 18 – 20 octombrie 2017.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere în cadrul ședinței comune a membrilor grupului de îndrumare, a conducătorului științific și Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 4 din 22 noiembrie 2023) și la ședința Seminarului științific de profil 321, Medicină

generală, Specialitățile: 321.13, Chirurgie, 321.14, Chirurgie pediatrică, 321.22, Urologie și andrologie (proces verbal nr. 7 din 19 iunie 2024).

Publicații la tema tezei:

La subiectul tezei au fost publicate 19 lucrări științifice, inclusiv 11 articole și 8 teze; 9 publicații naționale și 10 internaționale, 2 cu impact factor; 10 acte de implementare (anexa 4); 3 certificate de inovator (anexa 5); 1 buletin de proprietate intelectuală (anexa 6).

Volumul și structura tezei:

Teza este expusă pe 103 pagini și conține: introducere, 5 capitole, inclusiv cu sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări, bibliografie (151 de surse). Materialul tezei a fost ilustrat cu 39 figuri, 33 tabele și 6 anexe.

Pentru elaborarea tezei de doctor în științe medicale am avut Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” proces verbal nr. 11 din 05.11.2019 (anexa 1).

Cuvinte cheie: *tumori ale vezicii urinare, cistoscopie, lumina în banda îngustă, rezecție transuretrală, En-bloc rezecție, recurență tumorală, laser, model predictiv.*

SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

În Capitolul 1 se face o trecere în revistă a literaturii de specialitate referitor la diagnosticul și tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, fiind analizate viziunile expuse cu referire la etiologie, factorii de risc, metodele contemporane de diagnostic, inclusiv utilizarea markerilor tumorali, și tratamentul pacienților cu tumori ale vezicii urinare. Autorul analizează atent și tranșant argumentele aduse de diferiți autori cu referire la utilitatea tehnicilor moderne de diagnostic precoce al patologiei neoplazice din vezica urinară: cistoscopia cu lumina albă, cistoscopia prin fluorescență și cistoscopia cu lumina în banda îngustă. Au fost analizate în special studiile care evaluează avantajele și limitările metodelor de tratament endoscopic, inclusiv rezecția transuretrală a vezicii urinare și metoda de En-bloc rezecție a tumorilor vezicale.

În Capitolul 2 sunt descrise principiile de desfășurare a studiului, sunt prezentate metodele de cercetare și investigare a pacienților, sunt descrise criteriile de includere și excludere a pacienților în cercetare, se trasează caracteristica generală a pacienților incluși în cercetare. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizându-se programele MS Excel și SPSS. Volumul eșantionului a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul ”StatCalc – Sample Size and Power”.

În Capitolul 3 s-a evaluat comparativ valoarea și eficiența metodelor de diagnostic utilizate în cazul pacienților incluși în studiu. Materialul analizat a fost prezentat în formă de tabele și figuri cu imagini surprinse de la 80 de pacienți cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive. Au fost apreciate caracterelor clinico-paraclinice ale tumorilor de vezică urinară abordate (metodele de diagnostic, parametrii tumorali, analiza histopatologică ș. a.).

În Capitolul 4 s-au trasat comparații între metodele de tratament endourologic aplicat pacienților cu tumori non-muscular invazive ale vezicii urinare din studiu. Metodele intervenționale au fost analizate ca valoare în funcție de complicațiile intra- și postoperatorii, de rezultatele de eficiență a tratamentului (complicații, prezența recidivelor ș.a.). Analiza datelor a sugerat elaborarea unui model predictiv pentru determinarea probabilității de recidivă la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive, prognostic care se estimează după caracterul de angajare anatomică a procesului tumoral și în funcție de metoda chirurgicală de tratament aplicat.

Capitolul 5 reprezintă o sinteză a datelor obținute în cadrul cercetării, informațiile acumulate fiind extrapolate la cunoștințele moderne și la recomandările în vigoare din acest domeniu. S-au studiat și s-au evaluat ca informativitate diverse metode contemporane de diagnostic și tratament al pacienților cu tumori ale vezicii urinare, care au fost incluși în cercetare. De asemenea, s-a realizat comparația datelor din literatura de specialitate cu datele din studiul actual, ceea ce ne-a permis să emitem o serie de concluzii generale și recomandări practice.

1. DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI TRATAMENTUL TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE

1.1 Epidemiologia și etiopatogenia tumorilor vezicii urinare

Cancerul vezicii urinare (CVU) reprezintă aproximativ 3% din totalul cazurilor de tumori maligne [21]. Incidența globală a cancerului de vezică urinară la 100.000 persoane/an este de 9,0 cazuri pentru bărbați și 2,2 cazuri pentru femei. În Uniunea Europeană incidența bolii constituie 19,1 cazuri pentru bărbați și 4,0 cazuri pentru femei, cea mai mare incidență se atestă în Belgia (31 cazuri la bărbați și 6,2 cazuri la femei), iar cea mai mică - în Finlanda (18,1 cazuri pentru bărbați și 4,3 cazuri pentru femei). Mortalitatea globală prin CVU (la 100.000 persoane/an) este de 3,2 cazuri printre bărbați și 0,9 cazuri printre femei [21].

În Republica Moldova morbiditatea prin cancer de vezică urinară a crescut aproape dublu din anul 2000 până în prezent. Prin managementul modern al acestui tip de cancer în 2014 s-a reușit creșterea la 50,4% a ratei de diagnosticare în stadiul I (comparativ cu anul 2000 (19,8%). Putem menționa că, în general, patologia oncurologică în Republica Moldova în ultimii 15 ani este în creștere constantă. Managementul judicios și implementarea metodelor noi de diagnostic a sporit semnificativ rata de pacienți cu tumori renourinare depistate în stadii incipiente, ceea ce înseamnă, pe de o parte, ameliorarea rezultatelor de tratament iar, pe de alta - îmbunătățirea calității vieții pacienților [2].

Cancerul vezicii urinare este de 3 - 5 ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Cauzele acestor diferențe de incidență între sexe, nu sunt cunoscute, dar se presupune că, atât prevalența fumatului la bărbați, cât și profesiile expuse substanțelor cancerigene, sporesc riscul acestor tumori la bărbați. În schimb la bărbați, supraviețuirea relativă la 5 ani (73%) este mai înaltă decât valoarea medie a acestui indicator la femei (69%), cauze probabile se consideră a fi structura vezicii urinare la bărbați; presiunea intravezicală mai mare, datorată prezenței prostatei și a mușchiului detrusor mai puternic care înseamnă limitarea diseminării metastatice și a fluxului limfatic [22, 23].

În cazul CVU se poate afirma despre creșterea morbidității odată cu înaintarea în vârstă. Tumorile vezicii urinare se întâlnesc rar la persoanele cu vârsta sub 35 de ani, iar după vârsta de 65 ani probabilitatea apariției CVU crește considerabil. Semnificația socială negativă a CVU este mai pronunțată în rândul populației vârstnice. Fiecare al cincilea pacient diagnosticat cu CVU decedează în termen de cinci ani de la stabilirea diagnosticului primar. Diagnosticul și tratamentul precoce crește șansele de supraviețuire la 5 ani la aproximativ 90% dintre bolnavi. Principalele teste screening utilizate în prezent pentru diagnosticarea precoce a cancerului de vezică urinară

sunt: depistarea hematuriei, USG și alte tehnici imagistice (tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară), precum și cistoscopia [3, 4].

Un număr mare de CVU se poate relaționa cu expunerea uroteliului vezicii urinare la substanțe cancerigene, care se elimină cu urina. Factorii de risc (fumatul, factorii ocupaționali, infecția, inflamația, radiația ș.a.) sunt de impact major în dezvoltarea și progresia tumorală. Pentru acest tip de cancer (CVU) se atestă cea mai mare incidență raportată într-un mediu ocupațional (muncitorii din industria coloranților). De asemenea, este primul tip de cancer pentru care s-au obținut dovezi concrete referitor la etiologia sa infecțioasă datorată parazitului *Schistosoma haematobium*, demonstrată fiind astfel interacțiunea dintre expunerile la factorii de mediu și polimorfismul genetic [23, 24].

Fumatul este principalul factor de risc al dezvoltării cancerului vezicii urinare și este incriminat în circa 50% de cazuri [24, 25, 26, 27, 28]. Fumătorii au un risc de a dezvolta cancer vezical de 2 - 6 ori mai mare decât nefumătorii. Riscul este pozitiv asociat cu numărul de țigări consumate în zi și cu durata fumatului [22, 28, 29]. Riscul asociat țigărilor electronice nu este încă evaluat la modul adecvat, deși în urină au fost identificați agenți cancerigeni [30]. Chiar în primul an din momentul renunțării la fumat riscul de cancer scade cu 30-40%. 34% din decesele survenite la bărbați și 13% la femeile ce suferă de cancer al vezicii urinare sunt relaționate cauzal cu tabagismul [28, 31]. Mecanismul exact prin care fumatul favorizează apariția cancerului de vezică urinară este necunoscut. Utilizarea tutunului negru, cu conținut ridicat de N-nitrozamină și amine aromatice, sporește riscul de 2 – 3 ori, față de tutunul alb [22, 27, 29].

Fumul de tutun conține amine aromatice precum: 4-aminobifenil, 2-naftilamină și alte substanțe, recunoscute drept cancerigene la om. Aceste substanțe sunt excretate la nivel renal și prezintă efecte cancerigene asupra întregului sistem colector urinar. Capacitatea organismului de a detoxifia aceste amine este compromisă la persoanele cu „acetilare lentă”, din cauza cărora prezintă un risc sporit în comparație cu persoanele cu „acetilare rapidă”. Fumatul pasiv crește și el riscul de cancer vezical - în special la femei (aproximativ de 3 ori) [26, 27, 28, 29].

Factori importanți de risc, ce contribuie la dezvoltarea cancerului vezicii urinare, sunt cei de ordin ocupațional - industria coloranților, metalurgică, a cauciucurilor; industria textilă și a mobilei etc. care se pot atesta la până 10% din cazuri, mai ales, la bărbați. Cancerigenii care se referă la factorii ocupaționali sunt: aminele aromatice (benzidina, 4-aminobifenil, 2-naftilamin și 4-clor-otoluidina), hidrocarburile aromatice policiclice și hidrocarburile clorinate. La 1954 în Marea Britanie s-a observat că muncitorii din industria coloranților (2-naftilamin și benzidina) au un risc de la 10 – 50 de ori mai mare de deces prin cancer de vezică urinară. Riscul fiind dependent de durata expunerii profesionale [24, 25, 29, 32, 33].

Au un risc sporit de cancer al vezicii urinare șoferii de autobuze - de 1,33 ori și șoferii de camioane - de 1,17 ori. Consumul de apă clorurată crește riscul de îmbolnăvire la bărbați de 1,8 ori, iar la femei - de 1,6 ori [34]. Recent și expunerea profesională mai mare la gazele de eșapament diesel a fost propusă drept un factor de risc semnificativ (odds ratio [OR]: 1,61; 95% interval de încredere [CI]: 1,08–2,40) [33]. O altă cauză ce contribuie la apariția CVU este inflamația cronică. Relația de asociere între infecția tractului urinar și cancerul de vezică urinară la ambele sexe a fost raportată în numeroase studii epidemiologice. Un număr de cel puțin 3 episoade de infecții urinare crește dublu riscul de apariție a unui cancer de vezică urinară, acesta mai frecvent fiind de tip carcinom scuamos, decât carcinom urotelial. Această relație cauzală este susținută de existența unui risc crescut la pacienții cu paraplegie, precum și în cazul cateterizării căilor urinare, datorită infecției cronice a mucoasei vezicale, din care rezultă compuși bacterieni N-nitrozo cu efect cancerigen [22, 23, 29]. Infecțiile cronice cu trematode parazite - *Schistosoma haematobium* au fost asociate cu un risc de 2 - 15 ori mai mare de cancer de vezică urinară în zonele endemice, pentru care este caracteristică dezvoltarea carcinomului scuamos. Irritația continuă și inflamația cronică, datorată infecției cu *Schistosoma*, poate determina metaplazie scuamoasă, displazie și, ulterior, carcinom scuamos al vezicii urinare [22, 25, 27].

Expunerea la radiație crește riscul dezvoltării cancerului de vezică urinară la bolnavii ce suferă de cancer al colului uterin, ovarian sau cancer de prostată, pelvisul cărora a fost expus la radioterapie - 1,5 - 4 ori, risc corelat cu doza radioterapeutică. Riscul devine maxim după 5 - 10 ani de la ședințele radioterapice, relație cauzală pentru care este caracteristică dezvoltarea cancerului neinvaziv bine diferențiat. Creșterea triplă a riscului de cancer al vezicii urinare se atestă și la pacienții care au suferit de cancer al glandei tiroide și cărora li s-a administrat tratament cu iod radioactiv [25, 29]. Impactul factorilor metabolici (indicele masei corporale (IMC), tensiunea arterială, glucoza plasmatică, colesterolul și trigliceridele) este unul incert [35].

Unele surse din literatura de specialitate afirmă, că și retenția cronică de urină sau staza urinară pot să crească riscul cancerigen prin durata de contact al mucoasei vezicale cu substanțele cancerigene conținute în urină, afirmație din care se poate deduce efectul protector al micțiunilor frecvente [22, 36].

Predispoziția genetică influențează incidența CVU prin impactul său asupra susceptibilității la alți factori de risc. Acest aspect sugerează segregarea familială a cancerului vezicii urinare cu un risc crescut pentru rudele de gradul I și II [25, 37, 38]. Asocierea dintre utilizarea personală a vopselei de păr și riscul sporit rămâne incertă. Se constată un risc crescut la utilizatorii de vopsele de păr permanente cu un fenotip de acetilare NAT2 lentă [25], dar un studiu de cohortă prospectiv mare nu a putut identifica atât o asociere între vopseaua de păr și riscul de cancer, dar de mortalitate cauzată de cancer [39].

Conform datelor din literatura de specialitate, măsurile profilactice pentru cancerul de vezică urinară se rezumă la minimizarea expunerii la factorii de risc cunoscuți. Renunțarea la fumat este cea mai eficientă măsură de prevenire a cancerului vezicii urinare, deoarece fumatul este factor cauzal în 50% de cazuri la bărbați și în 30% - la femei. În zonele endemice 15% din totalul cazurilor de cancer vezical sunt asociate cu infecțiile urinare cu *Schistosoma haematobium*. Prevenirea și tratamentul adecvat reprezintă măsura cea mai importantă de profilaxie a carcinomului scuamos. 10% din cazuri rezultă din expunerile ocupaționale, în special, la amine aromatice. Îmbunătățirea condițiilor de muncă, măsurile de protecție sunt definitorii în prevenirea cazurilor determinate de expunerea ocupațională. O altă măsură de profilaxie primară constă în evitarea contaminării cu Arsen a apei potabile [22, 29, 36].

Obiceiurile alimentare par să aibă un impact limitat. Recent a fost sugerat impactul protector al flavonoidelor și al dietei mediteraneene care presupune un consum mare de legume și grăsimi nesaturate (ulei de măsline) și un consum moderat de proteine, care s-au asociat cu o anumită reducere a riscului CVU (hazard ratio [HR]: 0,85, 95% CI: 0,77–0,93) [40, 41, 42, 43, 44, 45]. Impactul consumului crescut de fructe este cel prin care se reduce riscul îmbolnăvirii de cancer al vezicii urinare. Până în prezent această recomandare s-a demonstrat a fi semnificativă numai la femei (hazard ratio [HR]: 0,92; 95% CI: 0,85–0,99) [46].

1.2 Clasificarea și variantele morfohistologice ale tumorilor vezicii urinare

Există mai multe clasificări pentru stabilirea diagnosticului tumoral. Cel mai des este folosită clasificarea după sistemul TNM (abreviere: **t**umor, **n**odus și **m**etastasis) (Tabelul 1.1), propusă de Pierre Denoix (Franța) în perioada 1943-1952, care ulterior a fost adaptată și modificată de către OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și AICC (Asociația Internațională de Evidență a Cancerului). Ultimele modificări ale clasamentului pentru tumorile vezicale au fost efectuate în anul 2017, a 8-a ediție [47].

Pentru descrierea și documentarea prevalenței anatomice a patologiei este utilizat sistemul TNM. În scopul combinării și analizei datelor, categoriile pot fi grupate în stadii. Tumorile care nu se extind dincolo de organul de la care provin, în majoritatea cazurilor, aparțin stadiilor I și II. Tumorile cu diseminare locală și cu leziuni ale ganglionilor regionali se încadrează în stadiul III, iar tumorile cu metastaze la distanță se referă la stadiul IV (Tabelul 1.2).

Tabelul 1.1. Clasificarea TNM a cancerului de vezică urinară, aprobată în 2009 de UICC (Asociația Internațională de Evidență a Cancerului) și revăzută în 2017 (a 8-a ediție) [47]

T - Tumora primară	
TX	Date insuficiente pentru a evalua extinderea tumorii primare
T0	Tumora primară nu este evidențiată
Ta	Carcinom papilar neinvaziv
Tis	Carcinom in situ: „tumoră plată”
T1	Tumora infiltrază stratul subepitelial conjunctiv
T2	Tumora infiltrază stratul muscular
	T2a Tumora infiltrază stratul superficial muscular (jumătatea internă)
	T2b Tumora infiltrază stratul adânc muscular (jumătatea externă)
T3	Tumora infiltrază țesuturile paravezicale
	T3a Microscopic
	T3b Macroscopic
T4	Tumora se răspândește în alte organe: prostată, uter, vagin, peretele pelvian, peretele abdominal
	T4a Tumora se răspândește în prostată, uter, vagin
	T4b Tumora se răspândește în peretele pelvian; abdominal
N - Ganglionii limfatici regionali	
NX	Nu există date suficiente pentru afectarea ganglionilor limfatici
N0	Nu se evidențiază afectarea ganglionilor limfatici regionali
N1	Metastaze într-un singur ganglion limfatic al pelvisului adevărat (hipogastric, obturator, iliaca externă sau presacral)
N2	Metastaze în mulții ganglioni limfatici regionali ai pelvisului adevărat (hipogastric, obturator, iliaca externă sau presacral)
N3	Metastaze în ganglionii limfatici iliaci comuni
M - Metastaze la distanță	
MX	Nu sunt date elocvente pentru prezența metastazelor la distanță
M0	Absența metastazelor la distanță
M1a	Prezența metastazelor în ganglionii limfatici extra regionali
M1b	Prezența altor metastaze la distanță

***Notă:** Pentru vezica urinară se consideră regionali ganglionii limfatici ai bazinului mic mai jos de bifurcația arterei iliace comune.*

Tabelul 1.2. **Stadializarea cancerului de vezică urinară** [47]

Stadiul	T	N	M
Stadiul 0a	Ta	N0	M0
Stadiul 0is	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stadiul III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
Stadiul IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	Orice T	N 1,2,3	M0
	Orice T	Orice N	M1

Invaziunea tumorii în stratul muscular al vezicii urinare este de importanță esențială și divide pacienții în 2 grupe cu tactică de tratament și supraveghere diferită: 1 – cancer de vezică urinară non-muscular invazivă (stadiul Ta – T1) și 2 – cancer de vezică urinară cu invadarea stratului muscular (stadiul T2 – T4). 75% dintre carcinoamele uroteliale sunt tumori non-invazive, caracterizate prin recidivă sau progresie locală, dar, în general, cu un prognostic favorabil, iar 25% sunt tumori invazive la nivelul musculaturii detrusorului, caracterizate prin evoluție sistemică și prognostic nefavorabil [8]. De consemnat că 70% din tumorile non-muscular invazive sunt în stadiul Ta – carcinom papilar neinvaziv, 20% sunt în stadiul T1 – tumora infiltrază stratul subepitelial conjunctiv (lamina proprie) și 10% sunt de tip Cis – carcinom in situ [48, 49].

Clasificarea histologică (morfologică) poate fi macroscopică și microscopică (aspectul morfologic la microscop). Macroscopic, tumorile se clasifică în papilare, sesile sau mixte și infiltrate [5, 6, 50].

Tumorile pediculate se prezintă ca excrescențe ale mucoasei, de culoare roșiatică, unice sau multiple, cu franjuri fine, scurte sau lungi, flotând în cavitatea vezicii urinare, implantate parietal printr-un pedicul subțire și înconjurat de mucoasa cu aspect normal. Când sunt într-un număr mare, pot ocupa aproape toată endocavitatea vezicii urinare, realizând forma clinică de boală vilooasă a vezicii urinare.

Tumorile sesile se prezintă fie cu caracterele de mai sus, însă cu bara largă de implantare, fie sub o formă care le apropie, mai curând, de tumorile solide, mai închise la culoare, cu franjuri

scurte, mai puțin mobile sau chiar “ înghețate “, uneori ulcerate. Mucoasa peritumorală apare, adesea, cu modificări congestive, edematoase, sugerând “ agitația “ microscopică.

Tumorile infiltrante sunt tumori getate sau infiltrant-ulceroase, cu bază largă de implantare în pereții vezicii, cu suprafața mamelonată, neregulată, murdară, ulcerată, cu zone de hemoragie și necroză. Mucoasa din jur este aglutinată spre baza tumorii, edematoasă, cu pete hemoragice.

Clasificarea histologică a tumorilor vezicii urinare

Toate tumorile vezicii urinare se împart în **tumori vezicale primitive și tumori vezicale secundare**. Tumorile primitive pot fi benigne sau maligne: epiteliale, mezenchimale, mixte [1, 51].

I. Tumorile epiteliale (circa 90 - 95%).

Benigne (circa 1 - 2%)

A. Papilomul: urotelial (tranzițional), inversat, epidermoid.

B. Adenomul vilos.

C. Adenomul nefrogen.

Maligne

A. Carcinomul (urotelial) cu celule tranziționale (aproape 90%).

B. Variante ale carcinomului cu celule tranziționale.

C. Carcinomul epidermoid.

D. Adenocarcinomul.

E. Carcinomul nediferențiat.

F. Carcinoidul.

II. Tumorile mezenchimatoase

Benigne (leiomiomul, neurofibromul, hemangiomul)

Maligne (Rabdiomiosarcomul embrionar, osteosarcomul, mezenchimomul malign);

III. *Melanomul malign.*

IV. *Feocromocitomul.*

V. *Limfoamele maligne*

VI *Tumorile cu celule germinate*

Tumorile vezicale secundare sunt tumori parvenite din organele pelvine învecinate, ce invadează vezica urinară, pot fi, de asemenea, tumori ale altor organe, ce metastazează în vezica urinară. Peretele vezicii urinare este invadat mai des de tumorile primitive ale rectosigmei, ovarului, colului uterin, prostatei, veziculelor seminale. Metastazele la distanță provin în special din glandele mamare, plămâni, rinichi, stomac, pancreas. Limfoamele maligne și leucemiile pot afecta secundar vezica urinară.

Tipul histopatologic predominant este reprezentat de carcinoamele cu celule uroteliale tranziționale, invazive și non-invazive, care constituie 90 - 95% din totalul cancerelor vezicii urinare. Dintre carcinoamele cu celule uroteliale, aproximativ 2% sunt carcinoame cu celule scuamoase sau carcinoame nediferențiate, iar 1 - 2 % sunt adenocarcinoame și alte tipuri histologice rare [5, 6, 50].

- **Carcinomul tranzițional** constituie aproximativ 90% din toate tumorile vezicii urinare. Acestea, macroscopic, corespund tumorilor exofite, papilare și, mai rar, tumorilor sesile sau ulcerose. În timp ce primele sunt de regulă superficiale, tumorile sesile sau ulcerate sunt preponderent infiltrative.
- **Carcinoamele netranziționale** - cancer cu celule scuamoase, adenocarcinom și altele.
- **Cancerul cu celule scuamoase** este asociat deseori cu infecția cronică cu *Schistosoma haematobium*, care apare la pacienții mai tineri. Cancerul Bilharzial crește exofit, nodular și are o incidență relativ scăzută a metastazelor la distanță. Histologic, cancerul cu celule scuamoase constă din insule de celule keratinizate care conțin excentric agregate de celule numite perle scuamoase. Este la fel de agresiv ca și carcinomul urotelial.
- **Adenocarcinomul** formează aproximativ 2% din cancerul vezicii urinare. Apare, de obicei, în zona cupolei vezicii urinare sau la baza ei, dar acestea, la fel, pot apărea oriunde. Aceste tumori se dezvoltă ca răspuns la inflamația și iritarea cronică. Majoritatea adenocarcinoamelor sunt slab diferențiate și invazive. Prognosticul adenocarcinoamelor este, în general, sărac din cauza diagnosticului tardiv.
- **Carcinomul in situ (CIS)** este o leziune plată, cu malignitatea înaltă G3, non-invaziv, carcinom urotelial. Histologic, este alcătuit din carcinom cu celule de tranziție slab diferențiate, ce se limitează la urotelium. CIS poate fi neidentificat sau interpretat eronat, ca o leziune inflamatorie în timpul cistoscopiei, dacă nu s-a efectuat biopsia. Deseori, CIS este multifocal și poate apărea în vezica urinară, dar și în tractul urinar superior, ducturile prostatice și în uretra prostatică.

După tipurile clinice CIS se clasifică în:

- Primar: CIS izolat fără tumori papilare precedente ori concurente și fără CIS precedent.
- Secundar: CIS, detectat în timpul supravegherii pacientului cu tumoră precedentă, inițial nefiind diagnosticat cu CIS.
- Concurent: CIS cu prezența altei tumori uroteliale a vezicii urinare.

Carcinoamele papilare uroteliale se gradează în prezent, atât după sistemul OMS din 1973, cât și după sistemul adoptat în 2004/2016 de OMS/ISUP [52, 53, 54].

Gradarea OMS din 1973

- G1 – tumori bine diferențiate
- G2 – tumori cu diferențiere medie
- G3 – tumori slab diferențiate

Gradarea OMS/ISUP, an. 2004/2016

Leziuni papilare

- Tumora papilară urotelială cu potențial scăzut de malignitate (PUNLMP)
- Carcinom papilar urotelial cu malignitate joasă (Low-grade LG)
- Carcinom papilar urotelial cu malignitate înaltă (High-grade HG)

Leziuni plate

- Proliferarea urotelială cu potențial malign incert (leziuni plate fără atipie sau aspect papilar)
- Atipii reactive (leziuni plate cu atipii)
- Atipii cu semnificație incertă
- Displazia urotelială
- Carcinomul urotelial in situ (întotdeauna asociat cu malignitate înaltă, G3)

1.3 Diagnosticul și markerii genito-moleculari de pronostic al tumorilor vezicii urinare

Este evident faptul, că principala manifestare clinică a tumorilor vezicale este hematuria (forma clasică urologică 70 % din cazuri), mai rar, tabloul clinic poate fi prezentat de simptomatologia de tract urinar inferior (polakiurie, imperiozitate micțională sau disurie) sau asimptomatică (depistarea ocazională la USG, tomografia computerizată, rezonanța magnetică

nucleară și cistoscopie). Cel mai des întâlnită este hematuria totală, care sugerează existența unei patologii vezicale, ureterale sau renale. Între 15 și 28% dintre pacienții care se prezintă pentru hematurie macroscopică sunt diagnosticați cu neoplasm vezical. Formele cu debut prin semne de gen metastatic se întâlnesc rar. Manifestările clinice depind și de localizarea metastazelor: pulmoni (hemoptizii), oase (fracturi patologice, mai des, ale oaselor lungi: femur, claviculă, humerus), metastaze cerebrale etc. [5, 6, 7]. Diseminarea CVU are loc pe trei căi: prima fiind diseminarea limfatică (cel mai des metastaze apar în ganglionii pelvieni). Afectarea metastatică a nodulilor paravezicali constituie 16%, nodulii obturatorii sunt vizați în 74% de cazuri, nodulii iliaci externi – în 65%, iar presacrali – în 25%. Studiile necropsice atestă că între 25 și 33% dintre pacienții care mor de cancer de vezică nu au metastaze limfatice pelviene. A doua cale este diseminarea vasculară: în ficat - 38%, plămâni - 36%, oase - 27%, în glandele suprarenale - 21%, intestine - 13% și în alte organe (Babaian, 1980). A treia cale este diseminarea prin implantare, care se răspândește prin implantarea în plăgile abdominale, în uroteliul dezgolit, rezecția prostatei sau traumatizarea uretrei (Weldon și Solowaz, 1975). Implantarea este cea mai frecventă în cazul tumorilor cu grad înalt de diferențiere.

Ultrasonografia este metoda imagistică cea mai indicată pentru evaluarea pacienților care se prezintă cu hematurie, datorită faptului că este accesibilă, non-invazivă, noniradiantă, nu necesită administrare de substanță de contrast (poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală) și permite o inspecție fidelă a anatomiei tractului urinar superior și inferior. Ecografia cu reconstrucție 3D a fost dezvoltată pentru o mai fidelă explorare a peretelui vezical, mai ales, pentru aprecierea extensiei perivezicale, rata de detecție fiind de 100% [55]. Observațiile clinice arată că tumorile localizate în colul vezicii urinare, în comparație cu alte localizări, au un pronostic mai puțin favorabil. Localizarea tumorilor în vezica urinară, conform datelor din literatura de specialitate, se prezintă precum urmează: trigonul - 21%, pereții laterali - 47%, peretele posterior - 18%, peretele anterior - 7%, cupola - 6% [5, 56].

Principala metodă de diagnostic pentru tumorile vezicale este metoda endoscopică – cistoscopia. Examinarea poate fi realizată cu cistoscopul flexibil sau rigid, însă cel flexibil este preferat de către pacienți, agresivitatea investigației fiind mai redusă: durere locală, infecții urinare - 3%, hematurie macroscopică - 19%, imperiozitate micțională - 37% sau disurie - 50%. Examenul cistoscopic permite o viziune de ansamblu asupra numărului și dimensiunii tumorilor, asupra aspectului exterior și al caracteristicilor morfologice (papilară, pediculată sau sesilă, etc.), asupra stării mucoasei peritumorale, asupra localizării tumorii în raport cu punctele anatomice de reper ale vezicii urinare: colul vezical, orificiile ureterale, pereții laterali, posterior sau domul vezical, de asemenea permite prelevarea de material pentru analiză morfologică [5, 6, 7, 57]. Dacă în stadiile avansate de boală, în baza aspectului endoscopic, diagnosticul pozitiv de cancer se poate

pune relativ ușor, în stadiile precoce există mai multe probleme cum ar fi: absența simptomelor, leziunile de mici dimensiuni, plate sau deprimite, care pot fi ușor omise la o examinare de rutină. Începând cu anii 80 ai secolului XX, au fost propuse diferite metode de marcare tumorală cu substanțe fluorescente, în scopul depistării precoce a leziunilor tumorale. Există mai multe metode de cistoscopie: cistoscopie în lumina albă, cistoscopie prin fluorescență, cistoscopie cu lumină în banda îngustă. Cistoscopia în lumina albă are dezavantajul rezultatelor fals negative (aproximativ 10-20% din tumorile vezicale nu se identifică prin cistoscopia în lumină albă) sau în urma unei rezecții endoscopice incomplete, mai ales pentru Cis [8, 9].

Principiul metodei cistoscopiei prin fluorescență constă în administrarea locală a unui agent fotosensibilizant care se acumulează la nivelul celulelor maligne și care emite o fluorescență roșie la examinarea în lumină albastru-violet, comparativ cu țesutul normal sau benign care emite o culoare albastru-verde [58, 59, 60]. Substanțele utilizate pentru fluorescență sunt acidul 5-aminolevulinic (5-ALA) și acidul hexilaminolevulinic (HAL), care au o biodisponibilitate mai crescută, sunt mai stabile și produc o fluorescență mai puternică. Analiza comparativă a cistoscopiei în lumină albă, în raport cu metoda fluorescenței, indică o sensibilitate de 76 - 97% pentru fotodiagnostic și 46 - 80% pentru examinarea în lumină albă. Cistoscopia cu fluorescență crește rata generală de detecție a tumorilor vezicale cu 20% față de examinarea în lumină albă [58, 61].

Imagistica în banda îngustă este o metodă nouă de examinare endoscopică, în care sursa de lumină a sistemului endoscopic prezintă un filtru optic modificat. Lumina albă este filtrată prin această tehnică în două fascicule de lumină, cu o lungime de undă de 425 nm (albastru) și 540 nm (verde), care sunt intens absorbite de către hemoglobină. Drept urmare, vizibilitatea capilarelor și a vaselor sanguine de la nivelul submucoasei este accentuată. În carcinomul urotelial, care este bine vascularizat, apare un contrast puternic între tumora superficială și mucoasa normală, ceea ce permite identificarea eficientă a leziunilor, mai ales a leziunilor plate sau de tip Cis. Rata de detectare a recidivei tumorale vezicale prin imagistica în banda îngustă este de 94,7 - 100%, față de 79,2 - 87% prin cistoscopie în lumină albă. Comparativ cu examinarea în fluorescență, NBI este tehnic mai ușor de realizat și nu presupune administrarea de substanțe intravezicale [10, 11, 62].

Pentru diagnosticarea tumorilor vezicii urinare se folosesc metodele citologice, diferiți markeri tumorali. Există mai multe clasificări ale markerilor tumorali. După scopul cercetării, markerii se împart în cei ce se folosesc atât în diagnosticul primar, cât și pentru prognosticul recidivelor, progresiei și ai metastazării tumorale. În funcție de tipul de material studiat se disting următorii markeri: urinari, serici și tisulari. Evaluarea markerilor în urină are interesul clinic major, deoarece, metoda dată este neinvazivă și permite obținerea materialului suficient pentru investigație.

Investigația citologică a urinei este metoda standard de laborator pentru diagnosticul tumorilor vezicii urinare care sunt comparate cu alte metode. Putem menționa, că semnificația diagnostică a citologiei nu este semnificativă și constituie în mediu: specificitate – 30 - 35%, iar sensibilitate – 40 - 44%. Se evidențiază o corelare între sensibilitate și gradul de diferențiere tumorală: G1 – 13 - 15%; G2 – 31 - 36%; G3 – 70 - 77 %, Tis – 92 - 94%, adică, cu cât tumora este mai agresivă, cu atât posibilitatea depistării este în creștere, dar pentru stabilirea diagnosticului este necesar un medic citolog bine pregătit [63, 64, 65, 66].

Ajit D. ș.a. [67], au raportat rezultatele investigațiilor citologice la 951 bolnavi ce suferă de cancer al vezicii urinare, fiind efectuate 1831 de probe. Ca metodă de control a fost efectuat examenul histopatologic al materialului de biopsie a vezicii urinare. Așadar, s-au obținut 173 rezultate fals-negative și 6 - fals-pozitive. Specificitatea generală a constituit 82%, iar sensibilitatea - 96%. Cauza principală a rezultatelor fals-negative este legată de diferențierea înaltă a tumorilor, atunci când sensibilitatea metodei este mai mică. Rezultatele fals-pozitive sunt datorate schimbărilor legate de inflamația cronică a uroteliului [67]. În lucrarea lui Lokeshwar V. ș.a. [68], care au studiat 690 pacienți cu unicul episod de macrohematurie - toți pacienții au suportat uretroscopie, USG, însămânțare a urinei, analiza sângelui și examinarea citologică a urinei. Aceste investigații prezintă următoarele rezultate: sensibilitatea generală a constituit - 40,2%, specificitatea - 98,7%, iar valoarea predictivă pozitivă - 81,4%. Autorii au specificat că, cu ajutorul examenului citologic, nu a fost posibil de evidențiat formațiuni care n-ar fi diagnosticate prin metodele de rutină [68].

Există mai mulți markeri ce se utilizează pentru diagnosticul cancerului vezicii urinare. BTA – proteină cu un singur lanț, care este asociată cu factorul H de complimentul uman (hCFHrg), cu proprietatea unui factor germinativ. BTA se determină în urină, nivelul discriminatoriu - 14 Un/ml. Leyh H. ș.a. [69], au studiat 414 pacienți cu tumori non-muscular invazive ale vezicii urinare. Sensibilitatea testului BTA a constituit 70%, iar specificitatea - 90%. A fost stabilită o corelare între sensibilitate și gradul tumoral de diferențiere, astfel, lăsându-se marcată o creștere a sensibilității de la 17% la G1 până la 64% la G2 și până la 92% la G3. Sensibilitatea metodei în recidive a constituit 67%. Sensibilitatea metodei, la fel, se mărește odată cu creșterea stadiului patologiei: de la 50% la 90%. De exemplu, în stadiul Ta sensibilitatea testului BTA era 53,8%, dar la T1, deja - 76% [69].

În tabelul 1.3. sunt prezentate date generale despre sensibilitatea și specificitatea diferitor markeri, în comparație cu examinarea citologică a urinei [63, 64, 65, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77].

Tabelul 1.3. **Sensibilitatea și specificitatea testelor diagnostice pentru cancerul vezicii urinare**

Denumirea testului	Marker	Sensibilitate %	Specificitate %	Comentarii
Examinarea citologică a urinei	Citologia urinei	40 - 44	30 - 35	Metoda de control
BTA	Antigen legat cu CVU	50 - 80	50 - 75	Semnificația diagnostică se reduce pe fond de afecțiuni ale căilor urinare
NMP-22	Proteina matricei nucleare	50 - 90	70 - 85	Sensibilitate mică în tumorile non-muscular invazive - 50% , în cele invazive - 90%, valoare predictivă negativă înaltă
ImmunoCyt	Antigene carcinoembrionice cu greutate moleculară mare și mucine	50 - 95	60 - 85	Sensibilitate înaltă la tumorile bine diferențiate
UBC	Nivelul citocheratinei 8 și 18	54	97	Sensibilitate scăzută
CYFRA 21.1	Nivelul citocheratinei 19	73	41	Specificitate scăzută
CK 20	Nivelul citocheratinei 20	85	76	
UroVision	Hibridizare cu fluorescență in situ	30 - 72	63 - 95	Metoda este costisitoare și cere mult timp
Survivin	Nivelul de survivin	82	90	Procesul de analiză este costisitor și durează în timp

Societatea Europeană de Urologie examinează valorile de diagnosticare ale fiecăreia dintre sistemele de testare propuse. Prin combinarea proprietăților, cele mai preferabile sunt considerate „ImmunoCyt”, NMP-22 și „UroVision” [70].

- Sensibilitatea proteinei matricei nucleare NMP-22 constituie 70%, nivelul discriminatoriu - 10 Un/ml. Un beneficiu al testului dat este valoarea predictivă negativă înaltă. Acest marker nu este răspândit din cauza valorii diagnostice insuficiente, dar se consideră că rolul lui diagnostic poate fi mai semnificativ atunci, când este utilizat în paleta de markeri ai cancerului vezicii urinare [69, 71].
- Testul „ImmunoCyt” se bazează pe depistarea reacției imunofluorescente cu 3 antigene monoclonale. Metoda este de sensibilitate înaltă în tumorile bine diferențiate, fiind mai puțin afectată de schimbările inflamatoare concomitente ale tractului urinar, de preferat să

fie utilizată în diagnosticul primar. Sensibilitatea ajunge până la 50 - 95%, iar specificitatea – până la 60 - 85% [72, 73].

- Metoda pentru detectarea rearanjărilor cromozomiale este larg răspândită, aceasta folosind hibridizarea cu fluorescență in situ (FISH). Cel mai cunoscut test din această grupă este „UroVision”, în care hibridizarea se realizează de către regiunile centromere ale cromozomilor 3, 7, 17, 9p21. Sensibilitatea și specificitatea sunt destul de înalte, constituind respectiv: 70 - 100% și 66 - 93%. Testul dat are valoare diagnostică mai mică în cazul tumorilor bine diferențiate. Potențial, această metodă este potrivită pentru utilizarea în diagnosticul recurenței tumorilor în stadiul subclinic [74, 75].

