

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Факултет „Медицина“

Катедра „Урология“

Д-р Николай Иванов Николов

***МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С
НЕМУСКУЛНО ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА
ПИКОЧНИЯ МЕХУР***

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „ДОКТОР“**

Плевен, 2022 год.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Факултет „Медицина“

Катедра „Урология“

Д-р Николай Иванов Николов

**МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С
НЕМУСКУЛНО ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА
ПИКОЧНИЯ МЕХУР**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „ДОКТОР“**

Професионално направление: 7.1 „Медицина“

Научна специалност: „Урология“

Научни ръководители: Доц. д-р Боян Атанасов Стойков, дм

Доц. д-р Владислав Росенов Дунев, дм

Плевен, 2022 год.

Дисертационния труд е разработен върху 156 страници и съдържа 46 фигури, 39 таблици. Библиографският списък съдържа 230 заглавия.

Авторът е докторант към катедра “Урология“ и работи като асистент в катедра „Урология“ към факултет “Медицина“, Медицински университет-Плевен.

Дисертационният труд е насочен за защита на 16.12.2022 г. от 12.00 часа в конферентната зала на УМБАЛ „Света Марина“ Плевен

Състав на научното жури

Председател:

Проф. д-р Николай Христов Колев д.м. УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – гр. Плевен

Членове:

Проф. д-р Димитър Динков Младенов д.м.н., УМБАЛ „Александровска“ – гр. София

Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова д.м.н., УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Плевен

Доц. д-р Тошо Йорданов Ганев д.м., МБАЛ „Св. Анна“ – гр. Варна

Доц. д-р Николай Тодоров Евтимов д.м.н., МБАЛ „Св. Анна“ – гр. Варна

Речник на използваните аббревиатури:

ALA - аминолевулинова киселина

BCG - Bacillus Calmette-Guerinne

DLT - дистанционна лъчева терапия

IHC - имунохистохимия

LDO - лазерно унищожаване на тумор

RT - лъчева терапия

MMC - Mitomycin C

EPI - Епирубицин

NMIBC - немускулоинвазивен рак на пикочния мехур

ROD - единична фокална доза

SOD - обща фокусна доза

mTURB - монополярна трансуретрална резекция

bTURB - биполярна трансуретрална резекция

PDD - Фотодинамична диагностика

ХТ – химиотерапия

БУД - Българско урологично дружество

БОНД - Българско онкологично научно дружество

AUA - Американска урологична асоциация CIS - карцином in situ

EAU - Европейска асоциация по урология

EORTC - Европейска организация за изследване и лечение на рака

СЗО - Световна здравна организация

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	6
II. Цел и задачи.....	7
III. Материали и методи.....	8
1. Дизайн на проучването.....	8
2. Обект и място на проучването.....	8
2.1. Критерии за включване в проучването.....	10
2.2. Критерии за изключване в проучването.....	11
3. Методи на изследване.....	11
3.1. Източници на информация.....	11
3.2. Статистически методи.....	11
3.3. Диагностични методи.....	12
3.3.1. Неинвазивни методи на диагностика.....	12
3.3.2. Инвазивни методи на диагностика.....	12
3.4. Оперативни методи на лечение.....	13
3.4.1. Монополярна резекция.....	14
3.4.2. Биполярна резекция.....	14
3.4.3. Лазерна резекция.....	17
3.5. Консервативни методи.....	21
3.5.1. Интравезикална терапия.....	22
3.5.1.1. Митомицин.....	23
3.5.1.2. Епирубицин.....	23
3.5.1.3. BCG.....	23
3.5.2. Високо фокусирана лъчетерапия.....	24
3.5.3. Имунотерапия.....	25
3.5.4. Хранене при уротелен карцином.....	25
3.5.5. Здравословен начин на живот.....	26

IV. Резултати.....	28
V. Дискусия.....	61
VI. Изводи.....	76
VII. Приложения.....	78
VIII. Използвана литература.....	84
IX. Приноси на дисертационния труд.....	84
X . Публикации свързани с дисертационния труд.....	84

I. Въведение

Карциномът на пикочния мехур е хетерогенна болест в молекулярен, хистологичен и клиничен аспект. През последните години все повече млади хора се разболяват и това налага нова стратегия при диагнозата и лечението. Рисковите фактори, предразполагащи към развитието на карцином на пикочния мехур включват: възраст на пациента, пол, раса, експозиция на токсини като багрила, сажди, тежки метали, каучук, пластмаси, фактори на околната среда (повишено ниво на арсен във водата, хлорни дезинфектанти и нитрати), начин на живот и диетични фактори- тютюнопушене, кафе, уроинфекция. Поради тази причина неговото лечение е мултидисциплинарно: оперативно, интравезикална и системна химио или имунотерапия, лъчетерапия, както и промяна в начина на живот.

Карциномът на пикочния мехур е един от най-честите тумори на отделителната система. Съотношението мъже:жени варира от 6:1 до 2:1. При мъже е 4-та причина за рак и 8-ма за смъртност. Над 90 % е с характеристика на преходноклетъчен карцином. Прогнозата се определя не само от стадия T_a , T_1 и G , но и от броя на лезиите и честотата на рецидивите с нарастване на G . Високата вероятност за рецидив през първите 3 месеца показва, че оперативната интервенция не е достатъчна терапевтична мярка. Ето защо е необходимо да се обмисли назначаването на адювантна терапия на всички пациенти. Пикочният мехур е с добър толеранс към интравезикално приложение на химио и именотерапевтици и лъчелечение. В стадий T_a и T_1 5-годишната преживяемост след лъчелечение е 60%-80% като при T_2 е 58%, а T_3 -38%. След самостоятелна трансуретрална резекция заболяването в стадий T_1G_3 има висок риск от рецидив и прогресия. Към инвазивен карцином прогресират около 50% от туморите.

Преходноклетъчният карцином е най-често срещаната хистология на рака на пикочния мехур (~ 90%), диагностицирана в Европа и САЩ, последвана от плоскоклетъчен (2-5%), аденокарцином (2%), невроендокринен (1%) и други редки тумори (<1%). Епителната лигавица на пикочните пътища е изграден от 5 до 7 клетъчни слоя. Туморите, които са ограничени до пикочния мехур и не нахлуват в *muscularis propria*, се считат за немускулноинвазивен рак на пикочния мехур (NMIBC), състоящ се от стадии Ta, T1 и карцином *in situ* (CIS). Ангажирането на *muscularis propria* - т.нар. мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (MIBC).

Всичко това води да се предложат оптимални методи за лечение на пациенти с NMIBC от гледна точка на органосъхраняващо лечение и предотвратяване от рецидив на заболяването. Обосновано е различните видове ендоскопски операции и методи на адювантна терапия както приложението на радиохирургия да бъде оправдано.

II. Цел и задачи

1. Цел на проучването

Целта на проучването е да се изготви мултидисциплинарен подход при лечение и проследяване на пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.

2. Задачи на проучването

Задача 1. Да изготвим алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за трансуретрална резекция.

Задача 2. Да проучим сигурността и безопасността на трансуретралната монополярна, биполярна и лазерна резекция при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.

Задача 3. Да проучим клиничната ефективност на различните методи на трансуретрална хирургия върху локалния туморен контрол.

Задача 4. Да проучим фармакодинамиката и фармакокинетиката на различните химиотерапевтици и локални имунотерапевтици при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.

Задача 5. Да проучим влиянието и страничните действия на локалната лъчетерапия при пациенти с пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур.

Задача 6. Да проучим влиянието при коморбилитет, хранене и тютюнопушене върху появата на първичен и рецидивиращ повърхностен карцином на пикочния мехур.

Задача 7. Да изготвим мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхостен карцином на пикочния мехур.

III. Материали и методи

1. Дизайн на проучването

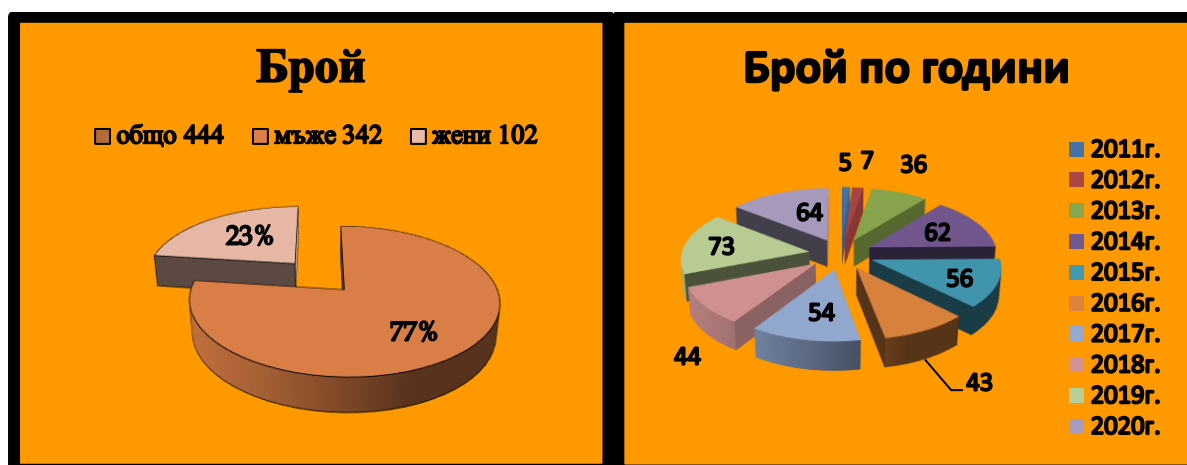
Дисертационния труд е разработен на базата на 10-годишно многоцентрово проспективно проучване, като дизайнът на проучване, формата за информирано съгласие и използваните диагностични, хирургични, терапевтични методи са съобразени и отговарят на медицинските стандарти по урология, медицинска онкология и радиология.

На всички изследвани лица бяха дадени подробни разяснения в писмен и устен вид под формата на информирано съгласие за методите на лечение в провежданото проучване.

2. Обект и място на проучването

В проучването бяха включени 444 души-мъже и жени над 18г., български граждани, постъпили за лечение в Отделение по урология при КОЦ

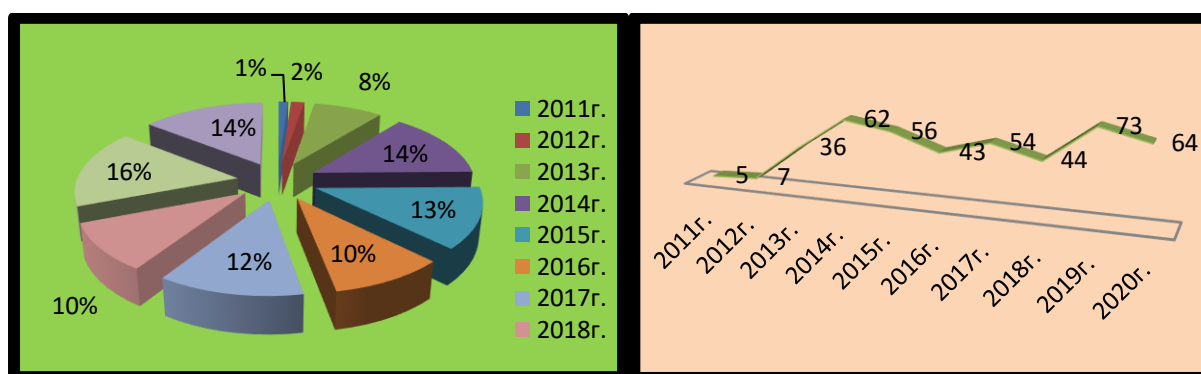
гр.Враца, Клиника по урология при УМБАЛ“Света Марина“ гр.Плевен, Отделение по медицинска онкология при КОЦ гр.Враца и Лъчелечебен център при КОЦ гр.Враца в периода от януари 2011 до декември 2020г. В проучването участваха 342 мъже и 102 жени (Граф. 1). За периода 2014-2020г. са включени повече от 90 % от обследваните пациенти (Граф. 2).



Графика 1. Разпределение по пол.

Графика 2. Разпределение по години.

Разпределението на пациентите по % за период от 10 години показва значително покачване на включените след втората година и трайно стационариране с $\pm 2\%$ през останалия период (Граф. 3, 4)



Графика 3. Разпределение по години.

Графика 4. Крива за 10 годишен период.

Пациентите бяха разпределени в осем възрастови групи с интервал 10 години. Най- младият беше на 27 години, а най- възрастния на 91г. Средната възраст беше 67.5 години. Вижда се, че в три възрастови групи е

най- големия брой на разпределение- над 80%. Това са пациентите между 50 и 80 години (Граф. 5).



Графика 5. Разпределение по възраст.

Пациентите бяха консултирани и одобрявани или отхвърляни от мултидисциплинарен екип- уролог, медицински онколог, лъчетерапевт ,специалист по образна диагностика, патоанатом и анестезиолог.

Докторантът беше част от мултидисциплинарния екип и участва активно в селекцията, лечението и проследяването на пациентите.

2.1. Критерии за включване в проучването

2.1.1. Установен чрез образно изследване (ултразвуково изследване, КАТ, ЯМР и PET-СТ) повърностен уротелен карцином на пикочния мехур.

2.1.2. Установен чрез уретроцистоскопия с бял светлина и NBI метод повърностен уротелен карцином на пикочния мехур.

2.1.3. Пациенти с данни за микроскопска или макроскопска хематурия.

2.1.4. Пациенти след проведен ТУТУР.

2.1.5. Пациенти след проведена постоперативна интравезикална химио и/или имунотерапия.

2.1.6. Пациенти преценени за лечение с нискодозова високофокусирана лъчетерапия.

2.1.7. Пациенти с коморбилитет.

2.1.8. Пациенти в рискови групи и с вредни навици (тютюнопушене).

2.2. Критерии за изключване в проучването

2.2.1. Пациенти с карцином на пикочния мехур във II и III стадий.

2.2.2. Пациенти с активна уроинфекция при хоспитализация.

2.2.3. Пациенти с нарушение в хемостазата.

2.2.4. Пациенти с декомпенсирана сърдечна, чернодробна и бъбречна недостатъчност.

2.2.5. Други противопоказания за обща и проводна анестезия.

3. Методи на изследване

3.1. Източници на информация

При включването на пациентите използвахме следните източници на информация- лични данни на групата, медицинска документация (епикризи, амбулаторни прегледи, диспансерни прегледи).

3.2. Статистически методи

Обработката на данните, анализът на получените резултати и графичното им представяне бяха извършени чрез пакет Office 2019 for Windows 10. SPSS и PSPP статистически програми.

3.2.1. Описателни методи

- ✓ Честотен анализ на качествени променливи
- ✓ Вариационен анализ на количествени променливи
- ✓ Графичен анализ

3.2.2. Методи за проверка на хипотези

- ✓ Параметрични-Т-тест за две извадки
- ✓ Непараметрични
- ✓ Тест на Колмогоров.Смирнов и Шапиро-Уилк
- ✓ Тест хи-квадрат или точен тест на Фишер за търсене на зависимости

3.2.3. Корелационни методи

- ✓ Параметричен коефициент на линейна корелация-Пирсън
- ✓ Непараметричен коефициент на линейна корелация-Спирман

3.3. Диагностични методи

3.3.1. Неинвазивни методи на диагностика

- Хематологични, биохимични, хемостазни показатели, йонограма и туморни маркери
- Урина- стандартно изследване, урокултура, цитологично изследване
- ЕКГ и рентгенография на бял дроб и сърце
- Ехография на корем и малък таз
- КАТ на цяло тяло
- ЯМР с мултипараметричен анализ по индивидуална преценка
- PET-CT по индивидуална преценка

3.3.2. Инвазивни методи на диагностика

- Уретроцистоскопия с бяла и NBI светлина
- Биопсия от пикочен мехур

3.4. Оперативни методи на лечение

На цялата група от 444 пациента използвахме един от трите метода на монополярна, биполярна или ларерна резекция за отстраняване на туморите на пикочния мехур. Подходът към различните оперативни методи беше строго индивидуален.

Операционната зала за оперативна резекция е оборудвана по типа Operating Room. Апаратите, които използвахме са уретроцистоскоп и резектоскоп с пасивен и активен елемент на Karl Storz за монополярна и биполярна резекция и на Olympus- къс и дълъг резектоскоп за монополярна и биполярна резекция.

3.4.1. Монополярна резекция

Монополярната резекция е първия от оперативните методи за трансуретрално отстраняване на туморите на пикочния мехур. С годините различните производители на резектоскопи създадоха сигурни и ефикасни ендоурологични инструменти. При монополярната електрорезекция се използва променлив електрод за прилагане на енергия към съответната тъкан. След това токът преминава през пациента към възвратна подложка и след това обратно към генератора, за да затвори веригата. Ефективността и гъвкавостта на монополярната електрохирургия я прави най-често използваната опция. Този тип хирургия предлага разнообразие от електрически вълни, които имат различни тъканни ефекти. При монополярната процедура се използва електрод за разрязване на тъкан и/или коагулиране при кървене.

3.4.1.1. Инструментариум

Използвахме монополярен резектоскоп на Karl Storz и Olympus с 4 мм. телескоп (0°, 12°, 30° и 70°), външен и вътрешен кожух, които не позволяват смесването на иригационно-аспирационната течност, пасивен и активен работен елемент и различни електроди за резекция и коагулация (Фиг.1). За иригационна течност използвахме дестилирана вода и 3% разтвор на Сорбитол/Манитол.



Фигура1. Система на Olympus и Storz за монополярна резекция.

3.4.1.2. Техника

Използваната от нас оперативна техника при извършването на ТМР, преминава през следните етапи:

1. Проникване в пикочния мехур и оглед с бяла и NBI светлина.

Пациентът е легнал по гръб в гинекологично положение. След обработка на оперативното поле с дезинфектант се поставя ТУР- СЕТ. С цистоскоп 12° или 30 ° оптика се прониква в уретрата и пикочния мехур. Откриват се

се двата уретерални остиума, които отделят урина. С онкологична насоченост се огледждат всички стени на пикочния мехур и мехурната шийка с бяла и NBI светлина и се намират туморните лезии.

2. Резекция на туморната формация на части или ен блок до здрава тъкан.

След установяването на туморната формация с резектоскоп с пасивен или активен елемент започна резекция и коагулация. Туморът се резецира отгоре- надолу и от латерално към медиално на части или ен-блок. Откосите са на около 5мм. Използаната иригационна система не позволява препълването на мехура и постоянно отмива резецираната повърхност при много добра видимост (Фиг. 2).

3. Резекция на здрава тъкан около тумора и основата.

Резекция на около 5мм. от туморната лезия и резекция в дълбочина от основата на тумора. Целта е да се постигне локален туморен контрол и да се установи в дълбочина дали има ангажиране на мускулния слой (Фиг. 3).

4. Аспирация на туморния резектат.

Резецираната туморна тъкан се аспирира със стъклена спринцовка 200 мл. до бистра промивка и целият резектат се изпраца за хистологично изследване.

5. Коагулация на резецираните повърхности.

Резецираните повърхности се коагулират с електрод тип топче или ролер с цел хемостаза и заглаждане на резецираните повърхности.

6. Инспекция на пикочния мехур.

Огледът на пикочния мехур след оперативната интервенция цели да се спрат кървящите съдове, да не се пропусне туморна лезия, да не се пропусне ятрогенна увреда с или без перфорация на мехурната стена.

7. Поставяне на ПК и пускане на иригация.

През поставен трипътен катетър 22 или 24 Ch. се пуска иригация с различен интензитет на капката в зависимост от степента на хематурия.



Фигура 2. Резекция на папиларна лезия.



Фигура 3. Резекция на перитуморна тъкан.

3.4.2. Биполярна резекция

Биполярната резекция се въведе, за да намалее риска от перфорация на пикочния мехур поради стимулация на n.obturatorius и да се получат по добри резектати за патолога. При биполярната електрорезекция се използва постоянен електрод за прилагане на енергия към съответната тъкан. Този тип хирургия предлага разнообразие от електрически вълни, които имат различни тъканни ефекти. Създаването на плазма е в основата за осъществяването на рязане и коагулация. Плазмената вапоризация намалява кървенето и има отличен локален туморен отговор.

