

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

Rezumatul tezei 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*).

Componenta 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

Repere conceptuale ale cercetării	4
Conținutul tezei.....	8
1. Diagnosticul precoce și tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.....	8
2. Material și metode de cercetare.....	8
2.1. Caracteristica generală a loturilor de pacienți incluși în studiu.....	8
2.2. Metodele și tehnicile de examinare clinică și paraclinică a pacienților incluși în studiu.....	10
2.3. Metode de diagnostic și tratament endoscopic transuretral.....	10
2.4. Procesarea statistică a materialului informativ acumulat.....	12
3. Studiul manifestărilor clinice și parametrii diagnosticului precoce al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.....	12
3.1. Analiza scorurilor și particularităților clinice de manifestare a tumorilor vezicale non-muscular invazive.....	12
3.2. Valoarea informativă comparată a metodelor de diagnostic paraclinic, histopatologic și endoscopic al tumorilor vezicale non-muscular invazive.....	14
4. Analiza rezultatelor de tratament endourolologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive aplicat pacienților din studiu.....	18
4.1. Evaluarea complexă a indicatorilor de tratament transuretral endourolologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive.....	18
4.2. Indicatorii de prognostic, recidivele și elaborarea modelului predictiv pilot.....	20
5. Sinteza comparată a metodelor de diagnostic și tratament endourolologic al tumorilor vezicale non-muscular invazive.....	24
Concluzii generale.....	25
Recomandări practice.....	25
Bibliografie selectivă.....	26
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei.....	27
Adnotare (în română, rusă, engleză).....	30

LISTA ABREVIERILOR

CI – confident interval, Î – interval de încredere	RMN – rezonanța magnetică nucleară
CIS – carcinom in situ	RNO – reflexul nervului obturator
CUETO – Grupa Spaniolă de oncurologie	reTUR – rezeecția transuretrală repetată
CVU – cancer de vezică urinară	Scorul ECOG – status de performanță
DF – degree of freedom (gradul de libertate)	TNM – clasificarea diagnosticului tumoral după sistemul TNM (abreviere: tumor, nodus și metastasis)
EAU – Societatea Europeană de Urologie	TVU – tumorile vezicii urinare
En-bloc rezeecție – rezeecția într-un singur bloc	TUR – rezeecția transuretrală
IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică	TUR-V – rezeecția transuretrală a vezicii urinare
IMC – Indicele Masei Corporale	TC – tomografie computerizată
MIBC – cancer vezical musculo-invaziv	USG – ultrasonografie
NMIBC – cancer vezical non-muscular invaziv	VU – vezica urinară
NBI – cistoscopia cu lumină în banda îngustă (Narrow band imaging)	WL – cistoscopia cu lumină albă
PVU – perforația vezicii urinare	

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

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 [1, 2].

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 [3, 4]. 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 [5, 6]. 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 posibilitatea de supraviețuire peste 5 ani cu o rată de aproximativ 90% [7]. 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 morfofpatologică [8, 9]. 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, 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 [10, 11, 12, 13]. 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.

Rezecția 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, rezecția transuretrală este efectuată cu scop curativ și constă în înlăturarea completă a tumorii în limitele țesutului sănătos. Rezecția poate fi efectuată prin diferite metode [9, 14, 15, 16]. În ultimii ani, o atenție mult mai sporită se acordă metodei de rezecție En-bloc, care permite înlăturarea tumorii în totalitate în limitele țesutului sănătos și de a obține la examinarea morfologică, o evaluare histopatologică mai calitativă. Rezecția En-bloc asigură prezența în mai multe cazuri a stratului muscular în piesa morfologică. De asemenea arată rezultate postoperatorii mai favorabile [17, 18, 19, 20, 21].

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 diferă complet în cazul tumorilor non-muscular invazive și muscular invazive [22, 23, 24].

Prezența stratului muscular detrusor în specimentul de biopsie este unul din indicatorii calității de rezecție transuretrală endoscopică. De calitatea rezecției 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 [25, 26, 27, 28]. 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 [25, 29, 30].

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. Studierea 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 rezecție transuretrală (TUR-V) și En-bloc rezecție.
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 histopatomorfoloică – 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 următoarelor 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).

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 a rezultatelor cercetărilor științifice; 3 certificate de inovator (nr. 5758, 5759 și 5972); 1 buletin de proprietate intelectuală (Seria OȘ Nr. 7500).

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.

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

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.

CONȚINUTUL TEZEI

Compartimentul Introducere abordează aspectele teoretice ale componentelor analizate în cadrul cercetării, actualitatea temei, scopul și obiectivele studiului, noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor obținute și sumarul compartimentelor tezei.