Trebuie de remarcat, că la momentul actual metode de bază și de rutină pentru diagnosticarea primară clară a cancerului vezicii urinare rămân USG, RMN, TC, precum și metodele endoscopice (cistoscopia în lumina albă, fluorescență, imagistica în banda îngustă s.a.). Metodele de laborator care există acum nu sunt suficient de informative. Fiecare marker are restricții serioase, dar, probabil, aplicarea lor complexă va permite creșterea valorii diagnostice în viitor [78].

1.4 Tratamentul endourolologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive

În abordarea CVU non-muscular invazive oncurologii urmăresc trei obiective principale [5, 6, 51, 79]:

1. Extirparea maximal de radicală a tuturor tumorilor superficiale vizibile în limitele țesutului neafectat până la stratul muscular.
2. Prevenirea recidivei maladiei sau prelungirea maximă a perioadei de remisiune.
3. Prevenirea progresării bolii (invadarea straturilor subdiacente, metastazele îndepărtate).

Actualmente modalitatea terapeutică de bază în tratamentul tumorilor respective reprezintă rezecția transuretrală a vezicii urinare (TUR-V). În cazul tumorilor non-muscular invazive (Tis, Ta, T1), rezecția transuretrală se consideră „standardul de aur,” și constă în ablațiunea completă a tumorii în limitele țesutului sănătos. Aprecierea corectitudinii rezecției se realizează prin recoltarea biopsiilor marginale și de pat tumoral (biopsiile Bressel). În stadiile avansate, când nu se poate efectua un tratament radical, se practică rezecția paliativă a tumorilor, cu scop reduțional, de creștere a capacității vezicale, dar și ca obiectiv hemostatic. O biopsie corect efectuată permite extragerea nu doar a fragmentelor tumorale, dar și a unei porțiuni din peretele muscular, deoarece este inherent să cunoaștem atât gradul tumoral, cât și starea membranei bazale și a stratului muscular. Încă Jewet a recomandat recoltarea a 2 specimene de biopsie: una din straturile superficiale, necesară pentru aprecierea gradului tumoral, iar alta - profundă, de la baza tumorii, care va arăta stadiul ei [5, 6, 17, 51, 79, 80]. Prezența mușchiului detrusor pe speci-
menele de

biopsie cu TUR-V este un indicator de calitate a rezecției endoscopice, dar nu pare să prezinte importanță pentru rezultatele oncologice pe termen lung [17, 18, 19].

S-a demonstrat faptul că supraviețuirea bolnavilor este definită în principal de profunzimea invaziunii tumorale, gradul de diferențiere a celulelor tumorale, afectarea ganglionilor limfatici regionali, de prezența carcinomului *in situ*, de volumul și numărul de tumori primare, precum și de durata perioadei remisive. Studiile efectuate au demonstrat că durata perioadei de remisiune după tratamentul chirurgical al pacienților suferind de CVU non-muscular invaziv este determinată în principal de 2 grupuri de factori: agresivitatea procesului tumoral și radicalitatea intervenției chirurgicale [5, 6, 50, 51]. După rezecția transuretrală a vezicii urinare la 40 - 80% pacienți apar recidivele, în mediu 45% în primul an, iar la 10 - 25% bolnavi – se atestă cancer invaziv. Recidivă se consideră formațiunea care apare după terminul de 3 luni din momentul intervenției chirurgicale. Tumora restantă este formațiunea care nu a fost detectată sau a rămas după intervenția chirurgicală și a fost depistată în timp scurt postoperator până la 6 săptămâni. Cis este un factor predictiv important pentru progresiunea tumorală spre invazie și pentru mortalitatea canceroasă. În general, prezența Cis în tumorile vezicale Ta și T1 dublează riscul de recidivă și progresie și triplează riscul de deces [14,15, 48, 52].

Sunt relevate trei motive principale ale recurenței frecvente:

1. Caracterul difuz al modificărilor neoplazice în mucoasă și prezența unor focare nedepistate de Cis.
2. Posibilitatea implantării celulelor tumorale în timpul intervenției endovezicale.
3. Diferențierea scăzută a tumorii.

Evaluarea calității rezecției. S-a demonstrat, că lipsa detrusorului în speciment este legată de riscul mai semnificativ de tumori reziduale, de recidivă și de subapreciere a stadiului patologic. Prezența detrusorului în speciment este considerat drept un atribut surogat al calității rezecției transuretrale a vezicii urinare, fiind obligatoriu (în afara tumorilor de stadiul TaG1 – grad de malignitate scăzut). Odată cu obținerea experienței, rezultatele rezecției transuretrale se îmbunătățesc, ceea ce demonstrează rolul programelor de instruire [17, 20].

Manopera chirurgicală se realizează cu ajutorul anesteziei, care poate fi: intravenoasă (sedanalgezie), rahidiană, iar în cazul tumorilor masive și pentru reducerea riscului de reflex obturator se utilizează anestezia generală. Altă metodă de jugulare a reflexului obturator este blocada cu lidocaină de 1%. Blocajul se face sub control ecoghidat la nivelul planului fascial dintre mușchiul aductor lung și aductor scurt. 16% din pacienți au reflexul obturator și 50% din ei sunt asociați cu perforații secundare ale vezicii urinare [81]. Lichidul de irigare trebuie să fie de temperatura corpului uman (pentru evitarea hipotermiei). În dependență de metodele de rezecție

pentru irigație se utilizează soluție salină (rezeecție bipolară sau laser) și apă distilată, glicină, sorbitol (rezeecția monopolară) [81, 82].

În tratamentul CVU non-muscular invazive sunt folosite diferite metode de rezeecție transuretrală. Din punct de vedere tehnic, există trei posibilități de rezeecție endoscopică:

- Rezeecția monopolară, care are 2 dezavantaje: risc sporit de dezvoltare a sindromului de post-rezeecție transuretrală (TUR sindrom), datorită absorbției lichidului de irigare hipoton și al doilea - curentul electric pătrunde prin tot corpul (aparitia leziunilor termice la nivelul tegumentelor și pericolul interferării cu activitatea unor cardiostimulatoare) [83, 84, 85, 86].
- Rezeecția bipolară nu are dezavantajele rezeecției monopolare, aceasta reduce riscul producerii reflexului obturator până la 2% și riscul perforației. Permite vizualizarea mai bună (reducerea sângerării) și accesul în zonele mai dificile ale vezicii urinare (perete anterior și dom vezical). Permite prelevarea unui material histologic mai calitativ pentru efectuarea examenului morfopatologic [83, 84, 85, 86].
- Rezeecția laser permite efectuarea intervențiilor la pacienții care nu pot întrerupe tratamentul anticoagulant [87, 88].

Introducerea rezectoscopului se realizează cu obturatorul (obturator optic). La evaluarea endoscopică se observă uretra prostatică și statusul orificiilor ureterale, se notează numărul, localizarea și dimensiunea tumorilor și se rețin orice leziuni suspecte. Rezeecția formațiunilor tumorale se realizează sistematic cu o vezică la o capacitate de 50 - 70%, evitând hiperdistensia. Următoarea etapă este rezeecția bazei tumorii, inclusiv rezeecția profundă, care să includă musculatura detrusorului. Biopsia uretrei prostatice este indicată și în cazul pacienților cu tumori de grad înalt de malignitate și cu localizare la nivelul colului vezical. Rezeecția tumorilor, care implică meaturile ureterale, se realizează în detrimentul meatului și în avantajul rezultatului oncologic, cu sau fără montarea drenajului ureteral [89, 90, 91]. Rezeecția En-bloc a tumorilor vezicale mai mici de 3 cm oferă mai multe avantaje, precum faptul că piesa tumorală prezintă facilități de examinare pentru anatomopatolog, inclusiv poziționarea tridimensională tumorii [84, 92].

Tumorile vezicale localizate în diverticul prezintă un risc înalt pentru perforația vezicală. Atitudinea optimă pentru aceste cazuri este cea de fulgurație tumorală, vaporizare sau chirurgie deschisă. Rata generală de complicații fiind de 4,3%. Cea mai comună complicație intraoperatorie este perforația vezicală de la 0,9 - 5%, care poate fi: extraperitoneală sau intraperitoneală. Incidența perforației vezicale se corelează cu dimensiunea și numărul de tumori, dar nu se corelează cu localizarea tumorii, cu stadiul sau cu gradul tumorii. Atitudinea, în cazul perforațiilor extraperitoneale sau a perforațiilor mici intraperitoneale, este una conservatoare și constă, în

drenajul vezical și profilaxia antibiotică. Perforațiile extraperitoneale mari sau cele intraperitoneale necesită o explorare chirurgicală și un drenaj perivezical. Explozia vezicală este o complicație rară, care apare în contextul electrochirurgiei și a aerului mixt, care rezultă în urma rezecției și, care, produce, de obicei, perforația vezicală [89, 93, 94, 95, 96].

Cele mai frecvente complicații postoperatorii sunt infecțiile tractului urinar și hematuria, dar numai 1% dintre pacienți dezvoltă mai mult de o complicație postoperatorie. Incidența infecțiilor urinare după rezecția transuretrală este cuprinsă între 2 - 39%. Colonizarea bacteriană a tractului urinar se produce mai frecvent intraoperator - în timpul manipulării endoscopice sau prin cateterismul urinar - postoperator. Febra este înregistrată la 24% dintre pacienți, iar septicemia la 3,5%, dar aceste valori cresc în cazurile cu perforație vezicală la rata de 41%, respectiv, 11%. Hematuria intra- sau postoperatorie se produce frecvent în urma rezecțiilor tumorale largi, incidența acestei complicații fiind foarte variabilă, între 2,8 și 13% datorită sub-raportării. Rata transfuziei este de 3,4%, iar în cazurile severe se indică reintervenție endoscopică [89, 93, 94, 95, 96].

În literatură se afirmă despre riscul semnificativ de tumori reziduale după rezecția cancerului de vezică urinară în stadiul Ta și T1. Frecvența tumorilor restante după rezecția cancerului vezical de stadiul T1 constituie 33 - 53%, iar în stadiul TaG3 – acesta atinge rata de 41,4%. Mai mult ca atât, în timpul rezecției primare stadiul bolii rămâne adesea subestimat. Probabilitatea ca la o rezecție secundară să se depisteze tumoră invazivă musculară este între 1,3 până la 25%, dar aceasta crește până la 45% în cazul lipsei detrusorului la primul examen morfopatologic [97]. Tratamentul aplicat cancerului vezical de malignitate înaltă, stadiul Ta, T1 și cel pentru cancerul vezicii urinare de stadiul T2 sunt complet diferite. Din această cauză, stadializarea corectă devine extrem de importantă. Este cunoscut faptul, că rezecția vezicii urinare repetate crește supraviețuirea fără recidive, îmbunătățește rezultatele terapiei cu BCG și oferă o informație prognostică importantă. Conform analizei retrospective a unei cohorte mari, constituite din 2451 de pacienți cu cancer al vezicii urinare de stadiul T1G3 (grad înalt de malignitate) după BCG-terapie, care au suportat tratament în clinici diferite, efectuarea rezecției repetate (n=935) îmbunătățește supraviețuirea fără recidivă, supraviețuirea fără progresiune și supraviețuirea generală, numai în lipsa detrusorului în specimen, după prima rezecție [98].

În baza datelor metaanalizei, frecvența tumorilor reziduale și progresiunea până la cancer muscular invaziv rămân majore, chiar și în subgrupa de bolnavi ce comportă un cancer de stadiul T1 și în prezența detrusorului în specimen. Printre cei 3556 de bolnavi cu cancer al vezicii urinare T1 analizați au fost depistate 61% cazuri de tumori reziduale, dar la 15% dintre bolnavi s-a produs progresarea maladiei către următorul stadiu. În eșantionul de 1565 de pacienți cu CVU stadiul T1 și având prezența detrusorului în specimen indicatorii au constituit 58 și, respectiv, 11%, deși

analiza a constatat o eterogenitate semnificativă în studii [99]. Într-o altă analiză retrospectivă se constată că rezecția repetată peste 14 - 42 de zile mărește supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea fără progresie în comparație cu cea efectuată peste 43 - 90 zile. În baza acestor date, în cazuri separate se recomandă rezecția repetată a tumorii din vezica urinară. Rezultatele rezecției repetate dovedesc calitatea rezecției primare a vezicii urinare. În scopul îmbunătățirii calității rezecției transuretrale a vezicii urinare, este important să se estimeze rezultatele celei secundare (repetate) [100].

Pentru evaluarea comparativă a tehnicii de En-bloc rezecție a tumorilor vezicii urinare cu rezecția transuretrală a tumorilor vezicale (TUR-V) au fost analizate datele din literatura de specialitate din ultimii ani. Rezultatele au fost prezentate comparativ în tabelul (Tabelul 1.4). Informația a fost colectată din 11 articole care vizau un total de 1127 de pacienți (3 articole publicate în anul 2019 și câte 4 articole în 2017 și 2018). Vârsta medie a acestor pacienți varia între 55,9 și 69,7 ani, monitorizarea subcurativă a bolnavilor respectivi a durat de la 16 până la 96 de luni. Studiile descrise au fost realizate pe mai multe arii geografice din Japonia, China, Egipt și diferite țări europene, intervențiile practicate acestor bolnavi utilizând diferite surse de energie: curentul electric monopolar și bipolar, cuțitul hibrid (Hybrid-Knife), Tuliumul laser (Thulium: YAG), KTP laser și combinarea diferitor metode [101]. Dimensiunile medii tumorale - între 15 și 29 mm, care în majoritatea cazurilor au fost abordate prin En-bloc rezecție (< 3 cm, precum recomandă ghidurile de specialitate). Leziunile tumorale erau situate preponderent pe pereții laterali - în 55% de cazuri, 2 studii nu au prezentat date despre dimensiunile medii ale tumorilor depistate. De asemenea, în 2 studii nu au fost prezentate date clare despre durata intervenției chirurgicale, care a constituit în mediu de la 13,4 până la 74 de minute, dar fără diferența mare între tehnicile chirurgicale utilizate (En-bloc vs TUR-V). Durata spitalizării s-a încadrat între 2,3 și 5,8 zile în grupurile de En-bloc rezecție și de la 3,1 până la 6,4 zile - în grupurile cu rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare (TUR-V), ceea ce indică tendința spre reducere a timpului de aflare în staționar în cazul En-bloc rezecției [101].

Stadializarea după clasificarea TNM a constatat că predomină T1 – atestat în 45 - 73% de cazuri și Ta - în 22 - 57% de cazuri. Prezența mușchiului detrusor în speciment servește drept surrogat pentru calitatea rezecției. Informația despre detrusor a fost prezentată în 6 cercetări din 11, mușchiul detrusor post En-bloc rezecție fiind atestat prezent la 100% în patru studii, rata de 97,1% a fost raportată într-un studiu și de 95,6% - într-un alt studiu, comparativ cu rezecția transuretrală (TUR-V), în care detrusorul a fost depistat la 54 - 83,3% din cazuri. Opt studii din unsprezece au prezentat informații despre recidivarea tumorii. Recurența generală a variat de la 8,8% până la 33,3% (supravegherea pacienților constituind minimum 12 luni), practic în toate studiile recurența în grupurile de En-bloc rezecție a tumorilor era mai mică (de la 4% până la

Tabelul 1.4. Datele de analiză a En-Bloc rezecției tumorilor vezicii urinare practicate în ultimii ani

Datele analizei En-Bloc rezecției a tumorilor vezicii urinare practicate în ultimii ani									
Anul, Regiunea, Autor	Metoda	Numărul (B/F), Vârsta medie (En-bloc/TURV)	Diametrul tumorii (En-bloc/TURV)	Timpul operator (En-bloc/TURV)	Zile spitalizate (En-bloc/TURV)	pT stage (En-bloc/TURV)	Detrusor (En-bloc/TURV)	Complicații (En-bloc/TURV)	Recurența (En-bloc/TURV)
2019, Europe, Hurle	Multe (Diferite)	78 (51/27); 68 ani (En-bloc)	19mm	NR	NR	Ta 21.79%, T1 73.08%, Tis 5.13%	100% En-bloc	CD gradul 1 5.1% (en-bloc)	14.1% (per total)
2019, Japan, Hayashida	Combinat	80 (55/25); 69.7 ani/70.5 ani	29mm/26m m	18.3/17.3m	NR	Ta 48.7%/51.6%, T1 46.2%/45.2%, T2 5.1%/3.2%	100% En-bloc	CD gradul 1 (17.9%/19.4%)	15.4%/19.4% (12L)
2019, China, Liang	KTP laser	158 (129/29); NR	NR	NR	NR	Ta 33.0%/47.1%, T1 67.0%/52.9%,	NR	NR	NR
2018, Romania, Balan	Bipolar electrod	90; 64.7 ani/66.1 ani	18.2mm/16.9mm	13.4m/19.7 m	2.3 zile/3.1 zile	Ta 53.3%/51.1%, T1 46.7%/48.9%	NR	RNO (4.4%/11.1%)	17.1%/27.5% (12L)
2018, China, Li	Thulium laser	256 (208/48); NR	23.9mm/21.5mm	26m/37.2m	3.1 zile/5.2 zile	NR	95.6%/83.3 %	RNO (0%/3.3%), PVU (0%/0.83%), CD gradul 1 (1.5%/2.5%)	NR
2018, China, Cheng	Hybridknife	183 (95/98); 62.4 ani/60.8 ani	25mm/28m m	40m/19.5m	3.5 zile/4.5 zile	Ta 54.7%/55.1%, T1 45.3%/44.9%	NR	RNO (2.1%/7.1%), PVU (9%/2%)	NR
2018, China, Zhang	Bipolar electrod	82 (61/21); 58.4 ani (En-bloc)	24.2mm	35m (En-bloc)	3 zile	Ta 31.7%, T1 62.2%, T2 6.1%	100% En-bloc	0%	20.8% (18L)
2017, Egypt, Abotaleb	Bipolar plasma	46 (36/10); 62.7 ani (En-bloc)	17.8 mm	27.9m (En-bloc)	35.4 Ore (En-bloc)	Ta 30.4%, T1 54.3%, T2 15.2%	NR	Hemoragie 6.5% (en-bloc)	15.2% (12L)
2017, China, Cheng	KTP laser	64 (55/9); 59.4 ani/63.1 ani	16.5mm/15 mm	35m/30m	5 zile/5 zile	Ta 41.8%/43.33%, T1 147.06%/50.00%, T2 11.76%/6.67%	97%/80%	RNO (0%/10%)	8.82%/33.33 % (12L)
2017, China, Xu	Thulium laser	68 (59/9); 55.9 ani/59.7 ani	23mm/22m m	58.9m/74m	5.8 zile/6.4 zile	Ta 38.5%/56.8%, T1 46.2%/36.4%	NR	RNO (0%/15.9%), PVU (0%/6.8%)	15.4%/27.3% (per total)
2017, China, Zhang	Monopolar electrod	90 (73/17); 60.7 ani/60.8 ani	NR	36m/34m	4.1 zile/4.2 zile	Ta 37.5%/54%, T1 62.5%/46%	100%/54%	RNO (22%/24%), PVU (5%/8%), CD gradul 1 (2.5%/4%), CD gradul 2 (15%/16%)	20%/24% (per total)

TURV – rezecția transuretrala a tumorilor vezicii urinare, En-bloc – en-bloc rezecția transuretrala a tumorilor vezicii urinare, NR – nu a fost raportate, RNO – reflexul nervului obturator, PVU- perforația vezicii urinare, CD – Clavien-Dindo

24,5%), ceea ce evocă eficacitatea mai înaltă a metodei de En-bloc rezecție [101]. Printre complicațiile mai frecvent raportate în studiile analizate se numără reflexul nervului obturator (RNO) și perforațiile vezicii urinare (PVU). Trei studii au raportat absența RNO la utilizarea energiei laser pentru rezecția tumorii. Per ansamblu, incidența RNO este 0% până la 24% de cazuri, perforațiile vezicii urinare (PVU) se atestă la rata de 0% până la 9% din cazuri. Sunt raportate și complicații estimate de gradul I conform scorului Clavien-Dindo - la 2,5% până la 19,4% din cazuri. Nu toate complicațiile sunt standardizate după un sistem comun, ceea ce îngreuiază analiza lor eficientă [101].

1.5. Stratificarea rezultatelor de tratament aplicat pacienților cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive

Pentru prognozarea individuală a riscului imediat sau de perspectivă a recidivelor și a progresiei cancerului vezicii urinare, Organizația Europeană pentru Studiul și Tratamentul Cancerului (EORTC) a dezvoltat diferite scoruri și tabele. Fundamentul științific este o bază de date, care include 2596 pacienți cu cancer al vezicii urinare Ta și T1, care au fost randomizați în 7 studii. Pacienții la care s-a apreciat doar carcinom in situ nu au fost luați în calcul [102]. Scara de gradare se bazează pe 6 cei mai importanți factori clinici și patologici, care sunt prezentați în tabel. În acest tabel este descrisă scara care se aplică în raport cu diverși factori la calcularea scorului total pentru șansa de recidivă și progresiune (Tabelul 1.5.).

Tabelul 1.5. Scara de gradare a riscurilor de recidivă și progresiune

Factorii estimați	Recidivă	Progresiune
Numărul de tumori		
1	0	0
2 – 7	3	3
> 8	6	3
Diametrul tumorii, cm		
< 3	0	0
≥ 3	3	3
Rata anterioară de recidivă		
Tumora primară	0	0
≤ 1	2	2
> 1	4	2
Categoria		
Ta	0	0
T1	1	4
Carcinom in situ concomitent		
Nu	0	0
Da	1	6
Gradul de diferențiere (de malignitate)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Scorul total (punctajul total)	0 – 17	0 – 23

În tabelul 1.6. au fost prezentate valorile de ansamblu ale stratificării pe cele 4 categorii după probabilitatea (diferită) de recidivă și progresiune în intervalul de 1 până la 5 ani.

Tabelul 1.6. Probabilitatea de recidivă și progresarea patologiei în conformitate cu scorul total

Punctajul pe recidive	Probabilitatea recidivării, timp de 1 an		Probabilitatea recidivării, timp de 5 ani	
	%	(95% Î)	%	(95% Î)
0	15	(10 - 19)	31	(24 - 37)
1 - 4	24	(21 - 26)	46	(42 - 49)
5 - 9	38	(35 - 41)	62	(58 - 65)
10 - 17	61	(55 - 67)	78	(73 - 84)
Punctajul pe progresare	Probabilitatea progresării, timp de 1 an		Probabilitatea progresării, timp de 5 ani	
	%	(95% Î)	%	(95% Î)
0	0,2	(0 - 0,7)	0,8	(0 - 1,7)
2 - 6	1	(0,4 - 1,6)	6	(5 - 8)
7 - 13	5	(4 - 7)	17	(14 - 20)
14 - 23	17	(10 - 24)	45	(35 - 55)

Î – interval de încredere

Notă: Calculatorul electronic pentru tabelele 1.4. și 1.5., poate fi accesat pe adresa electronică [103].

Organizația CUETO (Grupa Spaniola de oncurologie) a publicat scara de gradare pentru pacienții care au fost supuși terapiei cu BCG, care permite prognozarea riscurilor apropiate și îndepărtate de progresie și recidivare. Ea se bazează pe datele a 1062 de pacienți din 4 studii clinice CUETO, în care au fost comparate diferite variante de terapie de instilare cu BCG. Pacienții au primit 12 instilații în decurs de 5–6 luni, fără efectuarea chimioterapiei instilatorii intravezicale imediat postoperator sau TUR-V repetat. Scara de gradare include 7 factori prognostici [104]:

- Sexul
- Vârsta
- Rata anterioară de recidivă
- Numărul de tumori
- Categoria T
- Carcinomul in situ concomitent
- Gradul de malignitate a tumorii

Riscul mai scăzut în tabelele CUETO poate fi explicat prin utilizarea terapiei cu BCG, ca formă mai eficientă de terapie intravezicală. Calculatorul electronic de risc după datele CUETO poate fi accesat pe adresa electronică [105].

În studiul EORTC la 1812 pacienți cu cancer al vezicii urinare cu risc înalt și mediu, fără carcinom în situ, li s-a administrat cura de tratament cu BCG - ca și terapie de susținere timp de 1

- 3 ani. Rezultatele au relevat că rata anterioară de recidive și numărul de tumori sunt cei mai importanți factori pentru prognoza recidivelor, stadializare, gradul de malignitate, pentru progresiunea patologiei și durata de supraviețuire, în schimb vârsta bolnavului și gradul de malignitate sunt importante pentru supraviețuirea de ansamblu. La pacienții ce suferă de cancer vezical de stadiul T1G3 prognoza este una nefavorabilă, cu indicatori de supraviețuire de la 1 până la 5 ani fără progresie de 11,4% și, respectiv, 19,8%. Conform acestor date pentru pacienții care au urmat tratament cu BCG au fost elaborate noi tabele de risc EORTC [106]. Valoarea prognostică a scării EORTC este confirmată prin datele pacienților din studiul CUETO.

Pentru cazurile individuale sunt descriși factori suplimentari de prognostic:

- În stadiul T1G3, sexul feminin și carcinomul in situ angajat în regiunea uretrei sunt un factor de prognostic important; comportă pericole terapia cu BCG de inducție precum și vârsta; implică riscuri și dimensiunile tumorale; prezența carcinomului in situ; se află la risc bolnavii cărora li s-a aplicat terapia cu BCG (62 % din pacienți li s-a administrat numai cura de inducție) [107, 108].
- O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu cancer al vezicii urinare în stadiul T1G3, în caz de pseudodiverticol al vezicii urinare, deoarece în peretele diverticolului lipsește stratul muscular [109].
- În caz de cancer al vezicii urinare cu risc înalt, efectuarea TUR-V secundar este un factor de prognostic nefavorabil [110, 111].
- Recidiva survenită în timp de 3 luni se consideră ca cel mai important factor de progresiune a tumorilor T1G2 după TUR-V [112].
- Carcinomul in situ

Tabelul 1.7. Stratificarea pe grupuri de risc

Stratificarea pe grupuri de risc	Caracteristica
Tumori cu risc scăzut	Tumori primare solitare, stadiul Ta, G1* (PUNLMP, de malignitate scăzută), dimensiune < 3 cm, fără carcinom in situ
Tumori cu risc mediu	Toate formațiunile care nu se încadrează în două categorii adiacente (între categoriile de risc scăzut și ridicat)
Tumori cu risc înalt	Oricare din cele enumerate: Tumori T1. Tumori G3**. Carcinomul in situ. Tumori multiple, recidivante și mari (3 cm) cu stadiul Ta G1G2
	Subgrupul cu cel mai înalt risc: Tumori cu stadiul T1G3/de malignitate înaltă, cu carcinom in situ, tumori multiple și/sau mari T1G3/de malignitate înaltă și/sau tumori recidivante T1G3/de malignitate înaltă, T1G3/de malignitate înaltă cu carcinom in situ în regiunea prostatică a uretrei, tumori cu tipul histologic neobișnuit, invadarea limfovaculară

* - gradul scăzut de malignitate include G1 și G2

** - gradul înalt de malignitate include o parte din tumorile G2 și toate tumorile G3

Pentru a eficientiza recomandările de tratament, este importantă stratificarea pacienților pe grupe de risc. În baza factorilor disponibili de prognostic, în special, a indiciilor redată în tabelul de riscuri EORTC, experții recomandă stratificarea pacienților în 3 grupe de risc [113]. În tabelul 1.7. sunt prezentate criteriile de stratificare pe grupuri de risc, care iau în calcul probabilitatea de recurență și, în special, de progresiune prezentată în tabelele EORTC.

Cancerul de vezică urinară se situează pe locul 5 în Europa, reprezentând 5,5% din totalul tumorilor. Printre maladiile tumorale nefrourologice cancerul de vezică deține locul 2 după cancerul de prostată. În Republica Moldova morbiditatea prin cancer de vezică urinară a crescut din anul 2000 până în prezent de aproape 2 ori. Conform datelor din literatura de specialitate, principala metodă de diagnostic al tumorilor vezicale este examenul endoscopic – cistoscopia (cistoscopia în lumină albă, cu fluorescență, imagistica cu lumină în bandă îngustă). În cazul tumorilor non-muscular invazive (Tis, Ta, T1) rezecția transuretrală se consideră “standardul de aur” și constă în excizia completă a tumorii în limitele țesutului sănătos. Cancerul de vezică urinară are vagi tendințe spre recidivare, progresiune și astfel necesită un diagnostic diferențiat profund și un tratament de calitate.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a loturilor de pacienți incluși în studiu

Studiul se bazează pe rezultatele de diagnostic și tratament endourologic al pacienților cu tumori vezicale non-muscular invazive, care au fost asistați în condiții de staționar și în regim de ambulator în secția de urologie și endourologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” - baza clinică a catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în perioada 2018 – 2022. Cercetarea respectivă include studiul prospectiv. Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de Bioetică în cercetare al Universității nr. 4 din 16.12.2019. Studiul a fost efectuat în mai multe etape. Prima etapă constă în analiza literaturii de specialitate, elaborarea criteriilor de includere și excludere, a metodologiei cercetării. A doua etapă constă în analiza loturilor de cercetare: lotul I – de bază și lotul II - de control, cu evaluarea finală a rezultatelor obținute.

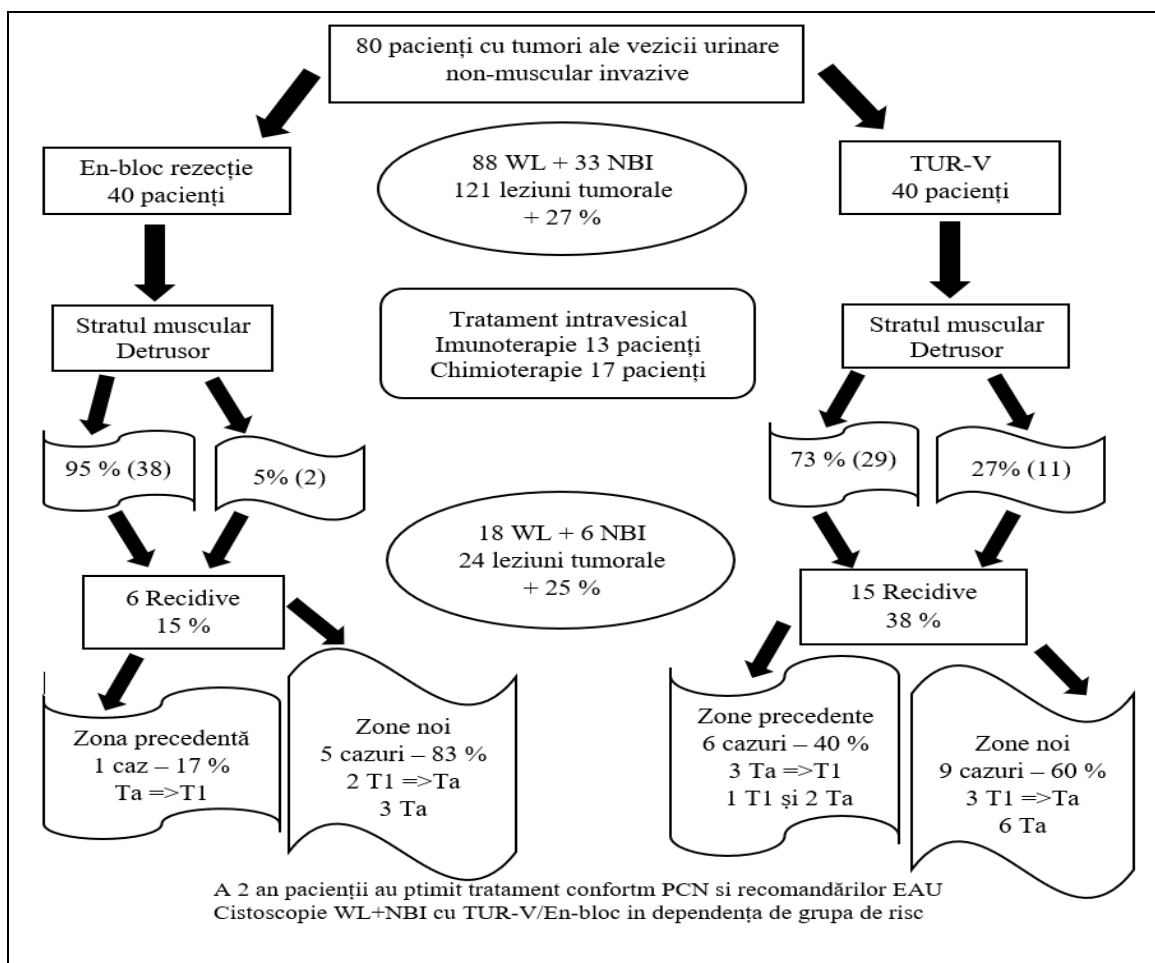
Volumul eșantionului. Pentru asigurarea reprezentativității, lotul de cercetare a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul ”StatCalc – Sample Size and Power” pentru studiul analitic în baza următorilor parametri:

- Intervalul de încredere pentru 99,9% de semnificație a rezultatelor
- Puterea statistică – de 80,0%
- Cota recidivelor se conformă cu sursele bibliografice de referință și a constituit în mediu 45%
- Raportul dintre loturi a fost de 1:1.

Astfel, 32 de pacienți s-au clasat (întrunind 99,9%) în lotul de cercetare, iar 32 de pacienți - în lotul de control. Pentru reprezentativitatea datelor investigaționale în cercetare au fost admiși câte 40 de pacienți în fiecare lot (Tabelul 2.1.). Conform scopului și obiectivelor lucrării, pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare pentru a se efectua analiza comparativă a metodelor de diagnostic și a rezultatelor de tratament endourologic aplicat tumorilor vezicale non-muscular invazive. În studiul final au fost incluși 80 pacienți care au îndeplinit toate criteriile în vederea urmării lor detaliate pe parcursul desfășurării studiului. Conform calculelor prezentate, numărul pacienților s-a considerat suficient pentru obținerea unor date statistice relevante.

Criterii de includere: bărbați și femei cu vârsta de peste 18 ani, la care se atestă prezența tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, confirmate clinic și paraclinic (morfologic), status de performanță (ECOG) scor 0-2. **Criterii de excludere:** anomalii de dezvoltare a căilor urinare, neoplazii ale căilor urinare (cu excepția vezicii urinare non-muscular invazive), maladii asociate grave sau stări critice de sănătate, ECOG scor ≥ 3 și sarcina.

Tabelul 2.1. Design-ul general al studiului (anii 2018 – 2022; 80 de pacienți)



Materialul de studiu s-a constituit din 80 de pacienți cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive selectate conform criteriilor prezentate anterior. Diagnosticul și tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive a fost analizat prin prisma indicațiilor și contraindicațiilor de tratament cu aplicarea diverselor metode chirurgicale.

- **Lotul I** (lotul de studiu) include 40 de pacienți cu diverse dimensiuni și forme ale tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive tratați prin metoda de En-bloc rezecție endoscopică.
 - Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit 59 de ani, inclusiv 59,25 ani la bărbați și 60,1 - la femei, raportul bărbați și femei fiind de 3,4:1.
 - Tumori de peste 3 cm s-au depistat la 5 pacienți, 2 sau mai multe tumori au avut 10 din totalul de 40 pacienți.
 - Histopatologic la 24 din cei 40 de pacienți s-a atestat tumoră de stadiul Ta, iar la alți 16 pacienți – tumoră de stadiul T1; după gradul de diferențiere: la 7 pacienți s-a constatat G1, G2 - la 20 pacienți și G3 - la 13 pacienți.
 - După localizare au predominat tumorile situate pe pereții laterali ai vezicii urinare - 56% de cazuri, în trigonul vezical – 21% de cazuri dar și alte localizări.

➤ **Lotul II** (lotul de control) a încadrat 40 de pacienți, care au suportat rezecția transuretrală a vezicii urinare, aceștia constituind grupul de control pentru compararea de eficiență și inofensivitate a modalităților de intervenție. Acest lot a fost completat conform aceluiași criterii de selecție ca și în lotul cu En-bloc rezecție.

- Vârsta medie a pacienților din lotul de control a constituit 60 de ani, inclusiv 58,7 ani la bărbați și 64,7 - la femei, raportul între bărbați și femei fiind de 3,4:1.
- Volumul tumorilor: formațiuni de peste 3 cm prezentau 8 pacienți, aveau 2 sau mai multe tumori 11 din cei 40 de pacienți.
- Histopatologic la 22 s-a apreciat tumoră în stadiul Ta, iar la 18 pacienți – stadiul T1; după gradul de diferențiere la 5 pacienți s-a distins G1, gradul G2 s-a constatat la 21 pacienți și gradul G3 - la alți 14 .
- Sediul predilect de angajare a tumorii au fost la fel pereții laterali ai vezicii urinare - 70% de cazuri, urmând apoi trigonul vezical - în 14% cazuri și alte localizări.

2.2 Metodele și tehnicile de examinare clinică și paraclinică a pacienților incluși în studiu

Investigarea pacienților cu afecțiuni tumorale ale vezicii urinare a inclus la etapa inițială (preoperatorie) examenul clinic cu precizarea anamnezei, a caracterelor de evoluție a maladiei, acuzele pacienților, manifestările clinice. Toți pacienții au fost supuși unei evaluări clinice complexe: examenul de laborator (studiul parametrilor de rutină și analiza biochimică a sângelui, examenul sumar și bacteriologia urinei); cercetări imagistice și ultrasonografice. La suspiciunea de patologie asociată se programau investigațiile suplimentare necesare și consultația medicului specialist (cardiolog, gastrolog, endocrinolog ș.a.).

Evaluarea clinică

În timpul colectării anamnezei au fost specificate acuzele primare, apariția și durata maladiei, evoluția ei în dinamică, factorii de risc, care ar fi putut contribui la dezvoltarea acesteia. În tabloul clinic s-a estimat atent expresia sindromului algic, prezența hematuriei, disuriei, hidronefrozei și severitatea bolii; s-a urmărit prezența și gravitatea sindroamelor de inflamație generală și locală. Cu atenție deosebită se cercetează factorii de risc: antecedentele familiale de cancer al vezicii urinare; deprinderile dăunătoare (fumatul); prezența sau absența factorilor cancerigeni – profesionali sau comportamentali, analiza acuzelor primare; motivul de prezentare a pacientului pentru diagnostic și tratament specializat.

Tabelul 2.2. **Scorul riscului anestezic ASA (American Society of Anesthesiology)**

ASA	Definiție
I	Pacient sănătos fără probleme medicale
II	Boală sistemică ușoară
III	Boală sistemică severă, dar fără incapacitatea pacientului
IV	Boală sistemică severă care pune viața pacientului în pericol
V	Muribund, care se presupune că nu va supraviețui 24 de ore, indiferent de intervenția chirurgicală
VI	Donator de organe în moarte cerebrală

* – urgența se adaugă la fiecare din clasele ASA, dacă este cazul

Anestezia reprezintă ansamblul de mijloace farmacologice și tehnice care permite pacienților să suporte actul chirurgical în condiții optime de confort și securitate, ceea ce conferă chirurgului posibilitatea de a realiza intervenția în condiții de relaxare musculară și imobilizare. Pe lângă administrarea anesteziei și monitorizarea preoperatorie a pacientului, anesteziologul este responsabil de stabilirea riscului pacientului privind intervenția la care este supus. Toți pacienții sunt consultați de anesteziolog pentru alegerea metodei de anestezie, ținând cont de comorbidități, de localizarea tumorii și durata intervenției chirurgicale preconizate. Riscul a fost analizat conform scorului ASA (American Society of Anesthesiology) (Tabelul 2.2.).