3.4.2.1. Инструментариум

Използвахме биполярен резектоскоп на Karl Storz и Olympus с 4 мм. телескоп (0°, 12°, 30° и 70°), външен и вътрешен кожух, които не позволяват смесването на иригационно-аспирационната течност, активен работен елемент и различни електроди за резекция и коагулация (Фиг 4, 5, 6). За иригационна течност използвахме затоплен до 37° 0.9% разтвор на NaCl.



Фигура 4. Инструментариум.



Фигура 5. Система на Olimpus.



Фигура 6. Биполярен резектоскоп.

3.4.2.2. Техника

Използваната от нас оперативна техника при извършването на ТМР, преминава през следните етапи:

1. Проникване в пикочния мехур и оглед с бяла и NBI светлина.

Пациентът е легнал по гръб в гинекологично положение. След обработка на оперативното поле с дезинфектант се поставя ТУР- СЕТ. С цистоскоп 12° или 30 ° оптика се прониква в уретрата и пикочния мехур. Намират се двата уретерални остиума, които отделят урина. С онкологична насоченост се оглеждат всички стени на пикочния мехур и мехурната шийка с бяла и NBI светлина и се откриват туморните лезии.

2. Резекция на туморната формация на части или ен блок до здрава тъкан .

След установяването на туморната формация с резектоскоп с активен елемент започна резекция и коагулация. Туморът се резецира отгоре-надолу и от латерално към медиално на части или ен блок. Откосите са на около 5мм. Използаната иригационна система не позволява препълването на мехура и постоянно отмива резецираната повърхност при много добра видимост (Фиг. 7).

3. Резекция на здрава тъкан около тумора и основата.

Резекция на около 5мм. от туморната лезия и резекция в дълбочина от основата на тумора. Целта е да се постигне локален туморен контрол и да се установи в дълбочина дали има ангажиране на мускулния слой (Фиг.8, 9).

4. Аспирация на туморния резектат.

Резецираната туморна тъкан се аспирира със стъклена спринцовка 200мл. до бистра промивка и целият резектат се изпраща за хистологично изследване

5. Коагулация на резецираните повърхности.

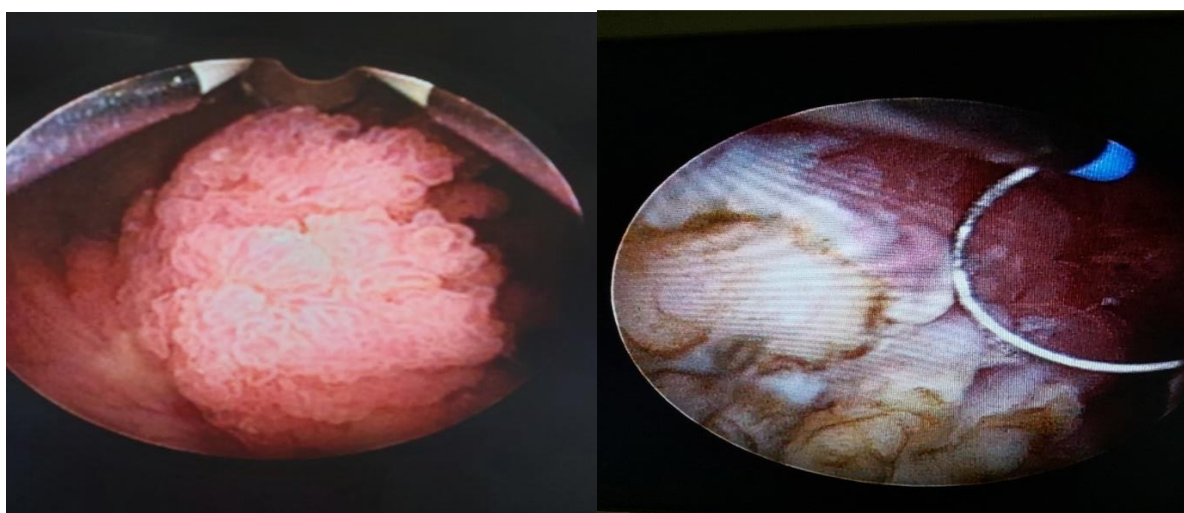
Резецираните повърхности се коагулират с електрод тип ролер или „гъбка“ с цел хемостаза и заглаждане на резецираните повърхности.

6. Инспекция на пикочния мехур.

Огледът на пикочния мехур след оперативната интервенция цели да се спрат кървящите съдове, да не се пропусне туморна лезия, да не се пропусне ятрогенна увреда с или без перфорация на мехурната стена.

7. Поставяне на ПК и пускане на иригация.

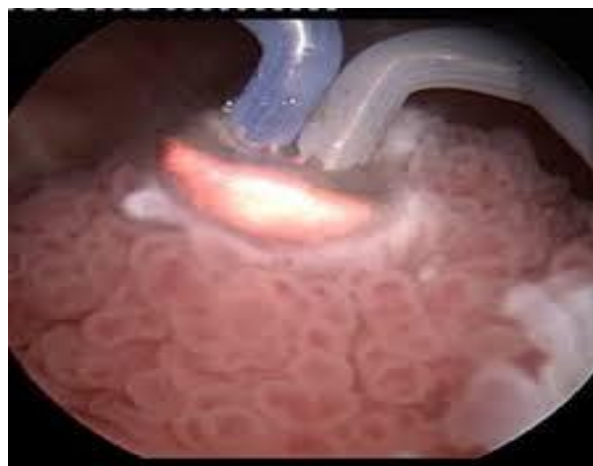
През поставен трипътен катетър 22 или 24 Ch. се пуска иригация с различен интензитет на капката в зависимост от степента на хематурия.



Фигура 7. Биполярна резекция и коагулация.



Фигура 8. Резекция en-block.



Фигура 9. Плазмена вапоризация.

3.4.3. Лазерна резекция

En-bloc резекция с използване на монополярен или биполярен ток, Thulium-YAG или Holmium-YAG лазер е възможно при избрани екзофитни тумори. Избраната техника зависи от размера и местоположението на тумора и опита на хирурга. Лазерна хирургия е по-безопасна и ефикасна от TURBT. Лазерните техники без дълбоко проникване причиняват по-малко усложнения и кървене. Освен това мощността на лазера може да се регулира според размера на тумора.

Холмиевият: YAG лазер е импулсен лазер, който излъчва светлина при 2100 nm. Той съчетава качествата на въглеродния диоксид и неодима: YAG лазери, осигуряващи както рязане на тъкани, така и коагулация в едно устройство. Тъй като дължината на вълната на холмия може да се предава надолу по оптичните влакна, тя е особено подходяща за ендоскопска хирургия. Дължината на вълната на холмия се абсорбира силно от водата. Тъканната аблация се извършва повърхностно, осигурявайки прецизен разрез с термична зона на нараняване, варираща от 0,5 до 1,0 mm. Холмиевият лазер произвежда парни мехурчета в на върха на влакното, разделящи тъканите слоеве, като ги разкъсват и коагулират на малки и средни части с дълбочина 2-3 mm. Това ниво на коагулация е достатъчно за адекватна хемостаза. Холмиевият:YAG лазер е многофункционален

хирургически лазер с различни цели. Очаква се използването му в урологията да се увеличи с времето в резултат на тези характеристики.

3.4.3.1. Инструментариум

HoL-EBRBT се извърши с 30 W холмиева лазерна система (MegaPulse 30+ Holmium YAG Laser-System from Richard Wolf), използваща влакно с 275 микрона, като се използва 26 F резектоскоп (Olympus, Германия) (Фиг.10, 11). При всички случаи се използваше физиологичен разтвор.



Фигура 10. Лазерна система на Wolf.



Фигура 11. Лазерно влакно 275 μ m.

3.4.3.2. Техника

Използваната от нас оперативна техника при извършването на TMP, преминава през следните етапи:

1. Проникване в пикочния мехур и оглед с бяла и NBI светлина.

Пациентът е легнал по гръб в гинекологично положение. След обработка на оперативното поле с дезинфектант се постави ТУР- СЕТ. С цистоскоп 12° или 30 ° оптика се проникна в уретрата и пикочния мехур. Намират се двата уретерални остиума, които отделят урина. С онкологична насоченост се оглеждат всички стени на пикочния мехур и мехурната шийка с бяла и NBI светлина и се намира туморната лезия на краче.

2. Резекция на туморната формация ен блок до здрава тъкан .

След установяването на туморната формация с резектоскоп с активен елемент соптично влакно 275 микрона и мощност 14.4 W се резецира туморното “краче,, и се коагулира (Фиг. 12).

3. Аспирация на туморния резектат.

Резецираната туморна тъкан се аспирира със стъклена спринцовка 200 мл. до бистра промивка и целият резектат се изпраща за хистологично изследване.

4. Коагулация на резецираните повърхности.

Резецираните повърхности се коагулират с електрод тип ролер или „гъбка“ с цел хемостаза и заглаждане на резецираните повърхности.

5. Инспекция на пикочния мехур.

Огледът на пикочния мехур след оперативната интервенция цели да се спрат кървящите съдове, да не се пропусне туморна лезия, да не се пропусне ятрогенна увреда с или без перфорация на мехурната стена.

6. Поставяне на ПК и пускане на иригация.

През поставен трипътен катетър 22 или 24 Ch. се пуска иригация с различен интензитет на капката в зависимост от степента на хематурия.



Фигура 12. Лазерна резекция en-bloc.

3.5. Консервативни методи

Оперативното отстраняване на тумора е само началния етап от мултидисциплинарния подход при лечение на повърхностния уротелен карцином на пикочния мехур. Локалната химио и/или имунотерапия са влезли в ръководствата от десетилетия, целящи намаляване появата на нови рецидиви и спиране прогресията на заболяването. Съвременното лечение на повърхностният уротелен карцином се допълва от използването на линеен ускорител за радиотерапия. Системната имунотерапия, прием на медикаменти с доказан противотуморен ефект и начина на хранене са нови стъпки в лечението на рецидивирания уротелен карцином.

3.5.1. Интравезикална терапия

Интравезикалната химио или имунотерапия е последващ етап от мултимодалния подход при лечение на повърхностен карцином на пикочния мехур. В световен аспект се прилага Митомицин 20 мг. и 40мг., Епирубицин 50мг. и Bacilus Calmette-Guérin (БЦЖ). Интравезикалните вливания на Митомицин, Епирубицин или БЦЖ се осъществяват чрез използване на нелатонов катетър 16 Ch. Времето без микция е между 100 и 150 минути средно 120 минути. Курсът на лечение е 6 седмици, по един път седмично с последващ курс от 6 месеца по един път месечно. Преди всяка интравезикална терапия на пациентите се изследват ПКК, урея, креатинин, урина и ехография на коремни органи и малък таз.

3.5.1.1. Митомицин 40 мг.

Митомицинът е антитуморен антибиотик, който инхибира синтеза на ДНК чрез създаване на кръстосани връзки на ДНК, които спират клетъчната репликация и в крайна сметка причиняват клетъчна смърт. Тъй като раковите клетки като цяло се делят по-бързо и с по-малко коригиране на грешки от здравите клетки, те са по-чувствителни към това увреждане.

Това увреждане на клетките забавя или спира растежа на раковите клетки в организма.

3.5.1.2. Епирубицин 50 мг.

Епирубицинът е антрациклинов цитотоксичен агент. Известно е, че антрациклините могат да повлияят редица биохимични и биологични функции в еукариотните клетки. Точните механизми за цитотоксичност и/или антипролиферативните свойства на епирубицин не са напълно изяснени.

3.5.1.3. BCG

БЦЖ се използва за лечение на не-мускулно инвазивен карцином на пикочния мехур повече от 30 години. Той е една от най-успешно използваните молекули за биотерапия при рак. Въпреки дългия клиничен опит с БЦЖ, механизмът на неговия терапевтичен ефект все още е в процес на изследване. Наличните данни показват, че уротелните клетки и клетките на имунната система имат решаваща роля в терапевтичния анти туморен ефект на БЦЖ. Клетките на имунната система, които имат потенциална роля в терапията с БЦЖ, включват CD4 + и CD8 + лимфоцити, естествени клетки убийци, гранулоцити, макрофаги и дендритни клетки. Раковите клетки на пикочния мехур се убиват чрез директна цитотоксичност от тези клетки, чрез секреция на разтворими фактори като TRAIL (тумор некрозис фактор свързващ апоптоза-индуциращ лиганд) и до известна степен чрез директното действие на БЦЖ.

3.5.2. Високо фокусирана лъчетерапия

Съвременното използване на линеен ускорител за радиотерапия намалява риска от рецидив и подобрява качеството на живот. Лъчетерапията се

използва за лечение на пациенти с рак от 100 години. Целта на радиацията е да премахне тумора като същевременно се запазва структурата и функцията на околните нормални тъкани. Туморните клетки са по-малко способни от нормалните клетки да възстановяват ДНК прекъсвания които се получават от радиацията. Тези ДНК прекъсванията причиняват каскада от молекулярни събития надолу по веригата, които в крайна сметка водят до клетъчна смърт. Медицинските линейни ускорители (Linacs) са циклични ускорители на електрони до кинетична енергия от 4 до 25 MeV, използващи неконсервативни микровълнови радиочестотни полета с честота от порядъка на 103 MHz (L обхват) до 104 MHz (X обхват), както и бягаща вълна с честота 2856 MHz (S обхват).

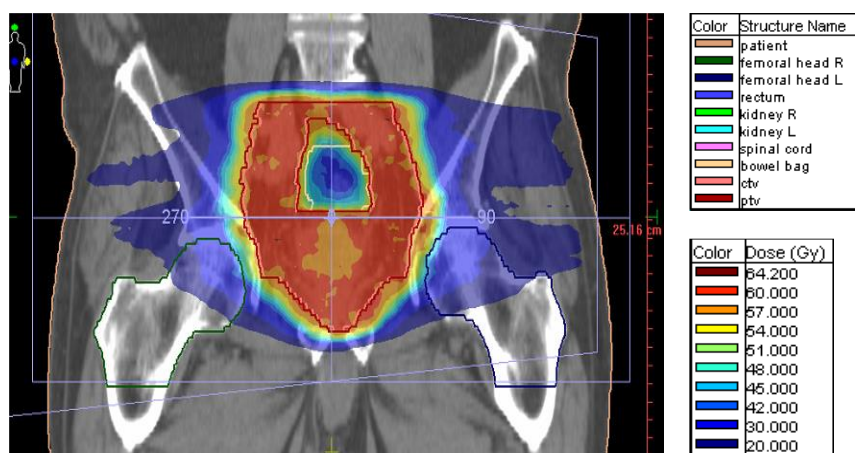
За нашите пациенти ние използвахме линеен ускорител на „ELEKTA“ (Фиг. 13, 14). Поеманата дневна доза беше 1.8 - 2 Gy до обща погълната доза 50-60 Gy. Радиотерапията се извърши с линеен ускорител с насочен сноп фотонна емисия. При всички пациенти се направи КАТ с перкутанно маркиране на облъчвания обем (Фиг. 15). Ежеседмично се осъществяваше ПКК, урея, креатинин, урина и ехографско изследване за наличие на ретенция или хидронефроза. По време на курса пациентите бяха с поставен ПК.



Фигура 13. Линеен ускорител ELEKTA.



Фигура 14. Зала за радиохирургия.



Фигура 15. План за лъчетерапия.

3.5.3. Имуноterapia

За системна имуноterapia използвахме пембролизумаб. То е моноклонално антитяло, което помага за възстановяване на имунната система на организма в борбата с рака. Той създава своите противоракови ефекти, като блокира специфичен протеин, използван от раковите клетки, наречен PD-L1, за да избегне атака от имунната система. След като PD-L1 бъде блокиран, клетките на имунната система могат да идентифицират раковите клетки като заплаха и да инициират атака за унищожаване на рака. Имуноterapiaта значително намалява риска от рецидив при рак на пикочния мехур, като същевременно увеличава процента на пациентите, които получават пълен отговор след операцията. Използваните имуноterapiи за рак на пикочния мехур „обучават“ имунната система на организма да разпознава раковите клетки. Прилаганата доза е по 200 мг. на 3 седмици.

3.5.4. Хранене при уротелен карцином

Намален риск от развитие на карцином на пикочния мехур е установен при непушачи с висок дневен прием на зеленчуци от семейство кръстоцветни (зеле, брюкселско зеле, броколи и карфиол). Допуска се, че протективният ефект на зеленчуците от това семейство най-вероятно е в резултат на високата концентрация на каротеноиди, лутеин и зеаксантин в тях.

Проучвания *in vitro* показват, че изофлавоноиди, открити в соята, могат да потиснат развитието на клетъчни култури от преходноклетъчен карцином. Според някои автори приема на мляко намалява риска от развитие на карцином въпреки, че според други не са установени убедителни данни, които да подкрепят пряката връзка между приема на мляко или млечни продукти и високия риск. Ролята на различни микроелементи, включително витамин Е, каротеноиди, витамин D, тиамин и ниацин във връзка с риска от развитие на тумори на ендотела, налага по-нататъшни широкомащабни проучвания, особено във връзка с групи с висок риск като тежки пушачи и възрастни пациенти. Не е доказано, че микроелементът селен притежава защитни свойства, но е доказано, че хора с високо плазмено ниво на селен имат относително по-ниска честота на развитие на заболяването. Що се отнася до превантивното действие на нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС) данните са противоречиви въпреки, че сред пациентите приемали аналгетици честотата е по-ниска.

Основната цел на нутритивното лечение при пациенти с уротелен карцином е да спомогне за провеждането на планираното активно лечение, без прекъсване и бързото възстановяване на нормалното и здравословно хранене, за да не се допусне малнутриция, загуба на мускулна маса, развитие на катаболно състояние и имунодефицит. Ползите от оптималния прием на хранителни вещества и калории при пациенти, провеждащи активно лечение и в реконвалесцентния период са добре известни и документирани. Оценката на нутритивния статус трябва да вземе предвид не само нуждите на пациента, но и неговото качество на живот и очаквания и на базата на това да се изготви план за хранителен режим.

3.5.5. Здравословен начин на живот

1. Редовна физическа активност- физическата активност е от първостепенно значение за контрола и поддържането на оптимално

телесно тегло и намалява риска от развитие на редица злокачествени заболявания. Допълнителни ползи носят умерените и/или интензивни физически упражнения, най-малко за 30 мин дневно през повечето дни от седмицата.

2. Избягване на наднорменото тегло и наддаването на тегло в зряла възраст - увеличеният калориен прием е в основата на натрупването на мазнини и е основен рисков фактор за развитието на рак. Приемът на статини при пациенти с хиперхолестеролемия намалява риска от развитие на карцином на пикочния мехур.

3. Ограничаване на консумацията на алкохол и цигари- консумацията на алкохол и тютюневи изделия е рисков фактор както за развитие на редица онкологични заболявания така и за възникване на злополуки и води до пристрастяване, въпреки че ниската до умерена консумация намалява риска от коронарна сърдечна болест, като трябва да се вземат предвид обаче както фамилната история, така и индивидуалните предпочитания.

4. Консумиране на плодове и зеленчуци- приема на плодове и зеленчуци при възрастните вероятно не оказва голямо влияние върху честотата на онкологичните заболявания, но намалява риска от развитие сърдечносъдови заболявания.

5. Консумиране на пълнозърнести храни и избягване на рафинираните въглехидрати и захар- редовната консумация на пълнозърнести продукти вместо рафинирано брашно и захар намалява риска от развитие на сърдечносъдови заболявания и диабет. Ефектът върху риска от развитието на рак не е напълно изяснен, но тези храни имат и противотуморно действие.

6. Замяна на червеното месо и млечни продукти с риба, ядки и бобови растения- консумацията на червено месо увеличава риска от развитие на

рак на дебелото черво, пикочния мехур, диабет и коронарна болест на сърцето, поради което трябва да се ограничава. Прекалената консумация на млечни продукти увеличава риска от развитие на рак на простатата. Рибата, ядките и бобовите растения са ценен източник на моно и полиненаситени мазнини и растителни протеини и водят до по-ниска честота на сърдечносъдовите заболявания, диабета и канцерогенезата.