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

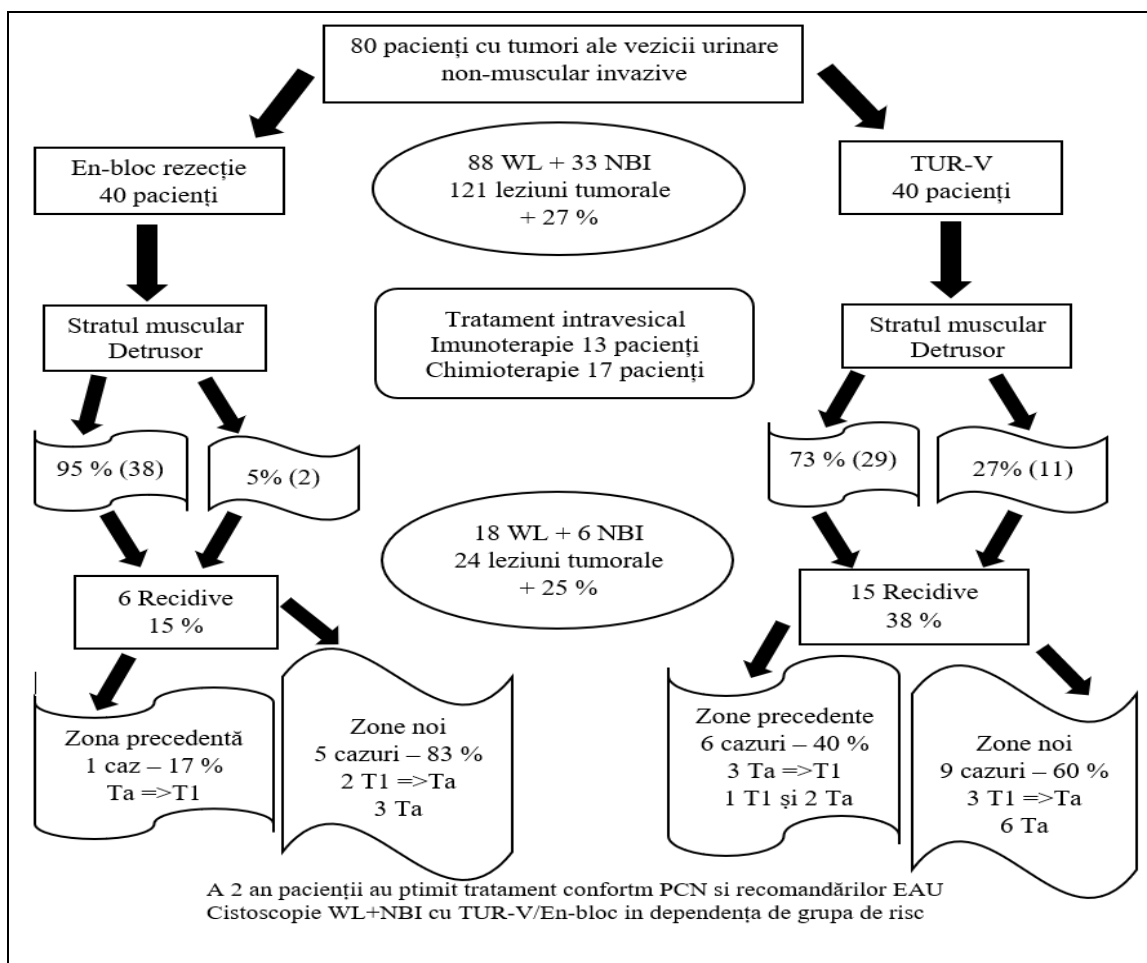
În acest capitol se face o trecere în revistă a literaturii de specialitate referitor la diagnosticul și tratamentul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, fiind analizate viziunile expuse cu referire la etiologie, factorii de risc, metodele contemporane de diagnostic, utilizarea markerilor tumorali și tratamentul pacienților cu tumori ale vezicii urinare. Conform datelor literaturii din domeniu au fost analizate 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. Analiza literaturii de specialitate a evidențiat necesitatea aprofundării comparative și a evidențierii eficacității și inofensivității metodelor endoscopice de diagnostic precoce și tratament endourologic al tumorilor non-muscular invazive din vezica urinară.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a loturilor de pacienți incluși în studiu

Studiul se bazează pe rezultatele diagnosticului și tratamentului endourologic al pacienților cu tumori vezicale non-muscular invazive, care au fost asistați în condiții de staționar și 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 este un studiu prospectiv. Conform scopului și obiectivelor lucrării, pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare pentru a se analiza comparativ metodele de diagnostic și rezultatele de tratament endourologic aplicat tumorilor vezicale non-muscular invazive. În studiul final au fost incluși 80 pacienți care au îndeplinit toate criteriile în vederea urmăririi lor detaliate pe parcursul desfășurării studiului.

Tabelul 1. Design-ul general al studiului (anii 2018 – 2022; 80 de pacienți)



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.

Lotul I (lotul de studiu) include 40 de pacienți cu diverse dimensiuni și forme ale tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive și 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, fixând 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. 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.

2.3 Metode de diagnostic și tratament endoscopic transuretral

Cistoscopia este metoda esențială de diagnostic al tumorilor vezicii urinare (Figura 1), 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). Succesele în dezvoltarea metodelor endoscopice de diagnostic ajută la obținerea imaginii endoscopice de înaltă calitate și deschide direcții noi de diagnostic precoce în timpul cistoscopiei.