Cu scop de obiectivizare a riscului anestezic și evaluarea posibilității efectuării tratamentului chirurgical în studiu, pacienții sunt evaluați conform statusului de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Tabelul 2.3). Statusul de performanță ECOG este un instrument de măsurare a afectării funcționale a pacientului, de comparare a eficienței terapiilor și de evaluare a prognosticului acestora. Astfel, în studiu au fost incluși doar pacienții cu status ECOG de gradul 0 - 2.

Tabelul 2.3. **Statusul de performanță ECOG**

Gradul	Statusul de performanță
0	Complet activ; capabil să efectueze activitățile desfășurate înainte de a se îmbolnăvi
1	Restricții la îndeplinirea activităților fizice solicitate, dar mobil și capabil să desfășoare munci ușoare sau sedentare (ex. munca de birou)
2	Mobil și capabil să se îngrijească singur, dar incapabil să muncească consistent activ mai mult de 50% din timpul efectiv
3	Parțial capabil să se îngrijească singur; imobilizat în scaun sau la pat peste 50% din timpul efectiv (real)
4	Imobilizat complet la pat sau în scaun; incapabil de a se îngriji singur

În urologie este folosită pe larg clasificarea Clavien-Dindo pentru evaluarea complicațiilor postoperatorii ale tratamentului endoscopic (Tabelul 2.4.). În cadrul studiului pentru stratificarea

complicațiilor postoperatorii au fost cercetate cele survenite în perioada precoce și tardivă la toți pacienții din ambele loturi de studiu.

Tabelul 2.4. **Clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale**

Gradul	Descifrarea
Gradul I	Evenimente care nu necesită tratament farmacologic special sau chirurgical; au o rezolvare spontană; regimul terapeutic permite administrarea preparatelor antiemetice, antipiretice, analgezice, diuretice, electroliți
Gradul II	Complicații care necesită medicație specifică, inclusiv antibiotice, hemotransfuzie
Gradul III Gradul III-a Gradul III-b	Complicații care necesită intervenție chirurgicală, endoscopică sau radiologică fără anestezie generală; cu anestezie generală
Gradul IV Gradul IV-a Gradul IV-b	Leziuni ale organelor adiacente și insuficiența de organe, care pun viața în pericol insuficiența unui singur organ (inclusiv dializă); insuficiență poliorganică
Gradul V	Deces

Severitatea complicațiilor depinde de metoda chirurgicală, volumul operațional și alți factori. Datorită progresului tehnico-științific și a echipamentului modern, majoritatea complicațiilor care se întâlnesc în practica chirurgicală urologică sunt de Gradul I și II, după clasificarea Clavien-Dindo. Cel mai des întâlnite au fost complicațiile definite de: reflexul de nerv obturator, perforațiile la nivelul vezicii urinare, hematuria și infecția tractului urinar.

Evaluarea paraclinică

Sumarul de urină (analiza generală a urinei) în mod calitativ și cantitativ a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu, testul urmărind în special prezența eritrocituriei (hematuriei), bacteriuriei, leucocituriei, reacția urinei, densitatea urinei. Cel mai frecvent se atestă hematuria totală, care sugerează existența unei patologii vezicale, ureterale sau renale. Hematuria de tip inițial sugerează o patologie uretrală, iar cea de tip terminal - o patologie a uretrei proximale (col vezical sau prostată). Hematurie de diversă intensitate au prezentat 70% din pacienții incluși în studiu, cheaguri vezicale s-au găsit la 15 pacienți în timpul cistoscopiei.

Urocultura (investigația bacteriologică a urinei). Pentru examenul bacteriologic al urinei s-a apelat la metoda de însămânțare pe mediu nutritiv (5% agar-sânge), cu estimarea ulterioară a gradului de bacteriurie după numărul de colonii. Pentru a determina sensibilitatea microflorei la antibiotice s-au utilizat metode capabile să evalueze capacitatea de inhibiție a microflorei din urină pe diferite medii nutritive, folosind discuri de hârtie standard, plasate în cutia Petri. Urocultura s-a practicat la toți pacienții – în regim ambulatoriu sau în timpul șederii în

staționar, fiind apoi analizată în vederea tratamentului antibacterian conform sensibilității uroculturilor.

Hemoleucograma (examenul general al sângelui) a fost indicat tuturor pacienților incluși în cercetare.

Analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, bilirubina etc.) s-a efectuat la toți pacienții incluși în cercetare, pentru evaluarea stării generale și a posibilității de practicare a intervențiilor de diagnostic și tratament. În cazul rezultatelor ce nu se încadrează în limitele normei, pacienții erau consultați de medicii de profil, care identificau și tratau patologia concomitentă.

Parametrii coagulogramei. Coagulograma s-a efectuat preoperator la toți pacienții incluși în studiu, cu scopul de a aprecia și evita riscul hemoragic intra- și postoperator.

Probele funcționale renale. Această investigație s-a realizat la pacienții cu ureea și creatinina elevată, pentru a exclude boala renală cronică sau prezența altor patologii renale rare.

Metodele de explorare radio-imagistică

Ecografia reno-vezicală. Este o investigație neinvazivă, care se poate efectua repetat la unul și același pacient. Această tehnică imagistică este utilă pentru determinarea modificărilor anatomice vezicale: poziția, forma, dimensiunile, grosimea peretelui vezical, starea sistemului pielocaliceal, inclusiv dezvoltarea hidronefrozei și gradul acesteia, prezența complicațiilor obstructive. Examenul ultrasonografic (USG) este frecvent utilizat atât ambulator, cât și în regim de staționar pentru diagnosticarea și monitorizarea pacienților în dinamic evolutiv. Tumorile vezicale sunt clar distinse prin ecografie abdominală sau ecografie transrectală/transvaginală/transuretrală, relevând inclusiv gradul de penetrare la nivelul peretelui vezical, deși un rezultat negativ nu exclude prezența unei mase tumorale vezicale.



Ultrasonograful Hitachi Avius



Ultrasonograful Philips HD-3xp

Figura 2.1. Aparatele de USG utilizate în staționar

Explorarea ecografică este realizată cu vezica urinară destinsă, iar detecția tumorilor este dependentă de angajarea și dimensiunea acestora, în sensul că, atât cele localizate în cupola vezicală sau la nivelul trigonului, cât și tumorile sub 0,5 cm sunt mai dificil de obiectivat ultrasonografic. Pentru tumorile vezicale mai mari de 0,5 cm sau cu o altă localizare, acuratețea ecografică pentru depistare este de 95%. USG reno-vezicală s-a efectuat tuturor pacienților din cercetare pentru a se determina dimensiunile tumorale și a aprecia starea sistemului renal (calice-bazinet) (Figura 2.1.; Figura 2.2.).

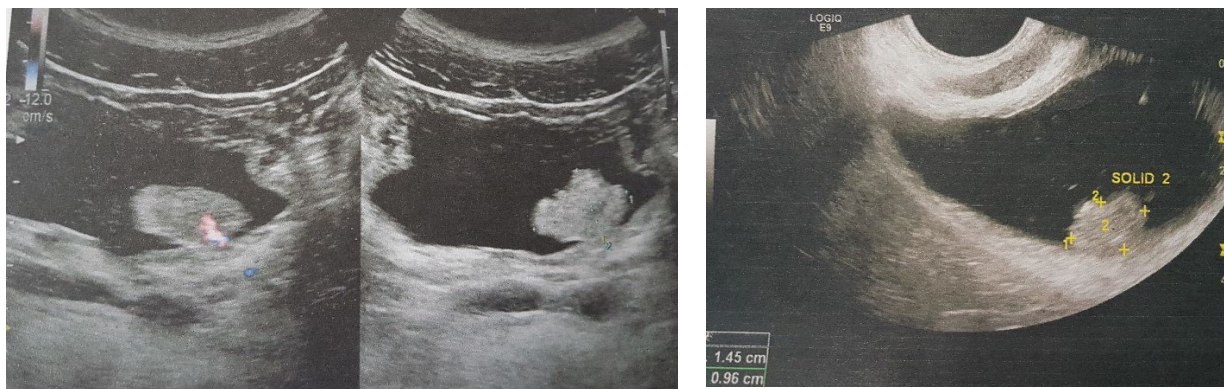


Figura 2.2. Tumori ale vezicii urinare depistate la USG

Urografia intravenoasă. Această investigație permite vizualizarea (contrastarea) sistemului renourinar și evaluarea caracteristicilor anatomico-funcționale ale rinichilor examinați. Suplimentar la semnele radiologice depistate cu ajutorul radiografiei renovezicale simple, urografia intravenoasă relevă prezența și particularitățile calculilor radionegativi, existența și gradul hidronefrozei, prezența pielonefritei cronice secundare sau asociate, grosimea parenchimului renal, prezența complicațiilor obstructive, atestă suspjecțiile de formațiuni renale, ureterale și cele de vezică urinară, modificările funcției renale și particularitățile urodinamicii. Procedul a fost efectuat după injectarea intravenoasă a substanței de contrast triiodat (Omnipac, Urografin, Verografîn ș.a.), în doza de 0,5-1 ml/kg, realizând apoi, cel puțin, 3 clișee repetate (peste 5-7 min, 12-15 și peste 25-30 min). Urografia intravenoasă s-a practicat la 22 din pacienții incluși în studiu.

Cistografia ne oferă posibilitatea de a inspecta în detaliu starea vezicii urinare: colul vezical și pereții, prezența sau absența calculilor radioopaci, a diverticulelor vezicale. În calitate de substanță de contrast la 5 pacienți s-au folosit soluții ionice de iod trivalent – urografină - 76%, triombrast - 76%, precum și substanțe triiodate neionice – ultravist și omnipaque.

Tomografia computerizată (TC) permite determinarea dimensiunilor, poziției, formei renale și a vezicii urinare. Este posibilă aprecierea modificărilor structurale (grosimea parenchimului, peretelui, starea sistemului pielo-caliceal, existența și gradul hidronefrozei,

prezența complicațiilor obstructive). Această opțiune imagistică este eficientă în diagnosticul pozitiv al tumorilor, determinarea numărului, dimensiunilor și a localizării proceselor patologice. Introducerea substanței de contrast permite explorarea integrală a sistemului urinar (atât superior, cât și inferior), se detectează și stadializează formațiunile vezicale, precum și eventualele modificări secundare - viscerale sau ganglionare. Comparativ cu urografia intravenoasă, tomografia computerizată necesită un timp mai redus pentru examinare, are o acuratețe crescută pentru detectarea leziunilor uroteliale, oferă mai multe detalii asupra obstrucției la nivelul sistemului urinar și permite o reconstrucție multiplan a imaginilor. Reconstrucția tridimensională a permis o evaluare mai precisă a structurilor anatomice, contribuind la optimizarea accesului pentru intervenția chirurgicală. Tomografia computerizată în fază urografică a fost efectuată și la pacienții cu suspiecții de implantare a tumorilor din tractul urinar superior. Tomografia computerizată și TC în fază urografică a fost efectuată la 21 pacienți incluși în studiu, folosind ca substanțe de contrast ultravist 370 – 50 ml și lopamiro 370 - 50 ml (Figura 2.3.).



Figura 2.3. **Tumorile vezicii urinare depistate la TC**

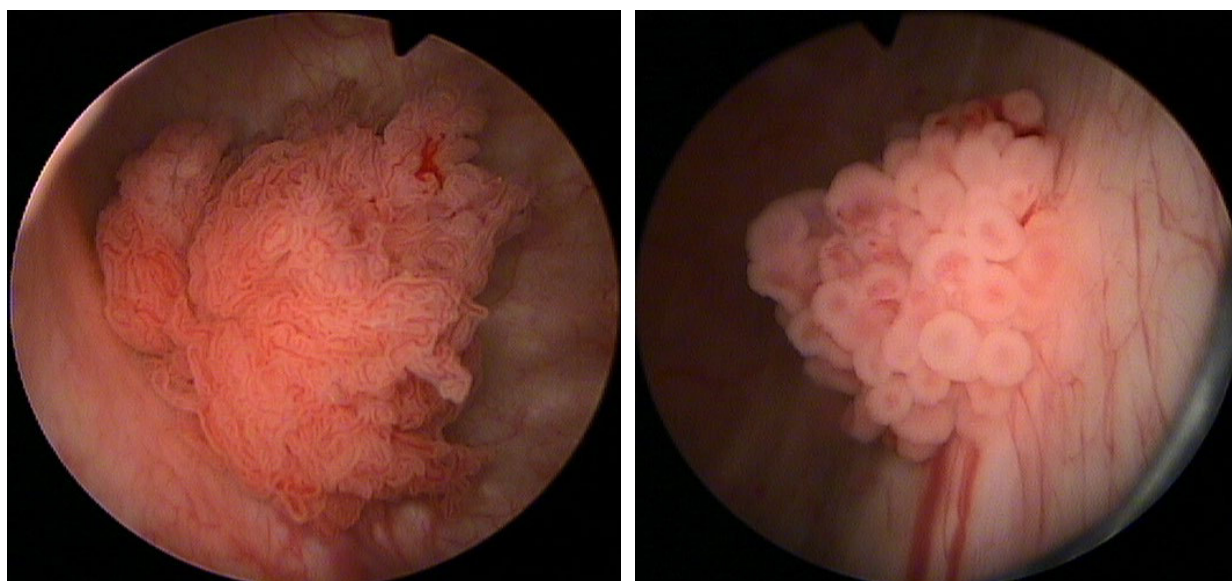
Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este considerată metoda standard pentru explorarea formațiunilor de la nivelul pelvisului, ea permite vizualizarea zonelor mai puțin accesibile explorării prin metodele anterioare și, anume: cupola vezicală, trigonul vezical, prostata și veziculele seminale. Achiziția de imagini în T1 evidențiază tumorile vezicale care au semnal de intensitate moderată, permite evaluarea componentei endoluminale și a extensiei la nivelul țesutului adipos perivezical. În ponderația T2 peretele vezical prezintă semnal de intensitate redusă, iar stratul adipos perivezical apare de intensitate crescută. Tumorile vezicale prezintă în această ponderație semnal intermediar spre înalt, iar păstrarea semnalului redus la nivelul peretelui vezical sugerează caracterul superficial al tumorii. Fibroza care poate să apară la postrezecție endoscopică este cu semnal redus și poate fi astfel diferențiată de tumori. De asemenea, invazia locală la nivelul prostatei, uterului sau vaginului este bine determinată prin rezonanța magnetică. Rezonanța magnetică nucleară a fost efectuată în scopul

aprecierii invaziei tumorale și a stării ganglionilor limfatici, cu stabilirea stadiului tumoral și a tratamentului ulterior. RMN a fost efectuată la 14 pacienți.

Investigațiile histopatologice - pentru examenul morfoopatologic fragmentele de țesut extras, fixate în parafină, erau secționare în fileaturi a câte 2-4 μm și ulterior vopsite cu hematoxilina și eozină. Lamelele au fost studiate în secția de morfoopatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Investigația morfoopatologică a fost realizată la nivel optic, iar descrierea - în conformitate cu clasificarea și variantele morfohistologice ale tumorilor vezicii urinare enunțate în capitolul I. Investigații efectuate confirmă ca loturile sunt compatibile, omogene și sunt necesare pentru siguranța pacienților.

2.3 Metode de diagnostic și tratament endoscopic transuretral

Cistoscopia este metoda esențială de diagnostic al tumorilor vezicii urinare (Figura 2.4.), fiind efectuată absolut la toți pacienții preoperator, cu scopul stabilirii diagnosticului și postoperator în timp de 12 luni, cu scopul de a evalua rezultatele tratamentului aplicat (recidivele tumorale locale, tumorile recurente, progresia maladiei).



A. Tumora peretelui lateral drept

B. Tumora peretelui lateral stâng

Figura 2.4. Formațiuni de volum ale vezicii urinare - pe peretele lateral drept (A) și stâng (B) depistate în timpul cistoscopiei

Succesele în dezvoltarea metodelor endoscopice de diagnostic au favorizat obținerea unor imagini de înaltă calitate și deschide direcții noi de diagnostic precoce în timpul cistoscopiei. La momentul actual protocolul clinic național pentru tratamentul cancerului vezicii urinare nu prevede folosirea metodelor noi de vizualizare pentru diagnosticul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. În ultimii ani sunt propuse mai multe metode moderne de vizualizare a

tumorilor vezicii urinare, care ajuta la depistarea corectă și precoce a leziunilor tumorale. Metodele sunt menționate în ghidurile Asociației Europene de Urologie [80].

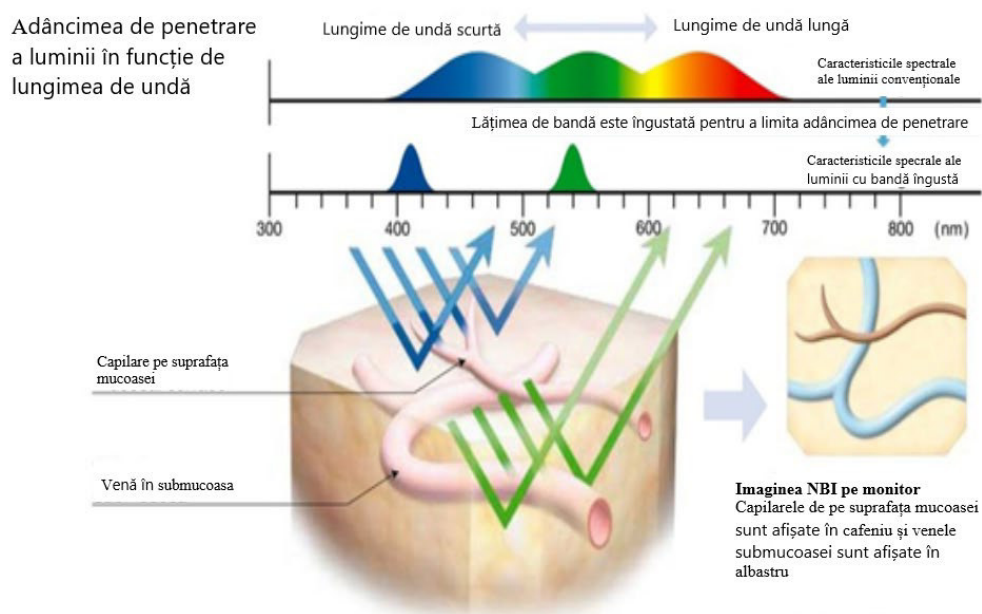
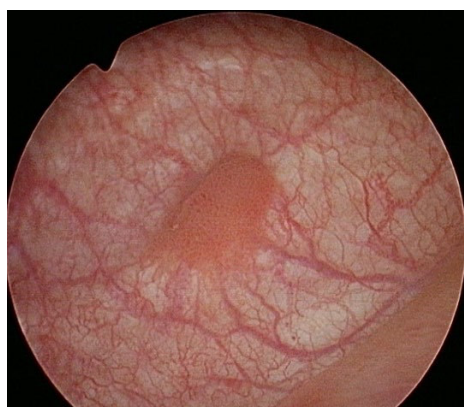
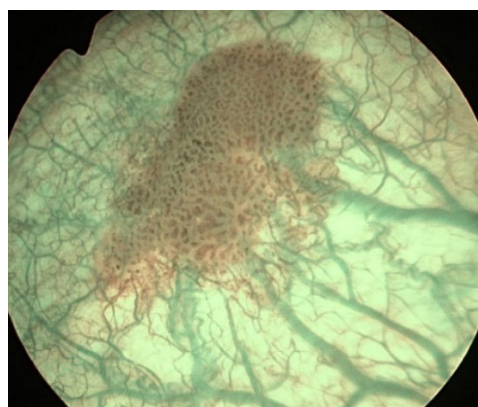


Figura 2.5. Principiul imagisticii în bandă îngustă (NBI) [114].

Imagistica în banda îngustă este o metodă nouă de examinare endoscopică, în care sursa de lumină a sistemului endoscopic prezintă un filtru optic modificat. Lumina albă este filtrată în această tehnică în două fascicule de lumină, cu lungimea de undă de 425 nm (albastru) și 540 nm (verde), care sunt intens captate de hemoglobină (Figurile 2.5. și 2.6.). Ca urmare, crește vizibilitatea capilarelor și a vaselor sanguine de la nivelul submucoasei. În carcinomul urotelial, care este bine vascularizat, contrastul dintre ureterul normal și țesutul tumoral este accentuat, astfel fiind posibilă evidențierea contrastată dintre capilare și alte structuri ale mucoasei și deci - identificarea eficientă a leziunilor tumorale (mai ales a leziunilor plate sau de tip Cis.). NBI permite modificarea spectrului optic cu scopul de a evalua mai precis zonele suspecte și controlul marginilor rezecțiilor efectuate.



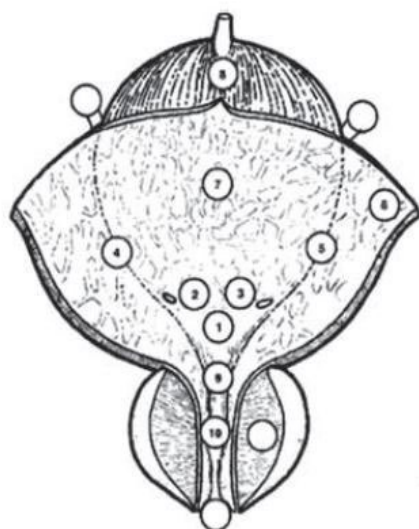
A. Cistoscopie cu lumina albă



B. Cistoscopie cu lumina în banda îngustă

Figura 2.6. Imaginea endoscopică a mucoasei vezicii urinare

Examinarea cistoscopică a fost realizată după următoarea schemă: după prelucrarea și delimitarea câmpului operator, sub protecția anesteziei intravenoase, rahidiene sau locale (gel Cathejell cu Lidocaină 20 mg + 0,5 mg/g gel uretral), se introduce cistoscopul în vezica urinară, se examinează uretra și zona sfincteriană. La bărbați se inspectează colicul seminal și prostata (adenom de prostată, semne de inflamație a prostatei, tumori ale prostatei sau de concreștere din vezica urinară, uretra prostatică), după care se examinează colul vezical (deschiderea colului, tumori situate în regiunea colului vezical), apoi se inspectează trigonul vezical (care se află între meaturile ureterale, ce fac joncțiune cu plica vezicală și colul vezical), se determină poziția, permeabilitatea meaturilor ureterale (fluxul de urină eliminat din meat), după care se face examinarea pereților vezicii urinare: laterali, anterior, posterior, domul vezical. Se descriu toate stările patologice descoperite: calculi, semne de inflamație, forma, numărul, mărimea și localizarea formațiunilor depistate cu ajutorul diagramei vezicii urinare (Figura 2.7.).



1. trigonul vezical
2. meatul drept
3. meatul stâng
4. peretele lateral stâng
5. peretele lateral drept
6. peretele anterior
7. peretele posterior
8. domul vezical
9. colul vezical
10. uretra prostatică

Figura 2.7. **Diagrama vezicii urinare** [70].

Cistoscopia cu o ulterioară rezecție transuretrală a vezicii urinare se efectuează pas cu pas:

- Palparea bimanuală sub anestezie;
- uretrocistoscopia, biopsia uretrei prostatice (în caz de Tis sau suspiciu de Tis; în caz de tumoră infiltrativă, când se preconizează tratament radical cu plastie de substituție);
- biopsia rece a vezicii urinare (dacă sunt indicații);
- rezecția tumorii cu utilizarea tehnicii de operație potrivită;
- descrierea protocolului operator (toate formațiunile);
- completarea biletului de trimitere pentru efectuarea examenului histopatologic.

Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic cu confirmarea diagnosticului. Se efectuează pregătirea preoperatorie și alegerea metodei potrivite de tratament în dependență de

vârstă, comorbidități, localizarea tumorală, dimensiunile și numărul tumorilor extrase, starea generală a sănătății. Pregătirea preoperatorie se face ținând cont de vârsta bolnavului, de caracterul și gravitatea procesului patologic principal, de gradul și caracterul manifestărilor maladiilor asociate. Preoperator, în ziua intervenției chirurgicale, cu scop de profilaxie a complicațiilor infecțioase, în paralel cu premedicația, pacienților li s-a administrat intravenos sau intramuscular, un medicament antibacterian cu spectru larg de acțiune (cefalosporine de a III-a generație, de exemplu: ceftriaxon, ceftazidim) sau, în cazul uroculturii pozitive, conform sensibilității obținute. Intervenția a fost realizată sub anestezie rahidiană, infiltrată la nivelul L2-L3, sau sub anestezie intravenoasă (sedanalgezie).

Tratamentul chirurgical al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive poate fi efectuat prin intermediul mai multor metode, tehnici și procedee. Alegerea procedeeului chirurgical și a energiei utilizate depinde de un șir de criterii: mărimea tumorii, patologia de context, riscul anestezic și utilajul disponibil în clinică. În prezent rezecția transuretrală a vezicii urinare este standardul de aur pentru tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. Scopul intervenției, în cazul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, constă în diagnosticarea corectă și ablațiunea completă a tuturor tumorilor vizibile. Rezecția endoscopică poate fi efectuată cu ajutorul energiei electrice (chirurgie monopolară și bipolară) sau cu utilizarea energiei laser. În dependență de metodele de rezecție pentru irigație sunt utilizate diferite soluții: salină - la rezecția bipolară sau laser și apă distilată, glicină, sorbitol - la rezecția monopolară. Cu scopul de a evita hipotermia, lichidul de irigare trebuie să fie de temperatura corpului uman.

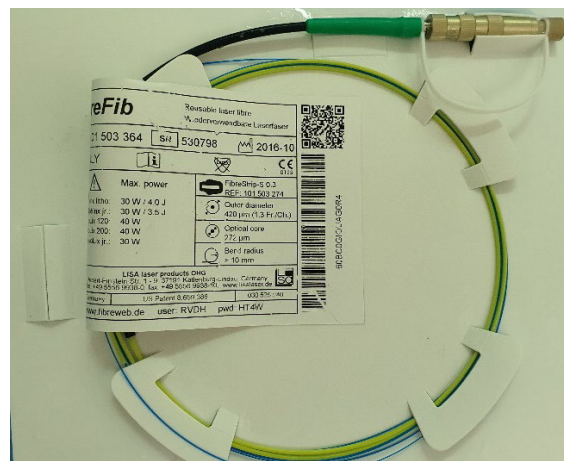
Rezecția monopolară este accesibilă, aplicată la scară largă și bine studiată. Cu toate acestea, am remarcat următoarele ei dezavantaje: riscul de dezvoltare a sindromului de post-rezecție transuretrală - TUR sindrom (absorbția lichidului de irigare hipoton) și curentul electric, care penetrează prin tot corpul (rezultă leziuni termice la nivelul tegumentelor, este imposibilă la portaj de cardiostimulatoare). Rezecția bipolară este de preferat celei monopolare din următoarele motive: absența TUR-sindromului (utilizarea soluției saline pentru irigație), curentul electric acționează numai pe zona rezecției (nu trece prin întreg corpul ca la cea monopolară), tehnica poate fi utilizată la pacienții cu cardiostimulator, produce mai puține leziuni termice ale țesutului rezecat și astfel materialul histologic este mai calitativ.

Rezecția laser permite intervenții de precizie maximă (pătrunde în țesuturi la 0,2 mm), este evitat reflexul nervului obturator. În studiu am acționat cu Laserul Revolix DUO (Figura 2.8.), care oferă două modalități de funcționare datorită unei combinații din două lasere: unul cu semiconductor în undă continuă DPSS (diode pumped solid state) cu lungimea de 2,0 micrometri – Thulium YAG și altul – Holmium YAG laser cu undă pulsantă cu lungimea de 2,1 micrometri. Fibra se introduce printr-un canal al elementului de lucru. Rezecția laser se realizează cu un telescop de

30 de grade și un rezectoscop Karl Storz (Germania) cu flux continuu 24-26 F (Iglesias), care este un rezectoscop standard pentru rezecții transuretrale.



A. Laserul RevoLixDUO



B. Fibra Laser

Figura 2.8. Două tipuri de laser: Thulium YAG și Holmium YAG și fibra laser

În protocolul clinic național pentru tratamentul cancerului vezicii urinare nu sunt specificate tehnici chirurgicale endoscopice pentru efectuarea tratamentului tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. Actualmente sunt cunoscute și aplicate la nivel mondial diferite tehnologii chirurgicale endourologice care asigură rezultate de calitate a tratamentului aplicat. Metodele de intervenții respective sunt descrise în Ghidurile Asociației Europene de Urologie Endoscopică. Strategia chirurgicală a rezecției depinde de dimensiunile, localizarea tumorilor și experiența chirurgului. Rezecția calitativă asigură o prognoză favorabilă. Rezecția completă poate fi efectuată clasic și en-bloc (Figura 2.9. și 2.10.).

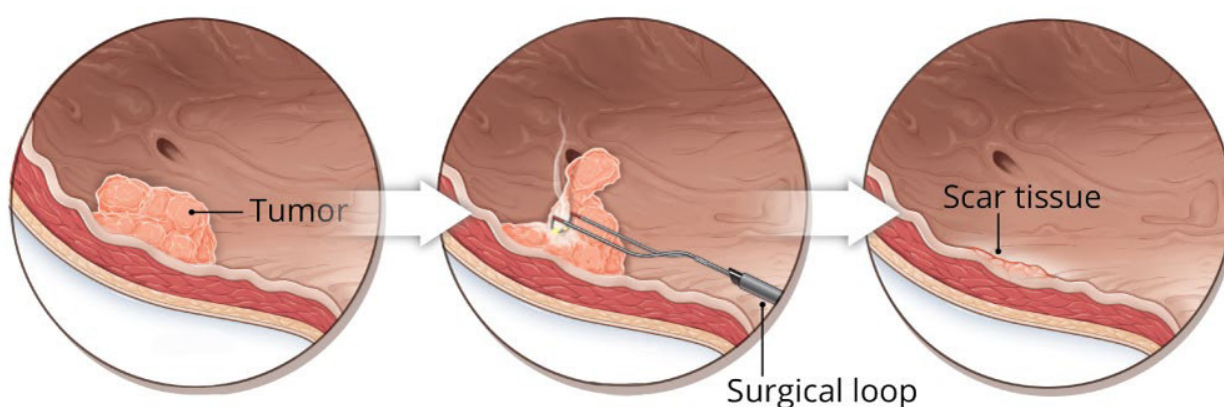


Figura 2.9. Rezecția transuretrală convențională (clasică) a vezicii urinare (TUR-V) [115].

Rezecția transuretrală convențională a vezicii urinare (Figura 2.9), în timpul căreia se înlătură componentul exofit, ulterior, piciorușul tumoral cu peretele vezicii urinare până la stratul muscular, se extrag și suprafețele suspecte. Secțiunile separate ale părții exofite a tumorii din peretele vezical și ale marginilor de rezecție ne oferă o informație relevantă de răspândire tumorală verticală și orizontală.

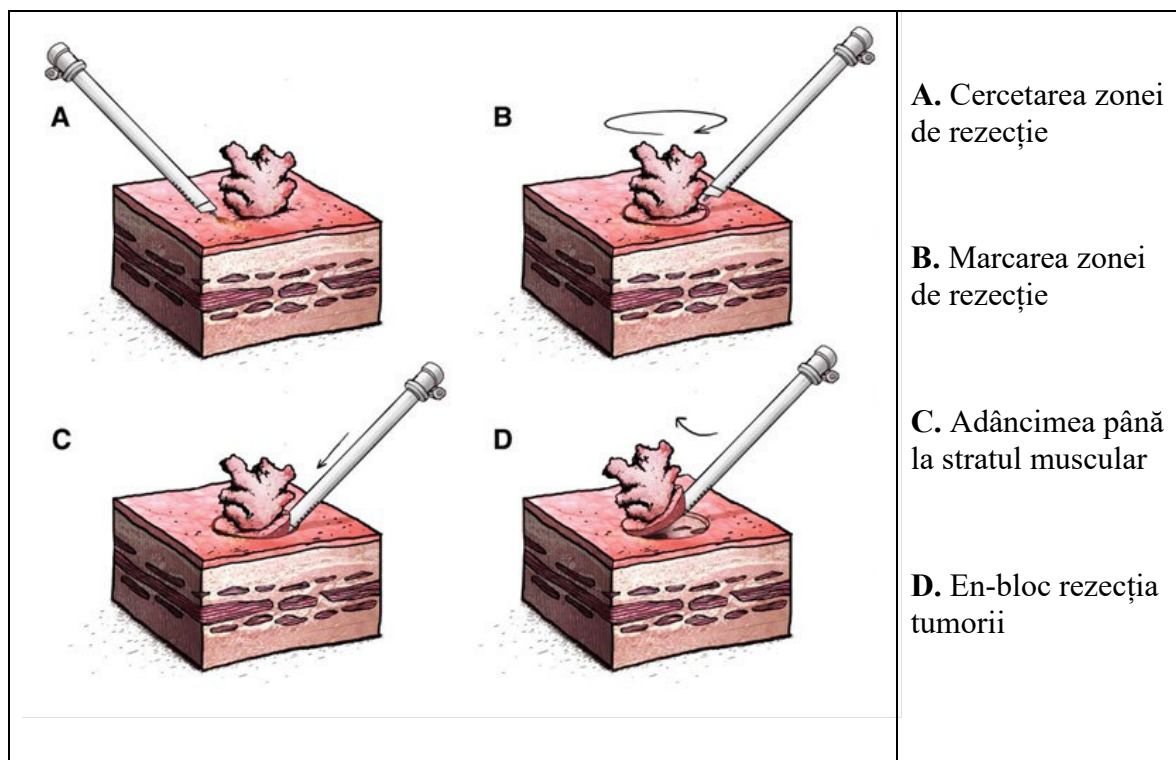
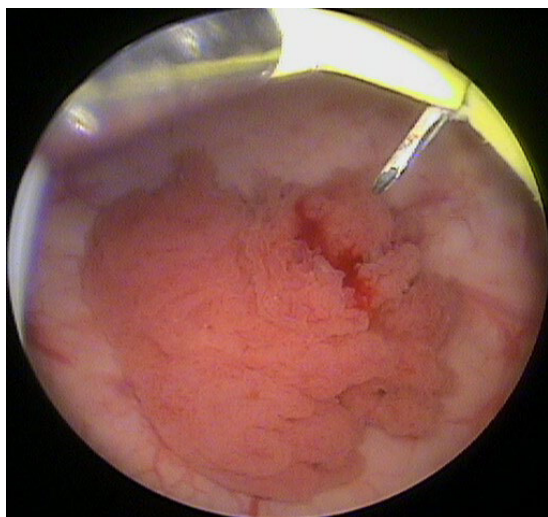


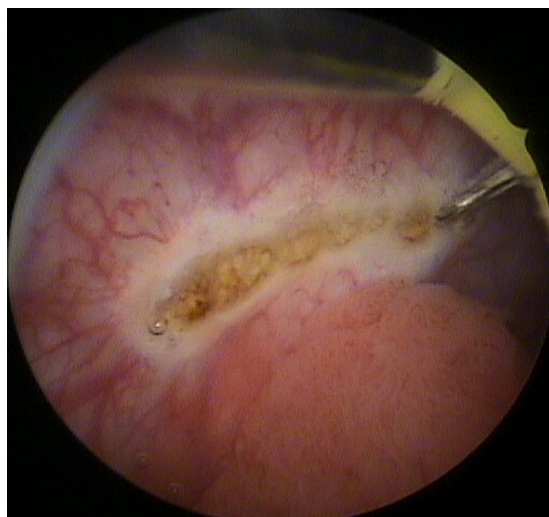
Figura 2.10. **Prezentarea schematică a tehnicii chirurgicale de rezecție completă a tumorilor vezicii urinare** [116].

Tehnica rezecției en-bloc presupune marcarea circulară în jurul tumorii, prin coagulare, la 5 - 10 mm de pediculul tumoral (Figura 2.10. A și B; Figura 2.11. B). De la acest nivel se realizează incizia peretelui vezical până în musculatura profundă (Figura 2.10. C și D; Figura 2.11. C), iar piesa tumorală se evacuează prin aspirație cu seringă. Rezecția en-bloc a tumorilor vezicale oferă unele avantaje: piesa tumorală prezintă facilități de examinare pentru anatomopatolog în absența artefactelor de coagulare și a fragmentelor, dar și posibilitatea de orientare a tumorii. En-bloc rezecția (extirparea integrală a tumorii) este posibilă pentru formațiunea de până la 3 cm în diametru și permite efectuarea mai precisă a examenului morfopatologic. Prezența mușchiului detrusor pe speciamentele de biopsie după rezecția transuretrală a vezicii urinare este un indicator de calitate a rezecției endoscopice.

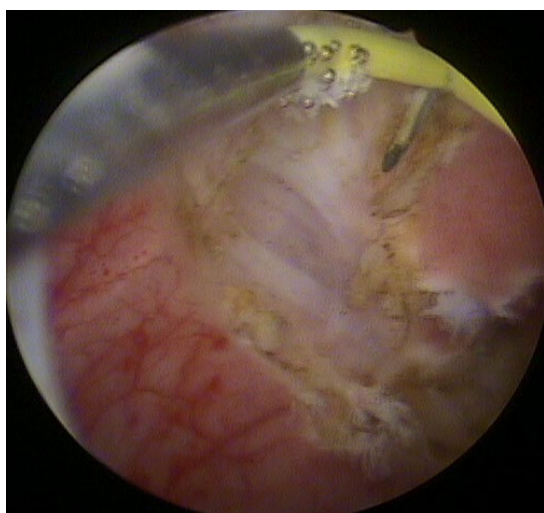
La sfârșitul intervenției, trebuie să se obțină o hemostază suficientă, fără aplicarea măsurilor adiționale de hemostază postoperatorie. Coagularea trebuie realizată în hipopresiunea lichidului de irigare, pentru a se identifica toate sursele de hemoragie activă.



A. Vizualizarea tumorii



B. Marcarea zonei de rezecție



C. Rezecția tumorii



D. Aprecierea zonei postrezecție

Figura 2.11. Tabloul endourolologic înainte și după En-bloc rezecția vezicii urinare (caz clinic)

2.4. Procesarea statistică a materialului informativ acumulat

A fost efectuată prelucrarea statistică computerizată a datelor obținute. Eșantionul de cercetare (baza de date) a fost prelucrat prin intermediul programelor MS EXCEL și SPSS-26 în conformitate cu legitățile statistice. În lucrare au fost aplicate teste statistice parametrice și non-parametrice, pentru a evidenția diferențele semnificative dintre valorile derivate de la două loturi eșantionate.

Statisticile descriptive pentru datele discrete au inclus frecvența absolută, frecvența relativă și intervalele de încredere 95%, datele continui fiind descrise prin valoarea minimă, valoarea maximă, medie, mediană, abaterea standard, percentila 25% și percentila 75%, datele fiind vizualizate prin intermediul graficului cu bare. Pentru testarea ipotezelor formulate, în special,

pentru determinarea asocierilor între variabilele dihotomice s-a aplicat testul χ^2 cu corecție de continuitate pentru tabelele 2x2, completat de estimarea OR cu intervalele de încredere de 95%. Tabelele de contingență cu dimensiunile mai mari au fost analizate prin intermediul testului Pearson χ^2 clasic. Totodată, pentru evaluarea comparativă între datele continui a fost aplicat testul U Mann Whitney (variante pentru loturile independente), rezultatele fiind vizualizate prin intermediul graficului boxplot. Pragul pentru toate testele a fost $\alpha = 0.05$.

Elaborarea scorului prognostic pentru probabilitatea de a dezvolta recidivă a necesitat o analiză multivalentă (regresie logistică). Pentru estimarea potențialului predictiv au fost luate în calcul următoarele caracteristici: coeficientul de determinare (Nagelkerke R Square), indicatorii de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow și graficul de clasificare), indicatorii de discriminare (specificitatea, sensibilitatea, suprafața de sub curba ROC cu optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate prin modificarea punctului critic (cut-off)), evaluarea stabilității modelelor (eșantionare prin bootstrapping). Rezultatele obținute au fost descrise conform cerințelor recomandate în literatura de profil statistic.