7. Прием на вит.Д- значителна част от населението, особено тези които живеят в по-високите географски ширини имат субоптимални нива на вит. Д. Голяма част от възрастното население може да има полза от допълнителен прием на 1000 UI вит.Д особено в периодите на намалено слънчево греење. Допълнителният прием на вит.Д може да доведе до намаляване на риска от костни счупвания, както и до възможно намаляване на честотата на колоректалния карцином, а също и на карцинома на пикочния мехур.

IV. Резултати

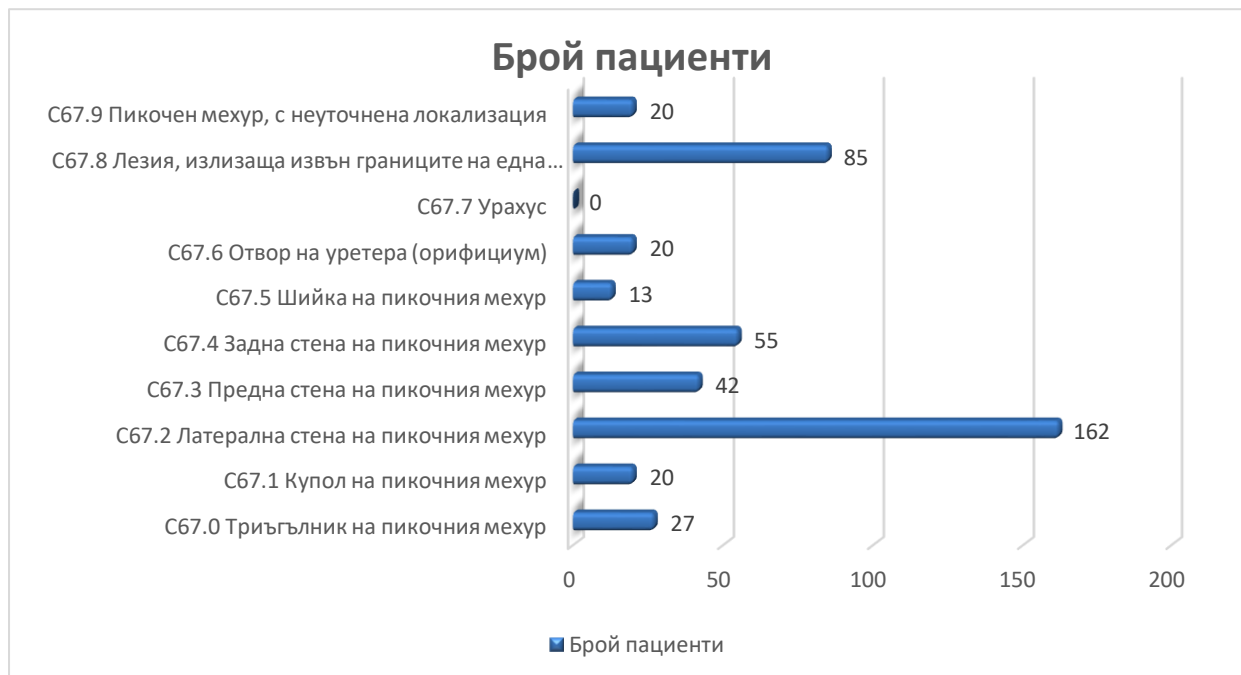
1. Да изготвим алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за трансуретрална резекция

Пациентите бяха разпределени в няколко групи в зависимост от локализация на туморния процес, степен на диференциация, размер на тумора, мултифокалност, коморбилитет и отказ от тютюнопушене. При всички пациенти се извърши задължителния клиничен минимум от лабораторни изследвания, коремна ехография на ПОС, уретроцистоскопия с бяла и NBI светлина.

1.1. Група по локализация на туморния процес

В първата група са подбрани и разпределени пациенти според локализацията на туморния процес.

Видимо е, че латерална стена, задна стена и тумори с повече от една локализация са над 50% от всички други локализации (Граф. 6).



Графика 6. Брой пациенти по локализация на тумора.

Вижда се процентното разпределение по пол и локализация. И при двата пола латерална стена е с най-честа локализация (Табл. 1).

C67					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	C67.0	6	1.4%	1.4%	1.4%
	C67.1	3	.7%	.7%	2.0%
	C67.2	29	6.5%	6.5%	8.6%
	C67.3	9	2.0%	2.0%	10.6%
	C67.4	14	3.2%	3.2%	13.7%
	C67.5	4	.9%	.9%	14.6%
	C67.6	4	.9%	.9%	15.5%
	C67.8	23	5.2%	5.2%	20.7%
	C67.9	6	1.4%	1.4%	22.1%
	C67	1	.2%	.2%	22.3%
	C67.0	21	4.7%	4.7%	27.0%
	C67.1	17	3.8%	3.8%	30.9%
	C67.2	132	29.7%	29.7%	60.6%
	C67.3	33	7.4%	7.4%	68.0%
	C67.4	40	9.0%	9.0%	77.0%
	C67.5	9	2.0%	2.0%	79.1%
	C67.6	16	3.6%	3.6%	82.7%
	C67.8	63	14.2%	14.2%	96.8%
	C67.9	14	3.2%	3.2%	100.0%
Total		444	100.0%		

Таблица 1. Честотно-дескриптивен анализ за разпределение по локализация.

Над 1/3 от туморната локализация е на латерална стена, с което риска от обтураторен синдром се увеличава при резекция на лезиите (Граф. 7).



Графика 7. Процентно разпределение по локализация.

1.2. Група по степен на диференциация

Пациентите бяха разпределени в три групи в зависимост от туморната диференциация. Патоанатомичната верификация се осъществи чрез видеомикроскоп, а при дискутабилни тумори чрез имунохистохимичен анализ. Повече от 50% бяха с високодиференциран уротелен карцином (Табл. 2).

G1-високодиференциран(PUNLMP)	226	51%
G2-умеренодиференциран(LG)	181	41%
G3-нискодиференциран(HG)	37	8%

Таблица 2. Разпределение по степен на диференциация.

На следващата таблица е направен корелационен анализ по пол и степен на диференциация (Табл. 3, Граф. 8).

ПОЛ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound
G1	0	173	1	0	0	1
	1	53	1	0	0	1
	Total	226	1	0	0	1
G2	0	144	1	0	0	1
	1	37	1	0	0	1
	Total	181	1	0	0	1
G3	0	25	1	0	0	1
	1	12	1	0	0	1
	Total	37	1	0	0	1

Таблица 3. Разпределение по пол и диференциация.



Графика 8. Разпределение по пол.

1.3. Група по размер на тумора

Пациентите бяха разпределени в три групи в зависимост от размера на туморната лезия. Повече от 50% бяха с тумор от 1 до 2см. с папиларен строеж (Табл. 4).

Размер на тумора	Брой пациенти
0-1 см.	137
1-2 см.	232
над 2 см.	73

Таблица 4. Разпределени по размер на тумора в см.

Повече от 75% от лезиите бяха с папиларен строеж на тясна или широка основа и 25% със солиден растеж ескавиращ към лумена. Над 20% от пациентите имаха тумори над 3 см с груб папиларен строеж и повърхности с разязвявания и некрози. Имаше пациенти с калциеви отлагания по туморната повърхност и данни за хронично възпаление. При пациенти с

туморна формация до 2см. съотношението мъже /жени е 3/1. При тумори над 2см. това съотношение е 4/1 (Табл. 5, 6, 7).

			ПОЛ		Total
			м	ж	
До 1см.	1	Count	100	37	137
		Row %	73.00%	27.00%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	73.00%	27.00%	100.00%
Total		Count	100	37	137
		Row %	73.00%	27.00%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	73.00%	27.00%	100.00%

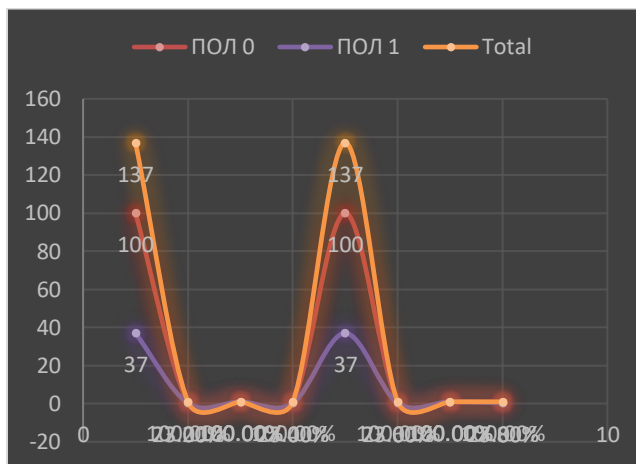


Таблица 5. Честотно разпределение на тумори до 1см. по пол.

		ПОЛ		Total	
		м	ж		
1-2см.	1	Count	179	53	232
		Row %	77.20%	22.80%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	77.20%	22.80%	100.00%
Total		Count	179	53	232
		Row %	77.20%	22.80%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	77.20%	22.80%	100.00%

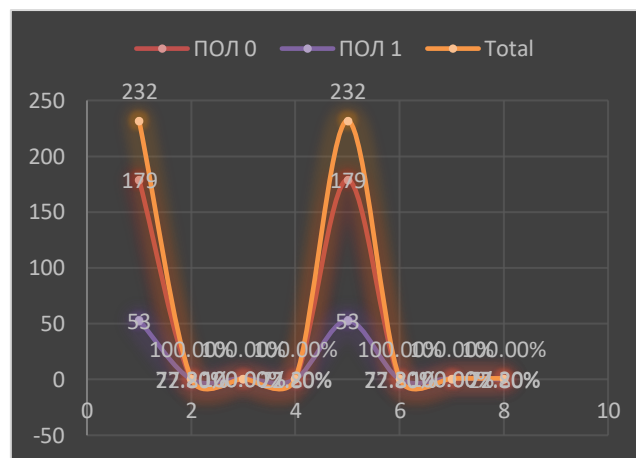


Таблица 6. Честотно разпределение на тумори до 2см. по пол.

		ПОЛ		Total	
		м	ж		
Над 2см.	1	Count	62	11	73
		Row %	84.90%	15.10%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	84.90%	15.10%	100.00%
Total		Count	62	11	73
		Row %	84.90%	15.10%	100.00%
		Column %	100.00%	100.00%	100.00%
		Total %	84.90%	15.10%	100.00%

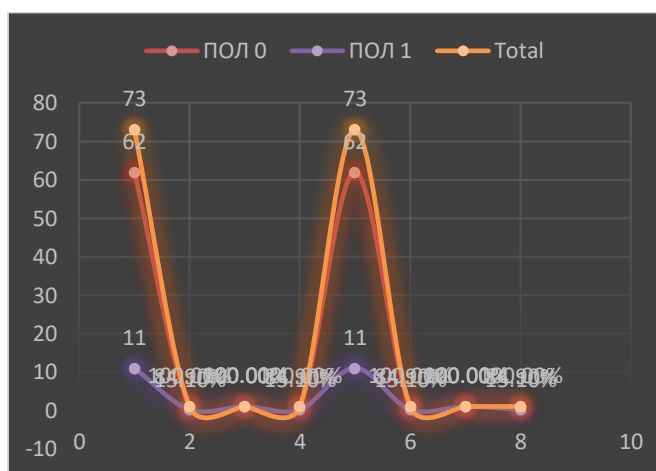


Таблица 7. Честотно разпределение на тумори над 2см. по пол.

1.4. Група по мултифокалност

Около половината от оперираните бяха с множествени тумори. Разпределението на лезиите беше на повече от две локализации. Туморите бяха с различни размери и някои с различна степен на диференциация (Табл. 8). От тях 20% имаха над 10 и повече лезии.

Брой тумори	Брой пациенти
Еденични тумори	235
Множествени тумори	209

Таблица 8. Разпределение по мултифокалност.

При жените процентът на мултифокалност е 3 пъти по-малък от групата на мъжете (Табл. 9).

			ПОЛ		Total
			м	ж	
мултифокален	1	Count	148	61	209
		Row %	70.8%	29.2%	100.0%
		Column %	100.0%	100.0%	100.0%
		Total %	70.8%	29.2%	100.0%
Total		Count	148	61	209
		Row %	70.8%	29.2%	100.0%
		Column %	100.0%	100.0%	100.0%
		Total %	70.8%	29.2%	100.0%

Таблица 9. Разпределение по пол и мултифокалност.

Разпределението по степен на злокачественост и размери показва, че тумори с до 2см. и G2 имат най-голям % на мултифокалност (Табл. 10).

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
мултифокален × G1	95	21.4%	349	78.6%	444	100.0%
мултифокален × G2	91	20.5%	353	79.5%	444	100.0%
мултифокален × G3	23	5.2%	421	94.8%	444	100.0%
мултифокален × до 1см.	64	14.4%	380	85.6%	444	100.0%
мултифокален × 1-2см.	95	21.4%	349	78.6%	444	100.0%
мултифокален × над 2см.	50	11.3%	394	88.7%	444	100.0%

Таблица 10. Честотно разпределение по степен на диференциация и размер на тумора.

1.5. Група по коморбилитет и отказ от тютюнопушене

Близко 80% от пациентите бяха с придружаващи заболявания. Към тях се отнасяха болести на ССС, болести на ДС, болести на обмяната, болести на НС. и активни пушачи (Табл. 11).

Критерии	Брой пациенти
Коморбидност	380
Активни пушачи	98

Таблица 11. Разпределени по коморбилитет и активно пушещи.

На (Табл. 12, 13) се вижда зависимостта на наличието на коморбилитет и появата на първичен карцином на пикочния мехур. Разпределението на пациентите по поставените критерии ни дава основание да мислим, че при своевременно лечение на придружаващите заболявания ще намалее риска от поява и прогресия на заболяването.

Descriptives									
	коморбидност	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
ПОЛ	м	64	.20	.41	.05	.10	.30	.00	1.00
	ж	380	.23	.42	.02	.19	.28	.00	1.00
	Total	444	.23	.42	.02	.19	.27	.00	1.00
G1	м	45	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	181	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	226	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
G2	м	17	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	164	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	181	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
G3	м	2	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	35	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	37	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
До 1см.	м	22	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	115	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	137	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1-2см.	м	33	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	199	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	232	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Над 2см.	м	8	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	65	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	73	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
мултифокален	м	42	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	ж	167	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Total	209	1.00	.00	.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Таблица 12. Корелационна зависимост между коморбидност и тумор на п.мехур.

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ПОЛ	Between Groups	.05	1	.05	.30	.585
	Within Groups	78.51	442	.18		
	Total	78.57	443			

G1	Between Groups	2.53E-029	1	2.53E-029	-224.00	NaN
	Within Groups	-2.53E-029	224	-1.13E-031		
	Total	.00	225			
G2	Between Groups	1.72E-029	1	1.72E-029	-179.00	NaN
	Within Groups	-1.72E-029	179	-9.59E-032		
	Total	.00	180			
G3	Between Groups	4.07E-034	1	4.07E-034	-35.00	NaN
	Within Groups	-4.07E-034	35	-1.16E-035		
	Total	.00	36			
До 1см.	Between Groups	1.71E-031	1	1.71E-031	-135.00	NaN
	Within Groups	-1.71E-031	135	-1.27E-033		
	Total	.00	136			
1-2 см.	Between Groups	2.74E-029	1	2.74E-029	-230.00	NaN
	Within Groups	-2.74E-029	230	-1.19E-031		
	Total	.00	231			
Над 2см.	Between Groups	2.19E-031	1	2.19E-031	-71.00	NaN
	Within Groups	-2.19E-031	71	-3.08E-033		
	Total	.00	72			
мултифокален	Between Groups	1.62E-029	1	1.62E-029	-207.00	NaN
	Within Groups	-1.62E-029	207	-7.82E-032		
	Total	.00	208			

Таблица 13. ANOVA анализ при коморбилитет.

На (Табл. 14) се вижда зависимостта от спиране на тютюнопушенето и появата на първичен карцином на пикочния мехур. Разпределението на пациентите по поставените критерии ни дава основание да мислим ,че спирането или ограничаване на пушенето води до по-нисък риск от поява и прогресия на заболяването. Коефициентът на корелация е 1.000, което показва положителна зависимост.

		Отказ от тютюнопушене	G1	G2	G3	До 1см	1-2см.	Над 2см.	мултифокален
Отказ от тютюнопушене	Pearson Correlation	1.000	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)		NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	N	442	225	180	37	137	231	72	208
G1	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN		NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	N	225	226	0	0	77	114	34	95
G2	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN		NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	N	180	0	181	0	56	98	27	91
G3	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN		NaN	NaN	NaN	NaN
	N	37	0	0	37	4	20	12	23
До 1см.	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN		NaN	NaN	NaN	NaN
	N	137	77	56	4	137	0	0	64
1-2см.	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN		NaN	NaN	NaN
	N	231	114	98	20	0	232	0	95
Над 2см	Pearson	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN

мултифокален	Correlation								
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN		NaN
	N	72	34	27	12	0	0	73	50
	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
	N	208	95	91	23	64	95	50	209

Таблица 14. Корелационна зависимост по Pearson .

2. Да проучим сигурността и безопасността на трансуретралната монополярна, биполярна и лазерна резекция при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур

Пациентите бяха разпределени в три групи:

Група А- пациенти с монополярна резекция. Група В- пациенти с биполярна резекция. Група С- пациенти с лазерна резекция. В (Табл. 15) пациентите са систематизирани по групи, брой, средно оперативно време в минути,среден болничен престой в дни,вертикализиран и раздвижен и дни с постоянен трипътен катетър.

Групи	Тип резекция	Брой пациенти	Оперативно време в мин.	Болничен престой в дни	Раздвижен в дни	Дни с ПК
А	Монополярна резекция	102	29.43	2.52	1.26	2.54
В	Биполярна резекция	319	26.88	2.44	1.17	2.48
С	Лазерна резекция	23	25.17	2	1	2

Таблица 15. Разпределение по тип на резекция.

И в трите групи се забелязва минимални различия на стойностите от проучването. И трите метода на оперативно лечение са ефикасни и сигурни за пациента. Забелязва се не голямо предимство на лазерната хирургия в сравнение с другите два метода. Пациентите бяха с обща или епидурална анестезия. Средното оперативно време беше между 10 и 52 мин., средно

27.38 мин. Вижда се броя на пациентите и времето за оперативната интервенция (Граф. 9-11).



Графика 9. Пациенти с монополярна резекция.



Графика 10. Пациенти с биполярна резекция.



Графика 11. Пациенти с лазерна резекция.

Ранното раздвижване в първите 24 часа и отстраняване на ПК до 48 часа бяха предпоставка за нисък процент на постоперативни усложнения и по-добро качество на живот.

При оперираните пациенти не се наложи отложен ТУТУР.

Едноетапно се отстраниха туморните лезии.

Пациентите бяха разпределени по пол, средна възраст, размер на тумора, мултифокалност и степен на диференциация (Табл. 16).

Група	Пол	Брой	Възраст	0-1см	1-2см	2-см	мултифокален	G1	G2	G3
A	Мъже	83	66.5	29	40	14	36	33	40	10
A	Жени	19	71.5	4	11	4	14	6	10	3
B	Мъже	241	68	69	125	46	103	128	99	14
B	Жени	78	67	32	39	7	14	45	26	7
C	Мъже	18	59.4	2	14	2	9	12	5	1
C	Жени	5	63.4	1	3	1	4	2	1	2

Таблица 16. Разпределение по групи.

Прилагането на трансуетралната хирургия си остава “Златен стандарт,, за лечението на повърхностния преходноклетъчен тумор на пикочния мехур.

Използването на биполярна и лазерна резекция значително намалиха честотата на ТУР синдрома и от там на лезия на уретра, пикочен мехур и простата.

Не се регистрира случай на интраперитонеална руптура.

Само при 7 пациенти се наложи хемотрансфузия (1.57%) в първите 24 часа (Табл.17).

хемотрансфузия по време на операцията	0
хемотрансфузия след операцията	3
сигнификантно кървене по време на операция	7
хемотрансфузия след 24ч.	7

Таблица 17. Брой на пациенти с хемотрансфузия.