A. Peretele lateral drept



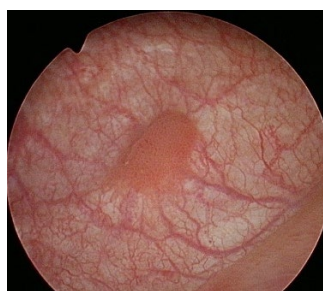
B. Peretele lateral stâng

Figura 1. Formațiuni de volum ale vezicii urinare depistate în timpul cistoscopiei

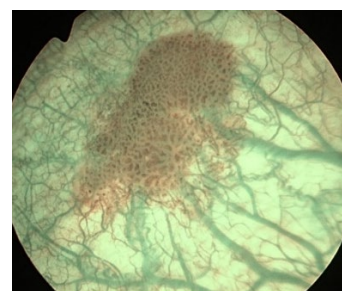
Cistoscopia cu lumină în bandă îngustă (NBI) este o metodă nouă de examinare endoscopică, în care sursa de lumină a sistemului endoscopic prezintă un filtru optic modificat. Lumina albă este filtrată în această tehnică în două fascicule de lumină, cu lungimea de undă de 425 nm (albastru) și 540 nm (verde), care sunt intens captate de hemoglobină (Figura 2). 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.

Tratamentul chirurgical al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive poate fi efectuat prin intermediul mai multor metode, tehnici și procedee. Alegerea procedurii chirurgicale 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



A. Cistoscopie cu lumină albă (WL)



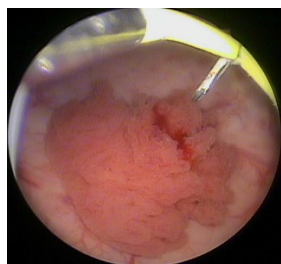
B. Cistoscopie cu lumină în bandă îngustă (NBI)

Figura 2. **Imaginea endoscopică a mucoasei vezicii urinare**

intervenției, în cazul tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive, constă în diagnosticarea corectă și rezecția 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 transuretrală convențională a vezicii urinare, 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.

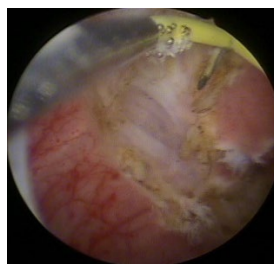
Tehnica rezecției en-bloc presupune marcarea circulară în jurul tumorii, prin coagulare, la 5- 10 mm de pediculul tumoral (Figura 3. A și B). De la acest nivel se realizează incizia peretelui vezical până în musculatura profundă (Figura 3. C și D), iar piesa tumorală se evacuează prin aspirație cu siringa. 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 morfofopatologic. Prezența mușchiului detrusor pe speciamentele de biopsie după rezecția transuretrală a vezicii urinare este un indicator de calitate a rezecției endoscopice.



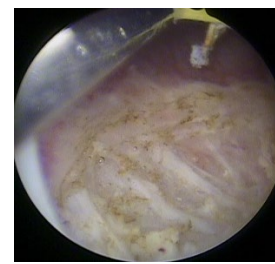
A. Vizualizarea tumorii



B. Marcarea zonei de rezecție



C. Rezecția tumorii



D. Aprecierea zonei postrezecție

Figura 3. **Tabloul endourolitic 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 $\alpha = 0.05$.

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

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 2).

Tabelul 2. 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 de ani și 59% - din grupul de peste 60 de ani.

Din numărul total al pacienților supuși acestui studiu (80 pacienți) 72 (90%) 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. Pentru 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 2, rezultă, că loturile examinate sunt omogene ca distribuție pe sexe, vârstă și metoda de tratament.

Tabelul 3. **Analiza acuzelor primare (motivul adresării) și factorii de risc estimați**

Parametrii		Lot I		Lot II		Total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
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	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), 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 din 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; 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 alte 3. 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 însemnativă 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 \geq 40) nu s-au atestat. Pacienților supraponderali li se indica respectarea unui regim alimentar echilibrat (dietă); schimbarea stilului de viață; evitarea sedentarismului.

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. De consemnat că 5 pacienți cu gradul 2 de scor ECOG sunt persoane cu vârsta de peste 70 de ani și au patologii concomitente (cardiace, gastrointestinale). 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.

Au fost analizate metodele de anestezie și s-a evaluat riscul anesteziologic ASA (American Society of Anesthesiology). Printre metodele de anestezie utilizate preponderent au fost cea de anestezie intravenoasă totală cu respirație spontană, aplicată în 52 (65%) de cazuri, și metoda de rahianestezie - în 28 (35%) de cazuri, $\chi^2 = 0,879$, $P = 0,348$. De asemenea, pacienții au fost evaluați conform scorului de risc anesteziologic 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%), $\chi^2 = 2,206$, $P = 0,332$. Gradul ASA IV și, parțial, ASA III s-a apreciat la pacienții vârstnici cu maladii concomitente. Printre co-morbiditățile prezente a predominat 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, $\chi^2 = 1,003$, $P = 0,317$.