Studiul realizat a inclus 2 loturi de cercetare cu un număr total de 80 de pacienți, care au fost diagnosticați și tratați pentru tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive – număr suficient pentru analiza statistică. Repartizarea pacienților pe loturi în funcție de sex, vârstă și metoda de tratament aplicată este omogenă, loturile sunt comparabile și nu prezintă diferențe statistic semnificative. Metodele de diagnostic și tratament, folosite în studiu, permit acumularea unui volum suficient de informații utile și sugestive pentru conturarea unei formule adecvate de management al pacienților cu tumori ale vezicii urinare non-muscular invazive. Materialul acumulat a fost procesat statistic, utilizând metode statistice standard: eroarea-standard, intervalul de încredere, media variabilei statistice, frecvența absolută, frecvența relativă, nivelul de semnificație, gradele de libertate, testul χ^2 , analiza dispersională, testul Pearson, testul U Mann Whitney ș.a. Totalurile acestor analize se regăsesc printre concluziile finale ale lucrării.

3. STUDIUL MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI PARAMETRII DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL TUMORILOR VEZICII URINARE NON- MUSCULAR INVAZIVE

3.1 Analiza scorurilor și particularităților clinice de manifestare a tumorilor vezicale non-muscular invazive

În acest capitol sunt analizate particularitățile manifestărilor clinico-imagistice și analizele de laborator ale cancerului de vezică urinară non-muscular invaziv. Această analiză se bazează pe datele preluate din cercetarea pacienților cu tumori vezicale non-muscular invazive din lotul I - lotul de bază - 40 de pacienți, cărora li s-a aplicat tehnica de rezecție en-bloc, și lotul II - lotul de control - 40 de pacienți operați prin metoda clasică de rezecție transuretrală a vezicii urinare: în total 80 de pacienți.

Diagnosticul tumorilor de vezică urinară se elaborează în temeiul investigațiilor clinice, începând cu istoricul bolii - debutul maladiei, dinamica simptomelor de la început până la momentul adresării la medic, aplicarea metodelor paraclinice - instrumentale, de laborator, imagistice ș.a. În baza datelor colectate s-a constatat, că raportul între bărbați și femei a constituit 3,4:1 - 62 bărbați (77%) și 18 femei (23%) (Tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților cu cancer al vezicii urinare non-muscular invazive în funcție de gen, regimul de internare și zona de reședință (n=80/100%)

Criteriu		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Genul	Bărbați	31	77%	31	77%	62	77%	0,00 (1)	1
	Femei	9	23%	9	23%	18	23%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Vârsta	18 – 44 ani	5	13%	5	13%	10	13%	0,065 (2)	0,968
	45 – 59 ani	12	30%	11	27%	23	29%		
	60 de ani și peste	23	57%	24	40%	47	58%		
Total		40		40		80	100%		
Zona de reședință	Urbană	17	43%	19	47%	36	45%	0,202 (1)	0,653
	Rurală	23	57%	21	53%	44	55%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Modul internării	Programat	37	92%	35	87%	72	90%	0,556 (1)	0,456
	Urgent	3	8%	5	13%	8	10%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Nota: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

Vârsta medie este mai mică la bărbați - 59 de ani (între 27 și 85 de ani), media de vârstă la femei este de 62,4 ani (49 - 81 de ani). Repartiția de grupuri de vârstă: 12% sunt din grupul de vârstă 18-44 de ani, 29% sunt din grupul de 45-59 ani și 59% - din grupul de peste 60 de ani. Din numărul total al pacienților supuși acestui studiu (80 pacienți) 72 (90%) de pacienți au fost internați

în staționar în regim de program, în regim urgent – 8 (10%) pacienți; $\chi^2 = 0,556$, $P = 0,456$. Pacienții internați de urgență au avut hematurie recurentă, refractară la tratamentul conservativ. În funcție de condițiile și locul de trai al pacienților cu tumoare vezicală nu au fost determinate diferențe semnificative. Astfel, din mediul urban proveneau 36 (45%) pacienți, iar din mediul rural – 44 (55%), $\chi^2 = 0,202$, $P = 0,653$.

Mediana de vârstă a pacienților din loturile cercetate a fost de 65 de ani (mediana, IQR = 20, TUR-V) și, respectiv, 61 de ani (mediana, IQR = 15, En-Bloc), valorile fiind fără semnificație statistică (testul Mann Whitney = 759, $p = 0,693$, two-sided test). Din datele prezentate în tabelul 3.1. rezultă, că loturile examinate sunt omogene ca distribuție pe sexe, vârstă și metoda de tratament.

Tabelul 3.2. **Analiza acuzelor primare (motivul adresării) și factorii de risc estimați**

Parametrii		Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Debutul bolii	<6 luni	15	38%	16	40%	31	39%	0,053 (1)	0,818
	>6 luni	25	62%	24	60%	49	61%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Acuzele primare	Hematurie	29	73%	30	75%	59	74%	0,128 (2)	0,938
	Disurie și clinică de cistită	5	12%	4	10%	9	11%		
	Depistare ocazională - la USG	6	15%	6	15%	12	15%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Statutul de fumător	Nu fumează	25	62%	23	58%	48	60%	0,208 (1)	0,648
	Fumează sau a renunțat la fumat	15	38%	17	42%	32	40%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Substanțe cancerigene	Nu au fost raportate	36	90%	35	88%	71	89%	0,125 (1)	0,723
	Factori cancerigeni raportați	4	10%	5	12%	9	11%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Infecții, inflamații urogenitale în anamneză	Prezente	13	33%	18	45%	31	39%	1,317 (1)	0,251
	Absente	27	67%	22	55%	49	61%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Nota: USG – ultrasonografie; DF – degree of freedom (gradul de libertate)

31 (39%) de pacienți au solicitat asistență și s-au internat în staționar pentru tratament în primele 6 luni de boală, iar 49 (61%) - după 6 luni, $\chi^2 = 0,053$, $P = 0,818$. Analizând acuzele

primare (Tabelul 3.2.), am constatat, că hematuria a fost evidențiată la 59 (74%) de pacienți $\chi^2 = 0,128$, $P = 0,938$. Disurie și clinică de cistită s-a constatat la 9 (11%) pacienți. La 12 (15%) pacienți tumora primară s-a depistat în timpul USG, fără alte manifestări clinice evidente. Este mare și numărul de bolnavi depistați ocazional (în timpul examenelor de rutină).

Analiza factorilor de risc atestă următoarele: fumători (fumează sau au fumat în trecut) sunt 32 (40%) de pacienți $\chi^2 = 0,208$, $P = 0,648$; au fost în contact cu substanțe cancerigene 9 (11%) pacienți, $\chi^2 = 0,125$, $P = 0,723$; prezentau infecții, inflamații urogenitale în anamneză 31 (39%), $\chi^2 = 1,317$, $P = 0,251$.

Evaluarea pacienților în studiu conform indicelui masei corporale – IMC a constatat următoarea situație: pacienți subponderali (IMC <18,5) - 4 persoane, pacienți cu greutatea normală (IMC 18,5-24,9) - 24; supraponderali (IMC 25,0-29,9) - 29 de persoane; obezitate de gradul I (IMC 30,0-34,9) s-a estimat la 20 persoane și obezitate de gradul II (IMC 35,0-39,9) – la 3 persoane (Figura 3.1.). Valoarea medie a IMC a fost de 26,65 (mediana, IQR = 6,7, TUR-V) și, respectiv, 27 (mediana, IQR = 5,05, En-Bloc), diferență ne semnificativă statistic (testul Mann Whitney = 0,808 $p = 0,939$, two-sided test). Pacienți cu obezitate au fost 23 (29%), bolnavi cu obezitate de gradul III (IMC ≥ 40) nu s-au atestat. Pacienților supraponderali li se indica respectarea unui regim alimentar echilibrat (dietă); schimbarea stilului de viață; evitarea sedentarismului.

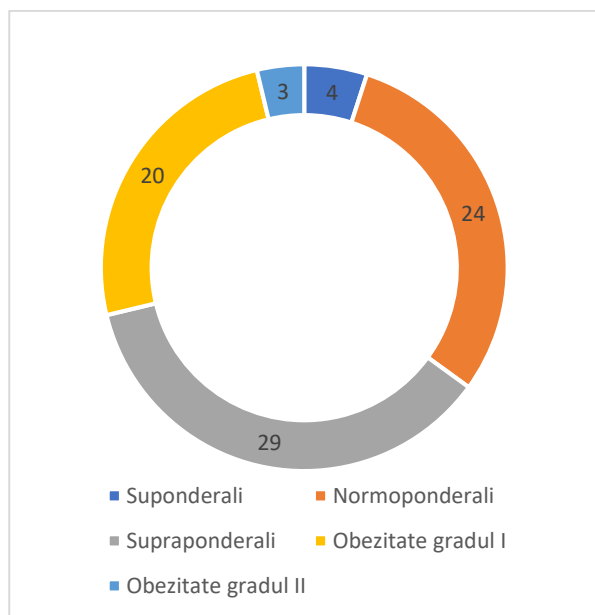


Figura 3.1. Evaluarea pacienților conform IMC

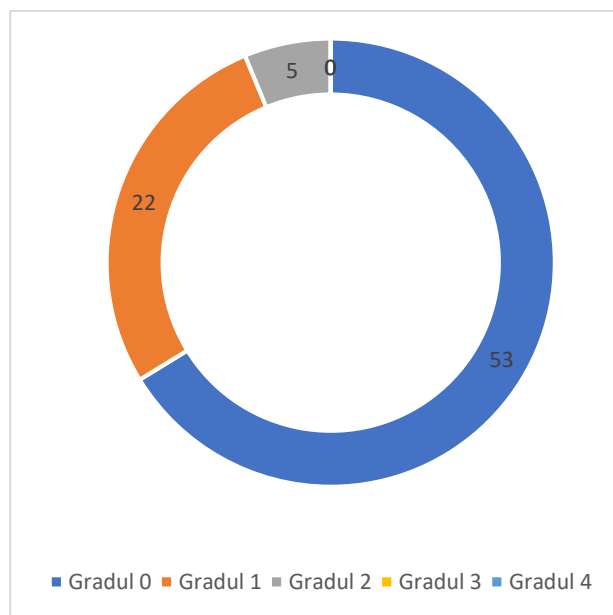


Figura 3.2. Evaluarea pacienților conform scorului ECOG

De asemenea, pacienții au fost evaluați conform scorului ECOG - statut de performanță. Gradul 0 s-a înregistrat în 53 (66%) de cazuri, gradul 1 – în 22 (28%) de cazuri și gradul 2 – în 5 (6%) cazuri (Figura 3.2.). Putem deci remarca, că tumorile vezicii urinare non-muscular invazive sunt începutul unei patologii grave, potențial invalidante, ceea ce invocă necesitatea unui diagnostic precoce și un tratament eficient aplicat în stadiile incipiente pentru menținerea statutului de performanță, care să permită efectuarea lucrului cotidian de bază și autoîngrijirea personală. Menționăm, că 5 pacienți cu gradul 2 de scor ECOG sunt persoane cu vârsta de peste 70 de ani și au patologii concomitente (cardiace, gastrointestinale).

Au fost analizate metodele de anestezie și s-a evaluat riscul anesteziologic ASA (American Society of Anesthesiology). Printre metodele de anestezie (Figura 3.3.) utilizate preponderent au fost cea de anestezie intravenoasă totală cu respirație spontană, aplicată în 52 (65%) de cazuri, și metoda rahianesteziei - în 28 (35%) de cazuri, $\chi^2 = 0,879$, $P = 0,348$.

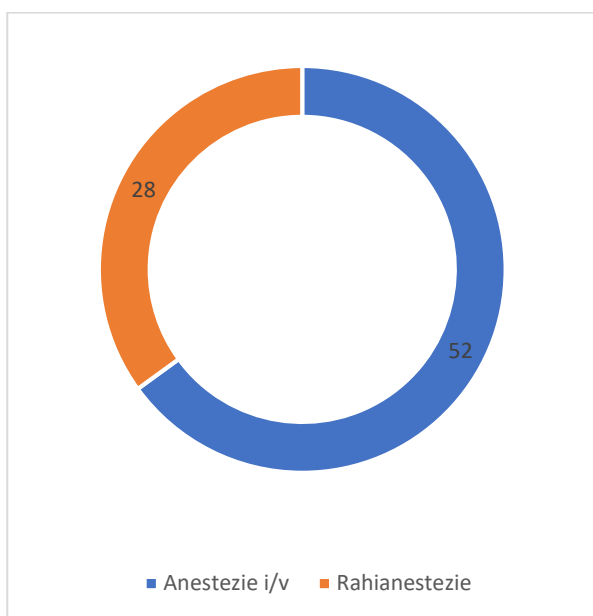


Figura 3.3. Metodele de anestezie

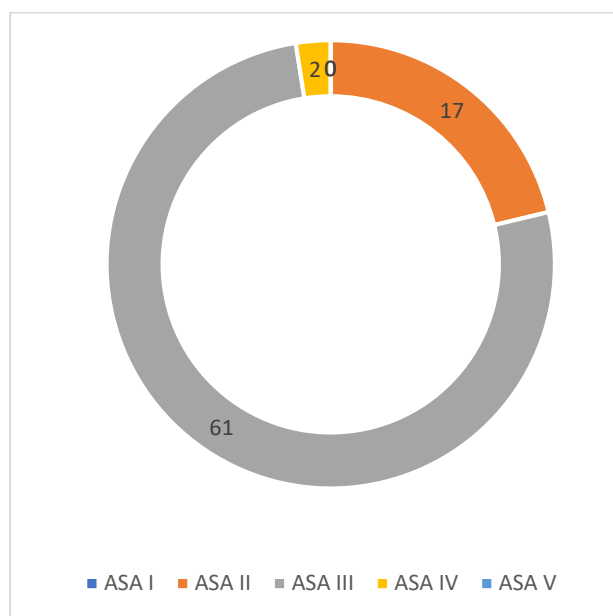


Figura 3.4. Riscul anesteziologic ASA

De asemenea, pacienții au fost evaluați conform scorului de risc anestezic ASA. Astfel gradul ASA II s-a estimat la 17 (21%) pacienți, gradul ASA III – în 61 (76%) de cazuri și gradul ASA IV – în 2 cazuri (3%) (Figura 3.4.), $\chi^2 = 2,206$, $P = 0,332$. Gradul ASA IV și, parțial, ASA III s-a apreciat la pacienții vârstnici cu maladii concomitente.

Conform datelor prezentate în tabelul 3.3., la pacienți predomină patologia cardiovasculară, $\chi^2 = 0,069$, $P = 0,793$ și diabetul zaharat, $\chi^2 = 1,127$, $P = 0,288$. În toate grupele de vârstă s-a constatat un mare număr de pacienți cu obezitate și infecții ale căilor urinare, $\chi^2 = 1,003$, $P = 0,317$. S-a atestat frecvent absența datelor despre comorbidități în fișele medicale.

Tabelul 3.3. Afecțiuni concomitente depistate la pacienți

Maladii concomitente		Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Afecțiuni cardiovasculare	Prezente	9	23%	10	25%	19	24%	0,069 (1)	0,793
	Absente	31	77%	30	75%	61	76%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Diabet zaharat	Prezent	3	8%	6	15%	9	11%	1,127 (1)	0,288
	Absent	37	92%	34	85%	71	89%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Infecții urinare la internare	Prezente	13	33%	18	45%	31	39%	1,003 (1)	0,317
	Absente	27	67%	22	55%	49	61%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

3.2. Valoarea informativă comparată a metodelor de diagnostic paraclinic, histopatologic și endoscopic al tumorilor vezicale non-muscular invazive

Din totalul de 80 de pacienți la doar 11 (14%) s-au atestat diferite schimbări clinice în analiza generală a sângelui. Anemie s-a apreciat în 3 cazuri (4%), leucocitoză cu deviere stângă în formula leucocitară - în 8 cazuri (10%). Analiza generală a urinei s-a efectuat la toți pacienții incluși în cercetare (tabelul 3.4.). Majoritatea pacienților – 48(60%) s-au prezentat cu hematurie de diferită intensitate: macrohematurie - la 17 pacienți (21%) și microhematurie – la 31 (39%), $\chi^2 = 2,277$, $P = 0,320$. Leucocituria a fost prezentă la 24 (30%) de pacienți, $\chi^2 = 5,952$, $P = 0,015$. Rezultatele de biochimie a sângelui nu au fost relevat devieri semnificative ale parametrilor de referință.

Tabelul 3.4. Schimbările prezente în analiza generală a urinei (AGU)

Parametrii evaluați		Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Hematurie	Absentă (0-4 în c/v)	16	40%	16	40%	32	40%	2,277 (2)	0,320
	Microscopică (5-99 în c/v)	18	45%	13	32%	31	39%		
	Macroscopică (>100 în c/v)	6	15%	11	28%	17	21%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Leucociturie	Absentă (0-10 în c/v)	33	82%	23	58%	56	70%	5,952 (1)	0,015
	Prezentă (>10 în c/v)	7	18%	17	42%	24	30%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

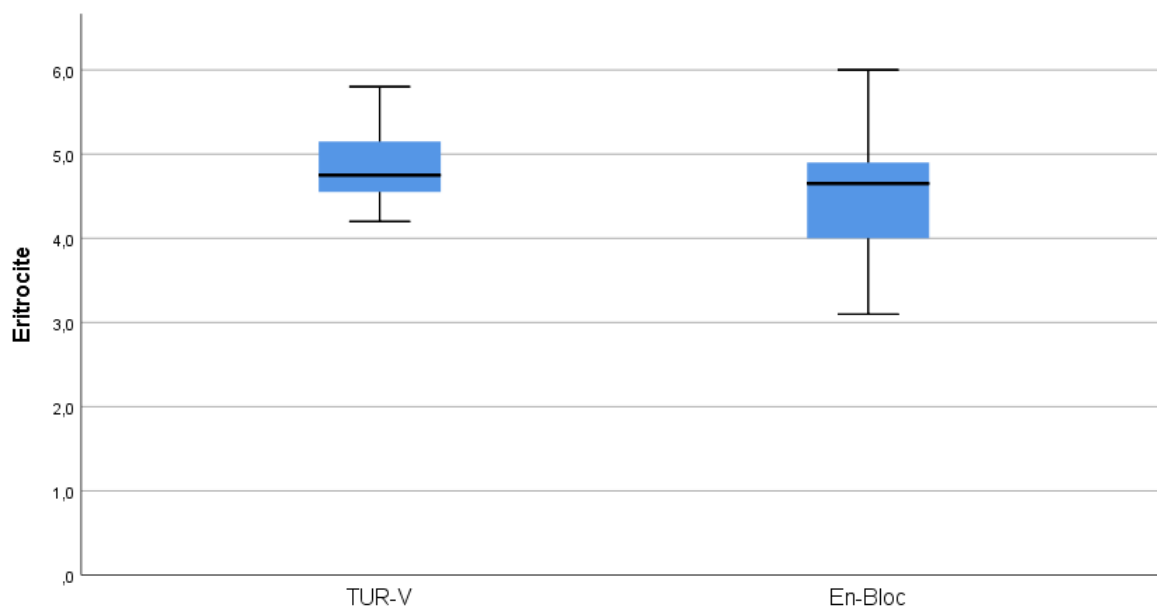


Figura 3.5. Compararea valorilor medii ale concentrației de eritrocite în sângele pacienților din loturile de cercetare ($\times 10^{12}/l$)

Datele prezentate în figura 3.5 arată valorile medii comparate ale concentrației de eritrocite în sângele pacienților din loturile de cercetare. Conform datelor obținute, numărul mediu de eritrocite în loturile cercetate a fost de $4,8 \times 10^{12}/l$ pentru TUR-V și, respectiv, $4,7 \times 10^{12}/l$ pentru En-Bloc. Analiza indică o diferență aparent ne semnificativă din punct de vedere statistic între aceste două grupuri (testul Mann Whitney = 613,5, $p = 0,072$, test bilateral). Este important de reținut că valorile medii și variația acestora pot oferi informații relevante despre posibile diferențe sau similarități între grupuri, chiar dacă diferența observată în acest caz nu este considerată statistic semnificativă.

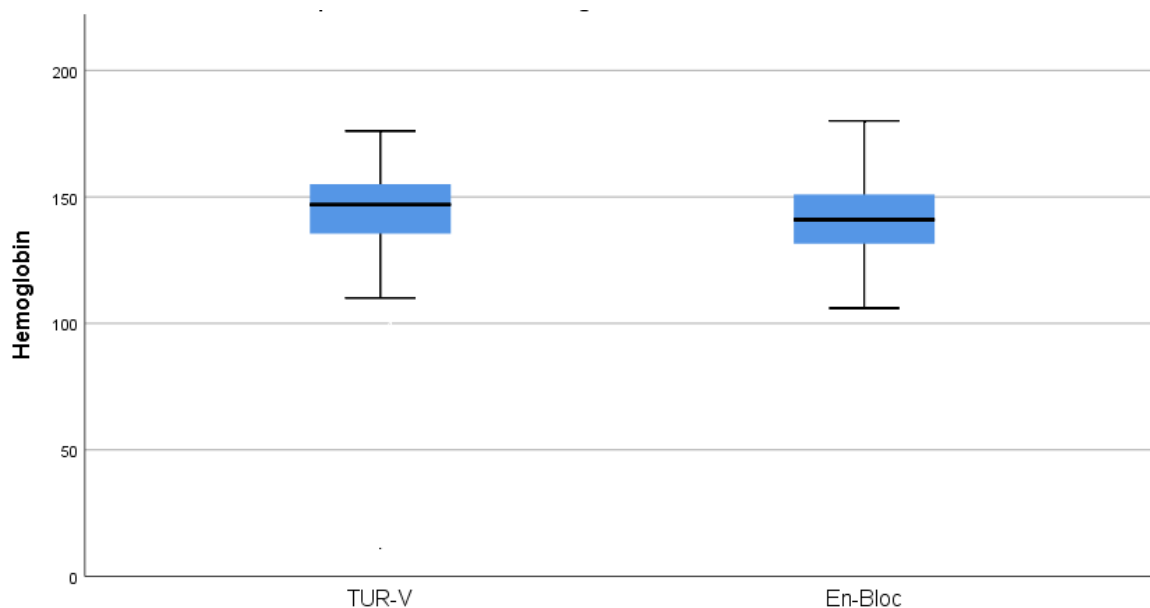


Figura 3.6. Compararea valorilor medii ale concentrației de hemoglobină în sângele pacienților din loturile de studiu (g/l)

Nivelul mediu de hemoglobină (figura 3.6) în lotul I a fost de 146 g/l (mediana, IQR = 22, TUR-V), iar în lotul II a fost de 141 g/l (mediana, IQR = 19, En-Bloc). Diferența dintre aceste valori nu este statistic semnificativă (testul Mann-Whitney = 699, $p = 0,331$, test bilateral).

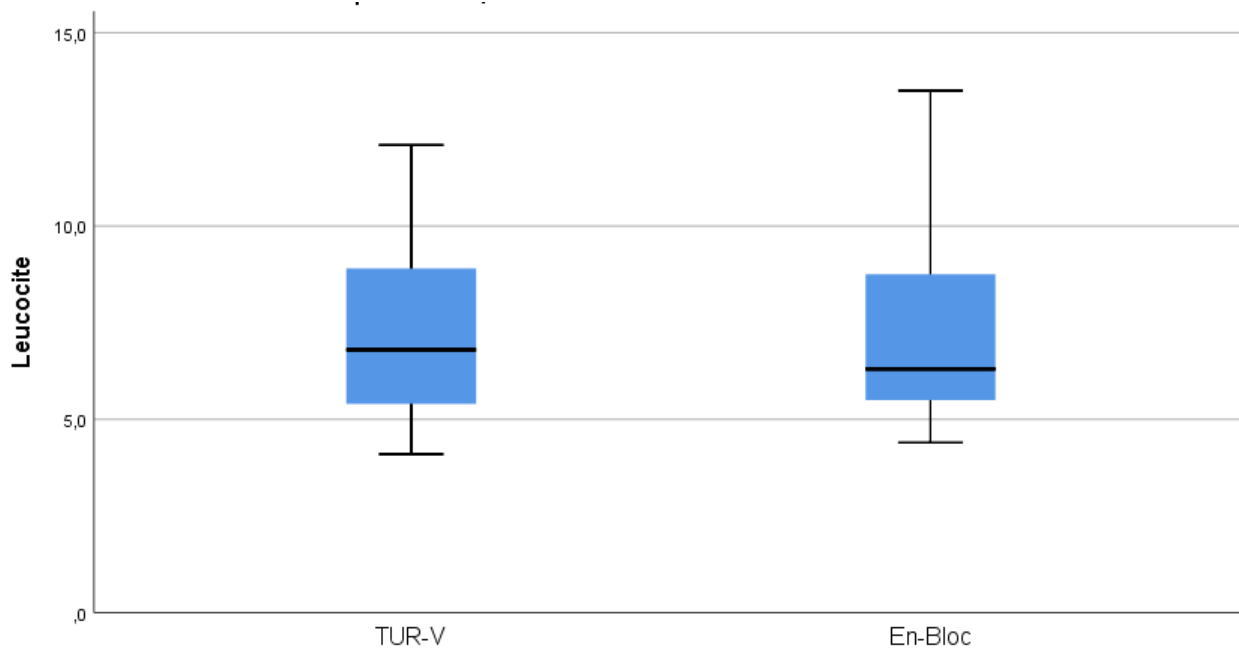


Figura 3.7. Valorile medii ale concentrației de leucocite în sângele pacienților, analizate în funcție de lotul de studiu ($\times 10^9/l$)

Concentrația medie de leucocite (figura 3.7) în lotul TUR-V a fost de $6,8 \times 10^9/l$ (mediana, IQR = 3,5), comparativ cu $6,3 \times 10^9/l$ (mediana, IQR = 3,3) în lotul En-Bloc. Diferența dintre aceste valori nu este statistic semnificativă (testul Mann-Whitney = 786,5, $p = 0,897$, test bilateral).

Examenul bacteriologic al urinei (Urocultura) s-a efectuat la toți pacienții, atât în regim de ambulatoriu, cât și în perioada îngrijirilor de staționar. Bacteriologie pozitivă s-a atestat la 15 (19%) dintre pacienții incluși în cercetare. Titru de bacteriurie de peste 10^5 s-a relevat la 8 pacienți. În paralel s-a testat sensibilitatea microorganismelor depistate la preparate antibacteriene. Analiza microflorei a arătat ca la 3 pacienți predomină infecția cu *Escherichia coli* și la câte 1 pacient s-a găsit *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiela*, *Staphilococcus* și *Enterococcus fecalis*. Pacienților li s-a administrat tratament antibacterian, conform sensibilității pre- și postoperatorii.



Figura 3.8. Exemple de USG a vezicii urinare

Examenul USG al vezicii urinare este prima opțiune în suspiciunea de patologie tumorală a vezicii urinare. USG vezicii urinare se face cu vezica urinară plină pentru vizualizarea pereților vezicali, a colului vezical, pentru a constata prezența sau absența calculilor, tumorilor, a corpurilor străini și a urinei reziduale (urina postmictională). USG vezicii urinare s-a efectuat la toți pacienții incluși în studiu atât ambulatoriu, cât și preoperator în staționar. Putem remarca, că metoda este utilă pentru localizarea tumorii, identificarea numărului și a demisiunilor tumorale, însă aceasta își are limitele sale în cazul formațiunilor mici (de $<0,5$ cm) și CIS. În 71 (89%) de cazuri tumorile vezicii urinare au putut fi vizualizate prin examen USG (Figura 3.8.).

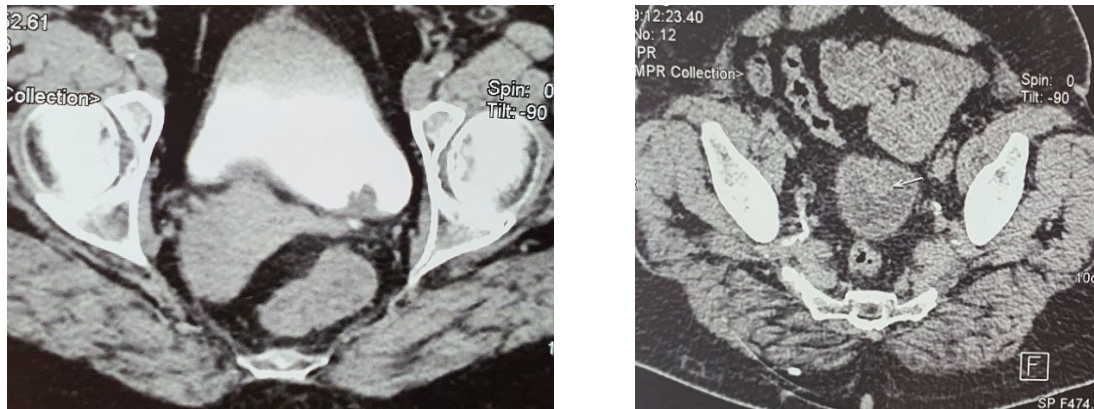


Figura 3.9. Imagini ale vezicii urinare surprinse de TC

Tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) ne oferă informații concludente pentru selectarea metodei corecte de tratament și, desigur, sunt folosite în cazurile complicate și controversate. În cazul când se suspectă implantări ale tumorilor din tractul urinar superior este de preferat TC cu fază urografică. Tomografia computerizată a abdomenului și bazinului mic, cu fază urografică, și rezonanța magnetică nucleară a cavității pelviene s-au efectuat în cazul a 19 pacienți (24%) incluși în cercetare (Figura 3.9.).

Tabelul 3.5. **Repartizarea pacienților în dependență de localizarea tumorii**

Sediul tumorii	Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Domul vezical	1	2%	2	3%	3	2%	3,52 (5)	0,475
Peretele anterior	4	7%	2	3%	6	5%		
Peretele posterior	8	14%	6	10%	14	12%		
Trigonul/Colul vezical	12	21%	9	14%	21	17%		
Peretele lateral	32	56%	45	70%	77	64%		
Total:	57	100%	64	100%	121	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

După cum se prezintă în tabelul 3.5., în total la cei 80 de pacienți au fost identificate 121 de formațiuni, inclusiv în Lotul I - 57 tumori, iar în Lotul II - 64. Pe pereții laterali ai vezicii au fost depistate 77 tumori, la 21 de pacienți tumora se poziționase în trigonul/colul vezicii urinare, urmează tumorile situate pe peretele posterior – în 14 cazuri, dar și pe peretele anterior - 6 formațiuni, încă 3 formațiuni erau situate pe domul vezical; $\chi^2 = 3,52$, $P = 0,475$.

Tabelul 3.6. **Structura numerică și dimensională a tumorilor depistate**

Parametrii		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Numărul de tumori atestate	1	30	75%	29	71%	59	74%	4,441 (5)	0,488
	2	5	12%	6	15%	11	14%		
	3	3	8%	1	3%	4	5%		
	4	2	5%	1	3%	3	4%		
	5	0	0%	2	5%	2	2%		
	6	0	0%	1	3%	1	1%		
Total pacienți:		40	100%	40	100%	80	100%	0,827 (1)	0,363
Dimensiunea tumorii	<3 cm	35	88%	32	80%	67	84%		
	≥ 3 cm	5	12%	8	20%	13	16%		
Total pacienți:		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

Din tabelul 3.6. rezidă că majoritatea pacienților au avut tumori solitare, atestate la 59 din de 80 pacienți implicați în studiu, restul, 21 de pacienți, au avut 2 și mai multe tumori, $\chi^2 = 4,441$, $P = 0,488$. În 67 de cazuri tumorile erau mai mici de 3 cm, iar în 13 cazuri erau ≥ 3 cm, $\chi^2 = 0,827$, $P = 0,363$.

Analizând parametrii de poziționare (Tabelul 3.5.) și numărul de formațiuni identificate (Tabelul 3.6), se poate deduce că tumorile solitare (74%) sunt cele de top, fiind localizate preponderent pe pereții laterali ai vezicii urinare - în 77 (64%) de cazuri, urmează ca incidență tumorile situate în Trigonul/Colul vezicii urinare - 21 (17%) de cazuri, formațiuni localizate pe

peretele posterior al vezicii urinare s-a apreciat în 14 (12%) cazuri (Figurile 3.10; 3.11.). Pentru indicatorii de localizare și număr al tumorilor prezente nu s-au dedus diferențe statistic semnificative. În schimb, atât sediul, cât și numărul, dimensiunile tumorale devin esențiale la momentul când se decide repartizarea pe grupuri de risc, alegerea metodei chirurgicale și a formulei exacte de tratament.

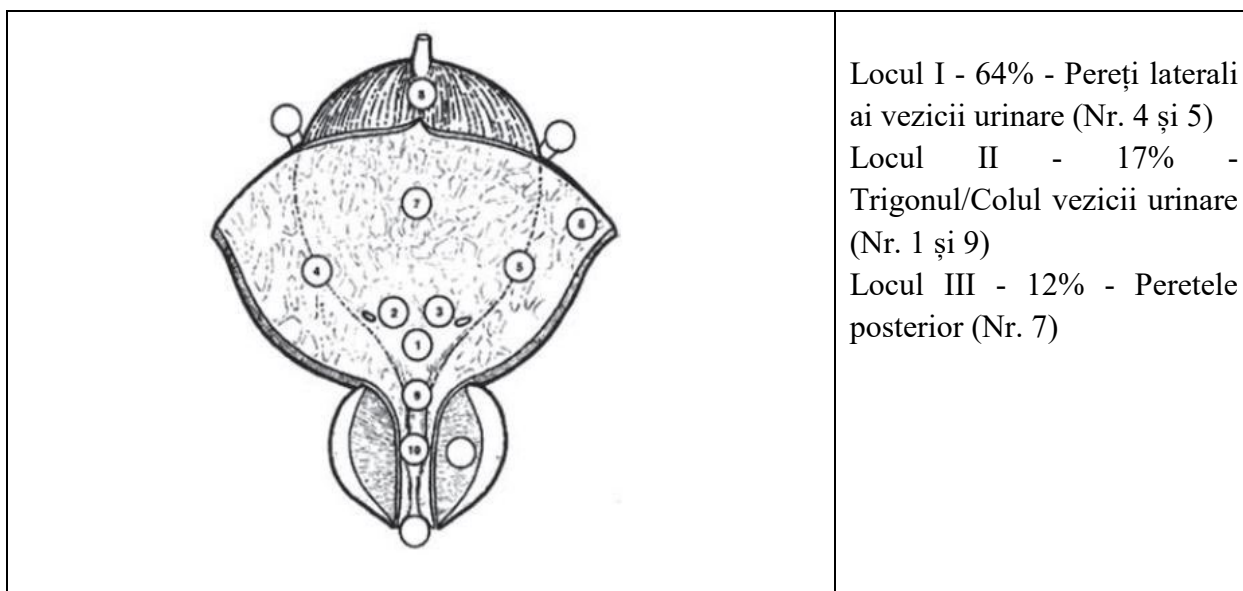
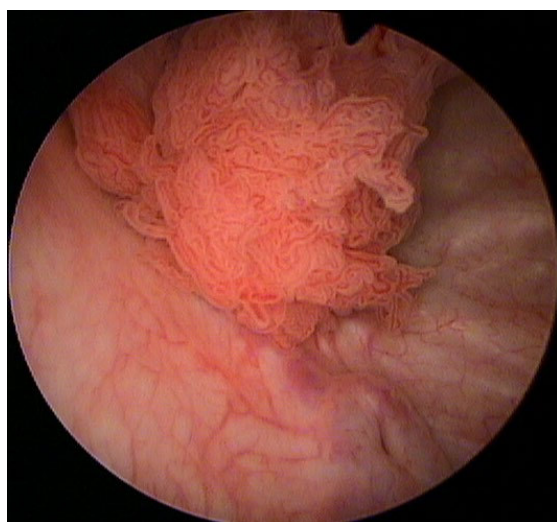
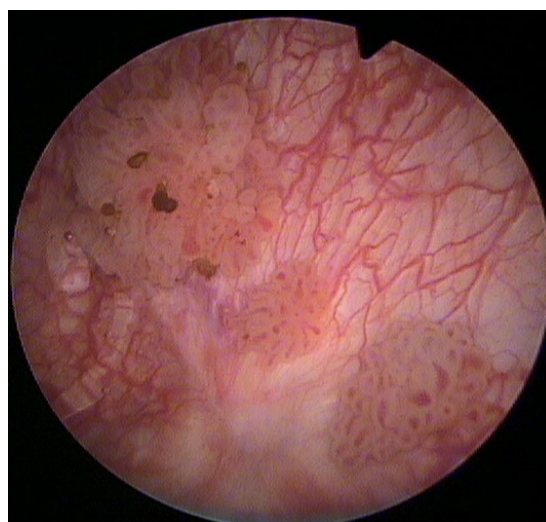


Figura 3.10. Distribuirea schematică a tumorilor depistate - ca sediu de localizare



Formațiune de volum pe peretele lateral drept



3 tumori recidivante și cicatrice p/o

Figura 3.11. Exemple de localizare tumorală

Cistoscopia ca tehnică de explorare endoscopică (endourologică) a vezicii urinare s-a efectuat preoperator la toți pacienții (Figura 3.11). Inițial s-a efectuat cistoscopia cu lumina albă, după care s-a apelat la metoda de cistoscopie cu lumină în bandă îngustă (NBI) pentru diagnosticarea precoce a tumorilor vezicii urinare (Figura 3.13). Metoda se aplică prin schimbarea

filtrului optic în cazul tumorilor bine vascularizate și acestea se evidențiază mult mai reușit. În timpul cistoscopiei cu lumina albă la 71 de pacienți s-au descoperit 88 de tumori, suplimentar, cu ajutorul cistoscopiei cu lumină în bandă îngustă, au fost determinate alte 33 de leziuni tumorale (+27%), care nu s-au observat în timpul cistoscopiei cu lumina albă. La 9 pacienți tumorile au fost depistate prin metoda NBI (Tabelul 3.7. și Figura 3.12.).

Tabelul 3.7. Testul Wilcoxon (WL vs NBI)

Rezumatul testului de rang semnat
Wilcoxon pentru probele legate

Total:	80
Statistica criteriului	300,000
Eroarea standard	33,660
Statistica criteriului standardizat	4,456
Semnificație asimptotică (two-sided test)	0,001

Numărul tumorilor depistate în timpul cistoscopiei NBI, în comparație cu cistoscopia cu lumina albă (WL), este statistic semnificativ: testul Wilcoxon ($p < 0.001$, two-sided test) (tabelul 3.7. și figura 3.12.).