По време на оперативната интервенция се получи няколко интраоперативни усложнения (Граф. 12). Лезията на пикочния мехур се получи вследствие възбуда на n.obturatorius. Резултатите са обобщени и представени в графичен вид.



Графика 12. Интраоперативни усложнения след ТУР.

Наличието на ранни усложнения са систематизирани в таблица и обобщени в графичен вид (Граф. 13). Отчита се най-голям дял на хематурията при ранните усложнения.



Графика 13. Ранни постоперативни усложнения.

Наличието на късни усложнения са систематизирани в таблица и обобщени в графичен вид (Граф. 14). Отчита се най-голям дял на уринарната инфекция при късните усложнения.



Графика 14. Късни постоперативни усложнения.

Средно всеки трети опериран е имал следоперативни усложнения. Не се отчете летален изход и отворена реоперация. При различните методи на трануретрална хирургия се установиха и ситематизираха в таблици следните усложнения.

Хемотрансфузия	2
Главоболие	3
Фебрилитет	5
Гадене/повръщане	6
Хематурия/хемотампонада	7
Кардиоваскуларни компликации	3
Илеус	1
Лезия на уретра	3
Лезия на п.мехур	1
Лезия на простата	1
Реоперация	3
Уринарна инфекция-ранна	1
Уринарна инфекция-късна	10
Стриктура на уретра	5

Таблица 18. Усложнения при монополярна резекция.

Само при двама пациенти се наложи хемотрансфузия в рамките на 24 часа поради хематурия и нисък изходен хемоглобин. При 3-ма пациенти се наложи реоперация поради хемотампонада (Табл. 18).

Хемотронсфузия- интраоперативна	2
Хемотрансфузия	5
Главоболие	1
Фебрилитет	1
Гадене/повръщане	2
Хематурия/хемотампонада	31
БТЕ	1
Лезия на уретра	7
Лезия на уретер	5
Лезия на мехур	15
Лезия на простата	4
Уринарна инфекция-ранна	3
Уринарна инфекция-късна	28
Стриктура на уретрата	15

Таблица 19. Усложнения при биполярна резекция.

При 2-ма пациенти се наложи хемотрансфузия по време на операцията поради нисък изходен хемоглобин и ексцевивна хематурия с хемотампонада. При 5 пациенти до 24 часа от операцията се преля изогрупова кръв. Не сме имали реоперация, а няколко трансуретрални ревизии при пациенти с хемотампонада (Табл. 19).

Главоболие	1
Лезия на уретра	1
Лезия на п.мехур	2
Уринарна инфекция-късна	2

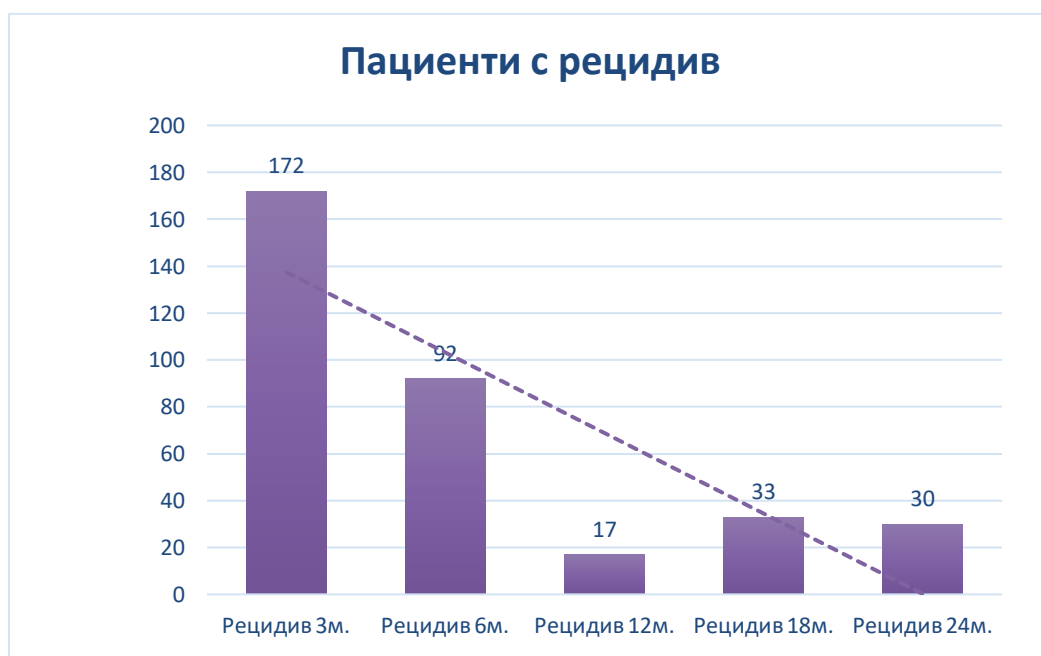
Таблица 20. Усложнения при лазерна резекция.

При двама пациенти се получи екстраперитонеална руптура, което наложи по- продължително носене на катетър (Табл. 20).

3. Да проучим клиничната ефективност на различните методи на трансуретрална хирургия върху локалния туморен контрол

Пациентите бяха проследявани на 3, 6, 9, 12 месеца през първата година и на 6 месеца през втората година. При всички пациенти е извършен лабораторен анализ на ПКК, биохимия, хемостаза, електролити и общ туморен маркер (СЕА). Всички пациенти бяха хоспитализирани и проведени ултразвуково изследване на ПОС и КАТ или ЯМР на корем и малък таз. Проведената уретроцистоскопия беше с диагностична или терапевтична цел при наличието на рецидив. Появата на рецидив корелира с метода на резекция, големина на тумора, мултифокалност, степен на диференциация, коморбидност и начин на живот.

Резултатите бяха систематизирани и обобщени по месеци на пациентите с локален рецидив (Граф. 15). Около 30% имат ранен рецидив в първите 6 месеца.



Графика 15. Разпределение по месеци и поява на рецидив.

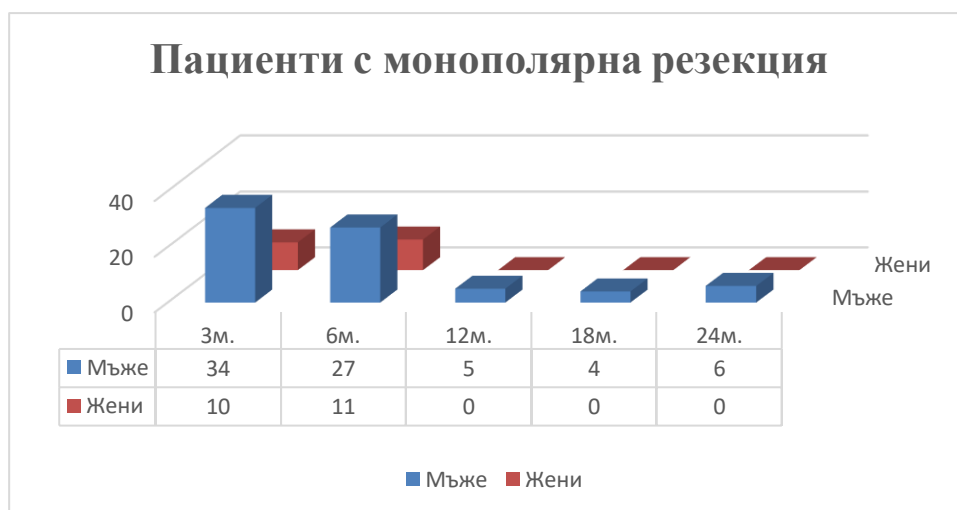
Стандартното отклонение при 3-я месец за поява на рецидив е 0.49, на 6-я 0.15. В края на периода то е практически 0 (Табл. 21).

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test						
		Рецидив3м.	Рецидив 6м.	Рецидив12м.	Рецидив18м.	Рецидив24м.
N		172	92	17	33	30
Normal Parameters	Mean	0.39	0.98	1	1	1
	Std. Deviation	0.49	0.15	0	0	0
Most Extreme Differences	Absolute	0.4	0.54	.	.	.
	Positive	0.4	0.44	.	.	.
	Negative	-0.28	-0.54	1.8E+308	1.8E+308	1.8E+308
Kolmogorov-Smirnov Z		8.39	5.21	-Infin	-Infin	-Infin
Asymp. Sig. (2-tailed)		0	0	1	1	1

Таблица 21. Непараметричен анализ при поява на рецидив.

3.1.Проучване на клиничната ефективност при монополярна резекция

С монополярна резекция бяха оперирани 102 пациенти (83 мъже и 19 жени). На 3, 6, 12, 18 и 24 м. пациентите бяха хоспитализирани за контролна цистоскопия. Те бяха разпределени по пол и поява на локален рецидив (Граф. 16).



Графика 16. Рецив при пациенти с монополярна резекция.

При направения непараметричен анализ стандартното отклонение се движи от 0.5 до 0.22 за първите 6 месеца и до 0 за останалия период (Табл. 23). Има взаимовръзка между монополярната резекция и поява на рецидив.

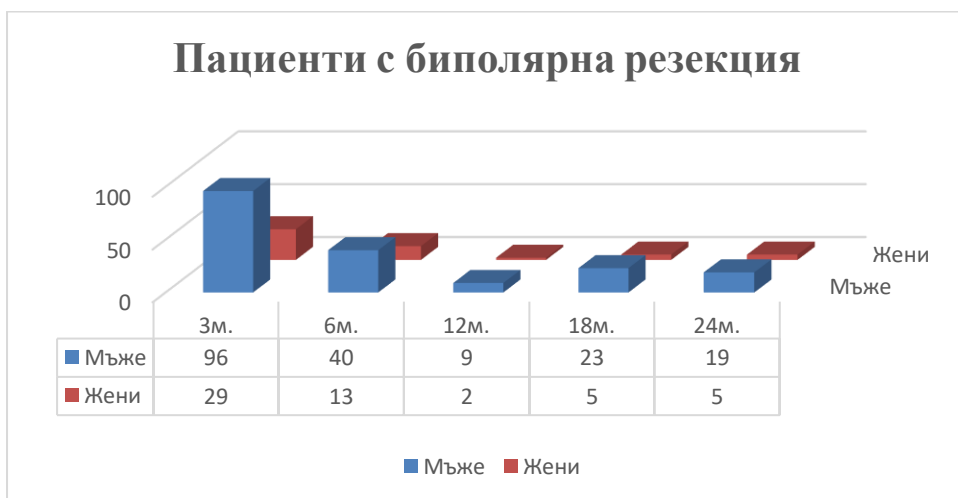
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence				
					Lower	Upper			
Pair 1	Монополярна_рез. - Рецидив3м.	0,54	0,5	0,05	0,45	0,64	10,93	100	0
Pair 1	Монополярна_рез. - Рецидив 6м.	0,05	0,22	0,03	-0,02	0,12	1,43	39	0,16
Pair 1	Монополярна_рез. - рецидив 12м	0	0	0	0	0	NaN	4	NaN
Pair 1	Монополярна_рез. - рецидив 18м	0	0	0	0	0	NaN	4	NaN
Pair 1	Монополярна_рез. - рецидив 24м.	0	0	0	0	0	NaN	4	NaN

Таблица 23. Непараметричен анализ за поява на рецидив при монополярна резекция.

Всички пациенти бяха оперирани трансуретрално като се използваше монополярна резекция. Времето на повторната хоспитализация беше от 2 до 4 дни. Не са отчитани усложненията и странични реакции при повторната операция. След оперативното лечение е проведен пълен курс интравезикална химио или имунотерапия.

3.2. Проучване на клиничната ефективност при биполярна резекция

С биполярна резекция бяха оперирани 319 пациенти (241 мъже и 78 жени). На 3, 6, 12, 18 и 24 м. пациентите бяха хоспитализирани за контролна цистоскопия. Те бяха разпределени по пол и поява на локален рецидив (Граф. 17).



Графика 17. Рецидив при пациенти с биполярна резекция.

При направения непараметричен анализ стандартното отклонение се движи от 0.49 до 0.14 за първите 6 месеца и до 0 за останалия период (Табл. 24). Има взаимовръзка между монополярната резекция и поява на рецидив.

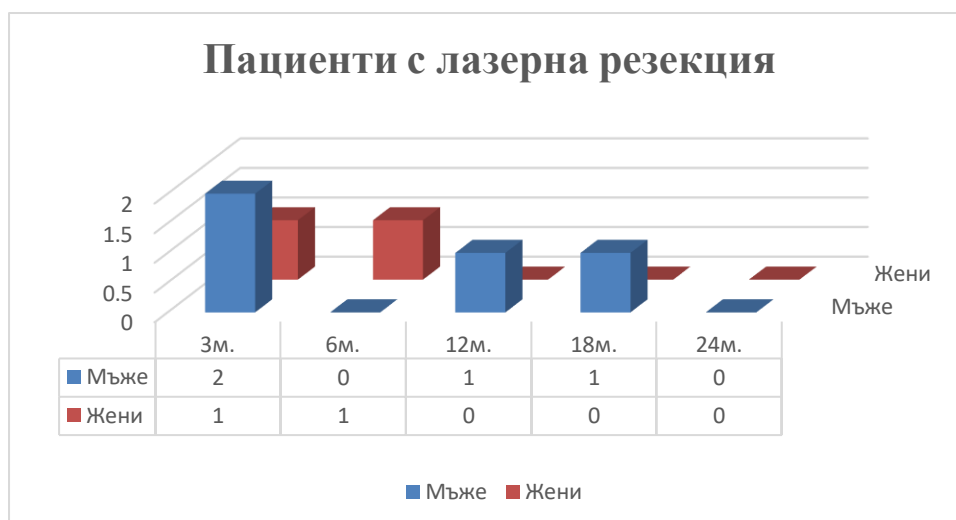
		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Биполярна_рез. - Рецидив3м.	0,59	0,49	0,03	0,54	0,65	21,16	305	0
Pair 1	Биполярна_рез. - Рецидив_6м.	0,02	0,14	0,02	-0,02	0,06	1	53	0,322
Pair 1	Биполярна_рез. - рецидив_12м	0	0	0	0	0	NaN	10	NaN
Pair 1	Биполярна_рез. - рецидив_18м	0	0	0	0	0	NaN	26	NaN
Pair 1	Биполярна_рез. - рецидив_24м.	0	0	0	0	0	NaN	24	NaN

Талица 24. Непараметричен анализ за поява на рецидив при биполярна резекция.

Всички пациенти бяха оперирани трансуретрално като се използваше биполярен ток. Времето на повторната хоспитализация беше от 2 до 4 дни. Не са отчитани усложненията и странични реакции при повторната операция. След оперативното лечение е проведен пълен курс интравезикална химио или имунотерапия.

3.3. Проучване на клиничната ефективност при лазерна резекция

С лазерна резекция бяха оперирани 23 пациенти (18 мъже и 5 жени). На 3, 6, 12, 18 и 24м. пациентите бяха хоспитализирани за контролна цистоскопия. Те бяха разпределени по пол и поява на локален рецидив (Граф. 18).



Графика 18. Рецидив при пациенти с лазерна резекция.

При направения непараметричен анализ стандартното отклонение се движи от 0.44 до 0 за целия период (Табл. 25). Има взаимовръзка между монополярната резекция и поява на рецидив.

		Paired Differences							
					95% Confidence Interval of the Difference				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	Лазерна_рез. - Рецидив3м.	0,77	0,44	0,12	0,5	1,03	6,32	12	0
Pair 1	Лазерна_рез. - Рецидив_6м.	0	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0	NaN
Pair 1	Лазерна_рез. - рецидив_12м	0	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0	NaN

Таблица 25. Непараметричен анализ за поява на рецидив при лазерна резекция.

Всички пациенти бяха оперирани трансуретрално като се използваше лазер. Времето на повторната хоспитализация беше 2 дни. Не са отчитани усложненията и странични реакции при повторната операция. След оперативното лечение е проведен пълен курс интравезикална химио или имунотерапия. При всички методи на трансуретрална хирургия се отчетоха поява на локален рецидив с еденични или множествени лезии с различна

степен на диференциация. И при трите вида лечение се забелязва поява на туморен рецидив независимо от типа резекция (Табл. 26).

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Монополярна_рез. × Рецидив 3м.	102	23.0%	342	77.0%	444	100.0%
Монополярна_рез. × Рецидив 6м.	40	9.0%	404	91.0%	444	100.0%
Монополярна_рез. × Рецидив 12м.	5	1.1%	439	98.9%	444	100.0%
Монополярна_рез. × Рецидив 18м.	5	1.1%	439	98.9%	444	100.0%
Монополярна_рез. × Рецидив 24м.	5	1.1%	439	98.9%	444	100.0%
Биполярна_рез. × Рецидив 3м.	319	71.8%	125	28.2%	444	100.0%
Биполярна_рез. × Рецидив 6м.	54	12.2%	390	87.8%	444	100.0%
Биполярна_рез. × Рецидив 12м.	11	2.5%	433	97.5%	444	100.0%
Биполярна_рез. × Рецидив 18м.	27	6.1%	417	93.9%	444	100.0%
Биполярна_рез. × Рецидив 24м.	25	5.6%	419	94.4%	444	100.0%
Лазерна_рез. × Рецидив 3м.	22	5.0%	422	95.0%	444	100.0%
Лазерна_рез. × Рецидив 6м.	1	.2%	443	99.8%	444	100.0%
Лазерна_рез. × Рецидив 12м.	1	.2%	443	99.8%	444	100.0%
Лазерна_рез. × Рецидив 18м.	1	.2%	443	99.8%	444	100.0%
Лазерна_рез. × Рецидив 24м.	0	.0%	444	100.0%	444	100.0%

Таблица 26. Разпределение по тип хипургия и поява на рецидив.

4. Да проучим фармакодинамиката и фармакокинетиката на различните химиотерапевтици и локални имунотерапевтици при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур

Водещите ръководства за лечение на повърхностния карцином на пикочния мехур строго препоръчват използването на химиотерапевтични и имунотерапевтични средства за лечение и предотвратяване на късен

рецидив и прогресия на заболяването. Разпределихме пациентите в четири групи. Група А- без интравезикална терапия. Група В- с приложение на Митомицин 40мг. Група С - с приложение на Епирубицин 50мг. Група D- с приложение на БЦЖ (Граф. 19).



Графика 19. Разпределение по групи с и без интравезикална терапия.

Критериите за приложение на различните медикаменти беше съобразено с възрастта на пациента, коморбидност, степен на злокачественост и мултифокалност. Пациентите дадоха писмено информирано съгласие за извършване на процедурата. Приложението на интравезикална терапия след оперативно лечение значително намалява риска от повторно рецидивирание на заболяването и прогресия. На 378 пациенти след първична резекция се осъществи интравезикална терапия по схема (Табл. 27).

Лекарство	Седмично	Месечно
Митомицин 40мг.	6 седмици	6-8 месеца
Епирубицин 50мг.	6 седмици	6-8 месеца
БЦЖ 4 амп.	6 седмици	6-12 месеца

Таблица 27. Схема за лечение.

На (Граф. 20) се отбелязва, че от 66 пациента без последващо лечение при 61 има ранен рецидив на 3-я месец. Това показва, че прилагането на интравезикална терапия след оперативно лечение значително намалява риска от поява на нов рецидив. При всички тези пациенти се наложи прилагането на интравезикално лечение след поредната резекция. Отчита се значително намаляване на пациентите с рецидив след първата година.



Графика 20. Брой пациенти с рецидив без ИВТ.

На (Табл. 28) се вижда корелацията между отделните критерии. Отбелязва се, че приложението на Епирубицин е по-често при пациенти с високодиференциран карцином. При умерено и нискодиференциран карцином се наложи по-често да се използва Митомицин и БЦЖ.