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(4%) cazuri, leucocitoză cu deviere stângă în formula leucocitară - în 8(10%) cazuri. Analiza generală a urinei s-a efectuat la toți pacienții incluși în cercetare. Majoritatea pacienților – 48(60%) s-au prezentat cu hematurie de diferite intensități: macrohematurie - la 17 (21%) pacienți 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.

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.

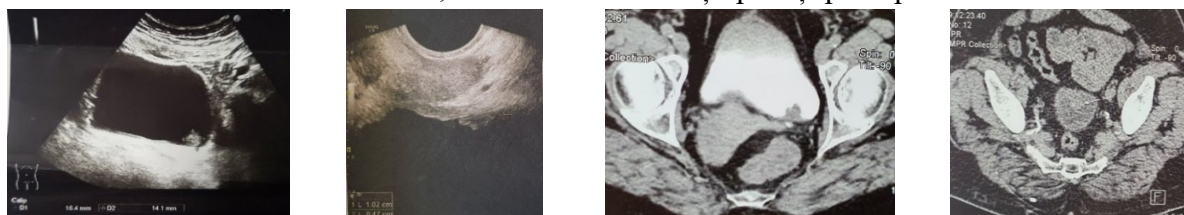


Figura 4. Exemple de USG și TC a vezicii urinare

Examenul USG al vezicii urinare este prima opțiune în suspiciunea de patologie tumorală a vezicii urinare. 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 4). 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. Investigații au fost efectuate la 19 pacienți (24%) incluși în cercetare.

Tabelul 4. 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 4, 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; $\chi^2 = 3,52$, $P = 0,475$. 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 4) și numărul de formațiuni identificate, 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. 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.

Cistoscopia ca tehnică de explorare endoscopică (endourologică) a vezicii urinare s-a efectuat preoperator la toți pacienții. Inițial s-a efectuat cistoscopia cu lumina albă, după care s-a apelat la metoda de cistoscopie cu lumină în banda îngustă (NBI) pentru diagnosticarea precoce a tumorilor vezicii urinare (Figura 5). Metoda se aplică prin schimbarea filtrului optic în cazul tumorilor bine vascularizate și acestea se evidențiază mult mai reușit. În timpul cistoscopiei cu lumină albă la 71 de pacienți s-au descoperit 88 de tumori, suplimentar, cu ajutorul cistoscopiei cu lumina în banda 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. 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).

Pentru diagnosticul definitiv al unui cancer non-muscular invaziv al 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 esențială pentru aprecierea calității rezecției efectuate (Tabelul 5 și Figura 6). 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.

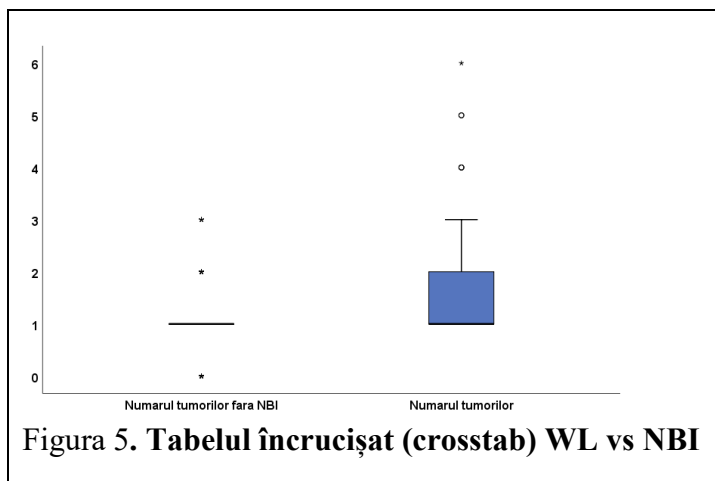


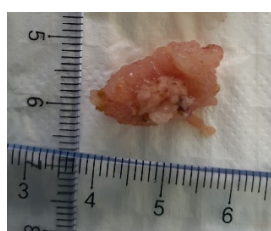
Figura 5. Tabelul încrucișat (crosstab) WL vs NBI

Tabelul 5. Depistarea stratului muscular (detrusor) în piesa pentru examen histopatologic

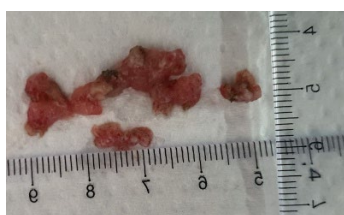
Prezența stratului muscular		Lotul I		Lotul II		În total		χ^2 (DF)	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Detrusor	Prezent	38	95%	29	73%	67	84%	7,440 (1)	0,006
	Absent	2	5%	11	27%	13	16%		
Total:		40	100 %	40	100 %	80	100 %		

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

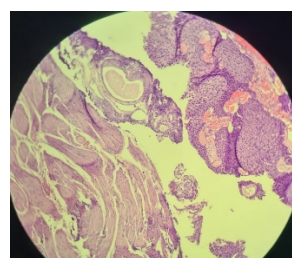
Detrusorul s-a evidențiat la 38 (95%) dintre pacienți din grupul supus En bloc rezecției - lotul de studiu și la 29 (73%) de pacienți din lotul de control - cu intervenție TUR-V, diferența de 22% este și un indicator de semnificație statistică, $\chi^2 = 7,440$, $P = 0,006$. Per total, la 67 (84%) dintre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