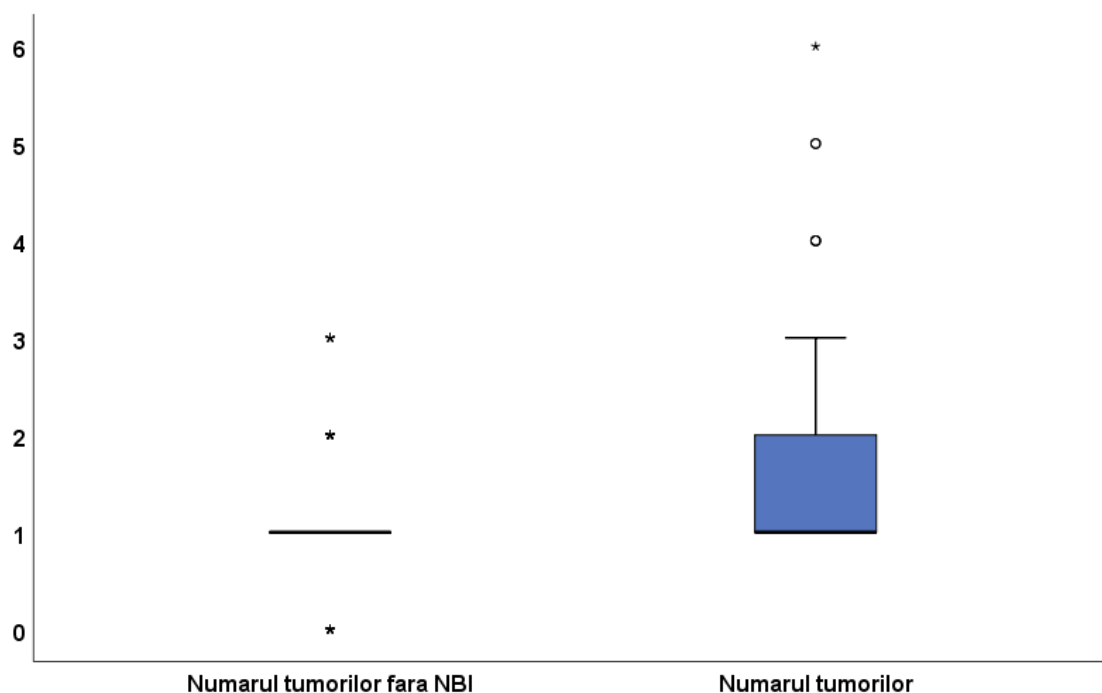
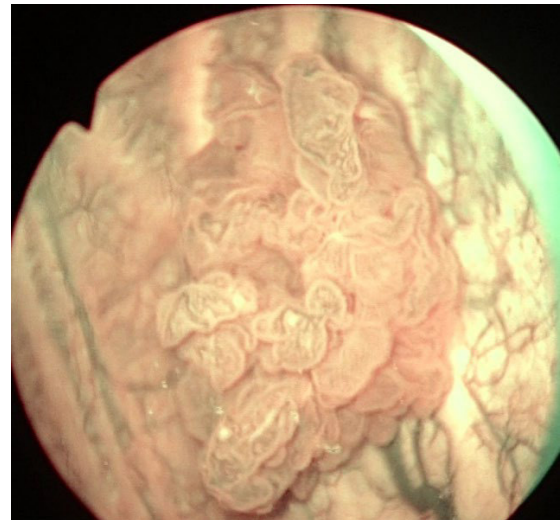


Figura 3.12. Tabelul încrucișat (crosstab) WL vs NBI



Cistoscopie cu lumina albă (WL)

Cistoscopie cu lumina în banda îngustă (NBI)

Figura 3.13. Cistoscopie cu lumina albă și cistoscopie cu lumina în banda îngustă

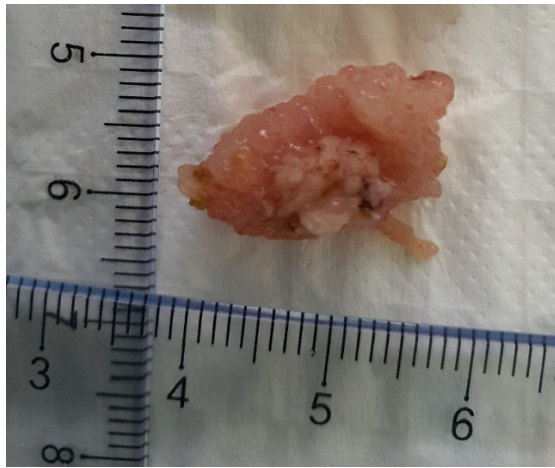
Pentru diagnosticul definitiv al unui cancer non-muscular invaziv a vezicii urinare examenul morfopatologic este unul obligatoriu. În dependență de stadiul patologiei, tipul tumoral și gradul de diferențiere se alege metoda corectă și pașii următori de tratament. Detectarea stratului muscular (detrusor) în piesa histopatologică este de semnificație esențial pentru aprecierea calității rezecției efectuate (Tabelul 3.8 și Figura 3.14). De calitatea rezecției efectuate depinde și precizia examenului histopatologic care, ulterior, devine de valoare pentru estimarea grupului de risc, relevarea recurenței și aprecierea rezultatelor de tratament pe termen lung. În cazurile în care la examenul histopatologic stratul muscular este absent există un risc crescut de recidivă, de afișare a unor tumori reziduale, precum și posibilitatea de subapreciere a stadiului maladii.

Tabelul 3.8. Depistarea stratului muscular (detrusor) în piesa pentru examen histopatologic

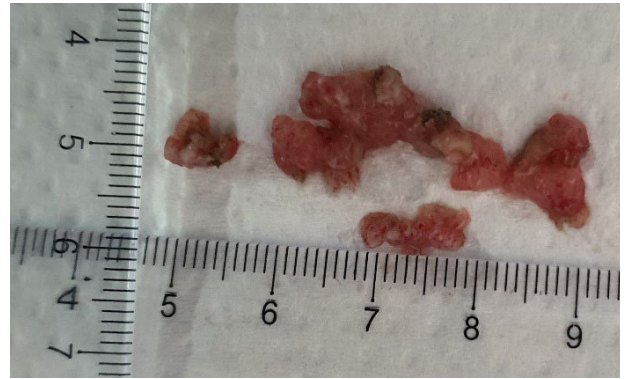
Prezența stratului muscular		Lotul I		Lotul II		În total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Detrusor	Prezent	38	95%	29	73%	67	84%	7,440 (1)	0,006
	Absent	2	5%	11	27%	13	16%		
Total:		40	100 %	40	100 %	80	100 %		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

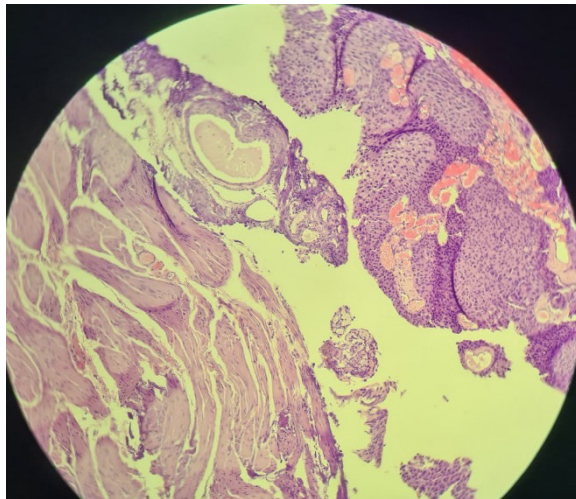
Detrusorul s-a evidențiat la 38 (95%) dintre pacienți din grupul supus En bloc rezecției - lotul de studiu și la 29 (73%) de pacienți din lotul de control - cu intervenție TUR-V, diferența de 22% este și un indicator de semnificație statistică, $\chi^2 = 7,440$, $P = 0,006$. Per total, la 67 (84%) dintre pacienții incluși în studiu în timpul examenului histopatologic s-au relevat fragmente de detrusor.



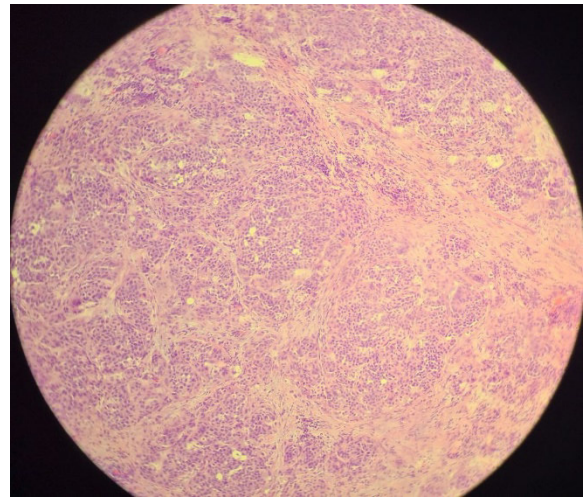
A. Macroscopic En-blov



B. Macroscopic TUR-V



C. Prezența stratului muscular microscopic



D. Absența stratului muscular microscopic

Figura 3.14. Tabloul histopatologic macroscopic si microscopic a stratului muscular (detrusor)

Din totalul celor 80 de pacienți incluși în cercetare la 13 s-a constatat absența stratului muscular (detrusor) în piesa de examinare morfopatologică. La toți 13 pacienți au fost efectuat rezecția transuretrală repetată (reTUR) cu scopul obținerii stratului muscular (prelevarea biopsiei din zona operatorie - biopsie din cicatrice) în termen de 4 - 6 săptămâni postoperatorii. Investigațiile morfologice asupra prelevatelor prin procedura de reTUR au confirmat rezultatele finale la acești pacienți. Conform clasificăției TNM, Ta aveau 8 pacienți, T1 - 5 pacienți; după gradul de diferențiere G2 prezentau 8 pacienți, G3 - 5 pacienți și prezența țesutului muscular detrusor fără invaziune tumorală.

Tabelul 3.9. **Stadializarea și diferențierea tumorală**

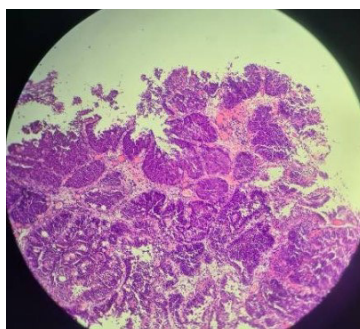
Parametrii		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Stadializarea tumorii	Ta	24	60%	22	55%	46	57%	0,205 (1)	0,651
	T1	16	40%	18	45%	34	43%		
Total:		40	100%	40	100%	80	100%		
Gradul de diferențiere (OMS, 1973)	G1	7	17%	5	13%	12	15%	0,395 (1)	0,821
	G2	20	50%	21	52%	41	51%		
	G3	13	33%	14	35%	27	34%		
Total:		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

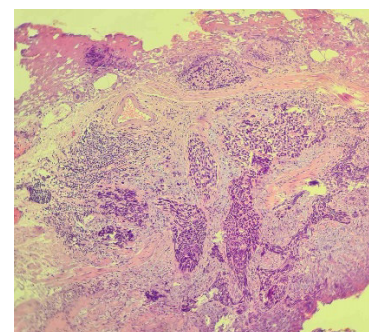
În urma analizei tabelului 3.9., putem evidenția, că la majoritatea pacienților au fost determinați: stadiul Ta în 46 de cazuri și T1 în 34 de cazuri; $\chi^2 = 0,205$, $P = 0,651$. Gradul de diferențiere după OMS a arătat următoarele rezultate: G1 - 12 cazuri, G2 - 41 și G3 – 27 de cazuri; $\chi^2 = 0,395$, $P = 0,821$. Pacienții cu gradul de diferențiere G3 au risc crescut de recidiv și progresie și necesită evaluarea oncologică activă (cistoscopii repetate, tratament intravezical: BCG, mitomycin, doxorubicin).



Ta



T1



T2

Figura 3.15. **Aspectul microscopic a invaziei tumorale (TNM)**

În figura 3.15., sunt prezentate exemple de investigații histopatologice în dependență de profunzimea invaziei tumorale. Cancerul vezicii urinare este divizat în două categorii mari, prima se referă la cancerul non-muscular invaziv – NMIBC, care include Tis, Ta și T1. În cazul Ta - carcinom papilar neinvaziv - aspectul microscopic al unei tumori ce nu penetrează lamina propria, dar în cazul T1 tumora infiltrază stratul subepitelial conjunctiv. A doua categorie se referă la cancerul muscular invaziv – MIBC, care include T2 – T4. T2 să caracterizează prin infiltrarea tumorală a stratului muscular, subcategorie divizată în T2a - când tumora infiltrază stratul superficial muscular (jumătatea internă) și T2b - tumora infiltrază stratul muscular profund (jumătatea externă).

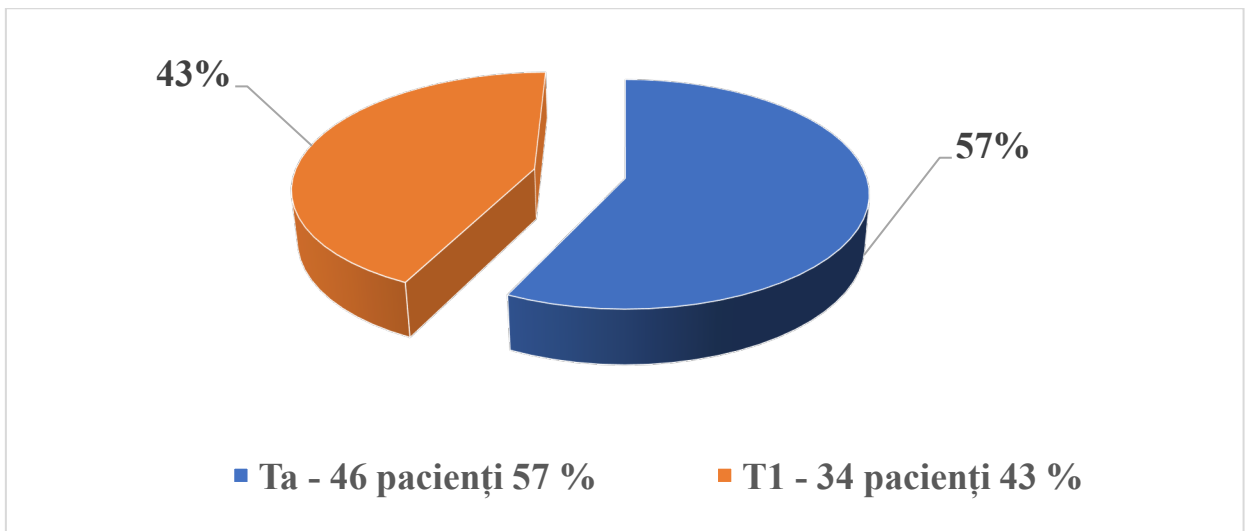


Figura 3.16. **Stadializarea TNM aplicată pacienților cu cancer al vezicii urinare non-muscular invazive** (80 pacienți).

Stadializarea conform clasificării TNM a dedus următoarele rezultate (Figura 3.16.): 46 pacienți (57%) suferă de carcinom papilar neinvaziv - Ta și 34 pacienți (43%) – T1 (tumora infiltrază stratul subepitelial conjunctiv). Tipul tumorii depistate în timpul examenului histologic este de valoare pentru prognoza de viitor.

Unul din cei mai importanți factori de evoluție și apariție a recidivelor în cancerul vezicii urinare non-muscular invazive, chiar și în urma unui tratament adecvat, este gradul de diferențiere histologică a tumorii (Figura 3.17.). La momentul actual se folosesc două clasificări pentru gradul histologic de diferențiere: gradarea OMS 1973 și gradarea OMS/ISUP 2004.

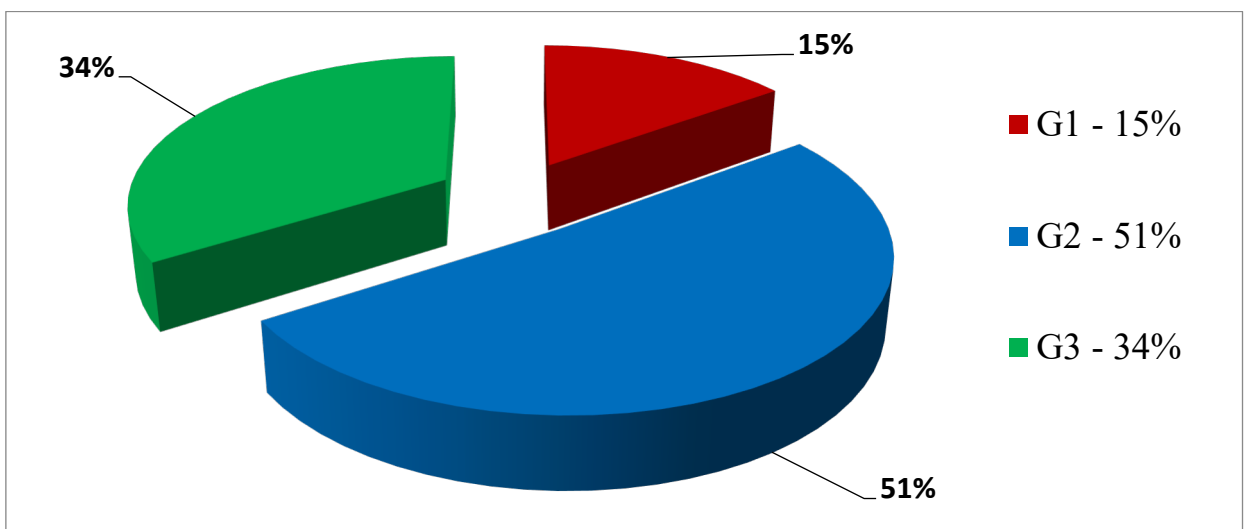


Figura 3.17. **Gradul de diferențiere histopatologică a tumorilor depistate** (Gradarea OMS 1973).

Reieșind din proporțiile redate grafic pe figura 3.17, gradul de diferențiere G1 s-a apreciat la 12 (15%) pacienți, cu grad de diferențiere G2 se prezintă 41 (51%) de pacienți, alți 27 (34%) au tumori cu grad de diferențiere G3, care înseamnă și cel mai înalt risc de progresiune și recidivare pe termen lung.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt cei ce urmează:

- carcinomul pavimentos;
- adenocarcinomul;
- carcinomul nediferențiat;
- gradul de diferențiere scăzut (G3 după OMS 1973) sau High-grade HG (după OMS/ISUP 2004);
- dimensiunea tumorii.

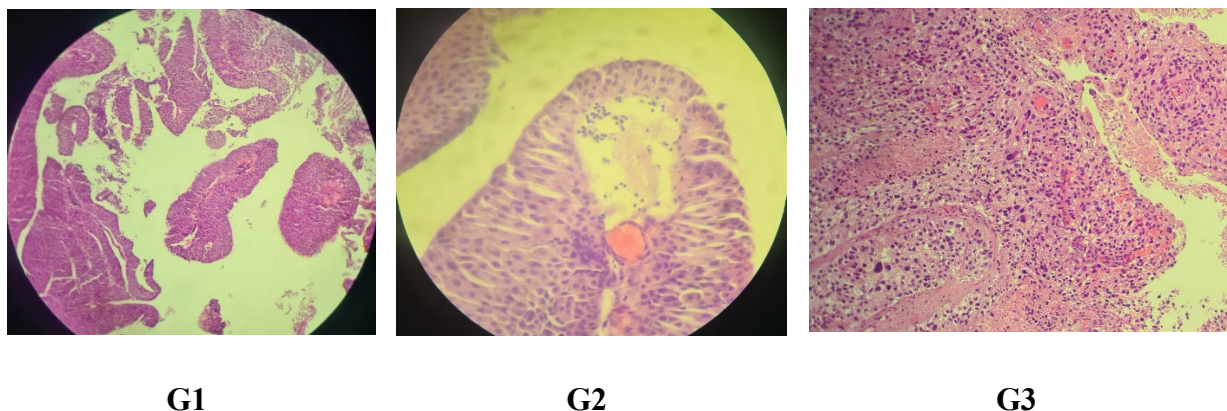


Figura 3.18. **Aspectul microscopic al gradului histopatologic de diferențiere**

În figura 3.18., sunt prezentate exemple de structurare morfopatologică în funcție de gradul de diferențiere histopatologică. Conform clasificării macroscopice, G1 este caracterizat de diferențierea clară a tumorii (tumoră papilară urotelială cu potențial scăzut de malignitate). G2 se specifică de o diferențiere medie (carcinom papilar urotelial cu malignitate joasă) - celulele prezintă atipie cito-nucleară moderată, cu pierderea polarității, pleomorfism nuclear și hiperchromazie preponderentă în straturile bazale și intermediare. În cazul cel mai nefavorabil - G3 - tumora se diferențiază slab, este dificilă distincția structurilor componente ale celulelor (carcinom papilar urotelial cu malignitate înaltă), se atestă și secțiuni histologice cu epiteliu urotelial format de celule atipice compacte, pleomorfism nuclear marcat, nucleoli proeminenți, pe alocuri aspect de creștere insulară.

În diagnosticul tumorilor vezicale prezența hematuriei este un semn extrem de important și informativ. În studiul prezent, hematuria a fost evidențiată la 59(74%) de pacienți, fiind

simptomul principal pentru care aceștia au solicitat asistență specializată. Deși s-au practicat multiple metode de diagnostic cum ar fi USG (89% din pacienți), TC și RMN (24%), metoda principală de diagnostic rămâne cea endoscopia – cistoscopia. Tuturor pacienților din studiu li s-a efectuat cistoscopia cu lumină albă, apoi s-a apelat la metoda de cistoscopie cu lumină în bandă îngustă (NBI), tehnică prin care s-au detectat suplimentar încă 33 de leziuni tumorale. Cistoscopia NBI crește semnificativ șansele diagnosticului precoce al tumorilor vezicale: testul Wilcoxon ($p < 0.001$). Stratul muscular detrusor a fost depistat mai frecvent (cu 22%) la pacienții din grupul supus En-bloc rezecției, decât la cei din lotul de control - TUR-V, o diferență de altfel statistic semnificativă ($\chi^2 = 7,440$, $P = 0,006$).

4. ANALIZA REZULTATELOR DE TRATAMENT ENDOUROLOGIC AL TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE APLICAT PACIENȚILOR DIN STUDIU

4.1 Evaluarea complexă a indicatorilor de tratament transuretral endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive

În acest capitol sunt analizate comparativ rezultatele de tratament endourologic aplicat tumorilor vezicale non-muscular invazive. Evaluarea include câteva aspecte legate de tratamentul chirurgical utilizat și procentul de recidive și complicații postoperatorii. Studiul sub acest aspect s-a fundamentat pe datele de cercetare a 40 de pacienți din lotul I - lotul de bază, diagnosticați cu cancer non-muscular invaziv al vezicii urinare, cărora li s-a efectuat tehnica chirurgicală de en-bloc rezecție, și a încă 40 de pacienți din lotul II – lotul de control, cărora li s-a efectuat procedura clasică de rezecție transuretrală a vezicii urinare.

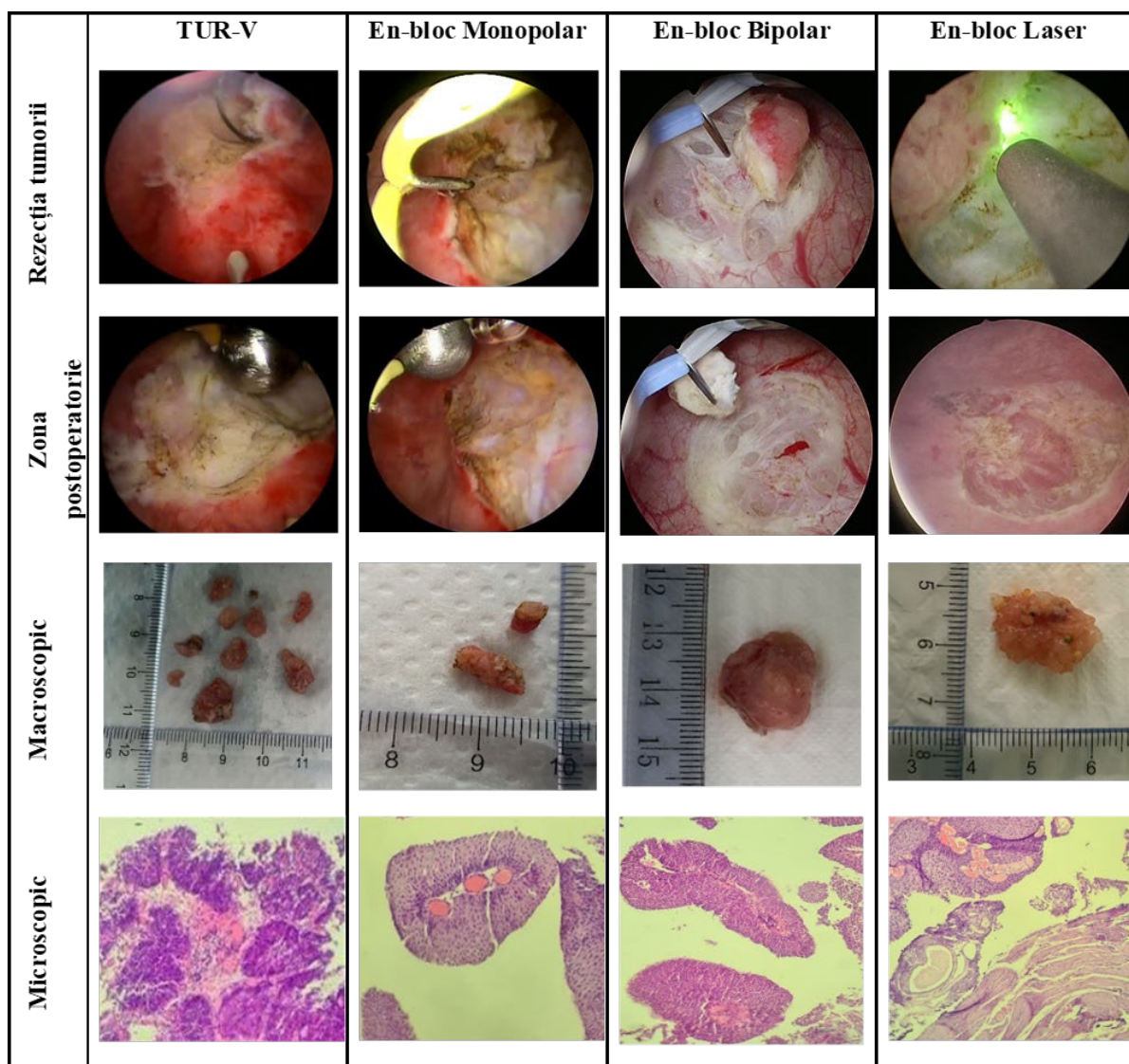


Figura 4.1. Imagini intraoperatorii cu diferite tehnici chirurgicale

S-a efectuat o analiză comparată a datelor obținute în urma intervențiilor chirurgicale. În lotul I la 20 de pacienți s-a efectuat En-bloc monopolar, la 16 - En-bloc bipolar și la 4 - En-bloc laser. În lotul II la 22 de pacienți s-a executat TUR-V monopolar și la 18 TUR-V bipolar. S-a determinat că durata intervenției chirurgicale depinde de localizarea, numărul și dimensiunile tumorale, dar și de metoda chirurgicală aplicată (figura 4.1). Examinarea datelor a demonstrat că în Lotul I de pacienți cu en-bloc rezecție intervenția chirurgicală a durat în medie 41 de minute (între 22 și 57 min). În Lotul II de pacienți cu rezecție transuretrală a vezicii urinare timpul mediu al intervenției a fost de 43 min (24-55 min). Compararea această arată că, timpul operator al En-bloc rezecției este ceva mai redus (cu 2 min) decât al intervenției TUR-V ($\chi^2 = 0,231$, $P = 0,891$).

Durata hematuriei depinde de metoda operațională, numărul, localizarea și mărimea tumorilor extrase, de starea sistemului de coagulare, prezența sau absența maladiilor concomitente. În Lotul I fenomenul hematurie a persistat în medie 1,2 zile (1-2 zile), în Lotul II - 1,5 zile (între 1 și 5 zile); $\chi^2 = 4,211$, $P = 0,240$. Prin urmare, durata hematuriei postoperatorii nu are valoare statistică semnificativă (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. **Analiza datelor operaționale**

Parametrii		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Durata intervenției	<30 min	1	3%	1	3%	2	3%	0,231 (2)	0,891
	30-45 min	27	67%	25	62%	52	65%		
	45-60 min	12	30%	14	35%	26	32%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Durata hematuriei	1 zi	31	78%	28	70%	59	73%	4,211 (3)	0,240
	2 zile	9	22%	8	20%	17	21%		
	3 zile	0	0%	2	5%	2	3%		
	>3 zile	0	0%	2	5%	2	3%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
Durata cateterizării	1 zi	16	40%	20	50%	36	45%	1,674 (3)	0,643
	2 zile	14	35%	9	23%	23	29%		
	3 zile	3	8%	4	10%	7	9%		
	>3 zile	7	17%	7	17%	14	17%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

Durata cateterizării vezicii urinare (Tabelul 4.1) cu sondă uretrală tip Foley constituie în medie 2,1 zile (între 1 și 5 zile) în lotul I și 2,1 zile (1 - 6 zile maximum) - în lotul II de pacienți cu rezecție transuretrală a vezicii urinare. Cateterul Foley este preferat în cazul pacienților cu maladii concomitente, considerând vârsta acestora, mărimea, localizarea și numărul de tumori extirpate, precum și complicațiile intra- și postoperatorii. Durata cateterizării vezicii nu indică

diferență statistică semnificativă; $\chi^2 = 1,674$, $P = 0,643$. Timpul irigației vezicii urinare este în corelație cu gradul de hematurie postoperatorie.

Indicele de zile/pat de spitalizare este influențat de mai mulți factori: starea generală a pacientului la internare, patologiiile asociate și pregătirea preoperatorie (investigații, tratament, redresarea patologiei de context). În grupul En-Bloc, timpul mediu de spitalizare a fost de 5 zile (variație între 2 și 10 zile). În lotul TUR-V, durata medie de spitalizare a fost tot de 5 zile (variație între 2 și 14 zile). Nu s-au observat diferențe statistice semnificative între cele două loturi în ceea ce privește acest indicator.

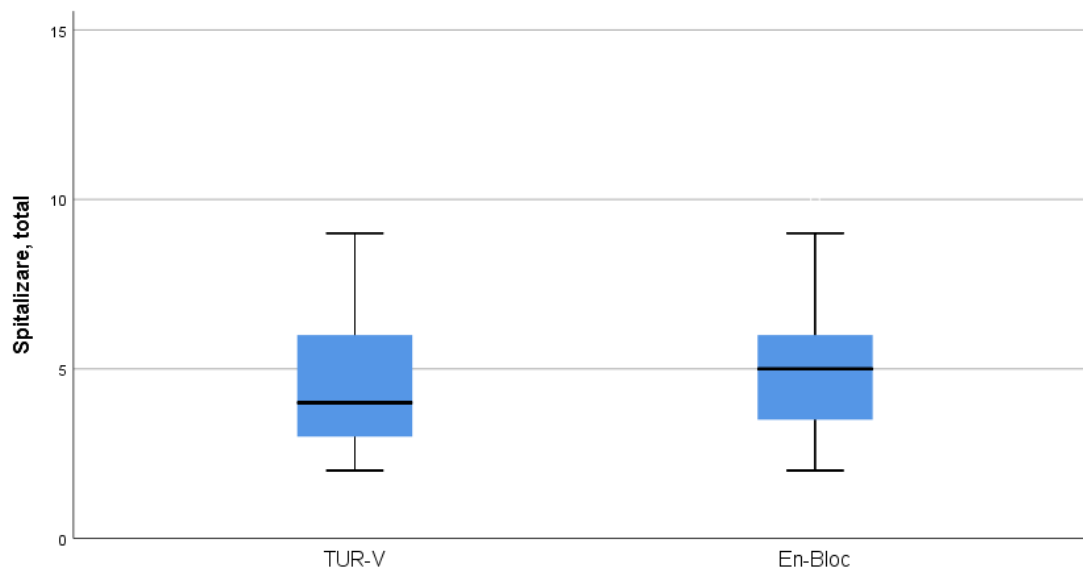


Figura 4.2. Indicatorii medii de spitalizare în loturile de studiu

Durata medie totală de spitalizare (figura 4.2) în lotul TUR-V a fost de 4 zile (mediana, $IQR = 3$), în timp ce în lotul En-Bloc a fost de 5 zile (mediana, $IQR = 2$). Diferența dintre aceste valori nu este statistic semnificativă (testul Mann-Whitney = 875,5, $p = 0,462$, test bilateral).

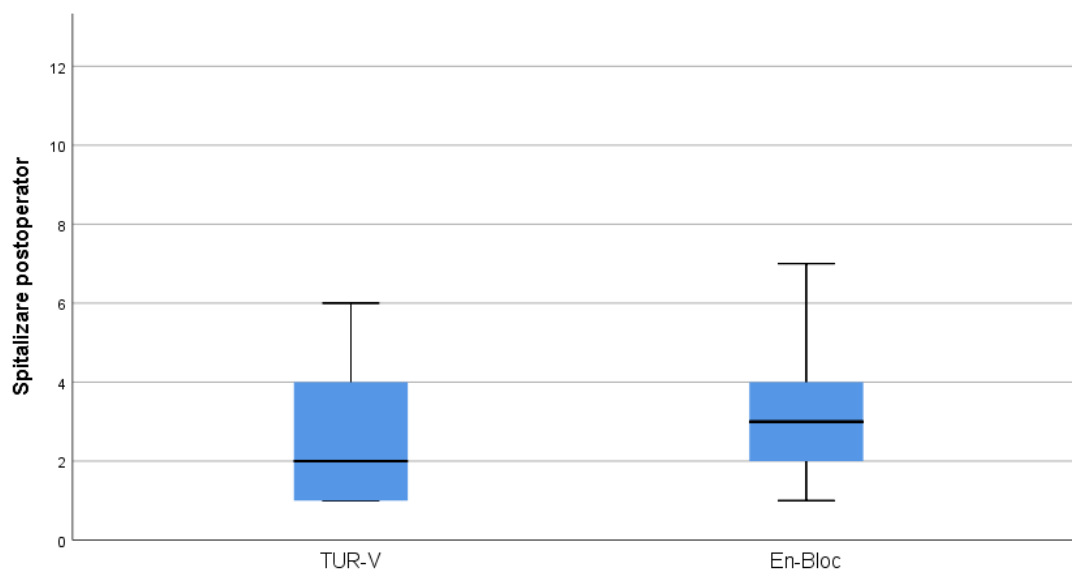


Figura 4.3. Indicatorii medii de spitalizare postoperatorie prezentați pe loturi de studiu

Durata medie de spitalizare postoperatorie (figura 4.3) în lotul TUR-V a fost de 2 zile (mediana, IQR = 3), comparativ cu 3 zile (mediana, IQR = 2) în lotul En-Bloc. Diferența dintre aceste valori nu este statistic semnificativă (testul Mann-Whitney = 904, p = 0,306, test bilateral).

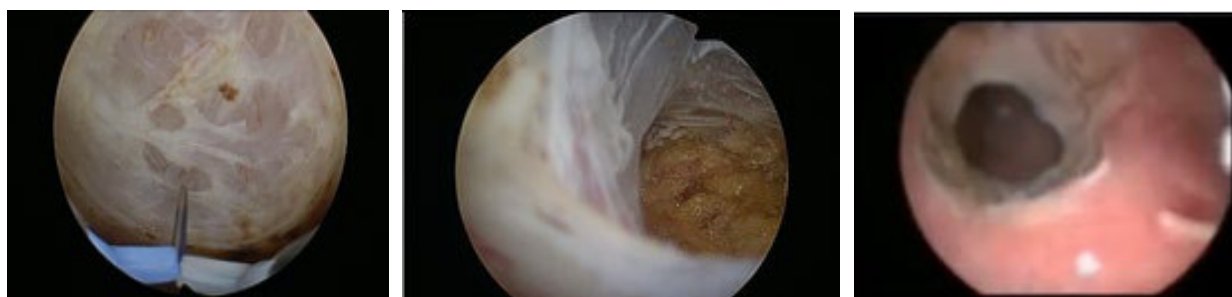
Pentru descrierea complicațiilor postoperatorii, încă din anii 1990, este folosită clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale. Clasificarea prevede 5 grade, dintre care, gradul 1 și 2 sunt considerate complicații minore, iar gradul 3 și peste semnifică complicații severe. În total la cei 80 de pacienți incluși în cercetare au fost determinate 15 genuri de complicații (Tabelul 4.2). Incidența complicațiilor postoperatorii constituie 19%. Majoritatea complicațiilor înregistrate au fost de gradul I (9) și de gradul II (4 evenimente). Complicații de grad înalt - Clavien-Dindo, gradul III, au fost înregistrate în 2 cazuri. În perioada de desfășurare a studiului nu au fost înregistrate cazuri de deces, legate de rezecția transuretrală a vezicii urinare.

Tabelul 4.2. **Complicațiile rezecției transuretrale, clasificate după sistemul Clavien-Dindo**

Parametrii evaluați		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Complicații conform clasificării CD Clavien-Dindo	Absente	33	83%	32	80%	65	81%	0,126 (3)	0,988
	Gradul I	4	10%	5	13%	9	12%		
	Gradul II	2	5%	2	5%	4	5%		
	Gradul III	1	2%	1	2%	2	2%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

Printre complicațiile de gradul I Clavien-Dindo, constatate în cele 2 loturi de pacienți, se pot cita: hematuria tranzitorie, retenția acută de urină după extragerea cateterului uretral postoperator, infecția tractului urinar. Hematuria persista cel mult 2 zile, după care se stingea spontan. Retenția acută de urină, după extragerea sondei uretrale Foley postoperator, de asemenea, se consideră o complicație de gradul I după Clavien-Dindo, deoarece poate fi gestionată prin tratament conservativ. Acest gen de complicație s-a înregistrat 3 pacienți din lotul I și la 3 din lotul II. Infecții necomplicate ale tractului urinar au fost depistate în 3 cazuri, din care: 1 caz în grupul cu en-bloc rezecție și 2 cazuri - în grupul cu rezecție transuretrală a vezicii urinare. Perforații (figura 4.4) intraperitoneale sau perforații mari extraperitoneale produse în timpul intervenției de rezecție a vezicii urinare nu au fost raportate. Perforații mici extraperitoneale ale vezicii urinare au fost raportate la mai mulți pacienți, nefiind înregistrate ca și complicații, deoarece pacienții au fost tratați fără cateterizarea îndelungată a vezicii urinare. Cateterele uretrale au fost extrase fără devieri majore de la practica standard.



Gradul I

”Fat between the tissue”

Grăsimea între țesuturi

Gradul II

”Only fat”

Doar grăsimea

Gradul III

”Black hole”

Gaura neagră

Figura 4.4. Clasificarea perforațiilor vezicii urinare propusă de A. Breda

Dintre complicațiile de gradul II Clavien-Dindo (Tabelul 4.2), înregistrate la pacienții incluși în studiu, de notat sunt: infecțiile urinare cu febră; necesitatea schimbării tratamentului antibacterian și hematuria, care a necesitat transfuzii de sânge. Infecții complicate ale tractului urinar cu febră și necesitatea modificării tratamentului antibacterian au fost atestate în 4 cazuri: 2 cazuri - în rezecția en-bloc a vezicii și 2 cazuri - în evoluția pacienților cu TUR-V. Drept complicație de gradul III Clavien-Dindo (Tabel 4.2) a fost prezentată o hematurie persistentă, care a necesitat reintervenție cu hemostaza endoscopică a sursei de hemoragie, cazul fiind din lotul II de cercetare, și în lotul I a fost 1 caz cu lezarea intraoperatorie a meatului ureteral, cu anurie postoperatorie, care a necesitat stentarea ureterului. Reflexul nervului obturator (tabelul 4.3) a fost depistat în 11 cazuri: 5 cazuri în lotul cu en-bloc rezecția vezicii urinare și 6 cazuri în timpul efectuării TUR-V. Cel mai des, perforațiile vezicii urinare au legătură directă cu reflexul nervului obturator, în special, perforațiile extraperitoneale mari și intraperitoneale. Perforații de gradul II au fost înregistrate în 7 cazuri: 4 cazuri în lotul I și 3 în lotul II de cercetare. Pentru prevenirea reflexului nervului obturator și evitarea perforațiilor se utilizează anestezia generală, blocada nervului obturator și energia laser pentru rezecțiile tumorilor vezicii urinare.