Correlations											
		ПЮЛ	възраст	G1	G2	G3	мултифокален	коморбидност	МИТОМИЦИН	ЕПИРУБИЦИН	БЦЖ
ПЮЛ	Pearson Correlation	1.000	.018	NaN	NaN	NaN	NaN	.026	.012	.029	-.031
	Sig. (2-tailed)		./03	NaN	NaN	NaN	NaN	.585	./99	.542	.509
	N	444	444	226	181	37	209	444	444	441	444
възраст	Pearson Correlation	.018	1.000	NaN	NaN	NaN	NaN	.637	.006	-.065	-.007
	Sig. (2-tailed)	.703		NaN	NaN	NaN	NaN	.000	.893	.170	.879
	N	444	444	226	181	37	209	444	444	441	444
G1	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	-Infinity	+Infinity	+Infinity	+Infinity
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	.000	.000	.000	.000
	N	226	226	226	0	0	95	226	226	225	226
G2	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	-Infinity	+Infinity	-Infinity	+Infinity
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	.000	.000	.000	.000
	N	181	181	0	181	0	91	181	181	179	181
G3	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	+Infinity	+Infinity	-Infinity	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	.000	.000	.000	NaN
	N	37	37	0	0	37	23	37	37	37	37
мултифокален	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	+Infinity	+Infinity	+Infinity	+Infinity
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	.000	.000	.000	.000
	N	209	209	95	91	23	209	209	209	209	209
коморбидност	Pearson Correlation	.026	.637	-Infinity	-Infinity	+Infinity	+Infinity	1.000	.063	-.075	.035
	Sig. (2-tailed)	.585	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.182	.117	.468
	N	444	444	226	181	37	209	444	444	441	444
МИТОМИЦИН	Pearson Correlation	.012	.006	+Infinity	+Infinity	+Infinity	+Infinity	.063	1.000	-.487	-.312
	Sig. (2-tailed)	.799	.893	.000	.000	.000	.000	.182	.000	.000	.000
	N	444	444	226	181	37	209	444	444	441	444
ЕПИРУБИЦИН	Pearson Correlation	.029	-.065	+Infinity	-Infinity	-Infinity	+Infinity	-.075	-.487	1.000	-.287
	Sig. (2-tailed)	.542	.170	.000	.000	.000	.000	.117	.000	.000	.000
	N	441	441	225	179	37	209	441	441	441	441
БЦЖ	Pearson Correlation	-.031	-.007	+Infinity	+Infinity	NaN	+Infinity	.035	-.312	-.287	1.000
	Sig. (2-tailed)	.509	.879	.000	.000	NaN	.000	.468	.000	.000	.000
	N	444	444	226	181	37	209	444	444	441	444

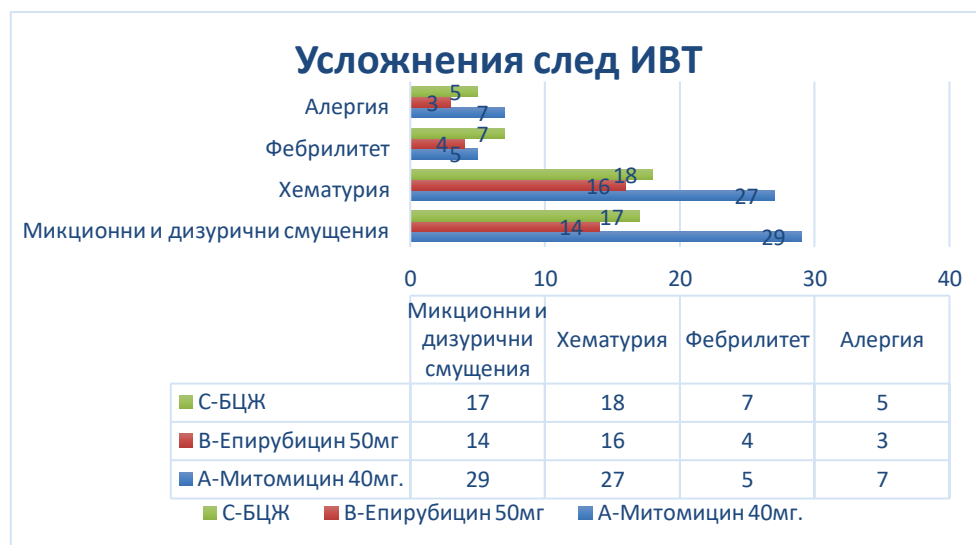
Таблица 28. Корелационен анализ при интравезикална терапия.

На (Граф. 21) се вижда, че най-голям е броят на локалния рецидив на 3-я следоперативен месец. Беше отчетено, че появата на нов тумор корелира с възрастта на болния, коморбидност, степен на диференциация и тютюнопушене. И при трите вида терапии се отбелязва значително намаляване на локалния рецидив до първата година и плавно повишаване през втората година.



Графика 21. Наличие на рецидив след интравезикална терапия.

Прилагането на трите вида терапевтици доведе до няколко странични реакции и усложнения, които се представиха в графичен вид (Граф. 22)



Графика 22. Усложнения след интравезикална терапия.

При всички пациенти се наложи временно да се спре лечението. Микционните и дизурични смущения се купираха симптоматично, като при 5-ма се наложи катетеризация. Хематурията се повлия също симптоматично, но при 22 пациенти се постави ПК на иригация. Фебрилитетът се повлия с аналгетици, като при 7 пациенти се включи АБ. Алергичната реакция се разви като общ и локален отговор, който наложи употребата на високи дози метилпреднизолон и антихистаминови деривати. При пациентите, които показаха алергия се преустанови употребата на алергизирания агент и премина на друга терапия.

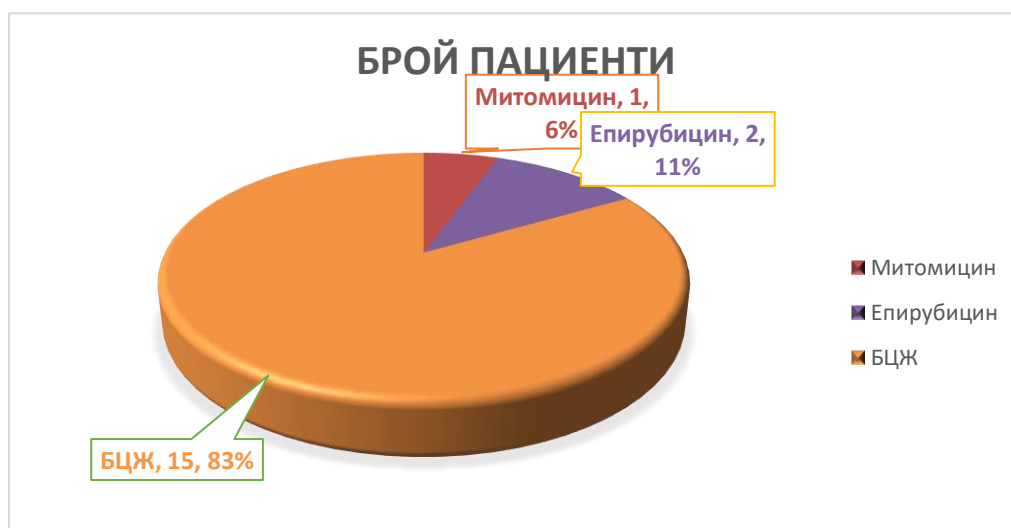
5. Да проучим влиянието и страничните действия на локалната лъчетерапия при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур

Често рецидивиращите повърхностни тумори на пикочния мехур с висок и умерен риск могат да се третират с високофокусирано лъчелечение. При пациенти с G2, G3, мултифокалност, чести рецидиви и прогресия

съвременното лечение се допълва от използването на линеен ускорител за радиотерапия. Пикочният мехур е с добър толеранс към лъчелечението.

Целта на радиацията е да премахне тумора като същевременно се запазва структурата и функцията на околните нормални тъкани.

За тази цел ние използвахме линеен ускорител „Elekta“ за навигирана радиохирургия с фотонни емисии. Поеманата дневна доза беше 1.8 Gy до обща погълната доза 50-60 Gy. Бяха включени 18 пациенти, провели биполярна елентрозекция с 5 и повече рецидиви. При всички бяха проведени няколко курса интравезикална терапия. Пациентите се разпределиха в три групи (Граф. 23)



Графика 23. Брой пациенти за лъчетерапия.

Групата на пациентите лекувани с БЦЖ и G3 беше водеща при създаването на алгоритъм за радиохирургия. При всички пациенти липсваха предходни курсове на лъчетерапия. Дозата и продължителността беше определена по номограма за съответния тип линеен ускорител. Подходът беше индивидуален и бяха спазени всички правила за лъчезащита. Първата доза йонизираща енергия се проведе 30-40 дни след последния курс интравезикална терапия. След пълния курс лъчетерапия се установи локален рецидив при 3-ма пациента с еднични лезии (Граф. 24).

Това показва 4-кратно намаляване на появата на нова лезия при пациенти провели радиохирургия.



Графика 24. Разпределение на пациенти след лъчетерапия.

Лъчетерапията е ефективно лечение за пациенти с рак на пикочния мехур. Осигурява дългосрочен контрол на заболяването със запазване на нормалната функция на пикочния мехур.

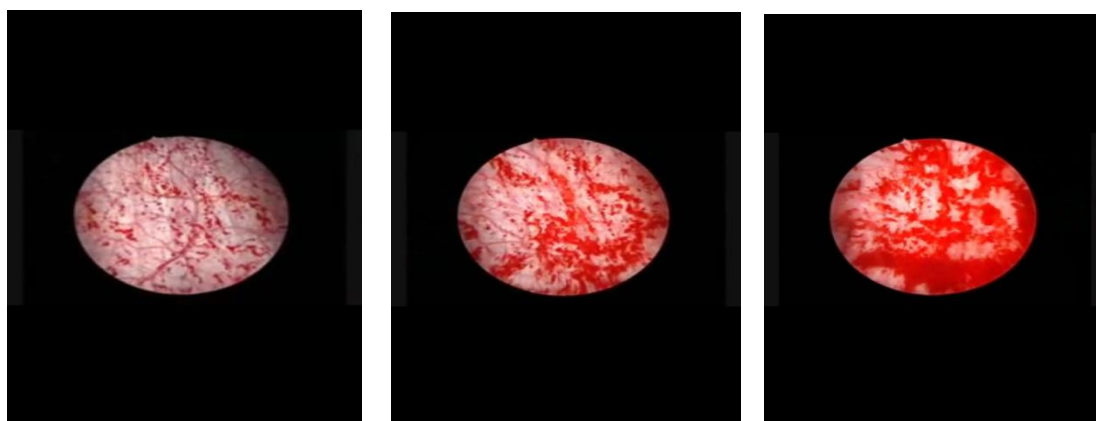
След проведената лъчетерапия се установиха няколко странични реакции на йонизиращата енергия.

Развитието на радиационния цистит е представен по симптоми (Граф. 25).



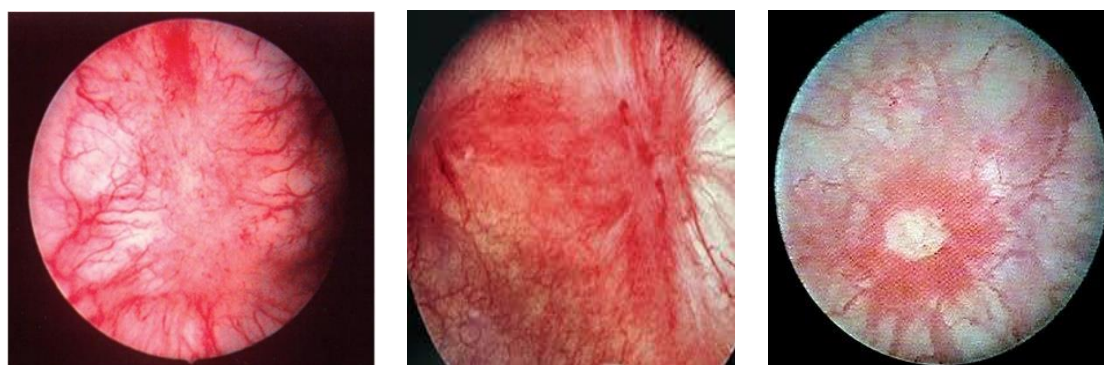
Графика 25. Симптоми при радиационен цистит.

Хематурията беше водеща, но персистира до една седмица. Дизурията и полакиурията персистираха до 1 месец. За лечението на радиационния цистит използвахме симптоматични средства (аналгетици и нестероидни противовъзпалителни средства) и натриев хиалуронат за локално приложение. Използвахме за интравезикална апликация 40мг. 50мл. натриев хиалуронат за 4 седмици при 10 пациенти и за 8 седмици при 3 пациенти. Обобщиха се данните и резултатите на 3-тия месец. При всички пациенти преди започване на лечението и на третия месец се извърши диагностична цистоскопия. Всички бяха с урокултура без бактериален растеж и без лабораторни данни за възпаление. При 10 пациенти се установи хиперемия на лигавицата с гломерулации (Фиг. 16).



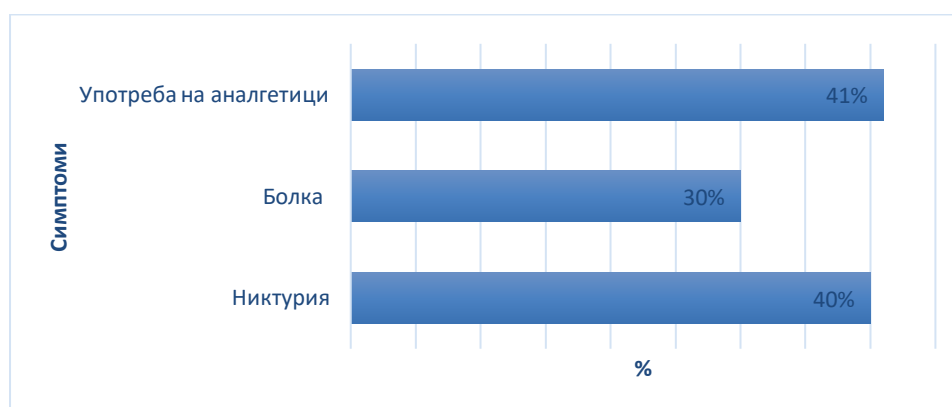
Фигура 16. Типове гломерулации след лъчетерапия.

При 3 пациенти се установиха ерозии (Фиг.17).



Фигура 17 Ерозии на Hunner.

При 13 пациенти с радиационен цистит, които са получавали веднъж седмично интравезикално хиалуронова киселина в продължение на 4 седмици се установи средно намаление на симптомите- никтурия и болка, съответно с 40% и 30% и намалена употреба на аналгетици с 41% (Граф. 26).



Графика 26. Регресия на симптомите след натриев хиалуронат.

При проведената цистоскопия на 3 месец се установи следното. Само при 3-ма пациенти се установи хиперемия с гломерулации без микционни и дизурични оплаквания (Табл. 29).

Курс на лечение	Нормална лигавица	Хиперемия	Ерозии
4 седмици	8 (58,1%)	2(19,3%)	0(0%)
8 седмици	2(16,1%)	1(6,5%)	0(0%)

Таблица 29. Резултати от цистоскопия след локална терапия.

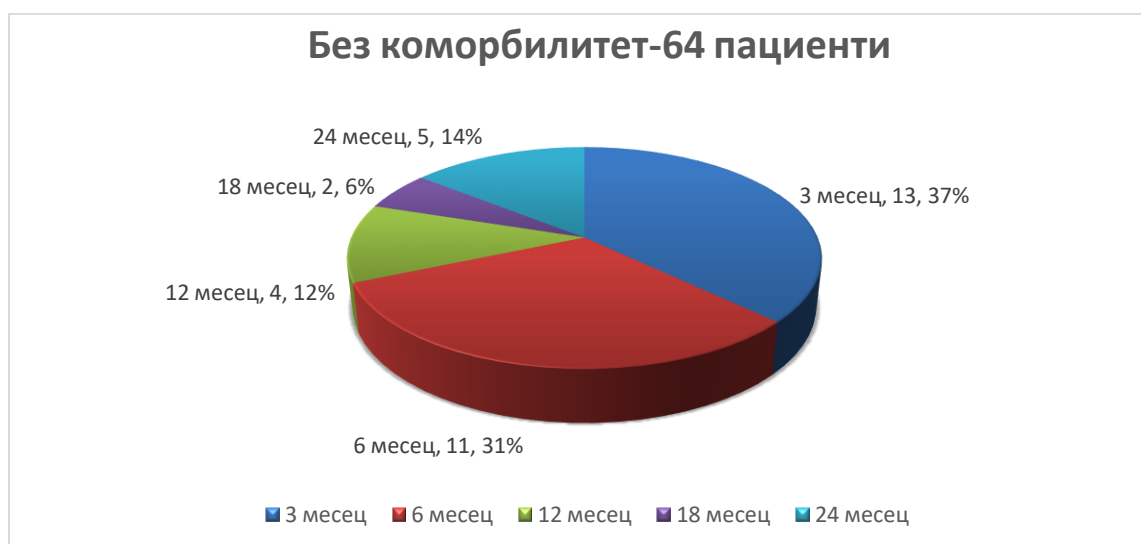
6. Да проучим влиянието при коморбилитет, хранене и тютюнопушене върху появата на първичен и рецидивиращ повърхностен карцином на пикочния мехур

Тютюнопушетето, коморбилитета, начина на хранене и приема на различни медикаменти има възлова роля в появата, рецидивирането и прогресията на уротелния карцином на пикочния мехур. Промяната на тези

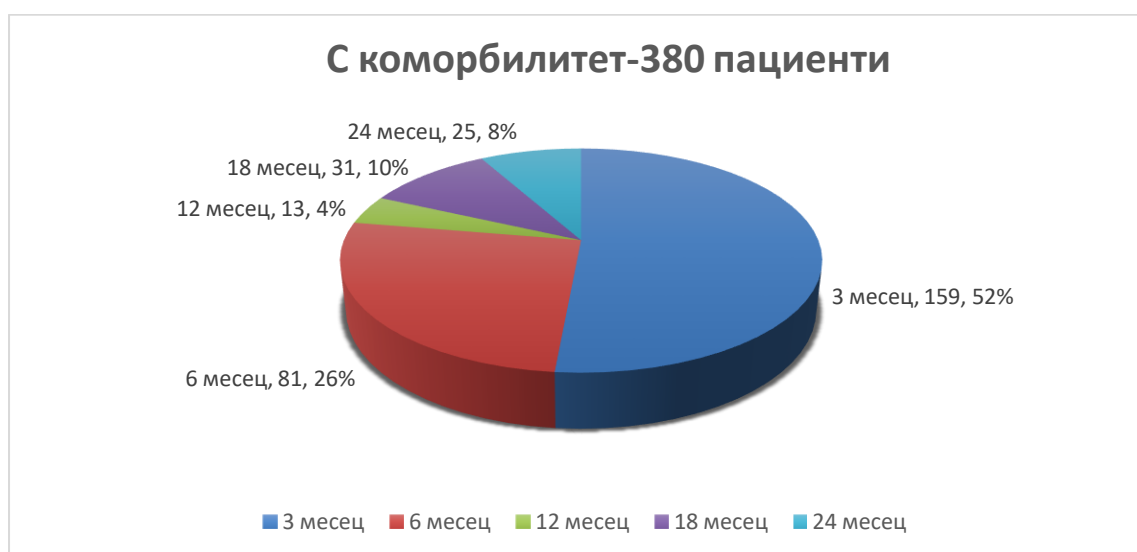
етиологични фактори в голям процент може да доведе до намаляване на честотата на пациенти с това заболяване. При всички пациенти се препоръча спиране на тютюпопушенето, здравословно хранене и промяна в начина на живот.

Проследихме честотата на поява на рецидив при 380 пациенти с коморбилитет (болести на ССС, на ДС, на обмяната) и 98 пациенти (активни пушачи).