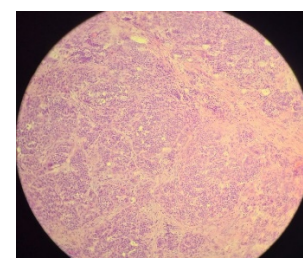
Macroscopic
En-bloc



Macroscopic
TUR-V



Prezența stratului
muscular microscopic



Absența stratului
muscular microscopic

Figura 6. 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 în termen de 4 - 6 săptămâni postoperatorii s-a efectuat rezecție transuretrală repetată (reTUR) cu scopul de a obține strat muscular (prelevarea biopsiei din zona operatorie - biopsie din cicatrice). Investigațiile

morfologice asupra prelevatelor prin procedura de reTUR au confirmat rezultatele finale la acești pacienți. Conform clasificăției TNM, Ta aveau 8 pacienți, T1 – alți 5; după gradul de diferențiere G2 prezentau 8 pacienți, G3 - 5 pacienți și prezența țesutului muscular detrusor fără invaziune tumorală.

Tabelul 6. 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 6, putem evidenția, că la majoritatea pacienților au fost determinați: stadiul Ta în 46 de cazuri și T1 în 34 de cazuri (Figura 7); $\chi^2 = 0,205$, $P = 0,651$. Gradul de diferențiere după OMS a arătat următoarele rezultate: G1 - 12 cazuri, G2 - 41 și G3 – 27 de cazuri (Figura 8); $\chi^2 = 0,395$, $P = 0,821$. 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).

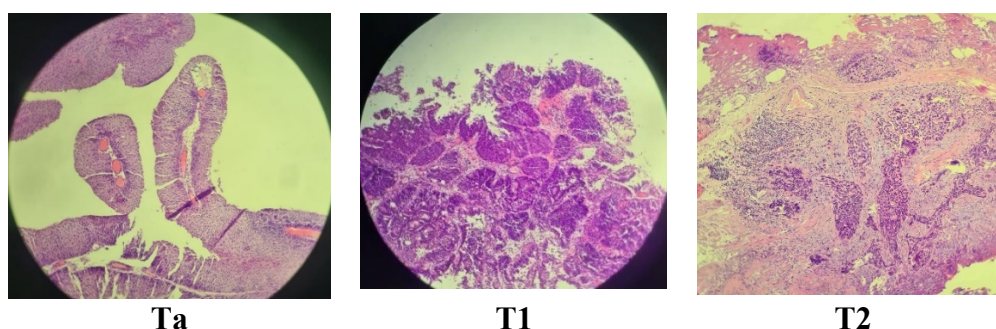


Figura 7. Aspectul microscopic a invaziei tumorale (TNM)

În figura 7 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 este cel 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 se 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).

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. La momentul actual se folosesc două clasificări pentru gradul histologic de diferențiere: gradarea OMS 1973 și gradarea OMS/ISUP 2004. În figura 8 sunt prezentate exemple de structurare morfofpatologică 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 citonucleară 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.

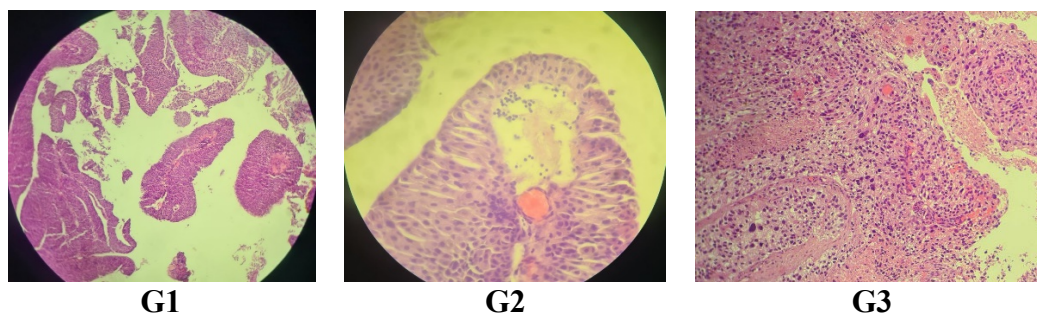


Figura 8. Aspectul microscopic al gradului histopatologic de diferențiere

Reieșind din proporțiile redată în tabelul 6, 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.

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 (figura 9). S-a efectuat o analiză comparată a datelor obținute în urma intervențiilor chirurgicale. Din lotul I la 20 pacienți s-a efectuat En-bloc monopolar, la 16 En-bloc bipolar și la 4 En-bloc laser, în lotul II la 22 pacienți s-a practicat TUR-V monopolar și la 18 TUR-V bipolar. Astfel s-a determinat că durata intervenției chirurgicale depinde de localizarea, numărul și dimensiunile tumorale, dar și de metoda chirurgicală aplicată (figura 9). Examinarea datelor a demonstrat că în Lotul I de pacienți cu en-bloc rezecție intervenția chirurgicală a durat în medie 41 de minute (de la 22 până la 57 minute). În Lotul II de pacienți cu rezecție transuretrală a vezicii urinare timpul mediu al intervenției a fost de 43 min (24-55 min). Compararea arată că timpul operator al En-bloc rezecției este ceva mai redus (cu 2 min) decât al intervenției TUR-V; $\chi^2 = 0,231$, $P = 0,891$.