Tabelul 4.3. Reflexul nervului obturator și perforațiile vezicii urinare produse în timpul intervențiilor chirurgicale

Parametrii examinați		Lotul I		Lotul II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
RNO Reflexul nervului obturator	Absente	35	87%	34	85%	69	86%	0,105 (1)	0,745
	Prezent	5	13%	6	15%	11	14%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		
PVU Perforațiile vezicii urinare, gr. II	Absente	36	90%	37	92%	73	91%	0,157 (1)	0,692
	Prezente	4	10%	3	8%	7	9%		
Total		40	100%	40	100%	80	100%		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

4.2. Indicatorii de prognostic, recidivele și elaborarea modelului predictiv pilot

Printre cele mai importante criterii de apreciere a reușitei unei sau altei formule de tratament ales în cancerul vezicii urinare non-muscular invazive se disting: timpul apariției recidivei, determinarea corectă a stadiului maladiei și indicii de progresiune a bolii. Din panoramicul prezentat în tabelul 4.4 desprindem cum că recidive tumorale au fost confirmate la 6 (15%) pacienți după En-bloc rezecție și la 15(38%) - după intervenția de TUR-V, diferența de 23% este una de conotație statistică, $\chi^2 = 5,230$, $P = 0,022$. Important de menționat locul de apariție a recidivei (figura 4.5), care este de mare valoare pentru estimarea calității rezecției transuretrale efectuate. Am consemnat următoarele rezultate: în lotul I doar 1 din 6 recidive a fost detectată pe zona intervenției precedente, în comparație cu 6 din 15 recidive - în lotul II de studiu (diferența este de semnificație statistică - $\chi^2 = 6,087$, $P = 0,048$). În timpul cistoscopiei cu lumina albă s-au descoperit 18 tumori recidivante, suplimentar, cu ajutorul cistoscopiei cu lumină în bandă îngustă, au fost determinate încă 6 leziuni tumorale recidivante (+25%).

Tabelul 4.4. Parametrii recidivelor produse pe parcursul primului an post-intervenție la pacienții din studiu (80 pacienți).

Parametrii evaluați		Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs	%	abs	%	abs	%		
Recidivă	Prezentă	6	15%	15	38%	21	26%	5,230 (1)	0,022
	Absentă	34	85%	25	62%	59	74%		
Total		40	100 %	40	100 %	80	100 %		
Locul apariției recidivei	În afara zonei de intervenție	5	83%	9	60%	14	67%	6,087 (2)	0,048
	Zona intervenției	1	17%	6	40%	7	33%		
Total		6	100 %	15	100 %	21	100 %		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)



Figura 4.5. Imaginea endoscopică a tumorilor recidivante

Timpul apariției recidivelor este un moment foarte important pentru conduita pacienților cu tumori ale vezicii urinare. Dacă analizăm timpul de apariție a recidivelor (Tabelul 4.5 și Figura 4.5), atunci observăm, că la 8 dintre cei 21 pacienți recidivele au apărut în primele 3 luni, la 6 pacienți – după 6 luni, la 3 pacienți - după 9 luni, iar la 4 pacienți recidivele au fost evidențiate după 12 luni postoperatorii, $\chi^2 = 5,373$, $P = 0,251$. 67% din recidive au apărut în primele 6 luni postoperatorii, moment ce se va lua în considerare pe parcursul supravegherii în dinamică a pacienților. Agravare s-a produs în 4 cazuri: 2 pacienți primar cu Ta => T1 și 2 pacienți cu G1 => G2. Ameliorare s-a observat în 10 cazuri: la 5 pacienți cu T1 => Ta, 3 pacienți G3 => G2 și 2 pacienți G2 => G1.

Tabelul 4.5. Prezentarea cronologică a recidivelor survenite în primul an post-intervențional la cei 80 de pacienți din studiu

Recidivă	En bloc rezecție		TUR-V		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Absentă	34	85%	25	62%	59	74%
3 luni	2	5%	6	15%	8	10%
6 luni	2	5%	4	10%	6	7,5%
9 luni	1	2,5%	2	5%	3	3,5%
12 luni	1	2,5%	3	8%	4	5%
Total	40	100 %	40	68 %	80	100 %

Conform recomandărilor EAU (Societatea Europeană de Urologie), pacienții au fost divizați pe grupuri de risc care devin importante la alegerea tratamentului necesar și diferențierea lor (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Stratificarea pe grupuri de risc a lotului general de pacienți

Grupe de risc	Lotul I		Lotul II		În total		χ^2 (DF)	P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Risc scăzut	21	53%	23	58%	44	55%	2,405 (2)	0,300
Risc mediu	9	22%	4	10%	13	16%		
Risc înalt	10	25%	13	32%	23	29%		
Risc foarte înalt	0	0%	0	0%	0	0%		
Total	40	100 %	40	100 %	80	100 %		

Notă: DF – degree of freedom (gradul de libertate)

Conform informației prezentate în tabelul 4.6., în grupul de risc scăzut s-au clasat 21 de pacienți (53%) din lotul de studiu și 23 de pacienți (58%) din lotul de control; în grupul de risc mediu - 9 pacienți (22%) din lotul cu En-bloc rezecție și 4 pacienți (10%) din lotul TUR-V; cu risc înalt s-au apreciat 10 pacienți (25%) din lotul de studiu și, respectiv, 13 pacienți (32%) din lotul de control. Nu am apreciat date sugestive pentru clasarea în grupul cu risc foarte înalt. În total, grupul cu risc scăzut a inclus 44 de pacienți (55%), cu risc mediu – 13 pacienți (16%), cu risc înalt

– 23 de pacienți (29%) și 0% - cu risc foarte înalt; $\chi^2 = 2,405$, $P = 0,300$. Astfel, s-a constatat că prevalează pacienții cu risc redus. În dependență de grupul de risc, se alege metoda ulterioară de tratament și de supraveghere a pacienților (conform Protocolului Clinic Național și recomandărilor EAU). Pacienții cu risc scăzut - 17 (8 din lotul I și 9 din lotul II) au urmat instilații postoperatorii cu Doxorubicină, iar 13 pacienți (7 din lotul I și 6 din lotul II) cu risc mediu și înalt au administrat tratament cu BCG.

Conform scorurilor și tabelelor emise de Organizația Europeană pentru Studiul și Tratamentul Cancerului (EORTC) (vezi tabelele 1.5 și 1.6), a fost estimat prognostic riscul de apariție a recidivelor și de progresiune a cancerului vezicii urinare pe parcursul 1 an și, respectiv, 5 ani post-intervenționali (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Evaluarea parametrilor de recidivare și progresiune în primul an și în perioada de până la 5 ani

Date proprii			Conform datelor EORTC	
Punctajul pe recidive	Numărul pacienților		Probabilitatea recidivării curs de 1 an	Probabilitatea recidivării curs de 5 ani
	80	100%		
	abs.	%	%	%
0	8	10%	15	31
1 – 4	48	60%	24	46
5 – 9	24	30%	38	62
10 – 17	0	0	61	78
Punctajul pe progresare	Numărul pacienților		Probabilitatea progresării curs de 1 an	Probabilitatea progresării curs de 5 ani
	80	100%		
	abs.	%	%	%
0	26	33%	0,2	0,8
2 – 6	34	42%	1	6
7 – 13	20	25%	5	17
14 – 23	0	0	17	45

Conform rezultatelor prezentate în tabel (Tabelul 4.7), la majoritatea pacienților pentru recidive s-au emis scoruri între 1 și 9 puncte, iar pentru progresiune – scoruri de 0 – 6 puncte. S-a estimat astfel că la 48 dintre pacienții evaluați probabilitatea de recidivă în cursul primului an ar fi de 24%, la alți 24 ar fi de 38% și la 8 pacienți – de 15%. 34 pacienți au 1% probabilitate de progresiune în timpul primului an postoperator, la 26 pacienți șansa de recidivă este de numai 0,2% și la 20 pacienți – de 5%. Pe termen mai îndelungat (5 ani) probabilitatea recidivării și progresării crește considerabil (aproape dublu), ceea ce determină necesitatea evaluării în dinamic

Coeficientul de determinare, Nagelkerke R Square, a dedus valoarea 0,302 (30,2%), ceea ce înseamnă că, în comparație cu modelul, o treime din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către co-variabilele din modelul modificat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare nesemnificativă, $\chi^2 = 4,435$, $df = 6$, $p = 0,618$, rezultatele fiind fidele în sensul prezicerii rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor anticipate (tabelul 4.9.).

Tabelul 4.9. Testul Hosmer–Lemeshow al modelului predictiv

Testul Hosmer–Lemeshow

Step	Chi-pătrat	df	Sig.
1	3,619	6	,728
2	4,435	6	,618

Notă: df – degree of freedom (grad de libertate), Sig.- semnificație statistică

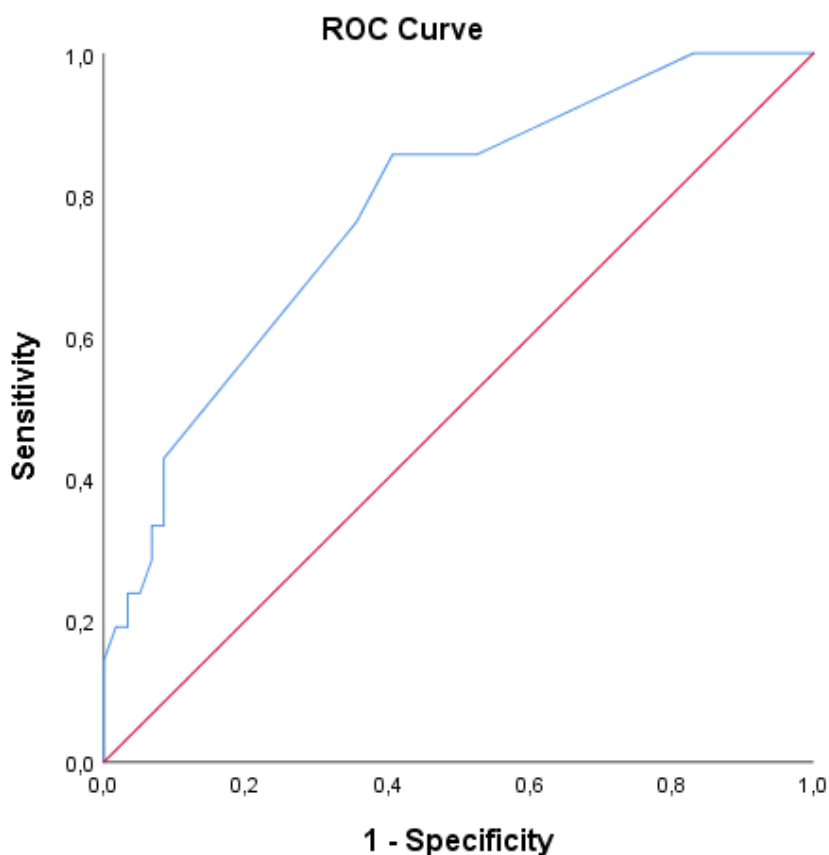


Figura 4.7. Curba ROC a modelului de predicție

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv a constituit 0,777, cu 95% interval de încredere (0,664 și 0,891) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p = 0,000$) (figura 4.7).

Tabelul 4.10. Variabilele din ecuația modelului predictiv pentru probabilitatea recidivei la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Pas 1 ^a	Procedura	-1,522	,668	5,195	1	,023	,218	,059	,808
	Peretele lateral	,892	,408	4,777	1	,029	2,440	1,096	5,431
	Peretele posterior	1,468	,767	3,666	1	,056	4,342	,966	19,518
	Peretele anterior	1,780	,945	3,548	1	,060	5,931	,930	37,804
	Trigonul/colul	-,335	,905	,137	1	,712	,716	,121	4,221
	Domul vezical	-3,755	2,310	2,641	1	,104	,023	,000	2,168
	Constanta	-1,601	,638	6,296	1	,012	,202		
Pas 2 ^a	Procedura	-1,548	,667	5,384	1	,020	,213	,058	,786
	Peretele lateral	,947	,383	6,105	1	,013	2,577	1,216	5,460
	Peretele posterior	1,558	,735	4,493	1	,034	4,748	1,124	20,047
	Peretele anterior	1,869	,923	4,101	1	,043	6,481	1,062	39,560
	Domul vezical	-3,931	2,274	2,989	1	,084	,020	,000	1,691
	Constanta	-1,722	,549	9,837	1	,002	,179		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – gradul de libertate, Sig.- semnificația statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95%C.I.for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor)

Modelul a inclus: constanta ($B = -1,601$), valoarea procedurii ($B = -1,522$), peretele lateral ($B = 0,892$), peretele posterior ($B = 1,468$), peretele anterior ($B = 1,780$), trigonul/colul vezical ($B = -0,335$) și domul vezical ($B = -3,755$), având semnele potrivite, logice în fața coeficienților (tabelul 4.10, pas 1^a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului alternativ elaborat pentru probabilitatea recidivelor, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a demonstrat, că coeficienții sunt stabili, argumentul de suport fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație (tabelul 4.10, pas 2^a).

Luând în considerare coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,722 + (-1,548) * \text{Procedura} + (0,947) * \text{Peretele lateral} + (1,558) * \text{Peretele posterior} + ((1,869) * \text{Peretele anterior} + (-3,931) * \text{Domul vezical})}} \quad (\text{Formula 4.1.}),$$

unde p – semnifică probabilitatea recidivei, e (exponenta) – constanta egală cu 2,71828

De exemplu, pacient cu o formațiune tumorală pe peretele lateral, care a fost operat prin metoda de En-bloc rezecție:

$$P = \frac{1}{1+2,71^{-(-1,722+(-1,548)*1+(0,947)*1+(1,558)*0+((1,869)*0+(-3,931)*0)}}$$

Riscul de recidivă la acest pacient este de 9% ($1/11,1 = 0,09$)

Componentele scorului Pas 2 modificat (tabelul 4.10) au indicat următoarele efecte: procedura relevă o asociere pozitivă cu probabilitatea de reducere de aproape 5 ori a riscului de recidivă (OR = 0,213 (95% IC 0,058, 0,786)) pentru fiecare tumoră din această regiune. În cazul peretelui lateral, riscul recidivei sporește de 2,5 ori - OR = 2,577 (95% IC 1,216, 5,460) pentru fiecare tumoră cu această locație. Poziționarea tumorii pe peretele posterior crește riscul de 4,7 ori - OR = 4,748 (95% IC 1,124, 20,047), iar pe cel anterior – de 6,5 ori: OR = 6,481 (95% IC 1,062, 39,560). Poziționarea procesului pe domul vezical (OR = 0,02 (95% IC 0,00, 1,691) este pentru fiecare tumoră a regiunii date. Luând în considerare că modelul predictiv pilot a fost elaborat operând pe o cohortă relativ restrânsă de respondenți, experiența noastră poate fi completată cu un lot mai mare de respondenți, ulterior aceasta fiind validată pentru uz intern și extern.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare - specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 64,4% și, respectiv, 76,2%, procentul sumar (global) fiind apreciat la nivelul de 67,5%. Rezultatele acestor caracteristici au fost raportate punctului critic de 0,5 (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Tabelul de clasificare a modelului de predicție

Tabelul de clasificare^a

	Observat:		Predicția:		
			Recidivă		Rata de precizie
			Nu	Da	
Pas 1	Recidivă	Nu	40	19	67,8
		Da	5	16	76,2
	Procentul total				70,0
Pas 2	Recidivă	Nu	38	21	64,4
		Da	5	16	76,2
	Procentul total				67,5

a. Valoarea indicelui (the cut value) este de 0,300

Analiza comparată a metodelor de tratament chirurgical prin rezeecție transuretrală (TUR-V) și prin En-bloc rezeecția tumorilor vezicii urinare a demonstrat, că, din punct de vedere al complicațiilor intra- și postoperatorii, aceste două tehnici sunt practic egale și fără diferențe de sugestivitate statistică. De menționat, totuși, că En-bloc rezeecția permite efectuarea examenului morfopatologic mai calitativ, ceea ce reduce din rata recidivelor postoperatorii ($\chi^2 = 5,230$, $P = 0,022$), în special pe zona rezeecției inițiale ($\chi^2 = 6,087$, $P = 0,048$). Modelul predictiv pilot elaborat în temeiul constatărilor noastre permite estimarea probabilității de recidivă la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive, estimare care ia în calcul localizarea procesului tumoral și metoda chirurgicală de tratament. Calculul se face după formula 4.1.

5. SINTEZA COMPARATĂ A METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ENDOUROLOGIC AL TUMORILOR VEZICALE NON-MUSCULAR INVAZIVE

Diagnosticul și tratamentul cancerului vezicii urinare rămâne tema actuală a urologiei contemporane. Medicina se confruntă cu îmbătrânirea populației, cu ofensiva factorilor de risc, cu impactul tot mai multor agenți nocivi, dar profită tot mai mult de fascinantele progrese tehnice și științifice care au contribuit esențial la depistarea tumorilor incipiente ale vezicii urinare. Cancerul de vezică urinară are tendințe semnificative spre recidivare și progresie, din această cauză este nevoie de un diagnostic precipitat și un tratament radical. În prezent există diferite metode de diagnostic al cancerului vezicii urinare, dar rămâne mereu actuală problema depistării acestuia în stadiile sale incipiente, ca de altfel și cea a evaluării tratamentului radical ce urmează să se decidă în consecință. Cancerul vezicii urinare este o problemă medicală cu importante implicații sociale și economice pentru toate statele, atât în cele dezvoltate, cât și în cele cu economii modeste sau subdezvoltate. În majoritatea cazurilor pacienții se adresează cu tumori non-muscular invazive, în care tumora infiltrează mucoasa (stadiul TNM - Ta, carcinom in situ) sau submucoasa (T1), ceea ce definește o rată a mortalității mult mai joasă în comparație cu cancerul vezicii urinare care s-a infiltrat în musculara vezicală.

Cancerul de vezică urinară este al șaptelea cel mai frecvent diagnosticat cancer la populația masculină din întreaga lume, și al zecelea dacă sunt luate în considerare ambele sexe. Rata mondială de incidență în funcție de vârstă (la 100.000 de persoane/ani) este de 9,5 la bărbați și 2,4 la femei. În Uniunea Europeană rata de incidență în funcție de vârstă este de 20 pentru bărbați și de 4,6 pentru femei. La nivel mondial, rata de mortalitate în funcție de sex a fost de 3,3 (la 100.000 de persoane în an pentru bărbați și de 0,86 pentru femei [117].

Aproape 75-85% din pacienți dezvoltă cancer non-muscular invaziv al vezicii urinare, adică tumora este prezentă la nivelul mucoasei sau submucoasei, iar restul de 15-25% pacienți au cancer muscular invaziv, când tumora s-a infiltrat în stratul muscular. Rezecția transuretrală a formațiunilor tumorale este procedura primară și pasul esențial în diagnosticarea și tratamentul cancerului vezicii urinare. Extirparea tuturor tumorilor vizibile în limitele țesuturilor sănătoase este scopul principal al intervenției, urmată invariabil de examinarea histopatologică a piesei extrase. Pe parcursul a cinci ani de la stabilirea diagnosticului de cancer în vezica urinară, fiecare al cincilea pacient decedează din cauza maladiei date. Supraviețuirea la 5 ani poate ajunge de peste 90% în cazul unui diagnostic precoce, urmat de un tratament adecvat. Indiferent de progresele solide ale medicinei contemporane și de posibilitățile reale de recunoaștere precoce a maladiei, se observă creșterea incidenței cancerului vezical și a numărului de pacienți care se adresează cu procese în stadii foarte avansate [3, 4].

În anul 2016, la nivel global incidența standardizată a cazurilor de cancer al vezicii urinare a fost de 6,69 la 100.000 de persoane [118].

Datele statistice din SUA anunță despre malignitatea înaltă a cancerului de vezică urinară. Numai în 2019 în SUA au fost diagnosticate aproximativ 80470 de cazuri noi, dar au fost fixate și 17 670 de decese. Important de menționat, că din totalul acestor pacienți aproximativ 75% au avut cancer de vezică urinară non-muscular invazivă [119, 120].

În Republica Moldova morbiditatea prin cancer de vezică urinară a crescut din anul 2000 până în prezent mai mult de 2 ori (Figura 5.1.1). În 2022 în țară au fost depistate primar 250 (11,1 la 100.000) cazuri de asemenea cancere, ceea ce înseamnă o dublă creștere comparativ cu anul 2000 când s-au atestat 192 de asemenea cazuri (4,5 la 100.000). De fapt patologia oncurologică, la scară de ansamblu, este în creștere constantă în Republica Moldova în ultimii 20 de ani. Pe de altă parte, managementul judicios, cu implementarea metodelor noi de diagnostic, a sporit semnificativ rata pacienților cu tumori ale pasajului urinar depistate în stadii precoce, ceea ce a rezultat cu ameliorarea rezultatelor de tratament și îmbunătățirea calității vieții pacienților [2, 121].

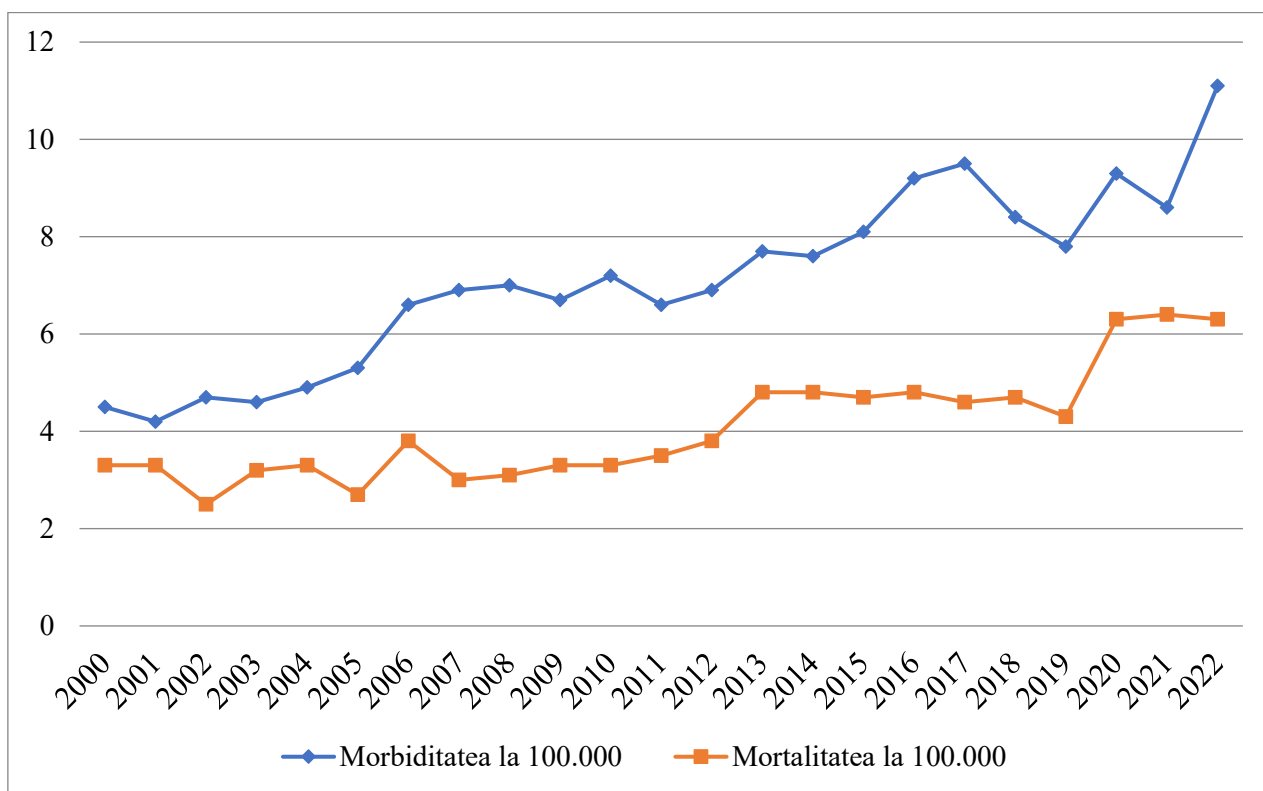


Figura 5.1. **Morbidity și mortalitatea prin cancer de vezică urinară în Republica Moldova în intervalul 2000 – 2022: Cancer Registrul Republicii Moldova [121].**

Managementul modern al cancerului vezical a crescut rata de diagnosticare a acestuia în stadiul I - 48,9% în anul 2019, comparativ cu 19,8% în anul 2000. În aceeași ordine de progrese

ce s-au fixat, ar fi de menționat implementarea metodei de tratament al cancerului invaziv de vezică urinară - cistectomia radicală cu derivația urinară incontinentă și continentă (metoda Briker, Studer), care s-a introdus pentru numărul semnificativ de pacienți cu maladii în stadii avansate [2, 121].

Legătura dintre numărul cazurilor de CVU și contactul uroteliului vezicii urinare cu substanțele cancerigene eliminate cu urina este un fapt demonstrat. Factorii de risc care au o importanță deosebită în dezvoltarea și progresia patologiei tumorale, sunt: fumatul, infecția, inflamația, factorii ocupaționali, radiația ș.a. [23, 24]. Principalul factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de vezică urinară rămâne, totuși, fumatul, incriminat ca factor cauzator în circa 50% de cazuri la bărbați și în 30% de cazuri la femei. Riscul de a dezvolta un cancer de vezică urinară este de 2–6 ori mai mare la fumători, în comparație cu nefumătorii [24, 25, 26, 28]. Factorul ocupațional poate fi distins în până la 10% din cazuri, în special, la bărbați. De exemplu profesiuni legate de industria metalurgică, cea a coloranților, a cauciucurilor, industria textilă ș.a. [29, 32, 33].

Incidența cancerului de vezică urinară la femei este de aproape patru ori mai joasă decât la bărbați. În majoritatea cazurilor, însă, femeile sunt diagnosticate în stadii mai avansate la adresarea primară și tot la acestea rezultatele tratamentului sunt mai puțin favorabile decât la bărbați. Incidența mai scăzută la femei poate fi explicată prin prevalența mai joasă a fumatului și expunerea limitată la agenții cancerigeni (factorii ocupaționali) în comparație cu bărbații, precum și prin faptul că femeile dețin mai multe enzime angajate în neutralizarea agenților cancerigeni. Diferența de mortalitate (30%) prin cancer al vezicii urinare - între bărbați și femei, se explică prin diferențele dintre factorii de prognostic, rămâne, totuși, tenebru motivul ratei mai elevate de mortalitate a femeilor. Unul din motivele pentru care femeile au tumori mai avansate în timpul diagnosticului ar putea fi din cauza frecvenței mai mari de infecții ale tractului urinar. Acest fenomen scade mult probabilitatea unei examinări complete și a timpului util în hematurie [22, 23]. Reieșind din aceasta, abordarea pacienților cu hematurie trebuie să fie urmată indiferent de sex.

Pentru diagnosticul tumorilor vezicii urinare sunt utilizate metodele de examinare citologică și markerii tumorali, dar la momentul actual metodele de suport pentru diagnosticarea primară și diferențiată a cancerului vezicii urinare rămân USG, TC, RMN și metodele endoscopice – cistoscopia cu diferitele sale variații. Metodele de laborator care sunt pe rol la momentul actual nu sunt suficient de informative. Fiecare dintre markerii utilizați are restricții majore, dar este foarte probabil că prin utilizarea lor complexă și combinată va crește și valoarea diagnostică [78]. Ultrasonografia este o metodă foarte utilă pentru evaluarea pacienților care se adresează cu suspiciune de tumoră a vezicii urinare, tehnica fiind non-invazivă, nu iradiază, este total accesibilă, nu necesită administrarea de substanțe speciale și permite o bună distincție a straturilor anatomice ale tractului urinar [55].

În prezent, cistoscopia cu lumina albă (WL) se consideră tehnica standard pentru detectarea cancerului situat în vezica urinară, cu toate că are o precizie insuficientă pentru un diagnostic exact. Posibilitatea de a identifica tumorile vezicii urinare mai mici și carcinomul in situ (CSI) este una mai modestă, ceea ce se soldează cu cifre ridicate de recidive. De exemplu rata de detectare a recidivei malade în timpul cistoscopiei de control la 3 luni postrezeție constituie cca 30%, însă poate ajunge la 50% în intervalul de 12 luni postoperatorii. Procedura în sine poate fi efectuată cu cistoscopul rigid sau flexibil. Examenul cistoscopic permite vizualizarea suprafeței mucoasei vezicii urinare cu determinarea formațiunilor tumorale: dimensiunea, localizarea, aspectul morfologic ș.a. [5, 6, 7]. Începând cu anii 80, pentru depistarea precoce a leziunilor tumorale sunt sugerate diferite metode de identificare mai sigură a tumorilor din vezica urinară. Astfel se practică mai multe tipuri de cistoscopie: cistoscopia cu lumină albă, imagistica în banda îngustă, cistoscopia prin fluorescență.

Ca procedură standard este acceptată cistoscopia cu lumina albă. Dezavantajul cistoscopiei cu lumină albă constă în faptul că circa 10-20% din tumorile vezicale nu sunt vizualizate, în special leziunile tumorale de tip Cis. Tehnicile noi de vizualizare pot efectiv ameliora rata de recunoaștere a cancerului, în comparație cu WL. De menționat, că o serie de studii au demonstrat că noile tehnologii pot genera și o rată mai mare de rezultate fals-pozitive decât cistoscopia cu lumina albă. În plus, utilizarea tehnologiilor noi la scară largă este limitată de costurile procedurii. Prin urmare, nu se poate afirma cu certitudine care dintre tehnologii poate îmbunătăți mai mult precizia diagnosticului precoce al cancerului de vezică urinară [8, 9].

Diferite tehnici de imagistică optică au fost concepute ca și adjuvant la WL pentru a crește vizibilitatea tumorilor prin îmbunătățirea contrastului. Cistoscopia cu lumină în bandă îngustă (NBI) a fost introdusă în uzul practic pentru a perfecționa abordarea terapeutică și diagnostică a tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. NBI este o tehnică de îmbunătățire a imaginii optice, care utilizează lungimi de undă din zona albastră - 415 nm și cea verde - 540 nm a spectrului electromagnetic. Aceste lungimi de undă specifice sunt puternic absorbite de hemoglobină și de structurile vasculare, cum ar fi: tumorile și zonele de carcinom in situ, care astfel apar de nuanță maro închis sau verde pe fondul mucoasei normale roz sau alb, fără utilizarea niciunui colorant (122). NBI este utilă în detectarea endoscopică a stadiilor incipiente de cancer gastro-intestinal și, prin urmare, este de așteptat să fie utile semnificativ și în diagnosticul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive [123].

Deși NBI a fost implementată în cadrul serviciilor urologice cu circa 10 ani în urmă, aceasta nu este utilizată în regim de rutină pentru detectarea TVU non-muscular invazive. Unele cercetări au dovedit, însă, că NBI este mai eficientă în detectarea TVU non-muscular invazive decât cistoscopia cu lumina albă (WL). Bryan și colab. (2007) au constituit acea echipă de savanți care

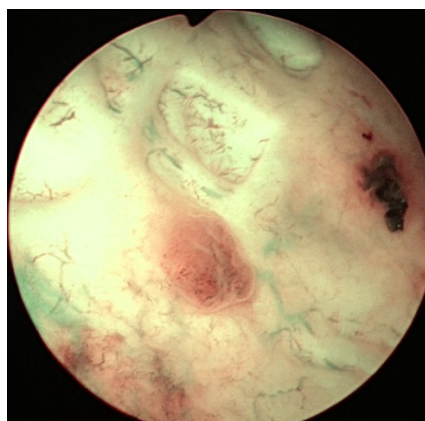
au introdus pentru prima dată NBI în mediul urologic. La 12 din 29 de pacienți (41%) ei au descoperit prin această metodă 15 carcinoame uroteliale suplimentare [124].

Pentru a fi validată o nouă tehnică de vizualizare în timpul cistoscopiei, este necesar ca aceasta să se conformeze la cel puțin două deziderate: 1 - să crească precizia diagnosticului în detectarea cancerului vezicii urinare și 2 - ca tehnica de tratament transuretral să diminueze riscul de progresie și/sau recurență. O serie de studii au demonstrat creșterea ratei de detectare a tumorilor vezicii prin cistoscopia NBI, rămâne însă neclar dacă aceste rezultate se datorează doar examinării repetate mai riguroase a vezicii urinare [125]. Conform datelor din literatura de specialitate, comparativ cu cistoscopia cu lumina albă, NBI poate detecta suplimentar mai multe tumori - la 9 până la 56% din pacienți [11, 124, 126].

În studiul nostru, NBI (Figura 5.2) a identificat la 9 pacienți tumori în plus - în total NBI a relevat 33 de leziuni tumorale suplimentare, diferențele apreciate sunt și statistic semnificative: testul Wilcoxon ($p < 0.001$, two-sided test).



Cistoscopie cu lumină albă (WL)



Cistoscopie cu lumină în bandă îngustă (NBI)

Figura 5.2. **Tumora vezicală WI și NBI** (exemplu)

Din literatura de specialitate sa aflat și faptul că NBI poate reduce rata de recurență prin creșterea ratei de detectare la pacienții cu risc scăzut. Cu toate acestea, creșterea ratei de detectare la pacienții cu risc mediu sau ridicat nu scade semnificativ și rata de recurență. Alte câteva studii au dedus că ratele de recurență pot fi reduse cu NBI. Un studiu randomizat, prospectiv, realizat de Naselli și colab. [127] a concluzionat, că operația TUR suplimentată cu NBI reduce riscul de recurență a TVU non-muscular invazive. În acest studiu, ratele de recurență la 1 an au fost comparate în grupurile cu NBI și WL. Recurențe la un an au fost apreciate la 25 din 76 de pacienți (32,9%) din grupul NBI și la 37 din 72 de pacienți din grupul WL (51,4%) (cota de raport, 0,62; $p = 0,0141$). Astfel, rata de recurență a fost cu aproximativ 10% mai mică în grupul NBI [127].

Kobatake și colab. [128] au raportat rezultate similare. Rata de recurență la un an a fost de 21,1% (12/57) în grupul NBI și de 39,7% (31/78) în grupul cu cistoscopie în lumină albă (WL). Statistic s-a dedus o diferență semnificativă ($p = 0,028$) [128].

Recent, Naito și colab. [129] au făcut publice rezultatele unui studiu amplu multicentric randomizat. În acest studiu, aproape 1000 de pacienți cu TVU non-muscular invazive primare au fost repartizați aleatoriu după rezecția cu lumină albă (481) sau rezecția asistată de NBI (484). Vizualizarea tumorilor a fost mai bună la NBI decât în cele cu lumină albă ($P < 0,033$), dar ratele generale de recurență la 12 luni după TUR au fost similare (27,1 vs. 25,4%, $P = 0,585$). La pacienții cu risc scăzut, grupul NBI a prezentat o rată de recurență mai mică, atât la 3 luni, cât și la 12 luni (0 vs. 15,1%, $P < 0,006$ și 5,6 vs. 27,3%, $P < 0,002$) [129].

Locul rezecției de control NBI în algoritmul de rezecție transuretrală este clar determinat, cu toate că vizibilitatea în timpul NBI este adesea restricționată din cauza inflamației și a sângerărilor, făcând dificilă descoperirea și rezecția leziunilor tumorale. Explicația ar fi că lungimile de undă emise la NBI sunt absorbite activ de hemoglobina liberă care apare în sângerare [130].

Cistoscopia NBI este o tehnică superioară cistoscopiei WL, dar aceasta nu este aplicată în cazul rezecției primare a tumorilor multiple și mari din cauza unei vizibilități reduse. În schimb NBI poate influența identificarea tumorilor reziduale sau a celor omise după rezecția inițială cu WL [131]. Cistoscopia cu lumină în bandă îngustă determină rezultate mai favorabile pentru diagnosticul precoce al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, comparativ cu cistoscopia cu lumina albă. Doar acest echipament este potrivit pentru efectuarea cistoscopiei NBI. Tehnica este ușor de aplicat - prin apăsarea unui singur buton, fără a utiliza substanțe medicale suplimentare. NBI a reușit să detecteze în total 27 (26,5%) de leziuni tumorale suplimentare, inclusiv tumori oculte, la 8 pacienți (14%) [132].

NBI este menționată în ambele ghiduri internaționale - europene și americane (EAU - Asociația Europeană de Urologie și AUA - Asociația Americană de Urologie) pentru a crește rata de detecție a tumorilor, cu un singur comentariu critic, precum că, reducerea ratei de recurență nu a fost încă confirmată pe deplin. NBI rămâne a fi cea mai promițătoare metodă de diagnostic pentru pacienții cu TVU non-muscular invazive, cu avantaje în ceea ce privește simplitatea, costul și eficacitatea [133]. Noile tehnici imagistice pentru practica clinică trebuie să asigure eficacitatea diagnosticului și minuțiozitatea rezecției. Este important de menționat, că mai multe studii au făcut referință la performanța diagnostică mai evidentă a noilor tehnici imagistice, în comparație cu WL. În ceea ce privește unele limitări ale acestor tehnici ar trebui efectuată o meta analiză multicentrică suplimentară [134].

Cistoscopia NBI are, însă, și o serie de limitări. În primul rând, deoarece NBI nu are specificitate tumorală și poate oferi doar caracteristici morfologice ale leziunilor suspecte, această sensibilitate crescută și specificitate scăzută va duce în cele din urmă la o rată crescută de rezultate fals-pozitive. În al doilea rând, prin instilarea vezicii urinare pentru a detecta recidiva leziunii, în absența unor standarde de examinare, NBI poate duce la o biopsie inutilă. În al treilea rând, lumina emisă de leziunile anormale este puternic absorbită de hemoglobină și în condiții adverse, cum ar fi sângerarea vezicii urinare sau inflamația activă, diagnosticarea NBI devine dificilă [130, 135].

Rezeția transuretrală a tumorilor vezicale (TUR-V) a fost descrisă pentru prima dată de Stern și McCarthy în 1931 și, până în prezent, este considerată standardul de aur în diagnosticul și tratamentul cancerului non-muscular invaziv al vezicii urinare (NMIBC) [136]. Cu toate acestea, TUR-V convențional are ca rezultat inevitabil rezeția tumorală fragmentată, cu o orientare anatomică din cauza rezeției fragmentare. Acest lucru va cauza un risc substanțial de subestimare, în principal a pacienților ale căror probe postoperatorii nu conțin fibre musculare [137].

Calitatea TUR-V interferează cu acuratețea evaluării histopatologice și, ulterior, cu riscul de recidivă și cu rezultatul curativ. De aceea sunt întreprinse noi și noi tentative de a ameliora eficacitatea rezeției transuretrale, fiind propuse și tehnici mai performante de îmbunătățire a imaginii. Obiectivul rezeției transuretrale este obținerea unui specimen de țesut adecvat pentru determinarea stadiului și a gradului tumorii (diagnostic), apoi și rezeția tuturor leziunilor vizibile (terapeutice). Rezeția completă, inclusiv un eșantion de muscularis propria de bază este recomandată de ghidurile Asociației Europene de Urologie (EAU) și Asociației Americane de Urologie (AUA) [14, 15]. Stadializarea precisă este esențială pentru tratamentul eficient al cancerului vezical, deoarece atât cancerul muscular invaziv (MIBC), cât și cancerul non-muscular invaziv (NMIBC) au regimuri de tratament și rezultate semnificativ diferite. Rezeția transuretrală a tumorii din vezica urinară (TUR-V) rămâne a fi standardul de aur [16].