Данните за пациентите с поява на рецидив за период от 24 месеца в двете групи бяха обобщени и представени в графичен вид (Граф. 27, 28)

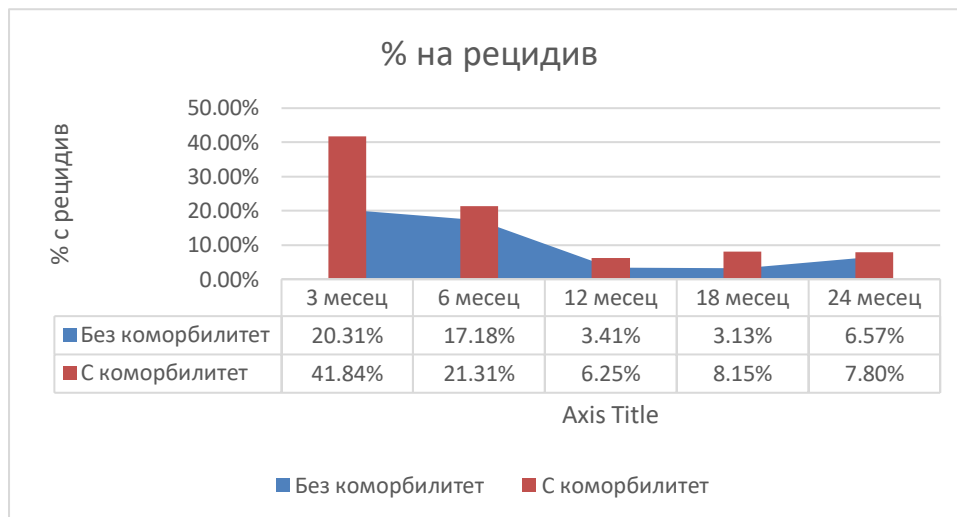


Графика 27. Пациенти с рецидив без придружаващи заболявания.



Графика 28. Пациенти с рецидив с придружаващи заболявания.

Отбелязва се, че пациенти без придружаващи заболявания имат по-нисък риск от поява на нов рецидив до 3-я месец. След това процентът на новопоявил се тумор е незначително по- висок при коморбидните пациенти (Граф. 29).



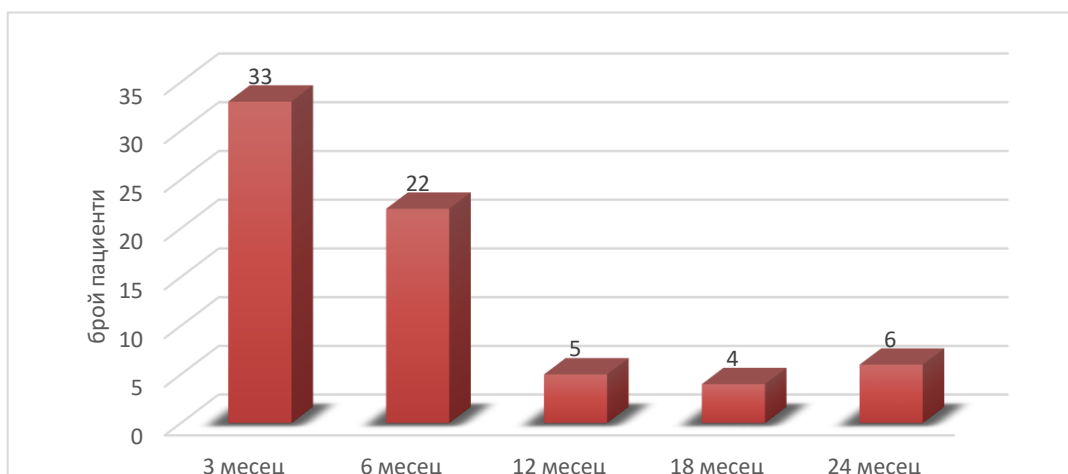
Графика 29. Процент на нов рецидив за период 24 месеца.

При направения непараметричен анализ се установява, че появата на нов тумор при е пряко свързан при пациенти с коморбилитет (Табл. 30).

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test							
		коморбидност	Рецидив3м.	Рецидив6м.	Рецидив12м.	Рецидив18м.	Рецидив24м.
N		444	443	94	17	33	30
Normal Parameters	Mean	.86	.39	.98	1.00	1.00	1.00
	Std. Deviation	.35	.49	.15	.00	.00	.00
Most Extreme Differences	Absolute	.51	.40	.54	.	.	.
	Positive	.34	.40	.44	.	.	.
	Negative	-.51	-.28	-.54	1.8E+308	1.8E+308	1.8E+308
Kolmogorov-Smirnov Z		10.85	8.39	5.21	-Infinif	-Infinif	-Infinif
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	1.000	1.000	1.000

Таблица 30. Непараметричен анализ за взаимовръзка коморбидност и рецидив.

При 98 активни пушачи се преустанови или намали дневния прием на цигари. Отчетоха се появата на рецидив на 3, 6, 12, 18 и 24м. Резултатите се представиха в графичен вид (Граф. 30). При 30% от ограничили тютюнопушенето се установява поява на рецидив на 3-я месец (Табл. 31).



Графика 30. Брой пациенти с рецидив за 24 м.

При направения непараметричен анализ (Табл.31) се отбелязва налїе на $p=0.045$ за 3-я месец и $p=0.083$ за 6-я месец, което показва голяма степен на свързаност.

		Активни пушачи	рецидив 3м.	рецидив 6м.	рецидив 12м.	рецидив 18м.	рецидив 24м.
Активни пушачи	Pearson Correlation	1.000	-.045	.083	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)		.348	.432	NaN	NaN	NaN
	N	442	441	93	17	33	30
рецидив 3м.	Pearson Correlation	-.045	1.000	-.045	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	.348		.665	NaN	NaN	NaN
	N	441	443	93	17	33	30
рецидив 6м.	Pearson Correlation	.083	-.045	1.000	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	.432	.665		NaN	NaN	NaN
	N	93	93	94	16	8	8
рецидив 12м.	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN		NaN	NaN
	N	17	17	16	17	5	4
рецидив 18м.	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN		NaN
	N	33	33	8	5	33	13
рецидив 24м.	Pearson Correlation	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Sig. (2-tailed)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
	N	30	30	8	4	13	30

Талица 31. Корелационен анализ тютюнапушене - поява на рецидив.

Задача 7. Да изготвим мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхостен карцином на пикочния мехур

Най-често срещаният симптом при карцином на пикочния мехур безболезнената хематурия. Симптоми свързани с уринирането може да предполагат Tis. Няма специфичен скрининг за откриване на мехурния карцином. Образните изследвания и директната визуализация с цистоскоп поставят точната диагноза. Представяме алгоритъм за диагностика и лечение на NMIBC (Табл. 32).

Симптоми	Диагноза	Лечение
Хематурия и/или кръвни съсиреци в урината Дизурия Полакиурия Неотложност	Физикален преглед	Тумори с нисък риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг.
Супрапубична болка Болка в корема Болки в кръста	Клинико-лабораторни изследвания Туморни маркери	Тумори с умерен риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг. БЦЖ
Умора Загуба на апетит или загуба на тегло	Образни изследвания Ултразвук, КАТ, ЯМР, РЕТ-СТ Цистоскопия Трансуретрална резекция	Тумори с висок риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг. БЦЖ Лъчетерапия Имунотерапия

Таблица 32. Алгоритъм при NMIBC.

Проследяването на карцинома на пикочния мехур зависи от вида и степента на риск за заболяването. При мускулно-неинвазивна болест с нисък риск рядко се наблюдава прогресия след петата година и тогава инвазивните методи за наблюдение могат да се заместят с неинвазивни.

Засега няма надежден неинвазивен метод за проследяване рака на пикочния мехур, който да може да замести цитоскопията. Тя е основният диагностичен метод за следене на състоянието.

При пациенти с повърхностен уротелен карцином с висок риск проследяването трябва да продължи до края на живота, защото болестта рецидивира дори след 10 години.

Проследяването на пациенти с нисък и умерен риск налага цистоскопско изследване на 3, 9 и 18 месеца и веднъж годишно след това

Проследяването на пациенти с висок риск налага цистоскопско изследване

* на всеки 3 месеца за първите 2 години

* на всеки 6 месеца за следващите 2 години

* веднъж годишно след това

Предлагаме следната схема за проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур (Табл. 33).

Изследване	Период на контролни прегледи
Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
Ехография на коремни органи	3 месеца
Рентгенография на гръден кош	6 месеца
Консултация с уролог	3 месеца
Цистоскопия	3 месеца
Цитология/биопсия от пикочен мехур	3 месеца
Цитология на урина	6 месеца
КАТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
Костна сцинтиграфия	При необходимост
MRT, PET-CT	При необходимост
Кръвна картина	3 месеца
ASAT, ALAT	3 месеца
Серумна урея, креатинин	3 месеца
Серумен общ протеин.СЕА	6 месеца

Таблица 33. Проследяване на пациенти с NMIMC.

V. Дискусия

Дискусия по задача 1.

Разглеждайки проучванията, докладвани в литературата става ясно, че в повечето центрове в Европа и България работейки по мултимодален подход при лечение на повърхностния карцином на пикочния мехур следват сходни критерии за селекция на болните. Критериите за включване в проучванията са възраст над 18 години и хистологично доказан карцином. Отделните групи като локализация на туморния процес, степен на диференциация, размер на тумора, мултифокалност и пациенти с коморбилитет и отказ от тютюнопушене се припокриват при други проучвания. Многовариантни логистични регресии оценяват прогностичната способност на местоположението на тумора. Регресиите на Кокс са използвани за определяне на ефекта от местоположението на тумора върху общата преживяемост при пациенти, лекувани оперативно с последваща интравезикална терапия. Лезиите разположени около остиумите и с размер $> 2\text{cm}$. могат да доведат до хидронефроза и постоянна болка лумбално (Славов Ч. 2020). Туморите на тригонома и шийката на пикочния мехур са свързани с повишени рискове за лимфни метастази, а куполът с по- висок туморен стадий (Adam B Weiner, Anuj S Desai, Joshua J Meeks 2019). Пациентите със засягане на тригонума може да имат по- лоша обща преживяемост след радикална операция. При мултивариантния регресионен модел средните и големите тумори са свързани със значително по- големи шансове за следоперативно усложнение ($OR = 1,37$ и $1,64$; $p < 0,0001$), повторна операция ($OR = 1,33$ и $1,52$; $p = 0,019$ и $p = 0,002$), повторно приемане на 30-ия ден ($OR = 1,27$ и $1,56$; $p = 0,001$ и $p < 0,0001$) и смърт ($OR = 1,65$ и $2,59$; $p = 0,015$ и $p < 0,0001$) в сравнение с по-малки тумори (Loloi, Justina Allen, Jordan L. 2020). NSQIP включва информация за медицински съпътстващи заболявания- диабет, хипертония,

белодробни заболявания, сърдечни заболявания и клас по (ASA). Белодробна коморбидност се определя като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Сърдечната коморбидност се определя като застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда (в рамките на шест месеца преди приемане), сърдечна операция, перкутанна коронарна интервенция или стенокардия (в рамките на един месец преди приемане). ASA клас ≥ 3 съответства на тежко системно заболяване. ANOVA беше използвана за откриване на статистическа значимост между непрекъснати променливи в няколко кохорти, а хи-квадрат тестове бяха използвани за двоични променливи. Значимостта беше определена с $p < 0,05$. Значителна част от пациентите са имали изходни коморбидни състояния, най-вече хипертония (63%), захарен диабет (22%) и ХОББ (10%). Пациентите с по-големи тумори са по-склонни да имат по-голям брой съпътстващи заболявания, по-висок изходен ASA резултат, както и по-високи нива на остра бъбречна недостатъчност, ХОББ и необходимост от предоперативна трансфузия (Kaag Matthew G., Raman Jay D 2020). Селекцията за мултидисциплинарен подход беше подготвена от екип специалисти по урология, медицинска онкология, патоанатомия, радиология, образна диагностика, вътрешни болести и медицински физици. При създаването на този алгоритъм се целеше да се проследят пациентите и да се установи взаимовръзка с критериите и появата на рецидив и/или прогресия на заболяването. Критериите за изключване се приеха за да няма големи различия в клинично-лабораторния статус на пациентите и това да доведе до несъпоставими изводи и резултати.

Дискусия по задача 2.

За да проучим сигурността и безопасността при трансуретрална хирургия разпределихме пациентите в три групи. Група А- пациенти с монополярна резекция- 102 (мъже 83: жени 19). Група В- пациенти с биполярна

резекция- 319 (мъже 241: жени 78). Група С- пациенти с лазерна резекция- 23 (мъже 18: жени 5). Бяха записани и обобщени клиничните данни , включващи предоперативно, оперативно и следоперативно проследяване на групите. И в трите групи пациентите бяха подбрани по критерии- възраст, размер и локализация на тумора, мултифокалност, степен на диференциация. Групите са статистически изравнени по известния замъгляващ фактор възраст, което означава, че е спазена необходимата предпоставка за коректното им сравнение по отношение на различните методи на трансуретрална хирургия. Средната възраст в група А беше - мъже 66,5г. и жени 71,5г. В група В беше - мъже 68г. и жени 67г. В група С беше - мъже 59,4г. и жени 63,4г. Няма значителна статистическа разлика на възрастта в трите групи. Демографията на пациентите и характеристиките на туморите в трите групи бяха сравнени преди операцията. Няма сравнителна разлика в резултатите на операцията между групите. При групата с монополярна резекция средното оперативно време беше 29.43 мин. и среден болничен престой 2.52 дни. При групата с биполярна резекция средното оперативно време беше 26.88 мин. и среден болничен престой 2.44 дни. При групата с лазерна резекция средното оперативно време беше 25.17 мин. и среден болничен престой 2 дни. Според (Del Rosso A, Pace G 2013) средното оперативно време е 27 минути за биполярна плазмакинетична трансуретрална резекция на пикочния мехур и 31 минути за монополярна трансуретрална резекция на пикочния мехур. При друго проучване (Zhao C, Tang K, Yang H 2015) bTURB се свързва с по-кратко оперативно време ($P = 0,002$) и по-кратък болничен престой ($P < 0,001$) в сравнение с mTURB. При използването на лазерна енергия според (Xu J. Wang C. Ouyang J. Sun J 2020) анализът не показва значителна разлика във времето на операцията и средния болничен престой (средна разлика = $-0,2$; 95% ,дни от 1,89 до 2,29; $p = 0,85$). При направен анализ (Младенов Д, Янев К.) средният болничен престой е 2-3

дни. Според нашето проучване няма съществена разлика във времето и болничния престой при трите групи. Това се припокрива с много други проучвания. И при трите групи с трансуретрална резекция настъпиха интраоперативни и постоперативни усложнения. От цялата популация от 444 пациента при 7 се наложи хемотрансфузия в рамките на 24 часа поради сигнификантно кървене над 500 мл. При 3 пациенти кръвопреливането се осъществи след края на операцията, а останалите до 24 час. В следствие на възбуда на п.obturatorius имаме 18 лезии на пикочен мехур с екстраперитонеална локализация. Установихме 10 лезии на уретра, 5 лезии на уретер и 5 лезии на простата. Всички лезии на уретер бяха протектирани с ендопротеза JJ. При усложненията от страна на уретра и простата се наложи по-продължително носене на катетър до 7 дни. Главоболието, гаденето и повръщането кореспондираха с хипертонична криза, действие на анестетика и психо-емоционална нестабилност. При 2 пациенти с монополярна резекция се наложи хемотрансфузия в първите 24 часа. При 5 пациента с биполярна резекция се осъществи кръвопреливане до 24 часа. При оперираните с холмиум лазер нямаше сигнификантно кървене и хемотрансфузия. При монополярната и биполярна резекция установихме обтураторен синдром при 31 пациента. Съотношението mTURB:bTURB беше 6:25 пациенти. Въпреки по-големия брой при биполярна резекция съотношението в двете групи е статистически незначително с $p = 0,005$. Според (Rabee Abdallah Yassein, Ayman Mohtady Edrees 2020) интраоперативно има значителна разлика между двете групи по отношение на обтураторния рефлекс, който е по-висок в групата с М-полярен TURB, отколкото групата с В-полярен TURB (25% срещу 5%; $P = 0,013$) съответно. Оперативното време е по-кратко в В-полярната TURB група, отколкото М-полярната TURB, но без статистически значима разлика. При (Chenming Zhao, Kun Tang, Huan Yang 2016) bTURB се свързва с по-кратко оперативно време ($P = 0,002$), по-кратък болничен престой ($P < 0,001$),

по-малко установена кръвозагуба ($P < 0,001$) и по-кратко време за катетеризация ($P = 0,004$). Има по-малко усложнения като рефлекс на обтураторния нерв ($P < 0,001$) и перфорация на пикочния мехур ($P = 0,003$) в групата на bTURB. Установи се по-малък относителен дял на интраоперативните усложнения при биполярната резекция в сравнение с монополярната. Ранните и късни постоперативни усложнения също бяха отчетени и обобщени. Ранна уринарна инфекция се установи в група А при 1 пациент, а група В при 3 пациенти. Късна уринарна инфекция се установи в група А при 10 пациенти, а група В при 28 пациенти. Тези резултати отнесени към общия брой на двете групи нямат статистическа разлика. Според (K Xie, D Cao 2021) bTURB няма значителни предимства в ефикасността и безопасността при лечението с NMIBC в сравнение с това при mTURB. По този начин bTURBT не може напълно да замени mTURBT като по-безопасно и по-ефективно лечение на NMIBC. При лазерната резекция отчетохме 1 лезия на уретра и 2 лезии на пикочен мехур интраоперативно. Не се наложи хемотрансфузия и нямахме обтураторен синдром. Според (Nischith D'souza and Ashish Verma 2016) групата HoL-EBRBT има по-малко интраоперативни и постоперативни усложнения, включително рефлекс на обтураторния нерв ($P < 0,01$), перфорация на пикочния мехур ($P < 0,01$), както и кръвене ($P < 0,01$). Няма значителни разлики между трите групи в появата на уретрални стриктури. Пациентите в групата HoL-EBRBT имат по-късо време за катетеризация и хоспитализация от тези в групите с mTURB и bTURB ($P < 0,01$) и няма значителни разлики във всяка рискова подгрупа. Нашите изводи и заключения напълно съвпадат с резултатите от други проучвания.

Дискусия по задача 3.

За да проучим клиничната ефективност при различните методи на трансуретрална хирургия върху локалния туморен контрол проследихме

пациентите на 3, 6, 12, 18 и 24 месец. Установихме, че появата на рецидив корелира с хирургичния метод, размер и мултифокалност на тумора, степен на диференциация, коморбидност и начин на живот. Според нашето проучване 172 пациенти имаха ранен рецидив на 3-я месец. От тях 61 бяха без последваща интравезикална терапия, което е над 30%. Сигнификантното отклонение на 3-я месец е 0.49, на 6-я месец е 0.15, а на 12-я месец е 0. Тоест до края на първата година броя на пациентите с рецидивиращ тумор намаляват значително. При групата с монополярна резекция се установиха 44 пациенти с рецидив на 3-я месец - 34 мъже и 10 жени. На 6-я месец са 38 пациента - 27 мъже и 11 жени. Забелязва се незначително намаляване на пациентите за първите 6 месеца. За групата с биполярна резекция се установиха 125 пациенти с рецидив на 3-я месец - 96 мъже и 29 жени. На 6-я месец са 53 пациента - 40 мъже и 13 жени. При биполярната резекция се забелязва почти 50% намаляване на локалния рецидив сравнен с броя на 3-я месец. На 12-я, 18-я и 24 месец броя на пациентите с mTURB са съответно 5, 4 и 6, докато при bTURB те са 11, 28 и 24 души. Отнесено към общата бройка в двете групи се вижда, че при биполярна резекция броя на пациентите с локален рецидив е по-малък. При пациентите с лазерна резекция на 3-я месец се отчетоха 2-ма мъже с рецидив и 1 - на жена. До 24-я месец се установиха още 3-ма души с рецидив. Според проучване (Esmee IML Liem , Michael McCormack , Edie C Chan 2020) от общо 716 пациенти 185(25,8%) са развили рецидив (mTURB = 88, bTURB = 97). Преживяемостта без рецидив за 12 месеца в групата на mTURB и bTURB е съответно 70% и 74% ($P = 0,410$). Според Mao X, Zhou Z 2021г. няма значима разлика по отношение на вземането на субепителна и мускулна тъкан ($P = 0,43$), преживяемост без рецидив на 6 месеца ($P = 0,68$) и 12 месеца ($P = 0,78$). При друго проучване на Xu J. ,Wang C., Ouyang J. трансуретралната лазерна хирургия при NMIBC, в сравнение с TURBT е свързана с по-ниска честота на усложнения, по-

ниска честота на рецидиви и по-бързо следоперативно възстановяване. Според авторите Karim Chamie, Mark S. Litwin-2021г. честотата на рецидивите след 2, 5 и 10 години е била 61,1%, 69,5% и 74,3%. Съответно годишният процент на прогресия е 12,8%, 22,8% и 33,3%. Няма категорични данни, които да потвърждават или отхвърлят предимствата на трите вида трансуретрална хирургия по отношение поява на рецидив и прогресия на заболяването. При пациенти с размер на тумора повече от 3 см, мултифокалност и висок риск появата на рецидив не корелира с метода. Въз основа на тези резултати bTURB е толкова безопасен и ефективен, колкото mTURB при лечението на първичен NMIBC. Изглежда, че bTURB няма очевидни предимства пред mTURB по отношение на времето за операция, честотата на периперативните и следоперативните усложнения и честотата на рецидивите след 12 месеца.