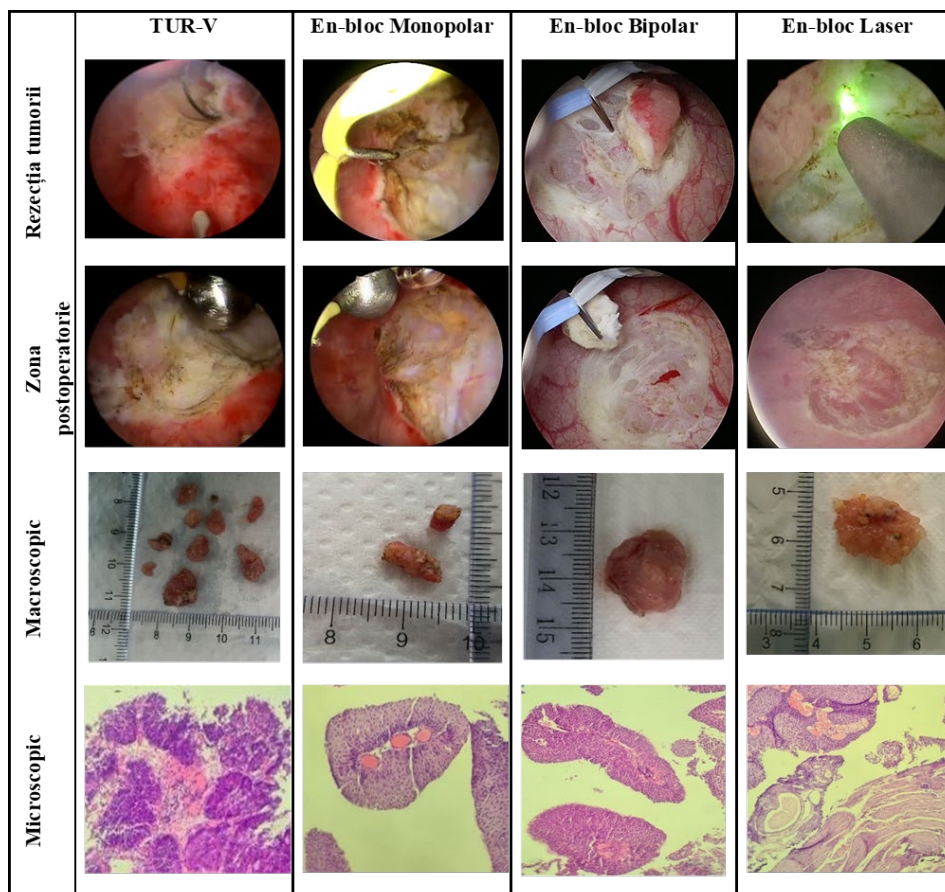


Figura 9. Imagini intraoperatorii cu diferite tehnici chirurgicale

Durata hematuriei depinde de metoda operatorie, 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. Durata cateterizării vezicii urinare 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, patologiile 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 statistic semnificative între cele două loturi în ceea ce privește acest indicator.

În total la cei 80 de pacienți incluși în cercetare au fost determinate 15 genuri de complicații (Tabelul 8). Incidența complicațiilor postoperatorii constituie 19%. Majoritatea complicațiilor înregistrate au fost de gradul I (9 complicații) și gradul II (4 complicații). 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.

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 persistă cel mult de 2 zile, după care se stinge 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. Aceasta a fost înregistrată la 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 intraperitoneale sau perforații mari extraperitoneale 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 ale practicii standard.

Tabelul 8. 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)

Dintre complicațiile de gradul II Clavien-Dindo, înregistrate la pacienții incluși în studiu, de notat sunt: infecțiile urinare cu febră; schimbarea tratamentului antibacterian și hematuria, care a necesitat transfuzii de sânge. Infecții complicate ale tractului urinar cu febră și necesitatea schimbării 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 a fost estimată hematuria persistentă, care a necesitat reintervenție cu hemostaza endoscopică a sursei de hemoragie, cazul fiind din lotul II de cercetare, a fost și 1 caz din lotul I cu lezarea intraoperatorie a meatului ureteral cu anurie postoperatorie, care a necesitat stentarea ureterului. Reflexul nervului obturator a fost depistat în 11 cazuri: 5 cazuri în rezecția en-bloc a vezicii 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.