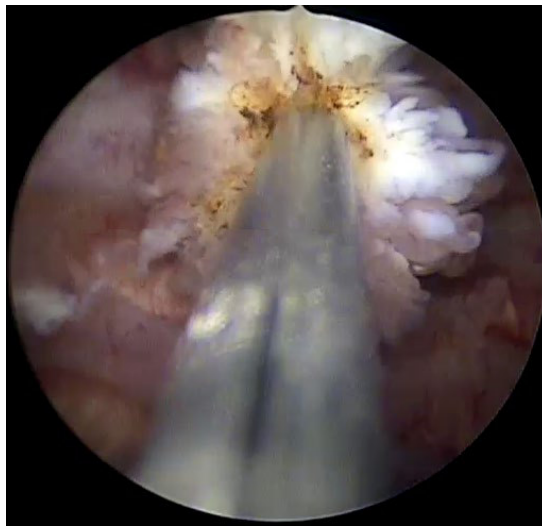
Este important să se țină cont și de faptul, că după rezeția transuretrală se dezvoltă recidive, inclusiv prin sub-stadializarea tumorii. Pentru a depăși aceste limite, s-a depus un mare efort de optimizare a strategiei chirurgicale și s-au introdus îmbunătățiri tehnologice, inclusiv noi surse de energie ș.a. [13]. Rezeția en-bloc este o nouă tehnică chirurgicală promițătoare (figura 5.3), care implică incizia circulară a mucoasei la o distanță sigură de leziune, urmată de pregătirea și îndepărtarea întregii tumori, inclusiv a mușchiului detrusor subiacent. Mulți autori sunt de părerea, că principiul „fără atingere” se traduce printr-o mai bună calitate a specimenului, o radicalitate chirurgicală îmbunătățită și o rată redusă de recurență [13].



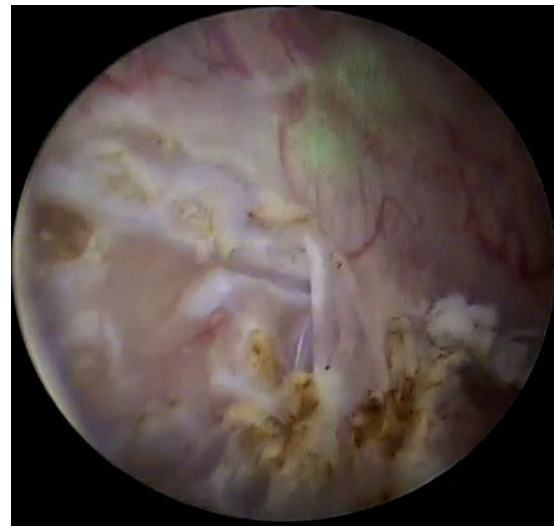
A. Aprecierea tumorii



B. Marcarea și rezecția



C. Tumora rezecată



D. Evaluarea zonei post-rezecție

Figura 5.3. Metoda de En-bloc rezecție a tumorii vezicii urinare cu utilizarea energiei laser (exemplu)

Până în prezent, abordările curative au adoptat metoda descrisă de Kawada et.al. [134], pe care au modificat-o, pentru utilizare, cu diferite surse de energie (curent electric monopolar sau bipolar, Hybrid-Knife, holmium: YAG, tulium: YAG și laser KTP), deși toate acestea au rezultate similare pentru parametrii evaluați [134]. Prezența mușchiului detrusor în interiorul probelor servește drept marker pentru calitatea rezecției [19, 138, 139, 140].

Tehnica de rezecție En-bloc a tumorii vezicale non-muscular invazive s-a dovedit a fi o metodă sigură și eficientă, în comparație cu tehnica convențională de rezecție transuretrală (TUR-V). Această metodă oferă rezultate mai favorabile prin prelevarea probelor tumorale de mai bună calitate (cu fragmente de mușchi detrusor), care permit stabilirea corectă a diagnosticului, stadializarea exactă a procesului și implică un număr redus de recidive [141, 142].

Tabelul 5.1. Demografia și rezultatele oncologice ale En-bloc rezecției tumorilor de vezică urinară practicate în lume în ultimii ani

En-Bloc rezecția tumorilor vezicii urinare practică în ultimii ani - demografie și rezultate oncologice							
Autorul	Anul, Regiunea	Numărul (B/F)	Metoda	Vârsta medie (En-bloc/TURV)	pT stage (En-bloc/TURV)	Recurența (En-bloc/TURV)	Detrusor (En-bloc/TURV)
Abotaleb	2017 Egipt	46 (36/10)	Bipolar plasma	62.7 ani (En-bloc)	Ta 30.4%, T1 54.3%, T2 15.2%	15.2% (12L)	NR
Balan	2018 România	90	Bipolar electrod	64.7 ani/66.1 ani	Ta 53.3%/51.1%, T1 46.7%/48.9%	17.1%/27.5% (12L)	NR
Cheng	2017 China	64 (55/9)	KTP laser	59.4 ani/63.1 ani	Ta 41.8%/43.33%, T1 47.06%/50.00%, T2 11.76%/6.67%	8.82%/33.33% (12L)	97%/80%
Cheng	2018 China	183 (95/98)	Hybridknife	62.4 ani/60.8 ani	Ta 54.7%/55.1%, T1 45.3%/44.9%	NR	NR
Hayashida	2019 Japonia	80 (55/25)	Combinat	69.7 ani/70.5 ani	Ta 48.7%/51.6%, T1 46.2%/45.2%, T2 5.1%/3.2%	15.4%/19.4% (12L)	100% En-bloc
Hurle	2019 Europa	78 (51/27)	Multe (Diferite)	68 ani (En-bloc)	Ta 21.79%, T1 73.08%, T2 5.13%	14.1% (per total)	100% En-bloc
Li	2018 China	256 (208/48)	Thulium laser	NR	NR	NR	95.6%/83.3%
Liang	2019 China	158 (129/29)	KTP laser	NR	Ta 33.0%/47.1%, T1 67.0%/52.9%	NR	NR
Vladanov	2022 Moldova	80 (62/18)	Combinat	59 ani/60 ani	Ta 60%/57%, T1 40%/43%	26% (per total)	95%/73%
Xu	2017 China	68 (59/9)	Thulium laser	55.9 ani/59.7 ani	Ta 38.5%/56.8%, T1 46.2%/36.4%	15.4%/27.3% (per total)	NR
Zhang	2017 China	90 (73/17)	Monopolar electrod	60.7 ani/60.8 ani	Ta 37.5%/54%, T1 62.5%/46%	20%/24% (per total)	100%/54%
Zhang	2018 China	82 (61/21)	Bipolar electrod	58.4 (En-bloc)	Ta 31.7%, T1 62.2%, T2 6.1%	20.8% (18L)	100% En-bloc

TURV – rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare, En-bloc – en-bloc rezecția tumorilor vezicii urinare, NR – nu au fost raportate,

Pentru evaluarea comparativă a datelor demografice și a rezultatelor oncologice ale tehnicii de En-bloc rezecție a tumorilor vezicii urinare cu cele ale rezecției transuretrale (TUR-V) au fost luate drept suport datele raportate de literatura de specialitate din ultimii ani (tabelele 5.1. și 5.2.). Sursă informațională au devenit 11 articole, care fac referință la datele de studiere a unui număr total de peste 1100 de pacienți. Aceste articole au fost publicate între anii 2017 – 2019. Vârsta medie a pacienților a variat între 55,9 și 69,7 ani, iar durata monitorizării - de la 16 până la 96 de luni. Studiile respective au fost realizate în mai multe țări de pe glob: Egipt, China, Japonia și o serie de state europene. Pentru efectuarea procedurii de rezecție a tumorilor în studiile citate s-au utilizat următoarele surse de energie: curentul electric monopolar și bipolar, cuțitul hibrid (Hybrid-Knife), Tuliumul laser (Thulium: YAG), KTP laser și, de asemenea, combinarea diferitor metode [101].

În studiul nostru, realizat în Republica Moldova, au fost folosite alternativ sau prin combinare: curentul electric monopolar și bipolar, Tuliumul laser (Thulium: YAG). În general, cercetarea a inclus 80 de pacienți (62 bărbați și 18 femei), care au fost divizați în 2 loturi: 40 de pacienți tratați prin metoda de En-bloc rezecție și 40 de pacienți supuși rezecției transuretrale a vezicii urinare (TUR-V). Vârsta medie a celor asistați a constituit 63 de ani, iar durata monitorizării - minimum 12 luni. Structurarea stadială a tumorilor se prezintă similară: în stadiul Ta sunt 57%

de cazuri, T1 sunt 43% de cazuri. Recurența maladiei s-a depistat la 15 % din cazurile asistate prin En-bloc rezecția tumorilor vezicii urinare și în 38% - după rezecția transuretrală a vezicii urinare (TUR-V), diferența este semnificativă statistic. Musculatura detrusorie era prezentă în 95% din probele post En-bloc rezecție și în 73% - din cele post rezecție transuretrală a vezicii urinare (TUR-V), detaliu ce indică superioritatea primei metode pentru aprecierea morfologică.

Majoritatea studiilor cu referire la En-bloc rezecții (tabelul 5.1.) au furnizat informații despre recidiva tumorii. Recurența generală a variat de la 8,8 la 33,3%, rata de urmărire fiind de cel puțin 12 luni. Un obiectiv major al En-bloc rezecției este îmbunătățirea calității rezecției endoscopice a cancerului de vezică urinară. Se presupune, că rezecțiile de înaltă calitate pot reduce necesitatea de a aplica o a doua rezecție și permit o mai bună stratificare a riscului. S-a demonstrat, cum că mușchiul detrusor este prezent la rata de 100% în patru studii pe En-bloc, și la 97,1% și, respectiv, 95,6% în alte două studii. Analiza stadializării după clasificarea TNM a relevat faptul că Ta au prezentat 22 – 57% de cazuri, iar T1 s-au atestat în 45 – 73% de cazuri. Prezența mușchiului detrusor în specimente servește drept indiciu pentru calitatea rezecției [19, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 146].

Tabelul 5.2. Analiza En-bloc rezecției tumorilor vezicii urinare din ultimii ani, date operatorii comparate

En-Bloc rezecțiile tumorilor vezicii urinare efectuate în ultimii ani - date operatorii							
Autorul	Metoda	Diametrul tumorii (En-bloc/TURV)	Timpul operator (En-bloc/TURV)	Zile de spitalizare (En-bloc/TURV)	Perioada cateterizării (En-bloc/TURV)	Timpul irigației (En-bloc/TURV)	Complicații (En-bloc/TURV)
Abotaleb	Bipolar plasma	17.8 mm	27.9m (En-bloc)	35.4 Ore (En-bloc)	NR	1.7 ore (En-bloc)	Hemoragie 6.5% (en-bloc)
Balan	Bipolar electrod	18.2mm/16.9 mm	13.4m/19.7m	2.3 zile/3.1 zile	1.9 zile/2.8 zile	NR	RNO (4.4%/11.1%)
Cheng	KTP laser	16.5mm/15mm	35m/30m	5 zile/5 zile	3 zile/3.5 zile	19 ore/21 ore	RNO (0%/10%)
Cheng	Hybridknife	25mm/28mm	40m/19.5m	3.5 zile/4.5 zile	2.5 zile/3.5 zile	9 ore/18 ore	RNO (2.1%/7.1%), PVU (9%/2%)
Hayashida	Combinat	29mm/26mm	18.3/17.3m	NR	4.2 zile/3.7 zile	NR	CD gradul 1 (17.9%/19.4%)
Hurle	Multe (Diferite)	19mm	NR	NR	NR	NR	CD gradul 1 5.1% (en-bloc)
Li	Thulium laser	23.9mm/21.5 mm	26m/37.2m	3.1 zile/5.2 zile	2.0 zile/4.3 zile	6.33 ore/14.76 ore	RNO (0%/3.3%), PVU (0%/0.83%), CD gradul 1 (1.5%/2.5%)
Vladanov	Multe (Diferite)	NR	41m/43m	5 zile/5 zile	2,1 zile/2,1 zile	NR	RNO (13%/15%), PVU (10%/8%), CD gradul 1 (10%/13%), CD gradul 2 (5%/5%), CD gradul 3 (2%/2%)
Xu	Thulium laser	23mm/22mm	58.9m/74m	5.8 zile/6.4 zile	5.2 zile/5.6 zile	29.1 ore/41.8 ore	RNO (0%/15.9%), PVU (0%/6.8%),
Zhang	Monopolar electrod	NR	36m/34m	4.1 zile/4.2 zile	4.3 zile/4.7 zile	1.16 ore/1.22 ore	RNO (22%/24%), PVU (5%/8%), CD gradul 1 (2.5%/4%), CD gradul 2 (15%/16%)
Zhang	Bipolar electrod	24.2mm	35m (En-bloc)	3 zile	2 zile (En-bloc)	NR	0%

TURV – rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare, En-bloc – en-bloc rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare, NR – nu au fost raportate, RNO – reflexul nervului obturator, PVU- perforația vezicii urinare, CD – Clavien-Dindo,

Analiza comparativă (tabelul 5.2.) a intervențiilor chirurgicale (En-bloc rezecție vs rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare) practicate din ultimii ani a evidențiat următoarele rezultate: dimensiunea medie a tumorilor este de 15 până la 29 mm, formațiunile sunt localizate în majoritatea cazurilor pe pereții laterali (56,6%) ai vezicii urinare. Durata spitalizării înregistrată în multe grupuri de studiu are valori cuprinse între 2,3 și 5,8 zile, între 3,1 și, respectiv, 6,4 zile se întrețin în staționar grupurile cu En-bloc rezecție și cele cu rezecție transuretrală a tumorilor vezicii urinare (TUR-V). Datele de ansamblu pentru acest indicator sunt destul de apropiate. La rândul său, și durata intervenției chirurgicale depinde de o serie de factori. Astfel durata raportată a operației a variat de la 13,4 la 58,9 min în grupurile En-bloc și de la 17,3 până la 74 min - în grupurile TUR-V, fără să se ateste vreo diferență semnificativă statistic între tehnicile respective. Perioada de cateterizare iarăși depinde de mai mulți factori: hemoragia postoperatorie, inflamația, infecția, retenția de urină (adenom de prostată, vezică urinară neurogenă), constituind de la 1,9 până la 5,2 zile în caz de En-bloc rezecție și de la 2,8 până la 5,6 zile în cazul TUR-V. Timpul irigației variază de la 1,16 ore până la 29,1 ore în En-bloc rezecție și de la 1,22 ore până la 41,8 ore în grupul cu rezecții transuretrale ale tumorilor vezicii urinare. [19, 138, 140, 143, 144, 145, 146, 147]

În cercetarea realizată de noi, localizarea preponderentă a tumorii a fost de asemenea pe pereții laterali, incidență după care a urmat trigonul și peretele posterior. Timpul operator, în mediu, a constituit 41 de minute în grupul cu En-bloc rezecție și 43 de minute în grupul cu rezecție transuretrală a vezicii urinare. Durata spitalizării în En-bloc rezecție constituie, în mediu, 5 zile, iar în TUR-V - 5 zile, perioada cateterizării prezintă termene similare - în mediu 2,1 și, respectiv, 2,1 zile.

En-bloc rezecția pare să nu aibă aceeași rată de complicații, dacă nu chiar mai redusă decât TUR-V. Majoritatea articolelor analizate se focusează pe astfel de complicații, precum: reflexul nervului obturator (RNO) și perforația vezicii urinare (PVU) asociate. Trei studii au constatat absența RNO la utilizarea energiei laser în rezecția tumorală. Incidența RNO variază între 0 și 24%, iar perforațiile vezicii urinare (PVU) se întâlnesc la 0-9% din cazuri. Complicații postoperatorii de gradul I, conform scorului Clavien-Dindo, au fost înregistrate de la 1,5 până la 19,4% din cazuri [19, 139, 143, 144, 145, 146].

În studiul realizat, complicații de gradul I conform scorului Clavien-Dindo au fost înregistrate în 12% de cazuri, de gradul II – la 5% și de gradul III Clavien-Dindo - în alte 2%. Reflexul nervului obturator a fost înregistrat în 14% cazuri, iar la 9% din cazurile asistate prin energia laser reflexul nervului obturator și perforațiile vezicii urinare acesta a fost absente.

Recent, Hayashida et al. au raportat siguranța și utilitatea combinației de rezecții endoscopice ale mucoasei (EMR - endoscopic mucosal resection) cu en-bloc rezecția la pacienții cu NMIBC, în care EMR a fost utilizată pentru a extirpa masa tumorală care emerge din mucoasă (rezecția părții exoifite a tumorii), folosindu-se o capcană de polipectomie similară cu cea utilizată pentru EMR, în timp ce rezecția en-bloc a fost utilizată pentru a exciza leziunea reziduală (baza tumorală), astfel, demonstrându-se că EMR combinată cu rezecția en-bloc este fezabilă, sigură și utilă pentru tratarea pacienților cu NMIBC [138].

Stadializarea corectă este esențială pentru alegerea unui tratament adecvat al cancerului vezicii urinare, deoarece NMIBC și MIBC au tipuri de tratament și rezultate semnificativ diferite. Deși au fost descrise rapoarte considerabile de substadializare a tumorii, rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare rămâne standardul de aur al tratamentului pentru această categorie de pacienți. O revizuire sistematică a 24 de studii care includ datele a 2417 pacienți cu depășirea stadiului bolii T1 la rezecția transuretrală inițială spre boala T2 la rezecția repetată (reTUR) a variat de la 0% la 32%, în studiile individuale rata de prevalență combinată fiind de 8% [16]. Una dintre meta-analizele recente arată că rata de prevalență combinată a depășirii în stadiul T2 după reTUR a fost de 11%, iar pentru subgrupul care are mușchi detrusor la prima rezecție transuretrală rata de prevalență combinată a creșterii în stadiul T2 după reTUR a fost de 10% [99].

Conform unei alte analize, ratele cumulate de prevalență ale tumorii reziduale la TUR repetate pentru tumorile în stadiul Ta variază de la 17 la 67% (55%), iar pentru tumorile T1 se estimează de 20 până la 71% (51%). În literatura de referință o astfel de viziune asupra problemei vizate nu este în totalitate aceeași. Unii sugerează că rezecția repetată (reTUR) poate să nu fie utilă atunci când a fost efectuată rezecția transuretrală primar adecvată [13, 148]. Un alt exemplu al studiului dezvăluie boală reziduală la 33,3% (35/105) pacienți din grupul reTUR, iar 8 pacienți au avansat spre boală pT2. Grupul reTUR a fost asociat cu rate substanțial mai scăzute de progresie a bolii (9,7% vs. 31,6%), de recidivă (43,0% vs. 75,5%) și mortalitate specifică bolii (24,0% vs. 57,7%). În comparație cu grupul TUR, reTUR ar trebui efectuată ca o manipulare de rutină pentru toate etapele pacienților cu NMIBC pT1 cu o speranță de viață de cel puțin 10 ani și să-și dovedească contribuția sa pozitivă la toate rezultatele oncologice [149].

Menționăm, că reTUR trebuie să rămână o practică importantă, datorită unei rate ridicate a bolii reziduale și a unui risc scăzut de substadializare a tumorilor. Clearance-ul macroscopic și prezența stratului muscular detrusor nu ar trebui utilizate ca surrogate pentru adecvarea rezecției sau aprobarea evitării unei reTUR, chiar și pentru boala TaHG [150]. Tumorile reziduale și substadializarea tumorii se datorează, de obicei, rezecțiilor transuretrale practicate în cancerule

vezicale non-muscular invazive cu risc ridicat. În schimb, procedura de rezecție transuretrală repetată ajută la diagnosticarea tumorilor reziduale, ce fusese inițial evaluate ca fiind de stadiul T1 [151].

Studiul detaliat al aspectelor clinice și paraclinice ale metodelor de diagnostic și tratament al tumorilor non-musculare invazive ale vezicii urinare este esențial pentru managementul eficient al acestor afecțiuni. Metode precum NBI (cistoscopia cu lumina în banda îngustă), TUR-V, En-bloc rezecția, cistoscopia, RMN-ul, precum și terapia cu BCG prin instilație în vezica urinară sunt cruciale în diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat al cancerului non-invaziv al vezicii urinare. Evaluarea rezultatelor histologice și a stratului muscular al vezicii urinare sunt critice pentru determinarea extinderii tumorii și planificarea terapeutică. Monitorizarea atentă a pacienților și abordarea multidisciplinară sunt cheia în asigurarea unui management eficient și personalizat al acestor afecțiuni.

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul aspectelor clinice și paraclinice al tumorilor non-musculare invazive ale vezicii urinare este deosebit de important pentru identificarea și gestionarea eficientă a acestor afecțiuni. O abordare integrată, care combină datele clinice cu informațiile obținute din investigații paraclinice, poate contribui la stabilirea unui diagnostic precis și la alegerea celei mai potrivite strategii terapeutice pentru pacient.
2. Metoda de bază pentru diagnosticul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive rămâne cistoscopia. Datele obținute indică faptul că prin utilizarea metodei de cistoscopie cu lumină în bandă îngustă (NBI) crește calitatea vizualizării tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive manifestată prin rata de depistare a leziunilor tumorale primare și a recidivelor. Cistoscopia NBI oferă șansa detecției precoce a tumorilor la rate statistic semnificative: testul Wilcoxon ($p < 0.001$).
3. Evaluarea rezultatelor histologice demonstrează că prin metoda En-bloc rezecției obținem mai des prelevarea stratului muscular al detrusorului comparativ cu TUR-V (95% - En-bloc vs 73% TUR-V, $p = 0,006$), ceea ce înseamnă obținerea unui material mai calitativ pentru examinarea histopatologică și stabilirea corectă a diagnosticului.
4. Analiza comparativă a metodelor de tratament chirurgical prin rezecția transuretrală (TUR-V) și tehnica En-bloc rezecției a tumorilor vezicii urinare a determinat că incidența complicațiilor intra- și postoperatorii aceste tehnici sunt aproape egale (fără diferențe de semnificație statistică), doar că En-bloc rezecția reduce rata de recidive postoperatorii (15% - En-bloc vs 38% - TUR-V, $p = 0,022$), în special în zona rezecției inițiale (En-bloc - 17% vs TUR-V- 40%, $p = 0,048$) cu 23%.
5. Modelul predictiv elaborat permite estimarea probabilității de recidivă la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive, în dependență de localizarea procesului tumoral și de metoda chirurgicală de tratament aplicată.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Utilizarea cistoscopiei cu lumină în bandă îngustă (NBI) îmbunătățește calitatea vizualizării formațiunilor tumorale și astfel poate facilita la identificarea mai precoce a tumorilor.
2. Pentru micșorarea ratei recidivelor postoperatorii se recomandă utilizarea metodei En-bloc rezecției, care arată rezultate mai favorabile în comparație cu rezecția clasică transuretrală.
3. Cu scopul stabilirii unui diagnostic precis și alegerea tratamentului corespunzător se recomandă efectuarea intervenției endoscopice cu prelevarea stratului muscular a vezicii urinare (detrusor).
4. Pentru aria de aplicare mai vastă și rată minimă de complicații intra- și postoperatorii este indicată utilizarea electrochirurgiei bipolare și a energiei laser, inclusiv pentru prelevare a unor fragmente histologic mai informative.
5. Regimul terapiei după rezecția transuretrală a vezicii urinare, trebuie să se elaboreze în conformitate cu grupul de risc al respectivului pacient.
6. Pentru a estima probabilitatea recidivei tumorilor vezicii urinare se recomandă utilizarea modelului predictiv, care ia în considerare localizarea procesului tumoral și metoda chirurgicală de tratament.
7. În perioada supravegherii postoperatorii efectuarea cistoscopiei este obligatorie, deoarece aceasta permite determinarea precoce a recidivelor tumorale în faza terapeutică utilă.
8. Se recomandă efectuarea tomografiei computerizate cu faza urografică în cazurile localizării selective a tumorilor vezicale (tumorile trigonale, tumorile multiple sau cu risc crescut).

BIBLIOGRAFIE

1. Protocol clinic național „Cancerul vezicii urinare”, Chișinău, 2012. Disponibil la: http://89.32.227.76/_files/13961-PCN-73%2520Cancerul%2520vezicii%2520urinare.pdf
2. Mustea A, **Vladanov I**. Dinamica incidenței cancerului sistemului urogenital în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 3(48):85-87. ISSN 1857-0011.
3. Ramirez D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016; 117:783. doi: 10.1111/bju.13345
4. Hilton S, et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014; 23:863. doi: 10.1016/j.soc.2014.06.001
5. Sinescu I, et al. *Urologie Oncologică*. Editura Universitară „Carol Davila”, București; 2006; vol. I, cap. 4.
6. Alan J Wein, Louis R Kavoussi. *Campbell-Walsh urology eleventh edition*. Philadelphia. Saunders/Elsevier; 2016. ISBN 978-1-4557-7567-5.
7. Ceban E, Tanase A, Dumbraveanu I, et al. *Urologie. Andrologie. Nefrologie chirurgicală*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemitanu» din Republica Moldova, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală. Chișinău: Universul, 2020. pp. 163-170. ISBN 978-9975-47-185-5
8. Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, et al. Hexyl aminolrvulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013; 64(4):624-38. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.007
9. Krajewski W, et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*. 2017; 26:625. doi: 10.1007/s11136-016-1493-1
10. Kim SB, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018; 59:98. doi: 10.4111/icu.2018.59.2.98
11. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol*. 2013; 20(6):602-9. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03211.x
12. **Vladanov I**, Plesacov A, Ghicavii V. Review of diagnostic opportunities for improvement of detection of non-muscle invasive bladder cancer. *InterConf*. 2021; 42:796-803. doi: 10.51582/interconf.19-20.02.2021.080
13. Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. *Curr Opin Urol*. 2018; 28:591–597. doi: 10.1097/MOU.0000000000000542
14. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2015; 68:868–879. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041

15. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol*. 2016; 196:1–9. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.049
16. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018; 73(6):925-933. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014
17. Suarez-Ibarrola R, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*. 2019; 123:646. doi: 10.1111/bju.14557
18. Teoh JY, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*. 2020; 78:546. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.059
19. Zhang KY, Xing JC, Li W, et al. A novel transurethral resection technique for superficial bladder tumor: retrograde en bloc resection. *World J Surg Oncol*. 2017; 15:125. doi: 10.1186/s12957-017-1192-6
20. Neumann E, et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. *Eur Urol Focus*. 2019; 5:906. doi: 10.1016/j.euf.2018.04.011
21. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210
22. Silverman DT, Devesa SS, Moor LE, Rothman N. Bladder cancer. In: *Schottenfeld D. Fraumeni JK Jr. (editor). Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press; 2006. pp. 1101-27. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195149616.003.0058
23. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013. Disponibil la: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>
24. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014; 66(1):59-73. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.001
25. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013; 63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033
26. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011; 306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.2011.1142
27. Van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016; 45(3):857-70. doi: 10.1093/ije/dyw044
28. Laaksonen MA, et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*. 2020; 146:874. doi: 10.1002/ijc.32420
29. Sauter G. Bladder cancer. In: *Steward BW. Wild Ch (editor). World Cancer Report 2014. International Agency for research on Cancer*. Lyon: WHO; 2014. pp. 444-52. ISBN 9789283204299

30. Bjurlin, M.A., et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021; 4:766. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.004
31. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison D, Murray CJL. Global Burden of Disease and Risk Factors. *Washington DC: Oxford: University Press and the World Bank*. 2006. ISBN-10: 0-8213-6262-3
32. Pesch B, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014; 87:715. doi: 10.1007/s00420-013-0916-3
33. Koutros S, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*. 2020; 135:105346. doi: 10.1016/j.envint.2019.105346
34. Чиссов ВИ, Соколов ВВ, Булгакова НН, Филоненко ЕВ. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003; 4(2):46-56.
35. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018; 143:3071. doi: 10.1002/ijc.31597
36. Jankovici S, Radosavljevic V. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*. 2007; 93(1):4-12. doi: 10.1177/030089160709300102
37. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110:527. doi: 10.1093/jnci/djx237
38. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31:811. doi: 10.1007/s10654-016-0138-6
39. Zhang, Y., et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 370:m2942. doi: 10.1136/bmj.m2942
40. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2014; 134:2504. doi: 10.1002/ijc.28573
41. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015; 24:508. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000119
42. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2015; 4:136. doi: 10.1002/cam4.327
43. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017; 8:33990. doi: 10.18632/oncotarget.16722
44. Rossi, M., et al. Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2019; 30:527. doi: 10.1007/s10552-019-01158-2
45. Witlox, W.J.A., et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*. 2020; 59:287. doi: 10.1007/s00394-019-01907-8

46. Jochems, S.H.J., et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*. 2020; 147:2091. doi: 10.1002/ijc.33008
47. Brierley JD, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumors. *UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA*. 2017. ISBN 978-1-119-26357-9
48. Ritch CR, Clark PE, Morgan TM. Restaging transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: who, why, when, and how?. *Urol Clin North Am*. 2013; 40(2):295-304. doi: 10.1016/j.ucl.2013.01.009
49. Compérat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*. 2021; 28:196. doi: 10.1097/PAP.0000000000000309
50. Tănase A, Dumbraveanu I, Bîrsan M, et al. *Urologie și nefrologie chirurgicală: Curs de prelegeri*. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemitanu»; CEP Medicina, Chișinău; 2005. pp. 111-126. ISBN 9975-907-83-0.
51. Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., A.F. Sauter G, Amin M, et al. Eds. 2004, IARCC Press: Lyon. ISBN 92-832-2412-4
52. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th edn., vol 8. Lyon, France. 2016. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
53. Hentschel, A.E., et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urol Oncol*. 2020; 38:440. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.10.002
54. van Rhijn, B.W.G., et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4:182. doi: 10.1016/j.euo.2020.12.002
55. Li QY, Tang J, He EH, Li YM, Zhou Y, et al. Clinical utility of three-dimensional contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between noninvasive and invasive neoplasms of urinary bladder. *Eur J Radiol*. 2012; 81:2936-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.024
56. Цыбырнэ Г.А. *Клиническая Онкология*. Кишинэу, 2005. стр. 612-623.
57. Berajoui, M.B., et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation “Bag Squeeze” to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol*. 2020; 204:1012. doi: 10.1097/JU.0000000000001139
58. Chou R, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017; 197:548. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.085
59. Rolevich AI, et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in

- patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2017; 35:745. doi: 10.1007/s00345-016-1927-y
60. Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol.* 2010; 57:655. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.037
 61. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011; 27(1):3-10. doi: 10.1017/S0266462310001364
 62. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012; 110:E680. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x
 63. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23(4):193-201. doi: 10.1097/PAP.000000000000118
 64. Cowan ML, et al. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125:427. doi: 10.1002/cncy.21843
 65. Meilleroux J, et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018; 126:430. doi: 10.1002/cncy.21999
 66. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015; 33:66e25. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008
 67. Ajit D, Dighe S, Desai S. Has urine cytology a role to play in the era of fluorescence in situ hybridization? *Acta Cytol.* 2010; 54(6):1118-1122. doi: 10.1159/000325254
 68. Lokeshwar VB, Block NL. HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am.* 2000; 27(1):53-61. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70234-2
 69. Leyh H, Hall R, Mazeman E, Blumenstein BA. Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. *Urology.* 1997; 50(1):49-53. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00206-9
 70. European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS): EAU Guidelines. Arnhem: EAU; 2019. ISBN 978-94-92671-03-3. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
 71. Lotan Y, O'Sullivan P, Raman JD, Shariat SF, Kavalieris L, et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2017; 35(8):531.e15-531.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008
 72. He H, Han C, Hao L, Zangs G. ImmunoCyt test compared to cytology in the diagnosis of bladder cancer: a meta-analysis. *Oncol Lett.* 2016; 12(1):83-88. doi: 10.3892/ol.2016.4556
 73. Dhondt B, Van Deun J, Vermaerke S, de Marco A, Lumen N, et al. Urinary extracellular vesicle biomarkers in urological cancers: From discovery towards clinical implementation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018; 99:236-256. doi: 10.1016/j.biocel.2018.04.009

74. Darwiche F, Parekh DJ, Gonzalvos ML. Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: Current tests and future promise. *Indian J Urol.* 2015; 31(4):273-282. doi: 10.4103/0970-1591.166448
75. Liem E, et al. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Guérin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Urol.* 2020; 203:283. doi: 10.1097/JU.0000000000000566
76. Palou J, et al. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol.* 2020; 3(4):548-554. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.017
77. Kavalieris L, et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *J Urol.* 2017; 197:1419. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.010
78. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A, Ghicavii V. Diagnostic markers of urinary bladder tumors. *Mold Med J.* 2021; 64(1):71-75. doi: 10.5281/zenodo.4527239
79. David A., Abufaraj M., Susani M., Ristl R., Foerster B., Kimura S., Mari A., Soria F., Briganti A., Karakiewicz P.I., et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol. Oncol.* 2018; 36:239.e1–239.e7. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.018.
80. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol.* 2009; 16:293. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02241.x
81. Richards KA, Smith ND, Steinberg GD. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: a systemic review of novel technologies. *J Urol.* 2014; 191(6):1655-64. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.087
82. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2018; 25:9579. PMID 30553282
83. Bolat D, et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol.* 2016; 69:225. PMID 27291558
84. Teoh JY, et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24:1428. doi: 10.1245/s10434-016-5700-7
85. Venkatramani V, et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2014; 191:1703. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.004
86. Sugihara T, et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol.* 2014; 192:1355. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.100
87. Xu Y, et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med.* 2015; 47:306. doi: 10.1002/lsm.22342

88. Planelles Gomez J, et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol.* 2017; 31:674. doi: 10.1089/end.2017.0154
89. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, Pearle MS. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumors. *BJU Int.* 2004; 94(4):492-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04990.x
90. Anderson, C., et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol.* 2016; 196:1014. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.151
91. Taoka, R., et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol.* 2021; 28:727. doi: 10.1111/iju.14548
92. Grimberg D.C., Shah A., Inman B.A. En Bloc Resection of Bladder Tumors: Style or Substance? *Eur. Urol.* 2020; 78:570–571. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.019.
93. Collado A, Chechile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *JUrol.* 2000; 164:1529–32. PMID 11025697
94. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *JUrol.* 2005; 174:2307–9. doi: 10.1097/01.ju.0000181797.19395.03
95. C De Nunzio, G Franco, L Cindolo, et al. Transurethral resection of the bladder (TURB): Analysis of complications using a modified Clavien system in an Italian real life cohort. *EJSO.* 2014; 40:90-95. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.003
96. Bebane, S., et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol.* 2021; 39(11):4159-4165. doi: 10.1007/s00345-021-03765-8
97. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol.* 2014; 32(8):1135-1140. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.04.005
98. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2016; 118(1):44-52. doi: 10.1111/bju.13354
99. Naselli A, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2018; 4:558. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.011
100. Baltaci S, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int.* 2015; 116:721. doi: 10.1111/bju.13102
101. Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol.* 2020; 30(1):41-47. doi: 10.1097/MOU.0000000000000697

102. Sylvester RJ, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49:466. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
103. Calculatorul electronic pentru recidiv și progresie, poate fi accesat pe adresa electronică: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>
104. Fernandez-Gomez J, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182:2195. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016
105. Calculatorul electronic de risc după datele CUETO poate fi accesat pe adresa electronică: <http://www.aeu.es/Cueo.html>
106. Cambier S, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2016; 69:60. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.045
107. Palou J, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2012; 62:118. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.029
108. Gontero P, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol.* 2015; 67:74. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.040
109. Voskuilen CS, et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus.* 2020; 6:1226. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.002
110. Bishr M, et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8:E306. doi: 10.5489/cuaj.1514
111. Palou J, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol.* 2018; 36:1621. doi: 10.1007/s00345-018-2299-2
112. Palou J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology.* 2009; 73:1313. doi: 10.1016/j.urology.2009.06.010
113. Sylvester RJ, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2021; 79:480. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.033
114. Principiul imagisticii în banda îngustă (NBI). Disponibil la: https://www.researchgate.net/figure/NBI-principles-with-permission-of-OLYMPUS-CZECH-GROUP_fig1_236592581
115. Rezecția transuretrală convențională (clasică) a vezicii urinare (TUR-V). Disponibil la: <https://www.roswellpark.org/cancer/bladder/treatment/surgery/turbt>

116. Kramer MW, Wolters M, Cash H, et al. Current evidence of transurethral Ho:YAG and Tm:YAG treatment of bladder cancer: update 2014. *World J Urol.* 2015; 33:571–579. doi: 10.1007/s00345-014-1337-y
117. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
118. Ebrahimi H, Amini E, Pishgar F, et al. Global, Regional and National Burden of Bladder Cancer, 1990 to 2016: Results from the GBD Study 2016. *J Urol.* 2019; 201(5):893-901. doi: 10.1097/JU.0000000000000025
119. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol.* 2017; 71:96–108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
120. Chen C, He W, Huang J, et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun.* 2018; 9:3826. doi: 10.1038/s41467-018-06152-x
121. Cancer Registru Republicii Moldova. Statistica cancerului vezicii urinare. Disponibil la: https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/?rxid=2345d98a-890b-4459-bb1f-9b565f99b3b9
122. Cauberg ECC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. *Eur Urol.* 2009; 56:287–296. doi: 10.1016/j.eururo.2009.02.033
123. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrowband imaging. *Gastroenterology.* 2012; 143:599-607.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.006
124. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int.* 2008; 101:702-5; discussion 705-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07317.x
125. Hirner L, Stagge E, Rubben H, Schenck M, Eisenhardt A. Narrow band imaging-assisted cystoscopy in bladder tumor follow-up: can more tumors be identified?. *Urologe A.* 2016; 55(3):370-5. doi: 10.1007/s00120-015-3942-9
126. Chen G, Wang B, Li H, Ma X, Shi T, Zhang X. Applying narrow-band imaging in complement with white-light imaging cystoscopy in the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *UrolOncol.* 2013; 31:475–479. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.009
127. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, PezzinR, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol.* 2012; 61:908-13. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.018
128. Kobatake K, Mita K, Ohara S, Kato M. Advantage of transurethral resection with narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *Oncol Lett.* 2015; 10:1097-1102. doi: 10.3892/ol.2015.3280
129. Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted Transurethral

- Resection of Bladder Tumour (TURBT) versus conventional white light imaging-assisted TURBT in primary non-muscleinvasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. *Eur Urol.* 2016; 70:506–515. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.053
130. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, et al. Evaluation of narrowband imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *J Endourol.* 2010; 24:1807–1811. doi: 10.1089/end.2010.0055
 131. Partho Mukherjee, Arun Jacob Philip George, Bijesh Kumar Yadav, et al. The Impact of Narrow Band Imaging in the Detection and Resection of Bladder Tumor in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Prospective, Blinded, Sequential Intervention Randomized Controlled Trial. *Urology.* 2019; 128:55-61. doi: 10.1016/j.urology.2019.01.039
 132. **Vladanov I**, Plesacov A, Scutelnic G, Ghicavii V. Early determination of urinary bladder tumors with narrow band imaging. *Mold Med J.* 2020; 63(5):35-38. doi: 10.5281/zenodo.4018927
 133. Chen C, Huang H, Zhao Y, et al. Diagnostic performance of image technique based transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: systematic review and diagnostic meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9:e028173. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028173
 134. Kramer MW, Altieri V, Hurle R, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus.* 2017; 3(6):567-576. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.004
 135. Song PH, Cho S, Ko YH. Decision based on narrow band imaging cystoscopy without a referential normal standard rather increases unnecessary biopsy in detection of recurrent bladder urothelial carcinoma early after intravesical instillation. *Cancer Res Treat.* 2016; 48:273-280. doi: 10.4143/crt.2014.190
 136. Herr H. Legacy of Edwin Beer: fulguration of papillary bladder tumors. *J Urol.* 2005; 173:1087–1089. doi: 10.1097/01.ju.0000152314.60154.d7
 137. Iorga L, Anghel R, Marcu D, et al. Renal sarcoma – a rare parenchymal tumor with a very poor prognosis. *Arch Balk Med Union.* 2018; 53(3):434-438. doi: 10.31688/ABMU.2018.53.3.20
 138. Hayashida Y, Miyata Y, Matsuo T, et al. A pilot study to assess the safety and usefulness of combined transurethral endoscopic mucosal resection and enbloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer. *BMC Urol.* 2019; 19:56. doi: 10.1186/s12894-019-0486-0
 139. Hurle R, Casale P, Lazzeri M, et al. En bloc re-resection of high-risk NMIBC after en bloc resection: results of a multicenter observational study. *World J Urol.* 2020; 38(3):703-708. doi: 10.1007/s00345-019-02805-8
 140. Zhang J, Wang L, Mao S, et al. Transurethral en bloc resection with bipolar button electrode for nonmuscle invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(4):619–623. doi: 10.1007/s11255-018-1830-0
 141. **Vladanov I**, Plesacov A, Ghicavii V. Comparative analysis between En-bloc resection and transurethral resection of non-muscular-invasive bladder tumors. *Mold Med J.* 2021; 64(2):65-69. doi: 10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.12

142. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A, Ceban E, Ghicavii V, Scutelnic G. Transurethral „en bloc” resection technique in non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Balk Med Union*. 2020; 55(2):257-263. doi: 10.31688/ABMU.2020.55.2.07
143. Cheng B, Qiu X, Li H, Yang G. The safety and efficacy of front-firing greenlight laser endoscopic en bloc photoselective vapo-enucleation of nonmuscleinvasive bladder cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 11;13:983–988. doi: 10.2147/TCRM.S141900
144. Xu H, Ma J, Chen Z, et al. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection with 1.9 micron vela laser for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. 2018; 113:246–250. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.030
145. Cheng YY, Sun Y, Li J, et al. Transurethral endoscopic submucosal en bloc dissection for nonmuscle invasive bladder cancer: a comparison study of HybridKnife-assisted versus conventional dissection technique. *J Cancer Res Ther*. 2018; 14(7):1606–1612. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_786_17
146. Li K, Xu Y, Tan M, et al. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary nonmuscle invasive bladder cancer. *Lasers Med Sci*. 2019; 34(1):85-92. doi: 10.1007/s10103-018-2604-8
147. Balan GX, Geavlete PA, Georgescu DA, et al. Bipolar en bloc tumor resection versus standard monopolar TURBT – which is the best way to go in noninvasive bladder cancer? *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59:773–780. PMID 30534816
148. Maurizio A. Brausi. Challenging the EAU guidelines regarding early repeat transurethral resection. *Eur Urol Suppl*. 2012; 62(1):e21-2. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.015
149. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25(4):698-704. doi: 10.1007/s10147-019-01581-0
150. Chang DTS, Picardo A. Repeat transurethral resection is still an essential tool in treating non-muscle invasive bladder cancer: The Western Australian experience. *Bladder (San Franc)*. 2020; 7(2):e42. doi: 10.14440/bladder.2020.814. eCollection 2020
151. **Vladanov I**, Banov P, Ghicavii V. Repeated transurethral resection in non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Balk Med Union*. 2021; 56(1):66-71. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.08

ANEXE

Anexa 1. Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

Anexa 2. Acordul informat pentru subiecții care au participat în studiu

Anexa 3. Fișa de examinare (chestionarul de studiu)

Anexa 4. Acte de implementare:

- Act de implementare IMSP SCR „Timofei Moșneaga”
- Act de implementare IMSP SCM „Sfântă Treime”
- Act de implementare IMSP Institutul Oncologic
- Act de implementare IMSP Institutul de Medicina de Urgență
- Act de implementare IMSP SM Bălți
- Act de implementare didactică En-bloc
- Actul de implementare didactică NBI
- Actul de implementare a inovației En-bloc
- Actul de implementare a inovației NBI
- Actul de implementare a inovației Laser

Anexa 5. Certificate de inovator:

- Certificatul de inovator En-bloc
- Certificatul de inovator NBI
- Certificat de inovator Laser

Anexa 6. Buletin de proprietate intelectuală

- Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

Anexa 1. Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

16.12.2019 nr. 4
la nr. 11 din 05.11.2019

Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

La proiectul științific de doctorat cu titlul: „*Diagnosticul și tratamentul endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive*”, solicitant: **Vladanov Ivan**; conducător științific: Ghicavii Vitalii – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Comitetul de Etică al Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 11 noiembrie 2019 următoarele documente:

1. Formularul de solicitare pentru evaluare etică a cercetării;
2. Adnotarea;
3. Protocolul cercetării;
4. Acordul informat (Formular de informare);
5. Acordul informat (Formular de acceptare);
6. Angajamentul de confidențialitate;
7. CV-ul solicitantului;
8. CV-ul conducătorului științific,

a decis că proiectul de cercetare „*Diagnosticul și tratamentul endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive*” corespunde exigențelor etice.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Victor Vovc

Anexa 2. Acordul informat pentru subiecții care au participat în studiu

Aprobat la Comitetul de Etică a Cercetării
al USMF „Nicolae Testemițanu” din 5.11.2019

ACORDUL INFORMAT (Formular de informare) pentru participarea la studiul cu titlu: „Diagnosticul și tratamentul endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive”

Stimate, Domn/Doamnă,

vă invităm să participați la un studiu clinic realizat de o echipă de cercetători ai Catedrei de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, de către doctorandul Ivan Vladanov sub conducerea D-lui Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ.

De ce mi se propune această participare ?

D-stră ați fost ales deoarece ați fost diagnosticat cu tumora vezicii urinare non-muscular invaziva (superficială) care necesită diagnostic și tratament chirurgical endoscopic.

Tumorile vezicii urinare - sunt formațiuni („țesut străin”) care crește în vezica urinară. Dacă tumora nu concrește cu stratul muscular aceasta se numește *tumora superficială* sau *non-muscular invazivă* și tratamentul standard este înlăturarea endoscopică a acesteia, prin introducerea unui tub de metal cu o cameră special amenajată în vezica urinară.

De obicei, pentru înlăturarea tumorii, standard se aplica metoda *clasică de rezecție endoscopică* (TUR-V) prin constă în separarea tumorii în părți (bucăți).

În ultimii ani, la nivel internațional, pentru această intervenție tot mai frecvent se aplică metoda *rezecției En-bloc* care permite înlăturarea tumorii integral, printr-un singur bloc. Ambele aceste metode sunt aprobate atât pe plan internațional, cât și în Republica Moldova.

Echipa de cercetare dorește să compare eficacitatea acestor două metode și anume: rata complicațiilor post-operatorii, inclusiv și infecțioase, frecvența hemoragiilor și perforațiilor precum și rata recidivării tumorilor post-operatorie.

Această intervenție se realizează cu anestezie. Medicul anesteziolog vă va oferi informații detaliate privitor la metoda de anestezie selectată și toate efectele acesteia.

Astfel, planificăm să includem în cercetare pacienți cu tumori vezicii urinare non-muscular invazive cu indicații pentru tratament chirurgical endoscopic. Pacienții vor fi repartizați în 2 loturi (grupuri) de cercetare:

- (I) Pacienți care vor accepta tratament cu metoda clasică de rezecție endoscopică TUR-V (separarea tumorii în părți).
- (II) Pacienți care vor accepta tratament cu metoda rezecției En-bloc (înlăturarea tumorii integral).

Medicul dumneavoastră curant vă va explica riscurile, beneficiile și posibilele complicații ale fiecărei dintre aceste metode, pentru ce veți semna un Acord Informat inclus în fișa dumneavoastră de staționa (acord pentru intervenția chirurgicală).

Dumneavoastră sunteți liber să decideți dacă acceptați sau nu să fiți inclus în această cercetare. Decizia de a participa la această cercetare nu va influența în careva mod calitatea actului medical care îl veți primi, în conformitate cu starea dumneavoastră de sănătate. Veți avea posibilitatea să vă retrageți din studiu la orice etapă.

Ce trebuie să fac ca participant la acest studiu ?

Dacă decideți să participați în acest studiu vă trebui să acceptați următoarele:

- Să ne permiteți utilizarea datelor medicale din fișa dumneavoastră medicală din staționar și datele tuturor investigațiilor medicale care le veți realiza, conform indicațiilor medicale și a celor care le veți realiza, conform protocolului clinic național, la vizite de monitorizare la medicul dumneavoastră (peste 3, 6, 9 și 12 luni de la momentul intervenției).
- Să răspundeți sincer la întrebările unui chestionar adresat de către cercetător.

Toate cheltuielile pentru investigație și tratament vă sunt acoperite de către polița de asigurare medicală. Participarea la această cercetare nu presupune careva cheltuieli suplimentare din partea dumneavoastră.

Participarea mea la acest studiu va fi confidențială?

Participarea D-stră în studiu va fi confidențială, datele vor fi codificate, stocate și securizate în baza de date creată de cercetători. Informația vor fi utilizată doar în scopuri științifice. Persoanele care vor avea acces la date: doctorandul Ivan Vladanov și conducătorul științific conf. univ. V. Ghicavii. Durata de păstrare a datelor va fi pe un termen de 5 ani.

Beneficiile și recompensă

Pentru participarea la acest studiu Dvs. nu veți primi careva recompense materiale și nu veți avea careva beneficii personale. Prin realizarea acestui studiu, cercetătorii doresc să obțină date științifice care vor contribui, pe viitor, la îmbunătățirea tratamentului și conduitei pacienților cu tumori ale vezicii urinare.

Persoane de contact

Pentru informații suplimentare sau în cazul apariției unor întrebări, puteți contacta:
Ivan Vladanov - doctorand, catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală,
069244836, ivan.vladanov@gmail.com

ACORDUL INFORMAT (formular de acceptare)

Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneagă”, str. N. Testemițanu 29, Chisinău 2025

Eu subsemnatul(a), _____, data de naștere _____, confirm că:

Înțeleg că, fiind examinat clinic și imagistic mi se va propune să fiu atribuit în unul din cele două loturi de cercetare:

- (I) Pacienți care vor accepta tratament cu metoda clasică de rezecție endoscopică TUR-V (separarea tumorii în părți).
- (II) Pacienți care vor accepta tratament cu metoda rezecției En-bloc (înlăturarea tumorii integral).

Accept să fac parte din lotul _____

Am citit și înțeles formularul de informare. Am primit răspuns la toate întrebările adresate.

Știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii.

Știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară.

Înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.

- **ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIUL „Diagnosticul și tratamentul endourologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive”**

Semnătura participantului la cercetare

Data:

Semnătura persoanei care a obținut acordul informat

Anexa 3. Fișa de examinare (chestionarul de studiu)

FOAIE DE OBSERVAȚIE CLINICĂ GENERALĂ Nr. _____

◆ Codul Pacientului _____ ◆ Data _____ ◆ Nr. Fișei medicale: _____

◆ LOT de studiu: Lot I Lot II ◆ Modul de internare: Programat Urgent

◆ Gender: Masculin ♂ Feminin ♀ ◆ Localitatea: Urban Rural

◆ Vârsta: _____ ani ◆ Grupa de vârstă: 18 – 44 ani 45 – 59 ani peste 60 ani

◆ Diagnosticul clinic la externare: _____

◆ Diagnostic secundare la externare (complicații/comorbidități):

◆ Status ECOG: _____ ◆ IMC: _____ ◆ Interpretare _____

◆ Anamneza:

Apariția bolii: acut cronic 3 luni 6 luni < 1 an > 1 an

Patologii asociate: Cardiovasculare Gastrointestinale Neurologice

Infecții urinare Diabet zaharat Obezitate Altele

◆ Factori de risc:

Statutul de fumător: Nu fumează A renunțat fumatul Fumează

Substanțe cancerigene: Nu a fost raportate Factori cancerigeni raportați

Inflamații/infecții cornice: Prezente Absente

◆ Acuzele:

Hematurie: Absenta Antecedente Prezenta microscopica macroscopica

dizurie polachiurie retenție acută de urina retenție cronică de urina

◆ Diagnostica:

Analize clinice Ecografia Cistoscopia TC RMM

AGS: Eritrocite _____ Hb _____ Leucocite _____

AGU: Eritrocite 0 – 4 > 4 - 99 > 100

Leucocite 0 – 10 > 10

Urocultura: Negativa Pozitiva

◆ Descrierea intervenției chirurgicale: En-Bloc rezecția (LOT I) TUR-V (LOT II)

Durata intervenției: < 30 min 30 – 45 min 46 – 60 min > 60 min

Durata hematuriei: 1 zi 2 zile 3 zile > 3 zile

Durata cateterizării: 1 zi 2 zile 3 zile > 3 zile

Zile de spitalizarea în total: _____ zile Zile de spitalizarea postoperator: _____ zile

Anestezie: Sedo-analgezie(i/v) Bloc neuraxial(rahidiana) Risc ASA: _____

◆ **Numărul, mărimea și localizarea tumorala:**

Mărimea tumorilor: ○ < 3 cm ○ ≥ 3 cm

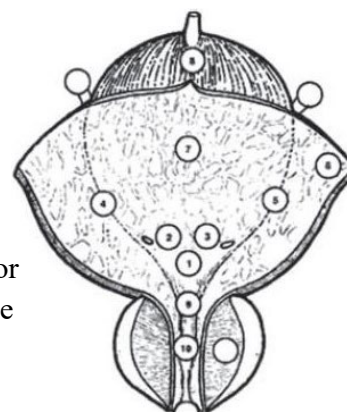
Numărul tumorilor: ○ Unica ○ 2 ○ ≥ 3

Localizarea tumorilor:

○ Pereți laterali ○ Peretele posterior ○ Peretele anterior

○ Trigonul Lieto/Colul vezical ○ Domul vezical ○ Multiple

◆ **Tumori depistate cu NBI:** ○ Nu ○ Da



◆ **Complicații:**

◆ **Clasificarea Clavien-Dindo gr.** _____

Intraoperatorii: _____

- Perforații vezicii urinare ○ lezări de meat ureteral ○ hemoragie ○ TUR sindrom
○ reflexul nervului obturator ○ infecții/inflamații intraoperatorii

Postoperatorii: _____

- Hemoragie ○ retenție de urină ○ infecții/inflamații postoperatorii

◆ **Rezultatul examinării histologice:** _____

TNM: ○ Ta/Tis ○ T1

Gradare (WHO2004): ○ PUNLMP ○ Low-grade LG ○ High-grade HG

Prezența detrusorului în specimen: ○ Prezent ○ Absent

◆ **Grupa de risc:** ○ Risc scăzut ○ Risc mediu ○ Risc înalt ○ Risc foarte înalt

◆ **Evaluare în dinamică**

	Primar (la internare)	Control peste 3 (±1) luni	Control peste 6 (±1) luni	Control peste 9 (±1) luni	Control peste 12 (±1) luni
Cistoscopie					
Recidiv					
Hematurie					
Leucociturie					
USG					

+ - prezent, - - absent, **abs** - nu sunt date.

Note: _____

◆ **Prognostic:**

- favorabil ○ nefavorabil

Anexa 4. Acte de implementare

„APROB”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”


Andrei UNCUTA


ACT DE IMPLEMINTARE

În lucru curativ-profilactic al secției urologie cu cabinet endourologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” a MS RM a rezultatelor cercetarilor științifice a doctorandului la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicala a USMF „Nicolae Testemițanu”, Ivan Vladanov

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* noi metode de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare.
2. *Autorii ofertei:* Ivan Vladanov, doctorand, Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Surse de informații:*
 - EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
 - Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):182-190.
 - Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):149-155.
 - Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol.* 2018 Mar;59(2):98-105.
4. *Locul și timpul implementării:* IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, 2018-2020, modalități ale diagnosticului și tratamentului endourologic al tumorilor vezicii urinare.
5. *Rezultatele confirmă datele clinice despre implementarea metodelor endourologice (cistoscopie NBI, metoda de En-bloc rezecție) în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale a vezicii urinare*
6. *Obiecții și propuneri:* Nu sunt.

Șef secție urologie, dr. șt. med.

Andrei Galescu

Medic urolog, dr. șt. med.

Corneliu Spînu

„APROB”
Director IMSP SCM „Sfântă Treime”
Oleg CRUDU

ACT DE IMPLEMINTARE

În lucru curativ-profilactic al secției urologie a IMSP SCM „Sfântă Treime” MS RM a rezultatelor cercetarilor științifice a doctorandului la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Ivan Vladanov

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* noi metode de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare.
2. *Autorii ofertei:* Ivan Vladanov, doctorand, Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. Surse de informații:
 - EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
 - Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):182-190.
 - Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):149-155.
 - Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol.* 2018 Mar;59(2):98-105.
4. *Locul și timpul implementării:* IMSP SCM „Sfântă Treime”, 2018-2020, modalități ale diagnosticului și tratamentului endourologic al tumorilor vezicii urinare.
5. *Rezultatele confirmă datele clinice despre implementarea metodelor endourologice (cistoscopie NBI, metoda de En-bloc rezecție) în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale a vezicii urinare*
6. *Obiecții și propuneri:* Nu sunt.

Șef secție urologie IMSP SCM „Sfântă Treime”

Vladimir Caraion

Șef clinică urologie IMSP SCM „Sfântă Treime”

Eduard Pleșca

Dr, șt.med., conferențiar universitar



„APROB”
Director IMSP Institutul Oncologic al MS RM



ACT DE IMPLEMENTARE

În lucru curativ-profilactic al secției urologie a IMSP Institutul Oncologic a MS RM a rezultatelor cercetarilor științifice a doctorandului la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Ivan Vladanov

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* noi metode de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare.
2. *Autorii ofertei:* Ivan Vladanov, doctorand, Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Surse de informații:*
 - EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
 - Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):182-190.
 - Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):149-155.
 - Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol.* 2018 Mar;59(2):98-105.
4. *Locul și timpul implementării:* IMSP Institutul Oncologic, 2018-2020, modalități ale diagnosticului și tratamentului endourologic al tumorilor vezicii urinare.
5. *Rezultatele confirmă datele clinice despre implementarea metodelor endourologice (cistoscopie NBI, metoda de En-bloc rezecție) în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale a vezicii urinare*
6. *Obiecții și propuneri:* Nu sunt.

Șef secție urologie, dr. șt. med., conf. cercetător

Catedra Oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. șt. med., asistent. univ.



Anatol Mustea

Constantin Popescu

„APROB”
Director IMSP Institutul de Medicină Urgentă
Prof. univ., dr. hab. șt. med.
Mihail CIOCANU

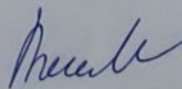


ACT DE IMPLEMENTARE

În lucru curativ-profilactic al secției urologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă a MS RM a rezultatelor cercetarilor științifice a doctorandului la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Ivan Vladanov

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* noi metode de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare.
2. *Autorii ofertei:* Ivan Vladanov, doctorand, Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Surse de informații:*
 - EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
 - Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):182-190.
 - Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):149-155.
 - Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol.* 2018 Mar;59(2):98-105.
4. *Locul și timpul implementării:* IMSP Institutul de Medicină Urgentă, 2018-2020, modalități ale diagnosticului și tratamentului endourologic al tumorilor vezicii urinare.
5. *Rezultatele confirmă datele clinice despre implementarea metodelor endourologice (cistoscopie NBI, metoda de En-bloc rezecție) în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale a vezicii urinare*
6. *Obiecții și propuneri:* Nu sunt.

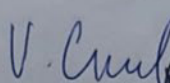
Șef secție urologie, dr. șt.med.



Alin Axenti



Medic urolog



Veaceslav Cebotari





„APROB”
Director IMSP Spitalul Municipal Bălți


Serghei ROTARI

ACT DE IMPLEMINTARE

În lucru curativ-profilactic al secției urologie a IMSP Spitalul Municipal Bălți a MS RM a rezultatelor cercetarilor științifice a doctorandului la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Ivan Vladanov

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* noi metode de diagnostic și tratament endourologic al tumorilor vezicii urinare.
2. *Autorii ofertei:* Ivan Vladanov, doctorand, Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Surse de informații:*
 - EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
 - Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):182-190.
 - Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):149-155.
 - Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol.* 2018 Mar;59(2):98-105.
4. *Locul și timpul implementării:* IMSP Spitalul Municipal Bălți, 2018-2020, modalități ale diagnosticului și tratamentului endourologic al tumorilor vezicii urinare.
5. *Rezultatele confirmă datele clinice despre implementarea metodelor endourologice (cistoscopie NBI, metoda de En-bloc rezecție) în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale a vezicii urinare*
6. *Obiecții și propuneri:* Nu sunt.

Șef secție urologie



Serghei Cozub

Medic urolog



Valeriu Musteață



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2021

ACTUL
DE IMPLEMENTARE
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** TEHNICA CHIRURGICALA ENDOUROLOGICA DE REZECȚIE COMPLETĂ A TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE
2. **Autori:** VLADANOV Ivan, doctorand, PLESACOV Alexei, doctorand, GHICAVII Vitalii, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5759 din 21 mai 2020.
4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de Urologie cu cabinet de endourologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2018-2020.
5. **Eficacitatea implementării:** Implementarea acestei metode permite creșterea calității tratamentului la pacienții cu patologia tumorală a vezicii urinare. Înlăturarea leziunilor tumorale într-un singur bloc cu stratul muscular și stadializarea mai corectă a patologiei și aplicarea tratamentului corespunzător. Micșorarea numărului de tumori recidivante. Metoda se recomandă în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care posedă și efectuează intervențiile endourologice.
6. **Rezultatele:** Metoda propusă se prezintă a fi una utilă în utilizarea practică și sporește calitatea tratamentului chirurgical endoscopic. Proprietățile și avantajele metodei, eficacitatea clinică, contribuie la optimizarea tratamentului chirurgical endoscopic a afecțiunilor tumorale a vezicii urinare. Propunerea este adresată medicilor urologi și este utilizată în cursuri și lucrări pentru medici la perfecționare, rezidenții de specialitate și în activitatea curativ-profilactică a catedrei.

Șef catedră urologie și nefrologie chirurgicală
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Adrian TĂNASE

Șef Departament Cercetare,
Conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Coordonat:
E. Groza



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2021



ACTUL
DE IMPLEMENTARE
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** UTILIZAREA METODEI DE CISTOSCOPIE CU LUMINA ÎN BANDĂ ÎNGUSTA PENTRU DEPISTARE PRIMARĂ ȘI PRECOCE A RECIDIVELOR TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE
2. **Autori:** VLADANOV Ivan, doctorand, PLESACOV Alexei, doctorand, GHICAVII Vitalii, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5758 din 21 mai 2020.
4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de Urologie cu cabinet de endourologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2018-2020.
5. **Eficacitatea implementării:** Implementarea acestei metode permite creșterea eficienței diagnosticului la pacienții cu patologia tumorală a vezicii urinare. Depistarea leziunilor tumorale primare ascunse și identificarea precoce a recidivilor tumorilor vezicii urinare non-muscular invaziv în faza utilă pentru tratament. Metoda se recomandă în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care examinează pacienți prin metoda de cistoscopie.
6. **Rezultatele:** Metoda propusă se prezintă a fi una utilă în utilizarea practică și sporește calitatea diagnosticului endoscopic. Proprietățile și avantajele metodei, eficacitatea clinică, contribuie la optimizarea diagnosticului endoscopic a afecțiunilor tumorale a vezicii urinare. Propunerea este adresată medicilor urologi și este utilizată în cursuri și lucrări pentru medici la perfecționare, rezidenții de specialitate și în activitatea curativ-profilactică a catedrei.

Șef catedră urologie și nefrologie chirurgicală
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Adrian TĂNASE

Șef Departament Cercetare,
Conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Coordonat:

E. Groza



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

Instituația Medico-Sanitară Publică

SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI MOȘNEAGĂ"

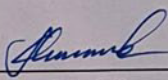
MD-2025, mun. Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel: +373 22 72 85 85; +373 22 40 36 00/ e-mail: scr@ms.md

<http://www.scr.md>

APROB

**Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”**



"26" mai 2020

Andrei UNCUTA

ACT

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "TEHNICA CHIRURGICALA ENDOUROLOGICA DE REZECȚIE COMPLETĂ A TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE".

2. Autorii: VLADANOV Ivan doctorand, GHICAVÎI Vitalii dr.hab. în șt. med., conf. univ., PLESACOV Alexei doctorand, BANOV Pavel dr. în șt. med., asis. univ.

3. Numărul inovației Nr. 5759 din 21 mai 2020

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în perioada 2018 - 2020

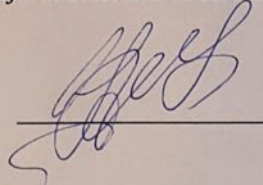
5. Eficacitatea implementării: Implementarea acestei metode permite creșterea calității tratamentului la pacienții cu patologie tumorală a vezicii urinare. Înlăturarea leziunilor tumorale într-un singur bloc cu stratul muscular și stadializarea mai corectă a patologiei și aplicarea tratamentului corespunzător. Micșorarea numărului de tumori recidivante. Metoda se recomandă în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care posedă și efectuează intervențiile endourologice.

6. Rezultatele propunerii: Rezultatul inovației constă în optimizarea metodelor endoscopice chirurgicale în tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.

7. Obiectii/Propuneri: Utilizarea practică a metodei sporește calitatea tratamentului chirurgical endoscopic la pacienții cu tumorile vezicii urinare non-muscular invazive.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Urologie
Dr. șt. med.,



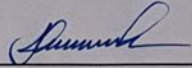
Andrei GALESCU



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI MOȘNEAGA"
MD-2025, mun. Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel: +373 22 72 85 85; +373 22 40 36 00/ e-mail: scr@ms.md
<http://www.scr.md>

APROB
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”


Andrei UNCUTA
"26" mai 2020

ACT DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "UTILIZAREA METODEI DE CISTOSCOPIE CU LUMINA ÎN BANDA ÎNGUSTA PENTRU DEPISTAREA PRIMARĂ ȘI PRECOCE A RECIDIVELOR TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE".

2. Autorii: VLADANOV Ivan doctorand, GHICAVÎI Vitalii dr.hab. în șt. med., conf. univ., PLESACOV Alexei doctorand, BANOVA Pavel dr. în șt. med., asis. univ.

3. Numarul inovației Nr. 5758 din 21 mai 2020

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în perioada 2018 - 2020

5. Eficacitatea implementării: Implementarea acestei metode permite creșterea eficienței diagnosticului la pacienții cu patologie tumorală a vezicii urinare. Depistarea leziunilor tumorale primare ascunse și identificarea precoce a recidivilor tumorilor vezicii urinare non-muscular invaziv în faza utilă pentru tratament. Depistarea mai activă a leziunilor plate tip CIS (carcinom in situ). Metoda se recomandă în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care examinează pacienții prin metoda de cistoscopie.

6. Rezultatele propunerii: Rezultatul inovației constă în optimizarea metodelor endoscopice de diagnostic în tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.

7. Obiecții/Propuneri: Utilizarea practică a metodei sporește calitatea diagnosticului endoscopic la pacienții cu tumorile vezicii urinare non-muscular invazive.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Urologie
Dr. șt. med.,



Andrei GALESCU



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUL nr. 2

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA DE TRATAMENT ENDOUROLOGIC A TUMORILOR VEZICII URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE PRIN UTILIZAREA ENERGIEI LASER"
- Autori:** VLADANOV Ivan, medic urolog, doctorand, GHICAVÎI Vitalii, dr.hab.șt.med., conf. univ., PLESACOV Alexei, medic urolog, doctorand, BANOV Pavel, dr.șt.med., conf. univ. SCUTELNIC Ghenadie, dr. șt.med., conf. univ.
- Numărul inovației:** Nr. 5972 din 12 ianuarie 2023
- Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2023
- Eficacitatea implementării:** Implementarea acestei metode permite creșterea calității tratamentului la pacienții cu patologie tumorală a vezicii urinare. Înlăturarea leziunilor tumorale cu utilizarea energiei Thulium:YAG laser îmbunătățește rata complicațiilor intra și postoperatorii (absența reflexului nervului obturator) reduce traumatizarea operator și a sporește recuperarea postoperatorie a pacienților. Metoda se recomandă în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care posedă și efectuează intervențiile endourologice.
- Rezultatele:** Implementarea acestei metode permite efectuarea tratamentului endourologic miniminvasiv a pacienților cu tumorile vezicii urinare non-muscular invazive cu reducerea riscurilor chirurgicale și ameliorarea recuperării.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”
dr. șt. med., conf. univ.

Andrei UNCUTA

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Anexa 5. Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5759

Pentru inovația cu titlul
**TEHNICA CHIRURGICALA
ENDOUROLOGICA DE REZECȚIE
COMPLETĂ A TUMORILOR VEZICII
URINARE NON-MUSCULAR INVAZIVE**

Inovația a fost înregistrată pe data de **21 mai 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VLADANOV Ivan, GHICAVÎ Vitalii,
PLESACOV Alexei, BANOV Pavel**



Data eliberării
21 mai 2020

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5972

Pentru inovația cu titlul
**METODA DE TRATAMENT ENDOUROLOGIC
A TUMORILOR VEZICII URINARE
NON-MUSCULAR INVAZIVE PRIN UTILIZAREA
ENERGIEI LASER**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VLADANOV Ivan, GHICAVÎI Vitalii, PLESACOV Alexei,
BANOV Pavel, SCUTELNIC Ghenadie**



12 ianuariei 2023.

[Signature]
(Semnătura autorizată)

Anexa 6. Buletin de proprietate intelectuală


REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

ADEVERINȚĂ
privind înscrierea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7500
DIN 17.03.2023

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general



CHIȘINĂU

Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înscriere: 7500

Data înscrierii: 23.02.2023

Numărul cererii: 2287

Denumirea obiectului: „PREDICTION OF RECURRENCE IN
ENDOUROLOGICAL TREATMENT IN PATIENTS
WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER
TUMORS”

Autori:

Vladanov Ivan **IDNP:**

Ghicavii Vitalii **IDNP:**

Pleșacov Alexei **IDNP:**

Banov Pavel **IDNP:**

Scutelnic Ghenadie **IDNP:**

Titularii drepturilor patrimoniale:

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ SPITALUL CLINIC

REPUBLICAN "TIMOFEI MOȘNEAGA" **IDNO:** 1003600150783

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae

Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.

Șefă Direcție Drept de Autor



**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale,
cu tema „Diagnosticul și tratamentul endourologic al tumorilor vezicale non-muscular
invazive”, 321.22 – Urologie și Andrologie,
realizată în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală,
a dlui **Vladanov Ivan**,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**
 1. **Vladanov I**, Banov P, Ghicavii V. Repeated transurethral resection in non-muscle invasive bladder cancer. In: *Arch Balk Med Union*. 2021; 56(1): 66-71. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.08 (IF: 0.28).
 2. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A, Ceban E, Ghicavii V, Scutelnic G. Transurethral „en bloc” resection technique in non-muscle invasive bladder cancer. In: *Arch Balk Med Union*. 2020; 55(2): 257-263. doi: 10.31688/ABMU.2020.55.2.07 (IF: 0.28).
 - ✓ **articole în reviste din străinătate**
 3. **Владанов И.И.**, Плешаков А.И., Гикавий В.В. Использование узкоспектральной цистоскопии для ранней диагностики опухолей мочевого пузыря. В: *V Полеский урологический форум. Гомельский государственный медицинский университет*. 2021, с. 12-14.
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B+**
 4. **Vladanov I**. Endourological treatment of non-muscular-invasive bladder tumors. In: *Mold Med J*. 2021; 64(5): 33-37. doi: 10.52418/moldovanmed-j.64-5.21.06
 5. **Vladanov I**, Plesacov A, Ghicavii V. Comparative analysis between En-bloc resection and transurethral resection of non-muscular-invasive bladder tumors. In: *Mold Med J*. 2021; 64(2): 65-69. doi: 10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.12
 6. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A, Ghicavii V. Diagnostic markers of urinary bladder tumors. *Mold Med J*. 2021; 64(1): 71-75. doi: 10.5281/zenodo.4527239
 7. **Vladanov I**, Plesacov A, Scutelnic G, Ghicavii V. Early detection of urinary bladder tumors with narrow band imaging. In: *Mold Med J*. 2020; 63(5): 35-38. doi: 10.5281/zenodo.4018927
 - ✓ **articole în reviste de categoria B**
 8. **Vladanov I**, Plesacov A, Scutelnic G, Ghicavii V. Eficiența rezecției transuretrale en-bloc cu laser thulium a cancerului vezicii urinare non-muscular invaziv. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022; 1(27), pp. 76-84. ISSN 2345-1467. doi: 10.52645/MJHS.2022.1.07
 9. Mustea A, Tănase D, **Vladanov I**, Piterschi A. Evoluția și managementul cancerului sistemului urogenital în Republica Moldova (sinteza datelor statistice). În: *Arta Medica. Revista medicală științifico-practică*. 2015; 4(57): 85-87.

Autor:
Secretar științific al Senatului, dr. filoz.
Didina Nisteanu



I. Vladanov

Apus

10. Popescu C, Țurcan V, Vladanov I. Tratatamentul cancerului vezicii urinare superficial. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Revista Științifico-practică*. 2015; 3(48): 336-338.
11. Mustea A, Vladanov I. Dinamica incidenței cancerului sistemului urogenital în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Revista Științifico-practică*. 2015; 3(48): 85-87.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 12. Vladanov I, Plesacov A. Endourological treatment of non-muscular-invasive bladder tumors = Tratatamentul endourologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invasive. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", 20-22 octombrie 2021: abstract book*. Chișinău; 2021; p. 245. ISBN 978-9975-82-223-7.
 13. Vladanov I, Plesacov A, Colta A. Secondary transurethral resections of non-muscle invasive bladder tumors. *Abstract book of the 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău: 2020, p. 80. ISBN 978-9975-151-11-5.
 14. Vladanov I, Plesacov A, Colta A. Bladder cancer risk factors and prevention. *Abstract book of the 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău: 2020, p. 79. ISBN 978-9975-151-11-5.
 15. Vladanov I, Pleșacov A, Colța A, Scutelnic G, Ghicavii V. Thulium laser transurethral en-bloc rezecția tumorilor vezicii urinare. *Romanian Journal of Urology: BOOK OF ABSTRACTS. ROMURO* București: 2019; 2(18), p. 18.
 16. Митиогло Г, Владанов И, Плешаков А, Гикавий В. Трансуретральная резекция мочевого пузыря единым блоком при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. *Сборник тезисов. Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием. Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий. г. Санкт-Петербург*. 2019, с. 17-18.
 17. Vladanov I, Plesacov A, Josan A. Transurethral en bloc resection of urinary bladder tumors vs conventional transurethral resection of bladder tumors. Early postoperative outcomes. *Abstract book of the 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău: 2018, p. 124.
 18. Мустья А.И., Попеску К.Ф., Дуда Б.А., Владанов И.И. Динамика заболеваемости злокачественными опухолями мочеполовой системы в Республике Молдова. *Евразийский Онкологический Журнал*. Минск: 2016; 2(4), с. 338.
 19. Попеску К.Ф., Цуркан В.П., Дуда Б.А., Владанов И.И. Аспекты диагностики и лечения поверхностного рака мочевого пузыря. *Евразийский Онкологический Журнал*. Минск: 2016; 2(4), с. 339.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 20. Vladanov I, Ghicavii V, Banov P, Plesacov A, Scutelnic G. Prediction of recurrence in endourological treatment in patients with non-muscle-invasive bladder tumors. Certificate de înregistrare MD. (în proces de înregistrare).

Autor:
 Secretar științific al Senatului, dr. filosof.
 Didina Nistreanu



M. Vladanov

Agus

• **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

✓ **internaționale**

21. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A. Bladder cancer risk factors and prevention. *8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău, 24-26 septembrie 2020.
22. **Vladanov I**, Plesacov A, Colta A. Secondary transurethral resections of non-muscle invasive bladder tumors. *8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău, 24-26 septembrie 2020.
23. **Vladanov I**, Plesacov A, Josan A. Transurethral en bloc resection of urinary bladder tumors vs conventional transurethral resection of bladder tumors. Early postoperative outcomes. *7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.

✓ **naționale**

24. **Vladanov Ivan**, Pleșacov Alexei. Tratamentul endourolitic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelența și performanță*. Chișinău, 20-22 octombrie 2021.
25. **Vladanov Ivan**. Rolul NBI în diagnosticul tumorilor vezicii urinare. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 16-20 octombrie 2017.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

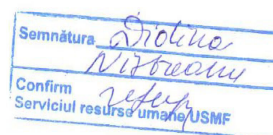
✓ **internaționale**

26. **Vladanov I**, Pleșacov A, Colța A, Scutelnic G, Ghicavii V. Thulium laser transuretral en-bloc rezecția tumorilor vezicii urinare. *Al XXXV-lea Congres al ASOCIAȚIEI ROMÂNE DE UROLOGIE. ROMURO 2019*. București, România, 5-8 iunie 2019.

Autor:
Secretar științific al Senatului, dr. filos.
Didina Nisteanu

M. Vladanov

Djuz



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Vladanov Ivan

Semnătura

I. Vladanov

Data

10.10.2024

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Vladanov Ivan

Signature

I. Vladanov

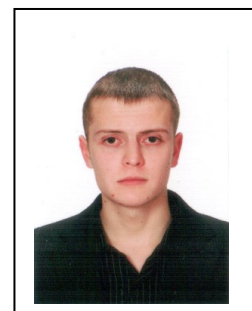
Date

10.10.2024

CV AL AUTORULUI



Curriculum vitae Europass



Informații personale					
Nume / Prenume	Vladanov, Ivan				
Adresă(e)	Mun. Chișinău str. N. Smochina 4				
Telefon(oane)	022790749				
E-mail(uri)	ivan.vladanov@gmail.com				
	Mobil: 069244836				
Naționalitate(-tăți)	Republica Moldova				
Data nașterii	20.02.1989				
Sex	Masculin				
Experiența profesională					
Perioada	2018 – 2023				
Funcția sau postul ocupat	Medic Urolog, Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"				
Perioada	2.10.2017 – 2.10.2021				
Funcția sau postul ocupat	Doctorand, 321.22 Urologie și Andrologie, Școala Doctorală în Domeniul Științe Medicale				
Perioada	2013 – 2017				
Funcția sau postul ocupat	Medic Rezident Urologie SCR Catedra Urologie și nefrologie chirurgicală "Nicolae Testemițanu"				
Perioada	2010 – 2018				
Funcția sau postul ocupat	IMSP Institutul Oncologic asistent medical secție urologie				
Educație și formare					
Perioada	02.10.2017 – 02.10.2021				
Calificarea / diploma obținută					
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Școala Doctorala in Domeniul Științe Medicale				
Perioada	24.12.2014 – 1.08.2017				
Calificarea / diploma obținută	Urolog (Absolvent USMF, Promoția 2017)				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Rezidențiat Urologie Catedra Urologie și nefrologie chirurgicală "Nicolae Testemițanu" șef catedrei Adrian Tanase				
Perioada	16.09.2013 – 15.06.2015				
Calificarea / diploma obținută	Titlu de master în Științe Economice				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Academia de Studii Economice din Moldova Ciclu II – Masterat: Administrarea afacerilor				
Perioada	01.09.2007 – 14.06.2013				
Calificarea / diploma obținută	Medic (Absolvent USMF, Promoția 2013)				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"				
Limba(i) maternă(e)	Română, Rusă				
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	Engleză				
Autoevaluare	Înțelegere				
	Vorbire				
	Sciere				
Nivel european (*)	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Engleză	B2 intermediare	B1 pre-intermediate	B1 pre-intermediate	B1 pre-intermediate	B1 pre-intermediate