Дискусия по задача 4.

За да проучим фармакодинамиката и фармакокинетиката на локалните химио и имунотерапевтици при лечение на пациенти с повърхностен уротелен карцином създадохме четири групи. Група А-без интравезикална терапия-66 души, група В- с приложение на Митомицин 40мг.-165 души, група С-с приложение на Епирубицин 50мг.-129 души и група D - с приложение на БЦЖ - 84 души. Приложената доза беше 6 седмична следвана от 6 месечна до 1 година. Първоначално при 61 пациенти без ИВТ на 3-я месец се установиха локални рецидиви. След повторна операция при всички се проведе адювантна химиотерапия. На 6, 12, 18, и 24 месец се установиха рецидив съответно при 5, 3, 3 и 2 пациенти. Установи се корелационна зависимост между различните медикаменти ,възрастта на болния, пол, степен на диференциация и мултифокалност. При пациенти с нисък и умерен риск използвахме епирубицин и митомицин, докато в групата с висок риск аплицирахме митомицин и

БЦЖ. И при трите вида терапии се отбелязва значително намаляване на локалния рецидив през първата година. От група В - локален рецидив имаха на 3м.- 54, на 6м.- 43, на 12м.- 3 души за първата година. От група С- локален рецидив имаха на 3м.- 32, на 6м.- 25, на 12м.- 5 души за първата година. От група D - локален рецидив имаха на 3м.- 31, на 6м.- 31, на 12м.- 5 души за първата година. Според Shang PF, Kwong J 2011г. от оценените пациенти 35,5% (195/549) в групата на BCG и 51,4% (289/562) в групата на EPI са имали рецидив на тумора ($P < 0,05$) за първата година. Kuroda et al рандомизира 622 пациенти с Ta-T1 G1-2 NMIBC за адювантно лечение със 17 дози епирубицин 20 mg/40 ml за 12 месеца, 12 дози епирубицин 30 mg/40 ml за 7 месеца или 9 дози епирубицин 40 mg/40 ml за 4 мес. При 2-годишно проследяване процентите без рецидиви са съответно 48,7%, 55,1% и 60,1%, показвайки най-голям ефект от схемата с най-висока доза, прилагана за кратък период от време. Ние прилагаме доза 50мг/25мл Епирубицин за 6 седмици, последвано от същата доза за 6 месеца. Отчетохме 24 месеца без рецидив съответно 55% за първата година и 61% за втората година. Nomata et al лекуват 125 пациенти с Ta-T1 G1-2 NMIBC с 30 mg/30 ml епирубицин, или 19 пъти за 1 година, или 12 пъти за 5 месеца със съответно 48,5% и 55,1% от пациентите без рецидив при 3-годишно проследяване, което е незначителна разлика. По време на средния период на проследяване от 46,5 месеца в групата с незабавна апликация на MMC и 47,2 месеца в групата с MMC, ранен рецидив (в рамките на 1 година) е настъпил при 6 от 53 пациенти (11,3%) в групата с MMC и при 18 от 62 пациенти (29,0%) в групата на MMC ($p < 0,02$), (Seok Jin Jung, Hyuk Soo Chang 2011). Ние прилагаме доза 40мг/50мл Митомицин за 6 седмици, последвано от същата доза за 6 месеца. Отчетохме 24 месеца без рецидив съответно 66 % за първата година и 61% за втората година. Интравезикалната имунотерапия води до масивен локален имунен отговор, характеризиращ се с индуцирана експресия на цитокини в урината и

стената на пикочния мехур и приток на гранулоцити и мононуклеарни клетки. BCG е атенюирана микобактерия, разработена като ваксина срещу туберкулоза. Ваксината се разтваря с 50 ml физиологичен разтвор и трябва да се прилага през уретрален катетър при гравитационен дренаж скоро след това, тъй като настъпва агрегация (Ratliff et al 1994). Точното противотуморно действие на BCG не е изяснено досега, но няколко групи демонстрират, че увеличаването на Т-хелперните цитокини (напр. Гама, интерлевкин-2) след инстилациите с BCG прогнозира подобрен резултат (de Reijke et al . 1996 ; Ratliff et al . 1986; Haaff et al.1986). Четири мета-анализа потвърдиха, че BCG след TUR превъзхожда самостоятелно TUR или TUR и химиотерапия за предотвратяване на рецидив на NMIBC при пациенти с Ta и T1 тумори (Shelley et al . 2001 ; Хан и др. 2006) с висок риск от рецидив на тумор (Shelley et al. 2004) и междинен или високорисков статус (Böhle et al. 2003). Също така, има изследвания, които потвърждават превъзходството на BCG над комбинацията на епирубицин и интерферон (Duchek et al. 2010), mitomycin C (Järvinen et al. 2009) или епирубицин (Sylvester et al. 2010) самостоятелно за предотвратяване на туморни рецидиви, при умерени и високорискови групи. При провеждането на интравезикална терапия възникнаха няколко нежелани реакции и усложнения, които се обобщиха и представиха в табличен и графичен вид. Отчетохме поява на алергия, фебрилитет, хематурия и наличие на микционни и дизурични смущения. Алергия се установи при 5 човека с БЦЖ, 3 с епирубицин и 7 с митомицин. При всички пациенти с БЦЖ алергичната реакция се изяви с локална реакция- сърбеж, генитална хиперемия и хематурия с дизурия, и обща реакция- хипотония и уртики по торса и крайниците (Van de Meijden et al. 2003). Страничните ефекти могат да бъдат разделени на локални (напр. генитален дискомфорт, хематурия) и системни странични ефекти (напр. висока температура, хепатит, пневмонит, алергични реакции). Основни усложнения могат да се появят

след системна абсорбция на лекарството. По този начин BCG не трябва да се прилага през първите 2 седмици след TURB при пациенти с макроскопска хематурия, симптоматична инфекция на пикочните пътища или след травматична катетеризация. BCG не трябва да се използва при имунокомпрометирани пациенти (Lamm et al. 1992). Основните странични реакции, свързани с БЦЖ са увеличена честотата на уриниране (71%), цистит (67%), хематурия (23%) и треска (25%), (Shelley и сътр. 2000). От нашето проучване най-голям брой пациенти с фебрилитет до 38° се отчете в групата на пациенти лекувани с БЦЖ- 7 души, следвани от тези с епирубицин- 5 и митомицин- 4. Овладяхме фебрилното състояние с антипиретици и аналгетици без включване на антибиотично лечение. Хематурия и наличие на микционни и дизурични смущения беше най голям в групата с митомицин, съответно 27 и 29 пациенти. При епирубицин съотношението беше 16 и 14 пациенти. При провеждащите имунотерапия съответно 18 и 17 пациенти. Отнесено към общия брой на приемащи адювантна химиотерапия се отбелязва, че пациентите с БЦЖ имат по голям процент странични реакции. Циститът е по-чест в групата с БЦЖ в сравнение с групата на митомицин (53,8% срещу 39,2%, $p < 0,001$). Локалните и системни токсичности са по-чести в групата на БЦЖ, с изключение на алергия и кожни реакции, които са по-чести в групата с митомицин (Bohle et al. 2003).

Дискусия по задача 5.

За да проучим влиянието и страничните действия при на локалната лъчетерапия при лечение на пациенти с повърхностен уротелен карцином създадохме три работни групи. Критериите като често рецидивиращи тумори, високорискови пациенти, мултифокалност и отказ от радикална цистектомия бяха водещи в нашето проучване. При включените от нас 18 пациента 15 бяха провели няколко пълни курса с БЦЖ, 2-ма с епирубицин

и 1 с митомицин. Всички пациенти имаха повече от 5 рецидива за 24 месеца, които поради влошено общо състояние или поради отказ от радикално лечение преминаха курс на радиолечение. Европейският комитет по лъчелечение разработи базирани на доказателства насоки за използването на лъчетерапия при лечението на пациенти с рак на пикочния мехур. Силата на доказателствата в подкрепа на всяка препоръка беше класирана по 4-степенна скала (M Milosevic, M Gospodarowicz, A Zietman, F Abbas 2007). Лъчетерапията е ефективно лечение за подбрани пациенти с рак на пикочния мехур, което води до дългосрочен контрол на заболяването със запазване на нормалната функция на пикочния мехур. Съвременните техники за лечение с лъчетерапия предлагат потенциал за подобряване на степента на излекуване и намаляване на неблагоприятните ефекти от радиационното лъчение. Съобщава се, че 5-годишната преживяемост е 35–71% при тумори T1, 27–59% при тумори T2, 10–38% при тумори T3 и 0–16% при тумори T4 (L Sengeløv, H von der Maase 1999). Пикочният мехур е подвижен и кух орган, който променя размера, формата и позицията си по време на курса на лечение. Това води до значителни вариации както в стената на пикочния мехур, така и в позицията на тумора, като по този начин ограничава прецизността на конвенционалната радиотерапия на пикочния мехур (SD Collins, MM Leech 2018). За преодоляване на това обикновено се използват големи граници на клиничен целеви обем (CTV) спрямо планиран целеви обем (PTV) от 1,5–2 см. (Swindell R. Bowl N 1999). Ние проведохме радиохирургия с линеен ускорител “ELEKTA” като първата доза лъчелечение се приложи след 30–40 дни от последната интравезикална апликация. Дневната доза беше 1.8–2.0 Gy до обща доза 50–60 Gy. Средният обем на нормална тъкан, облъчена с помощта на линеен ускорител варира от 234 до 922 см³ (средно 486 см³) и обща доза за радикално лечение в диапазона 60–64 Gy. (Wright P, Redpath AT, Hoyer M 2008). Няма съществена разлика в използваната

дневна и обща доза както и обема на облъчваната зона при нашето проучване сравнено с други клинични доклади. След пълният курс на радиотерапия само при 3-ма пациенти след БЦЖ се получиха еденични рецидиви. И тримата пациенти бяха високорискови G3 с предшестваща мултифокалност и коморбидност. При тях проведехме последваща трансуретрална резекция с биполярен ток. Според (Jennifer Y. Wo, William U. 2009) при 18 пациенти с T1 и G3 провели адювантна терапия с БЦЖ и лъчетерапия до обща доза 60-64 Gy. един е завършил с цистектомия и 10 (59%) без рецидив. В нашето проучване над 70% бяха без рецидив. Тримодалната терапия (TURB, интравезикална и лъчелечение) е оценена в няколко проспективни проучвания за постигането на пълна ремисия и добър онкологичен отговор (Jonathan Khalifa and Stefan Soupio 2021). Съотношението полза-риск е съизмеримо с най-новите технологии при работа с линеен ускорител (Cobo M, Delgado R 2006). Съвременните апарати за радиотерапия предлагат висок потенциал за подобряване на степента на излекуване и намаляване на неблагоприятните странични реакции (George L, Bladou F 2004). При няколко пациенти се наложи временно спиране на терапията поради възникнали общи и локални реакции от лъчетерапията. Ние разпределихме пациентите в три групи според симптомите на индуцирания от радиоерапия лъчев цистит. При (4;31%) беше водеща полакиурията, при (5;38%) хематурията, а при (4;31%) дизурията. И трите симптома приъстваха в трите групи, но в различна степен беше тяхната проява. Водещата хематурия персистира около 7 дни. Пациентите бяха с поставен трипътен катетър на слаба иригация и лекувани симптоматично (кръвоспиращи, аналгетици, НСПВС и АБ при нужда). За локално лечение на радиационния хеморагичен цистит изпозвахме флакони с натриев хиалуронат. При 10 пациенти проведехме 4-седмичен, а при 3-ма 8-седмичен курс. Чрез цистоскопия се установиха при 13 пациенти хиперемия на лигавицата и гломерулации и при 3-ма

ерозии. След 4 седмици никтурията и полакиурията намаляха с 40%, а дизурията с 30%. Приемът на аналгетици и НСПВС намаля с 41%. Проведените контролни прегледи на 3-я месец установиха, че при 10 пациенти липсва картина на хеморагичен цистит, но при 3—ма е налице лека хиперемия без ерозии. При проучването на George Goucher and Fred Saad 2019г. оценката на симптомите при радиационен цистит е направена на 6, 12 и 18 месеца след терапията. Пълно изчезване на хематурията е отбелязано при 88%, 75% и 50% от пациентите с хиалуронова киселина и при 75%, 50% и 45% от пациентите без лечение в групата. Това изследване потвърждава и нашата теза, че ранното използване на натриев хиалуронат подобрява симптомите при хеморагичен цистит и води до пълна ремисия.

Дискусия по задача 6.

За да проучим влиянието на съпътстващите заболявания, начина на хранене и тютюнопушенето върху появата и рецидивирането на повърхностния карцином на пикочния мехур обособихме три големи групи. В първата включихме 380 пациенти с коморбилитет, а във втората 64 без придружаващи заболявания. В третата група бяха 98 души активни пушачи. Пациентите с придружаващи заболявания бяха такива с артериална хипертония, ИБС, ритъмни и проводни нарушения, ХОББ, мозъчно-съдова болест, затлъстяване, захарен диабет и др. Всички пациенти бяха без декомпенсирано съпътстващо заболяване. В групата без заболявания отчетохме поява на рецидив на 3, 6, 12, 18 и 24 месец. Съответно това отговаряше на 13, 11, 4, 2, и 5 пациенти. В групата със заболявания резултатите бяха 159, 81, 13, 31, 25 пациенти. Съпоставяйки резултатите от двете клинични групи е ясно, че при клинично здравите шанса за поява на нов рецидив намалява до 25% през първите 3 месеца. Общо популацията с пациенти с коморбилитет имат 4 пъти по-висок риск

от поява на нов тумор. Според (Yadi Lin, Yunyan Wang 2018) затлъстяването не е значително свързано с общата смъртност при рак на пикочния мехур (HR = 1,21, 95% CI: 0,97–1,52). Честотата на рецидиви на рак на пикочния мехур е значително по-висока при пациенти със затлъстяване (HR = 1,76, 95% CI: 1,36–2,28) спрямо пациенти с нормално тегло. Стратификационният анализ показва, че жените имат по-висок риск от рецидив, отколкото мъжете (HR = 1,17, 95% CI: 1,05–1,31). Анализът не разкрива линейна връзка между ИТМ и риска от рецидив. Всеки един kg/m², който води до увеличаване на ИТМ е свързан с 1,3% повишен риск от рецидив на рак на пикочния мехур (HR = 1,01, 95% CI = 1,01 до 1,02). При оценка на ефекта от при коморбилитет върху появата на рецидив и преживяемост наличието на диабет (HR: 1,5, 95% CI: 1,3–1,8), сърдечно-съдови заболяване (HR: 1,3, 95% CI: 1,2–1,5), хипертония (HR: 1,1, 95% CI: 1,0–1,3) и белодробно заболяване (HR: 1,5, 95% CI: 1,3–1,7) значително намаляват преживяемостта (Catharina A. Goossens-Laan 2014). Лечението на придружаващите заболявания и превенцията от тяхното появяване в значителна степен намалява риска от образуването на пъпвичен и рецидивиращ карцином на пикочния мехур. Индексът на коморбидността на Чарлсън е един от най-широко изследваните индекси за 90-дневна периперативна смъртност и обща и специфична за рака преживяемост (Stephen B. Ashish M. Kamat 2019). През последните десетилетия се наблюдава все по-голям интерес към общественото здраве и превенцията на болести чрез промяна в начина на живот. Различни лекарства са били широко използвани за намаляване на риска от различни заболявания, включително и появата на рак. Едно такова превантивно лечение е използването на хидроксиметилглутарилов коензим А редуктаза инхибитор (статици), (Erik Lundberg , Oskar Hagberg 2019). Някои проучвания показват, че популационният риск от рак на пикочния мехур при тютюнопушенето е 50-65% при мъжете и 20-30% при жените.

Сегашното пушене на цигари утроява риска от рак на пикочния мехур в сравнение с тези, които никога не са пушили (Neal D Freedman , Debra T Silverman 2012). В нашето проучване включихме 98 пациенти активно пушещи по повече от 20 цигари на ден. Всичките взеха решение да спрат или намалят дневния брой цигари. Отчетохме поява на нов рецидив на 3м. при 33, на 6м. при 22, на 12м. при 5, на 18м. при 4 и на 24 м. при 6 пациенти. На 3-месец имаме 66% без рецидив от изходната група, а на 12м. 85%. В тази извадка тютюнопушенето е главен фактор за рецидив, но различните методи на тримодално лечение са второстепенни фактори при обобщаването на резултатите. Според Chung-Hsin Chen продължаващите пушачи имат по-висок риск и шанс от рецидив в сравнение с групите спрели или ограничили пушенето ($P<0.001$ и $P<0.058$ съответно).

Дискусия по задача 7.

Изготвянето на мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур беше водещо при нашето клинично проучване. След като обобщихме данните за 10 годишен период на проследяване решихме да предложим алгоритъм за лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Водейки се от насоките на Българското урологично дружество, Европейската асоциация по урология. Международния комитет за лечение на рака пред възникна идеята този разширен алгоритъм и препоръки за лечение да бъде мултимодален. Тютюнопушенето увеличава риска с около 50%, защото съдържа множество канцерогени. Експозицията на канцерогенни вещества като полициклични аромати, амини, хлоровъглеродороди са рисков фактор. Отстраняването и намаляване на действието на тези фактори е с първостепенна роля за превенция на заболяването. Правилното и

компетентно лечение на съпътстващите заболявания са от първостепенно значение за профилактика на раковата болест.

Диагнозата се поставя чрез:

1. Физикален преглед
2. Клинико-лабораторни изследвания
2. Цитологично изследване на урина
3. Ултразвуково изследване, КАТ или ЯМР
4. Цистоскопия-златен диагностичен стандарт
5. Трансуретрална резекция

След последващата оперативна интервенция при всички пациенти е необходимо провеждане на интравезикална химио и/или имунотерапия. Последващата високофокусирана лъчетерапия е следващото звено от мултимодалния модел. Приложението на имунотерапия при повърхностния карцином е факт, който води до регресия на заболяването.

Препоръки за проследяване на карцином на пикочния мехур (Leblanc et al . 1999 ; Zeeger et al . 2000 г . ; Oge et al . 2000 г . ; Holmang et al . 2001; Fujii et al . 2003 г . ; Borhan et al . 2003 г . ; Soloway et al . 2003 г . ; Gofrit et al . 2006 г . ; Sylvester et al . 2006)

1. Пациентите с TaT1 тумори с нисък риск от рецидив и прогресия трябва да имат цистоскопия на 3 месеца. Ако е отрицателен, следващата цистоскопия се препоръчва 9 месеца по-късно, а след това годишно в продължение на 5 години.

2. Пациентите с TaT1 тумори с висок риск от прогресия и тези с CIS трябва да имат цистоскопия и цитология на урината на 3 месеца. Ако са отрицателни, следващата цистоскопия и цитология трябва да се повтарят на всеки 3 месеца за период от 2 години и на всеки 6 месеца след това до 5 години, а след това годишно. Препоръчва се ежегодно КАТ или ЯМР.

3. Пациентите с TaT1 тумори с междинен риск от прогресия (около една трета от всички пациенти) трябва да имат проследяваща схема, използвайки цистоскопия и цитология, която е адаптирана според обективните и субективни фактори.

4. По време на проследяването при пациенти с положителна цитология и без видим тумор в пикочния мехур, се препоръчват биопсии или биопсии с PDD и изследване на ПОС (СТ урография, биопсия на простатата, на уретра).

Препоръки за лечение при Ta,T1 и Tis според стратификация на риска (Табл.30).

Категория на риска	Дефиниция	Препоръка за лечение
Тумори с нисък риск	Първичен, еденичен, TaG1 (PUNLMP, LG), <3 cm, без ОНД	Незабавна интравезикална химиотерапия след TURB.
Тумори със среден риск	Всички тумори, които не са дефинирани в двете съседни категории (между категорията с нисък и висок риск).	При пациенти с предхождаща ниска честота на рецидиви (по-малка или равна на един рецидив годишно) и очаквана оценка на рецидивирание EORTC <5, интравезикална химиотерапия след TURB. При всички пациенти или едногодишно лечение с BCG с пълна доза (индукция плюс три седмични инстилации на три, шест и дванадесет месеца), или инстилации на химиотерапевт (оптималната схема не е известна) за максимум една година.
Тумори с висок риск	Всяко от следните: T1 тумори; G3 (HG) тумор; ОНД; Множество, повтарящи се и с големина (> 3 cm) TaG1G2 / LG тумори	Интравезикални инстилации с BCG с пълна доза за една до три години,лъчетерапия или радикална цистектомия (при тумори с най-висок риск).
	Подгрупа с тумори с най-висок риск	
	T1G3 / HG, свързан с едновременно CIS на пикочния мехур, множество и / или	Трябва да се обмисли радикална цистектомия. При тези, които отказват или са подходящи-интравезикални инстилации с BCG с пълна доза за една до три години и лъчетерапия

	големи T1G3 / HG и / или повтарящи се T1G3 / HG, T1G3 / HG със CIS в простатата на уретрата,	
--	--	--

Таблица 30. Стратификация на риска.

VI. Изводи

1. Създадохме алгоритъм за подбор на пациенти за трансуретрална хирургия в няколко групи.
2. При трите метода на трансуретрална резекция се постигна съпоставимо еднакви резултати, с минимални усложнения и добър онкологичен отговор.
3. Интравезикалното приложение на различни химио и имунотерапевтици терапия се постигна добър онкологичен контрол, минимални странични реакции и нисък процент на локален рецидив.
4. При прилагането на радиатерапия с високофокусирано лъчелечение се постигна добър онкологичен контрол, минимални странични реакции и нисък процент на локален рецидив.
5. Прилагането на системна имунотерапия постигна добър онкологичен отговор до липса на локален рецидив.
6. Установи се значително по-голям % първичен и рецидивиращ карцином на п.мехур при пациенти с придружаващи заболявания.
7. Спирането или ограничаването на тютюнопушенето намалява до 30% появата и рецидивирането на уротелния карцином.
8. Промяната в начина на живот и хранене намали риска от нов рецидив и прогресия на заболяването.
9. Изготвихме алгоритъм за лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на п.мехур.
10. Смята се, че мултидисциплинарния подход при лечение на повърхностния уротелен карцином има водещо място в новите

ръководства за терапия на това заболяване. Добрият онкологичен отговор и качеството на живот са първостепенни при борбата срещу раковата болест.

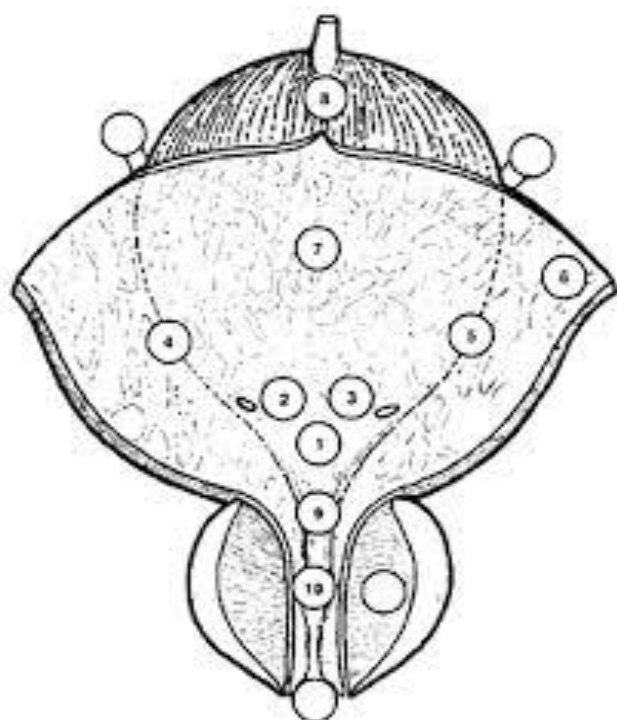
VII. Приложения

ПРОТОКОЛ №

уретроцистостомия

Пациент:

Адрес:



- | |
|--------------------------------|
| 1. Триъгълник на пикочен мехур |
| 2. Десен остиум |
| 3. Ляв остиум |
| 4. Дясна латерална стена |
| 5. Лява латерална стена |
| 6. Предна стена |
| 7. Задна стена |
| 8. Купол |
| 9. Мехурна шийка |
| 10. Уретра |

Размер	0-1см.	1-2см	>2см.

Муртифокалност	
----------------	--

Характеристика	Папиларен	Солиден

Диагноза:

КАРТА ЗА ОЦЕНКА НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕ

Към амбулаторен лист №/дата	
Лекар (УИН, РЦЗ/РЗИ номер на лечебното заведение)	
Пациент (ЕГН, идентификационен номер)	
ЛИЧНА АНАМНЕЗА ☐ тютюнопушене (Z72.0) ☐ брой цигари дневно ☐ заседнал начин на живот (<30 мин. физическа активност на ден) (Z72.3) ☐ аденом/и на дебелото черво ☐ полипи на дебелото черво (D12.6) ☐ колоректален карцином (C19) ☐ болест на Crohn (K50) ☐ улцерозен колит (K51) ☐ цьолиакия (K90.0) ☐ захарен диабет тип ☐ тип 1 (E10) ☐ тип 2 (E11) ☐ предшестващи данни за дислипидемия (R94.8) ☐ ежедневна консумация на плодове и зеленчуци (поне 100 гр.) ☐ редовен прием на антихипертензивни медикаменти сега или в миналото ☐ повишена кръвна захар в миналото Жени ☐ ≥ 3 износени бременности или първо раждане на възраст ≤ 17г. ☐ продължителна (повече от 5 години) употреба на естрогени (контрацептиви или хормонална заместителна терапия) (Z92.0) ☐ имуносупресирани (D80-D89) ☐ неваксинирани срещу HPV (за възрастовата група ≥ 18 и ≤ 25г.) + един от изброените рискови фактори ☐ лекуван друг карцином ☐ доброкачествена дисплазия на млечната жлеза (N60) ☐ ранно менархе (≤ 10-годишна възраст) ☐ първо раждане на възраст ≥ 35 г. Мъже ☐ PSA > 4.0 ng/ml при мъже над 40 г.	ФАМИЛНА АНАМНЕЗА ☐ диабет тип 2 или тип 1 (дядо, баба, леля, вуйчо или първи братовчед) (Z83.3) ☐ диабет тип 2 или тип 1 (родител, брат, сестра, собствено дете) (Z83.3) ☐ ранно (под 55 г. за мъже – баща, брат и под 65 г. за жени – майка, сестра) заболяване на сърдечно-съдовата система (ИБС и МСБ) (Z82.4) ☐ майка или сестра с РМШ (Z80.4) ☐ рак на ректосигмоидалната област при един от родителите, братя, сестри, деца или двама от баба, дядо, леля, чичо, първи братовчед, племенник) (Z80.0) ☐ рак на млечната жлеза при майка, сестра или дъщеря (Z80.3) ☐ карцином на простатата (баща, брат) при мъже над 40 години (Z80.4)

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА (РОДИТЕЛЯ /НАСТОЙНИКА/ПОПЕЧИТЕЛЯ)

Солидните злокачествени тумори са заболявания, които произлизат от тъканите на организма (с изключение на кръвотворната и лимфната тъкан), имат прогресивен ход и може да засегнат и други органи и системи. Досега не е установена напълно причината за появата им.

Кои са най-честите оплаквания, предизвикани от солидните злокачествени тумори?

Първите прояви са нехарактерни: отпадналост, безапетитие, неясна температура, лека болезненост в засегнатия орган, тежест в корема, редуващи се диария и запек, отслабване на тегло, болка в гърдите, задух или упорита кашлица, намалена работоспособност. Установяват се неясни уплътнения в различни части на тялото, увеличени лимфни възли - най-често шийно или в подмишничната област, като те не са болезнени и постепенно нарастват. При мъжете може да има учестено уриниране, особено нощем, както и болка в тестисите.

Какви методи и процедури са необходими за поставяне на диагнозата „злокачествен тумор“?

Предварителните изследвания за поставяне на диагнозата се провеждат от Вашия личен лекар в съответната лаборатория, където ще Ви вземат кръв от вената. След това ще Ви бъдат направени ехографски и рентгенови изследвания на различни части от тялото. При установяване на отклонения от нормата ще бъдете насочен към съответен специалист (хирург, гинеколог, уролог, пулмолог, оториноларинголог и пр.). Той ще назначи допълнителни специализирани изследвания. Диагнозата злокачествен тумор ще бъде поставена след осъществяване на биопсия на съмнителния участък или ангажирани от тумора лимфни възли или тъкани. За да бъде потвърдена диагнозата, трябва да се направи хистологична преценка на биопсията от патолог, както и допълнителни имунохистохимични изследвания при необходимост. При установяване на злокачествен тумор всички Ваши изследвания ще бъдат представени на онокологична комисия, в която има специалисти от различни области за обсъждане на най-добрия метод или комбинация от различни методи за Вашето лечение. Вие ще бъдете насочен към съответния специалист (хирург, лъчетерапевт или химиотерапевт) за провеждане на лечението. В консултативния кабинет на съответната клиника/отделение специалистът оценява направените лабораторни и инструментални изследвания, подготвя документите за приемането в клиниката/отделението и Ви определя ден и час за постъпване (освен в случаите на спешност).

Как се лекуват солидните злокачествени тумори ?

Лечението е комплексно, като се прилагат в различна последователност оперативно, лъчево или лекарствено лечение. Основни локални методи на лечение са оперативно и лъчелечение. Лекарственото лечение се използва в определени случаи преди операцията, за да се намали обема на тумора и да се съхрани оперирания орган. В някои случаи, когато се установи, че туморът не може да се премахне оперативно, поради проникването му в околните органи или при наличие на разсейки, химиотерапията най-често остава единствен метод на лечение. Вие ще получите подробна инструкция за медикаментите, които се използват за Вашето лечение. Лечението се провежда с

прилагане на няколко курса химиотерапия с паузи между тях, след което се отчита постигнатия ефект. Какви усложнения може да настъпят при провеждане на системно противотуморно лекарствено лечение? Лечението се провежда само във високоспециализирани химиотерапевтични клиники и отделения, в които има квалифициран персонал, необходимите лекарства и подходящ условия за прилагането им. Усложненията от провежданото лечение са свързани предимно с използваните противотуморни лекарства:

- стерилитет (често обратим);
- безапетитие, гадене, повръщане, диария, промяна във вкусовите усещания
- косопад – настъпва при повечето лекарствени комбинации и е обратим - след преустановяване на лечението косата израства отново;
- намаляване броя на кръвните клетки (левкопения, тромбоцитопения, анемия), които най-често се възстановяват в паузите между курсовете, а по-рядко налагат прилагане на растежни фактори (на бялата или червена кръвна редица).
- нарушаване на менструалния цикъл;
- възпаление на вената (флебит), в която се въвеждат лекарствата. Изразява се в локално зачервяване, болка, повишаване на локалната и обща температура.
- Кожен обрив, промени на ноктите, оцветяване на кожа и лигавици.
- Промяна в цвета на урината непосредствено след венозната инфузия
- Реакции на свръхчувствителност

Съществуват симптоматични средства за преодоляване на посочените нежелани лекарствени реакции.

Моля, обърнете се към лекаря, назначаващ Вашето лечение за допълнителна информация.

Лекуващ лекар

Пациент

Терапевтичен фиш по протокол №

Пациент: Име Презиме Фамилия

Дата на раждане:			ИЗ №/АПР №:		Възраст:									
Ръст (см):			Тегло:		Тел. повърхност (m²):									
Креатинин:			Отделение, име и код:		Дата - начало на терапията:									
Цикъл №:			Химиотерапевтична схема:											
Дата - Ден/дни	М	Час на приложени	АТС	Лекарствен продукт - търговско име	Лекарствена форма	Път на прилагане (iv, sc, ро, интракавитарно, интравезикално и т.н.)	Стандартна доза	Индивидуална доза (mg/mcg/IU/MIU/MU)	Редукция на дозата в %	Коригирана индивидуална доза (mg/mcg/IU/MIU/MU)	Носител	Контейнер за пациента (банка стъкло, банка PVC, инфузионен сак, спринцовка, еластична помпа и др.)	Обем на готовия разтвор (ml)	Време / скорост за прилагане (h ? ml/h)
Дата:	1													
	2													
Ден № ...	..													
	.													

Лекуващ лекар: (подпис) Назначено на: (дата)

Име Презиме Фамилия

Приготвил: маг.-фарм./пом.-фарм. Име Презиме Фамилия (подпис)

Проверил: маг.-фарм. Име Презиме Фамилия (подпис)

Patient report

COMPASS

Rx A: Plan Report



Hospital/Clinic: KOC-VRATSA Doc Number: Rx A: 19220220822.111217.001 Monaco 5.11.03
 Patient Name: SAVOV^ILIYA Save Plan Date/Time: Aug 22, 2022 11:20:31
 Patient ID: 4306032169 Print Date/Time: Aug 22, 2022 11:30:57
 Plan Name: CT1:SS_CT1:CaVesUrinae60 Workstation ID: MONACO 192.168.33.136
 Description:
 Comment: ALL COORDINATES ARE REPORTED IN THE DICOM COORDINATE SPACE.

StudySet Information

Studyset ID: CT1 # of Slices: 126 Pixel Size: 0.10 Scan Orientation: Head First Supine

Plan Information

Treatment Orientation: Head First Supine
 Max Dose in Plan (Gy): 66.028
 Max Dose Location (cm): X = -3.62 Y = -17.65 Z = -47.47

Grid Information

Grid Spacing (cm): 0.30 Assigned CTtoED File: DICOM3.VratsaN
 Calculate Dose Deposition to: Medium # of Calculation Points: 1683612
 Force entire volume to be treated as water: No

Prescription Information: [A]

Rx Site	Prescribe To:	Rx Dose (Gy)	Fractional Dose (Gy)	Number of Fractions
Ves.Urinae60	100.00% of ptv	60.000	2.000	30

Actual Dose(Gy): 52.601
 Rescale: No user normalization applied
 Algorithm: Monte Carlo Photon
 Statistical Uncertainty (%) per Calculation: 1.00
 Delivery Mode: VMAT

Beam Information

Scan Reference Coordinates (cm): X = -0.26 Y = -19.71 Z = -49.97

Seq.	Description	Treatment Unit	Modality	Energy	Gantry (deg)	Coll. (deg)	Couch (deg)	Isocenter X(cm) Y(cm) Z(cm)	# of Segs	MU/Fx
1	AR60	Linac1	Photon	10.0 MV	180.0/-360.0	0.0	0.0	0.58 -22.95 -47.77	255	1034.28
2	S0	Linac1	Photon	6.0 MV	0.0	0.0	0.0	0.58 -22.95 -47.77	1	0.00
3	S90	Linac1	Photon	6.0 MV	90.0	0.0	0.0	0.58 -22.95 -47.77	1	0.00
Total:									257	1034.28

Approved by:

Name: _____ Signature: _____ Date: _____

EORTC таблици на риска за прогнозиране на рецидив и прогресия при отделни пациенти с рак на пикочния мехур в стадий Ta T1

Предоставеният софтуер прилага EORTC точкова система и таблици на риска за стадий Ta T1 рак на пикочния мехур, както е публикувано в статията:

Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW и Kurth KH. Прогнозиране на рецидив и прогресия при отделни пациенти с рак на пикочния мехур в стадий Ta T1 с помощта на EORTC таблици на риска: Комбиниран анализ на 2596 пациенти от седем EORTC проучвания. Европейска урология 49: 466 - 477, 2006.

Те позволяват на потребителя да оцени вероятността от рецидив и прогресия при пациенти с рак на пикочния мехур в стадий Ta T1 въз основа на шест различни фактора:

- Броят на туморите
- Размер на тумора
- Честота на предишен рецидив
- T категория
- Съпътстващ карцином in situ
- Степен

EORTC Risk Tables For Stage Ta T1 Bladder Cancer

EORTC Risk Tables for Stage Ta T1 Bladder Cancer

Prior Recurrence Rate

☐ Primary

☒ Recurrent <= 1 per year

☐ Recurrent > 1 per year

Number of Tumors

☐ 1

☒ 2 to 7

☐ 8 or more

Tumor Diameter

☒ < 3 cm

☐ >= 3 cm

T Category

☒ Ta

☐ T1

Grade (WHO 1973)

☒ G1

☐ G2

☐ G3

Concomitant CIS

☒ No

☐ Yes

Calculate Probabilities **Clear** **Exit**

	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years
Probability of Recurrence	0.38	0.51	0.56	0.59	0.62
Probability of Progression	0.01	0.03	0.04	0.05	0.06

Reference: Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW, Kurth KH. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from 7 EORTC trials. European Urology 49: 466-477, 2006.

Programmed by Richard Sylvester, EORTC Data Center, 83 avenue Mounier, 1200 Brussels, Belgium.

Version 1.0, January 2006

VIII. Използвана литература

IX. Приноси на дисертационния труд

1. В дисертационния труд се извършва задълбочен анализ за появата на първичен и рецидивиращ повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур като пациентите бяха разпределени в няколко групи по различни критерии. Това дава възможност да се идентифицират прогностични фактори за намаляване на риска от прогресия на заболяването.
2. Извършихме задълбочен сравнителен анализ при използването на локална химио и/или имунотерапия спрямо утвърдено стандартно оперативно лечение.
3. Описахме нов консервативен метод за лечение на рецидивиращите повърхностни тумори чрез радиохирургия. Проучихме задълбочено усложненията и резултатите от него.
4. Приложихме системна имунотерапия при пациенти с висок онкологичен риск от прогресия на заболяването.
5. Създадохме алгоритъм за мултимодално лечение и проследяване на пациенти с повърхностен тумор на пикочния мехур.

X . Публикации свързани с дисертационния труд

1. **Н. Николов**, Н. Колев, И. Малкодански, А. Любенов, В. Дунев, Б. Бечев, Б. Атанасов. Интравезикална терапия на радиационния цистит с натриев хиалуронат при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур, провели високо фокусирана нискодозова лъчетерапия. Клинична урология, 2021, 1(2): 30-33; ISSN 2738-778X

2. **Н. Николов**, В. Дунев, Б. Атанасов. Лазер-индуцирана резекция на повърхностен карцином на пикочния мехур-начален опит. Клинична урология, 2022, 2(1): 32-35; ISSN: 2738-778X

3. **N. Nikolov**, V. Dunev, A. Anatoliev, N. Kolev, M. Stoykov, B. Atanasov. Intravesical therapy of superficial urothelial bladder cancer with BCG and Epirubicin 50 mg - comparative analysis. Journal of Biomedical and Clinical Research, 2022, 15(1): 70-73; ISSN: 1313-6917

4. Malkodanski I., Atanasov B., Radev Vl., Bogdanov S., Genov P., Stefanovski P., Radev R., **Nikolov N.** Ultrasound-guided obturator nerve block in transurethral resection; Anaesthesiology and Intensive Care, 2019, 48(4): 30-31; ISSN: 1310-4284