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 vezical non-muscular invaziv se disting: timpul apariției recidivei, determinarea corectă a stadiului maladiei și indicii de progresiune a bolii. Din panoramicul prezentat în tabelul 9 desprindem cum că recidive tumorale s-au confirmat la 6 pacienți (15%)

după En-bloc rezecție și la 15 pacienți (38%) - după intervenția de TUR-V, diferența de 23% este una de conotație statistică, $\chi^2 = 5,230$, $P = 0,022$. Important de menționat și locul de apariție a recidivei, 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 9. 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)

Timpul apariției recidivelor este un moment foarte important pentru conduita pacienților cu tumori ale vezicii urinare. Dacă analizăm cronologia apariției recidivelor (tabelul 9), 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 (figura 10), ceea ce trebuie de luat în considerare în timpul supravegherii în dinamică a pacienților. Agravare s-a determinat 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, la 3 cu G3 => G2 și 2 pacienți cu G2 => G1.



Figura 10. Imaginea cistoscopică a tumorilor recidivante

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. Repartizarea pe grupuri de risc: în grupul de risc scăzut s-au clasat 21(53%) pacienți din lotul de studiu și 23(58%) pacienți în lotul de control; în grupul de risc mediu - 9(22%) pacienți 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 constatat date sugestive pentru clasare în grupul cu risc foarte înalt. În total, grupul cu risc scăzut a inclus 44 de pacienți (55%), cel cu risc mediu – 13 pacienți (16%), cel 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 de tratament și de supraveghere ulterioară a pacienților.

Elaborarea modelului predictiv pilot pentru determinarea probabilității recidivei la pacienții cu tumori vezicale non-muscular invazive s-a fundamentat pe indicatorii de localizare a procesului tumoral și metoda de tratament aplicată. Elaborarea modelelor predictive presupune completarea și/sau schimbarea covariatelor potențiale din datele validate în capitolele precedente.

Ipoteza nulă fiind respinsă (Omnibus Test of Model Coefficients ($\chi^2 = 18,489$, $df = 5$, $p = 0,002$), analiza ulterioară prezintă următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat:

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 covariatele 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 anticipării rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise.

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv a constituit 0,777, cu 95% interval de încredere (0,664 și 0,891) și cu o diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p = 0,000$) (figura 11).

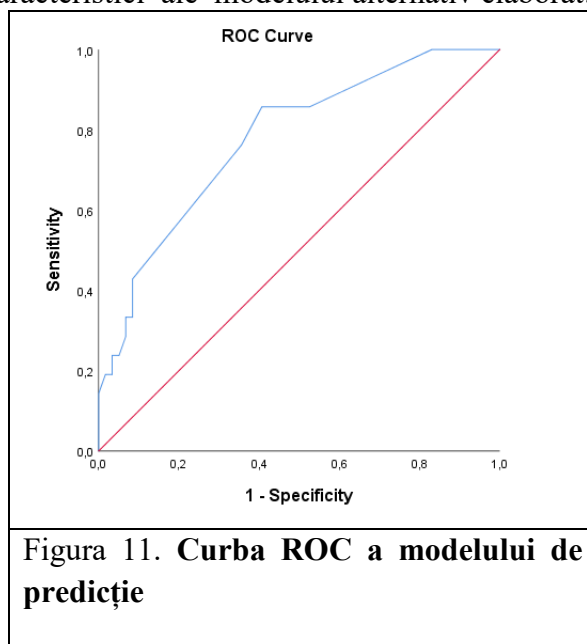


Figura 11. Curba ROC a modelului de predicție

Tabelul 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 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 10, pas 2^a).

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

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

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 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 se mărește de 2,5 ori - OR = 2,577 (95% IC 1,216, 5,460) pentru fiecare tumoră cu asemenea 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 este (OR = 0,02 (95% IC 0,00, 1,691)) pentru fiecare tumoră a regiunii date. Luând în considerație că modelul predictiv pilot a fost elaborat pe o cohortă relativ restrânsă de respondenți, experiența noastră poate fi completată și probată pe un lot mai mare de respondenți, ulterior fiind validată pentru uz intern și extern.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și, anume, 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.

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

Scopul prezentului studiu este elaborarea bazei științifice pentru a determina metodele de diagnostic precoce și tratamentul endourologic diferențiat la pacienții cu tumori non-muscular invazive ale vezicii urinare. 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 vezicii urinare are tendințe semnificative spre recidivare și progresie, din această cauză este nevoie de un diagnostic precipitat și un tratament radical. CVU este o problemă medicală cu importante implicații sociale și economice pentru toate statele, atât economic avansate cât și în cele cu economii modeste sau subdezvoltate. În majoritatea cazurilor pacienții se adresează cu tumori non-muscular invazive, ceea ce definește o rată a mortalității mult mai joasă în comparație cu cancerul vezicii urinare care s-a infiltrat în musculara vezicală.

Ca procedură standard este acceptată cistoscopia cu lumina albă. Dezavantajul cistoscopiei cu lumină albă constă în faptul că circa 10-20% din tumorile vezicale efectiv prezente nu sunt vizualizate, în special leziunile tumorale de tip Cis. Tehnicile noi de vizualizare pot ameliora rata de recunoaștere a cancerului, în comparație cu WL. Diferite tehnici de imagistică optică au fost concepute ca și adjuvant la WL pentru a crește vizibilitatea tumorilor prin îmbunătățirea contrastului. Pentru a fi validată o nouă tehnică de vizualizare în timpul cistoscopiei, este necesar ca aceasta să se conforme 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. Cistoscopia cu lumină în bandă îngustă (NBI) a fost introdusă în uzul practic pentru a perfecționa abordarea terapeutică și diagnostică a tumorilor non-muscular invazive din vezica urinară. Cistoscopia cu lumină în bandă îngustă asigură rezultate mai favorabile pentru diagnosticul precoce al tumorilor non-muscular invazive, comparativ cu cistoscopia cu lumina albă. Necesita numai echipament potrivit pentru efectuarea. Tehnica este ușor de aplicat - prin apăsarea unui singur buton, fără a utiliza substanțe medicale suplimentare.

Rezechția 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 NMIBC. Calitatea TUR-V interferează cu acuratețea evaluării histopatologice și, ulterior, cu riscul de recidivă și rezultatul curativ. De aceea sunt întreprinse noi și noi tentative de a ameliora eficacitatea rezechției transuretrale, fiind propuse și tehnici mai performante de intervenții și de îmbunătățire a imaginii. Obiectivul rezechției transuretrale este obținerea unui specimen de țesut adecvat pentru determinarea stadiului și a gradului tumorii (diagnostic), apoi și rezechția tuturor leziunilor vizibile (terapeutice). Rezechția completă, inclusiv un eșantion de muscularis propria de bază este recomandată de ghidurile Asociației Europene de Urologie (EAU) și Asociației Americane de Urologie (AUA).

Rezechția en-bloc este o nouă tehnică chirurgicală promițătoare, care implică incizia circulară a mucoasei la o distanță sigură de leziune, urmată de pregătirea și îndepărtarea întregii tumori, inclusiv a mușchiului detrusor subiacent. Tehnica de rezechție En-bloc a tumorii vezicale non-muscular invazive s-a dovedit a fi o metodă sigură și eficientă, în comparație cu tehnica convențională de rezechție 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.

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 SELECTIVĂ

1. 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
2. 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
3. Protocol clinic național „Cancerul vezicii urinare”, Chișinău, 2012. Disponibil la: http://89.32.227.76/_files/13961-PCN-73%2520Cancerul%2520vezicii%2520urinare.pdf
4. 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>
5. 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.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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/>
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. 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
12. **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
13. 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
14. **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
15. 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
16. 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

17. 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
18. **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
19. 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
20. 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
21. **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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. **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
30. 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

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **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., Гикавый В.В. Использование узкоспектральной цистоскопии для ранней диагностики опухолей мочевого пузыря. В: *V Полесский 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**, PETERSCHI 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.
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 endourolologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. *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, Гикавый 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*. Chişinău: 2018, p. 124.
 18. Мустя 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).
 - **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*. Chişinău, 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*. Chişinău, 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*. Chişinău, 3-5 mai 2018.
 - ✓ **naționale**
 24. **Vladanov Ivan**, Pleşacov Alexei. Tratatamentul endourologic al tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelența și performanță*. Chişinău, 20–22 octombrie 2021.
 25. **Vladanov Ivan**. Rolul NBI în diagnosticul tumorilor vezicii urinare. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chişinău, 16-20 octombrie 2017.
 - **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 26. **Vladanov I**, Pleşacov A, Colța A, Scutelnic G, Ghicavii V. Thulium laser transurethral en-bloc rezecția tumorilor vezicii urinare. *Al XXXV-lea Congres al ASOCIAȚIEI ROMÂNE DE UROLOGIE. ROMURO 2019*. București, România, 5-8 iunie 2019.
 - **Certificate de inovator:**
 27. „Metoda de tratament endourologic a tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive prin utilizarea energiei laser”. Autori: **VLADANOV Ivan**, GHICAVÎI Vitalii, PLEŞACOV Alexei, BANOV Pavel, SCUTELNIC Ghenadie. Certificat de Inovator Nr. 5972 din 12.01.2023.
 28. „Utilizarea metodei de cistoscopie cu lumina în banda îngustă pentru depistarea primară și precoce a recidivelor tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive”. Autori: **VLADANOV Ivan**, GHICAVÎI Vitalii, PLEŞACOV Alexei, BANOV Pavel. Certificat de Inovator Nr. 5758 din 21.05.2020.
 29. „Tehnica chirurgicală endourologică de rezecție completă a tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive”. Autori: **VLADANOV Ivan**, GHICAVÎI Vitalii, PLEŞACOV Alexei, BANOV Pavel. Certificat de Inovator Nr. 5759 din 21.05.2020.
 - **Acte de implementare:**
 30. 10 Acte de implementare: 2 în activitatea științifico-didactică și 8 în activitatea științifico-practică.

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.

VLADANOV Ivan

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

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

<p>Aprobat spre tipar: Hârtie ofset. Tipar digital. Coli de teapar: 2.0</p>	<p>Formatul hârtiei: A4 Tiraj: 50 ex. Comanda nr.:</p>
---	--

Tipografia

Str.

Tel.: