

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА”
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ**

**ИЗПОЛЗВАНЕ НА ФЛУОРЕСЦЕНТНА СВЕТЛИНА
(PDD) ПРИ ДИАГНОСТИКАТА
И ЛЕЧЕНИЕТО НА ТУМОРИТЕ
НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР**

Д-Р ВАСИЛ ДИАНОВ ВАСИЛЕВ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”**

Научен ръководител:

Проф. Д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.

София

2013

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	3
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
2.1 Исторически бележки.....	7
2.2 Епидемиологични данни и рискови фактори	8
2.3 Класификация	9
2.4 Методи за диагностика.....	13
2.4.1 Физикални	14
2.4.2 Лабораторни	14
2.4.3 Образни	16
2.4.4 Инструментални	17
2.5 Риск от рецидив и прогресия	19
2.6 Методи на лечение	24
2.6.1 Хирургични	24
2.6.2 Интравезикална химиотерапия	28
2.6.3 Системна химиотерапия	31
2.6.4 Лъчелечение	31
2.7 Изводи от литературния обзор	31
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	33
4. МАТЕРИАЛИ	33
5. МЕТОДИ.....	35
5.1 Дизайн на проучването	35
5.2 Методи на диагностика	37
5.2.1 Анамнеза и физикално изследване на болните	37
5.2.2 Лабораторни изследвания	38
5.2.3 Образни изследвания	39
5.2.4 Фотодинамична диагностика (PDD)	40
5.2.5 Инструментални методи на изследване	46
5.2.6 Диспансерна карта	47
5.3 Методи за лечение	47
5.4 Статистически методи	51
6. РЕЗУЛТАТИ	54
6.1 Описателна статистика на изследваните показатели	54
6.2 Лечебна стойност на фотодимичната диагностика (PDD)	67
6.2.1 Анализ на лечебната стойност на Ту-ТУР и PDD-Ту-ТУР	67
6.2.2 Анализ по отношение на времето до поява на рецидив и честотата на рецидивите	68
6.3 Сравнителен анализ на факторите оказващи влияние върху риска от рецидив и прогресия	78
6.3.1 Риск от рецидив	78
6.3.2 Риск от прогресия	92
6.4 Диагностична стойност на фотодинамичната диагностика (PDD)	101
6.5 Сравнителен анализ на диагностичната и лечебна стойност между Ре-ТУР и PDD- Ре-ТУР	105

7. ОБСЪЖДАНЕ	109
7.1 PDD - цистоскопия - оценка на диагностичната стойност	109
7.2 PDD-цистоскопия - еволюция на препоръките на EAU	111
7.3 Рискови фактори за рецидив и прогресия - сравнителен анализ на собствените резултати	112
7.4 PDD-Ту-ТУР в сравнение с конвенционален Ту-ТУР	116
7.5 Сравнение на проучванията в литературата за PDD-Ту-ТУР със собствените резултати	118
7.6 Повторен ТУР (Re-ТУР)	120
8. ИЗВОДИ	122
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
10. ПРИНОСИ	125
11. ПРИЛОЖЕНИЯ	127
12. ЛИТЕРАТУРА	137

Използвани абривиатури

CUETO - Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico

5-ALA - 5-Аминолевулиновата киселина

HAL - хекс-аминовевулинова киселина

PPIX - Протопорфирин IX (protoporphyrin IX)

CIS - *carcinoma in situ*

PUNLMP - папиларнат уротелна неоплазия с нисък малигнен потенциал
(papillary urothelial neoplasia with low malignant potential)

EAU - Европейската Асоциация по Урология

РПМ - карцином на пикочния мехур

ВУГ - Венозна урография

NBI - Narrow band imaging

EORTC - Европейската организация за изследване и лечение на рака

GUCG - Групата по Урогенитален Рак

FICBT - First International Consultation on Bladder Tumors

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

AUA - Американска Урологична Асоциация

PDD - Фотодинамична диагностика

Ту-ТУР - Трансуратрална резекция на тумори на пикочния мехур

PDD-Ту-ТУР

Ре-ТУР - Повторна трансуретрална резекция

BCG - Bacillus Calmette-Guérin

СЗО - Световна Здравна Организация

РПМ - Рак на пикочния мехур

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Надеждното и пълно диагностициране на туморите на пикочния мехур от дълго време е сериозен проблем в урологията. Съвременното технологично усъвършенстване на ултразвуковата, рентгеновата и магнитно-резонансната диагностични методи е многообещаващо, но все още недостатъчно за откриване туморите на пикочния мехур в най-ранните им стадии, което изисква много по-голяма разделителна способност от тази, която могат да предложат тези образни изследвания. Провеждани са многократни опити за разработване и клинично изпитване на туморни маркери, с които да се визуализират туморите на пикочния мехур на базата на тяхната флуоресценция, но поради липсата на чувствителност и специфичност при подобен принцип на “оцветяване”, с годините тези експерименти са постепенно изоставени.

5-Аминолевулиновата киселина (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) е нов и обещаващ подход в диагностиката и лечението на туморите на пикочния мехур. 5-ALA е субстанция, която играе основна роля в синтеза на хема. При външно приложение тя активира и стимулира вътреклетъчното, туморно-селективно производство на Протопорфирин IX, молекула, която интензивно флуоресцира при осветяване със синя светлина .

Този елегантен принцип на оцветяване на туморите е въведен за първи път в клиничната практика в дерматологията за отграничаване и последваща фотодинамична терапия на кожни тумори. Базирайки се на същите принципи, използването на 5-ALA за фотодинамична диагностика (photodynamic diagnostics, PDD) се въвежда и в урологията с цел

подобряване диагностиката и лечението на туморите на пикочния мехур. Нарастващият интерес към този метод е през последните няколко години обуслови провеждането на редица големи мултицентрични проучвания, целящи доказване на клиничната му ефективност. Вследствие на това, понастоящем се наблюдава сериозна динамика в препоръките на Европейската Асоциация по Урология (European Association of Urology, EAU), което е едно допълнително потвърждение на актуалността на проблема. От друга страна, в специализираната литература прави впечатление голямия брой публикации по темата, както и някои противоречиви резултати относно клиничната ефективност на фотодинамичната диагностика. В тази връзка, за нас изглеждаше предизвикателство да намерим пресечна точка с тези мнения в актуалните български условия и считаме, че подобен научен анализ може да бъде полезен за утвърждаването на фотодинамичната диагностика като сигурен и надежден метод в диагностиката и лечението на туморите на пикочния мехур.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1 Исторически бележки

През последните 40 години са проучвани различни методи за оцветяване или фотосенсибилизация на туморите на пикочния мехур по време на цистоскопия.

През 60-те години на миналия век бе демонстрирано, че използването на ултравиолетова светлина при цистоскопия, след орално приложение на тетрациклини е лесен и практичен метод за откриване на невидимите с бяла светлина ракови зони (Whitmore W и сътр. 1968). Поради много ниската си чувствителност и специфичност, както и неудобството от 4-дневно приемане на таблетки тетрациклин, методът не намира широко приложение (Barlow K и сътр., 1966).

Впоследствие, опитите за “флуоресцентно оцветяване” на туморите на пикочния мехур се ориентират към методи, използващи порфирин-базираната флуоресценция.

През 1987г. Malik първи път съобщава в научната литература, че туморните клетки при левкемия акумулират порфирины след приложение на 5-ALA (Malik Z и сътр., 1987).

През 1990 Kennedy демонстрира клинично натрупването на порфирины в базалиома (базално-клетъчен карцином на кожата) след прилагането на 5-ALA (Kennedy J и сътр., 1990).

След предварителни опити с индуциран при плъхове тумор на пикочния мехур, през 1992 г. екип от клиниката по Урология на болница Grosshadern демонстрира селективното натрупване на Протопорфирин IX (protoporphyrin IX, PPIX) в туморните клетки на пикочния мехур (Baumgartner R и сътр., 1992).

През 1995 г. е разработена и въведена в употреба първата специализирана ендоскопска апаратура за PDD, предназначена за урологията („D-LIGHT“,

Karl-Storz). С леки модификации, тази апаратура се използва и до днес за диагностика и лечение на тумори на пикочния мехур.

2.2 Епидемиологични данни и рискови фактори

Ракът на пикочния мехур е едно от най-често срещаните малигнени заболявания в индустриално развитите страни, като заема четвърто място след рака на простатата, белите дробове и дебелото черво (Kirkali Z и сътр., 2005) и представлява приблизително 5-10% от всички ракови заболявания в Европа, САЩ и Австралия (Parkin D и сътр., 2002). Заболеваемостта от рак на пикочния мехур нараства с възрастта и е почти три пъти по-чест при мъжете отколкото при жените (Parkin D и сътр., 2002; Parkin D сътр., 2005). Годишната заболеваемост в САЩ е 67160, а смъртността възлиза на 13750 според данни от National Cancer Institute за 2007г. В България, по данни на Националния онкологичен институт, за 2007г. има 1284 заболели и 464 починали от карцином на пикочния мехур. Общата заболеваемост в България през 2010г., според Националният статистически център е 19.4/100000 (Йорданова Е, 2012).

През 2008г., в световен мащаб заболеваемостта е била 9/100000 при мъжете и 2/100000 при жените (Ferlay и сътр., 2010) (Ferlay J и сътр., 2010).

В същото време, поради високата дългогодишна преживяемост и съответната нужда от чести рутинни прегледи и лечение, ракът на пикочния мехур се явява и най-скъпото от всички онкологични заболявания – в САЩ се отделят средно 96000-187000 US \$ за лечението на пациент с рак на пикочния мехур (Votteman M и сътр., 2003).

2.2 Епидемиологични данни и рискови фактори:

Нарастващ брой доказателства показват, че генетичната предиспозиция оказва значително влияние върху честотата на рака на пикочния мехур, особено чрез нейното влияние върху чувствителността на индивида на действието други рискови фактори (Burger M и сътр., 2013; Rafnar T и сътр., 2011; Панчев П и сътр., 1998). Тютюнопушенето е най-важният

рисков фактор за рак на пикочния мехур, като се установява при приблизително 50% от случаите (Burger M и сътр., 2013). Тютюневият дим съдържа ароматни амини и полициклични ароматни въглеводороди, които се екскретират през бъбреците.

Експозиция в работна среда богата на ароматни амини, полициклични ароматни въглеводороди и хлорирани въглеводороди е вторият най-важен рисков фактор за рак на пикочния мехур, което в модерната ера представлява около 10% от всички случаи. Рискът от подобна професионална експозиция касае главно лица, заети в промишлени отрасли за обработка на бои, метални и петролни продукти (Burger M и сътр., 2013).

Излагането на йонизираща радиация също е свързано с повишен риск от РПМ. Предполага се, че някои медикаменти като циклофосфамид и пиоглитазон също са до известна степен свързани с риск от РПМ (Burger M и сътр., 2013). Шистозомиазата, хронично-ендемичният цистит, въз основа на повтарящи се инфекции с паразити от рода трематоди, е причина за рак на пикочния мехур, най-вече плоскоклетъчен карцином (Burger M и сътр., 2013).

2.3 Класификация на туморите на пикочния мехур

През 2004г. Световната Здравна Организация (СЗО) и ISUP (International Society of Urological Pathology) приемат TNM-класификацията за стадиране на туморите на пикочния мехур:

T – Първичен тумор

- TX Не се открива първичен тумор
- T0 Няма доказателство за първичен тумор
- Ta Неинвазивен папиларен карцином
- Tis Carcinoma in situ: ‘плосък тумор’
- T1 Туморът прониква в субепителиалната съединителна тъкан

- T2 Туморът прониква в мускулната тъкан
- T2a Туморът прониква в повърхостния мускулен слой (вътрешна половина)
- T2b Туморът прониква в дълбокия мускулен слой (външна половина)
- T3 Туморът прониква в перивезикалните тъкани:
- T3a Микроскопски
- T3b Макроскопски (екстравезикална туморна маса)
- T4 Туморът прониква в някоя от следните структури: простата, матка, влагалище, тазова, коремна стени
- T4a Туморът прониква в простата, матка или влагалище
- T4b Туморът прониква в тазова или коремна стена

N – Лимфни възли

- NX Не се откриват регионални лимфни възли
- N0 Няма регионални лимфни метастази
- N1 Метастаза в единичен лимфен възел до 2 cm в най-големия си размер
- N2 Метастаза в единичен лимфен възел, по-голяма от 2 cm, но не по-голяма от 5 cm в най-големия си размер, или множествени лимфни метастази, не по-големи от 5 cm в най-големия си размер
- N3 Метастаза в лимфен възел, по-голяма от 5 cm в най-големия си размер

M – Далечни метастази

- MX Не се откриват далечни метастази

- M0 Няма далечни метастази
- M1 Далечни метастази

Според TNM класификацията, папиларен тумор ограничен в мукозата се класифицира като Ta (повърхностен карцином). Тъй като туморите в стадий Ta и T1 могат да бъдат премахнати чрез трансуретрална резекция (ТУ-ТУР), те се класифицират общо като повърхностен карцином на пикочния мехур за улеснение на терапевтичната практика. В тази графа се включва също *carcinoma in situ* (CIS) (плоски лезии). Техниките на молекулярната биология и клиничния опит показват високия малигнен потенциал на CIS и T1 с висока степен на злокачественост.

Хистологичната класификация на СЗО от 2004г. по отношение на плоските лезии на пикочния мехур включва уротелна хиперплазия, реактивен атипизъм, атипизъм с неустановена малигненост, уротелна дисплазия и CIS. В групата на неинвазивните папиларни пикочни лезии, класификацията на СЗО от 2004г. разграничава папиларната уротелна неоплазия с нисък малигнен потенциал (*papillary urothelial neoplasia with low malignant potential, PUNLMP*) от вискодиференцирания и ниско диференциран варианти на папиларния карциноми (Epstein J и сътр., 1998; Sauter G и сътр., 2004).

Туморна диференциация на СЗО от 1973г. (Грейдинг)

Уротелен папилом:

- Високо-диференциран (Grade 1/G1)
- Умерено-диференциран (Grade 2/G2)
- Ниско-диференциран (Grade 3/G3)

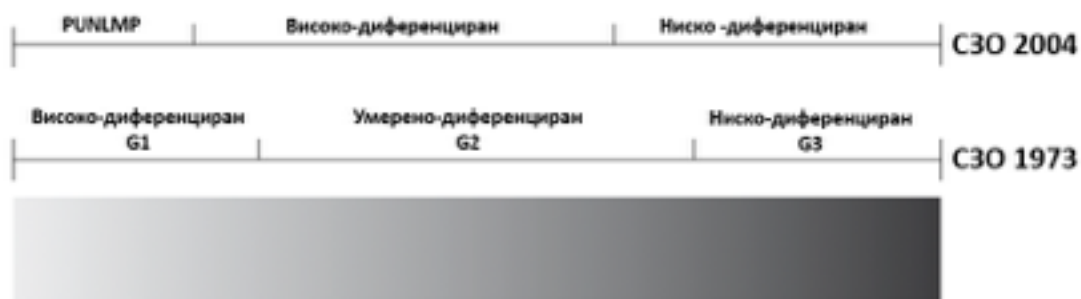
Туморна диференциация на СЗО от 2004г. (Грейдинг)

- Плоски лезии:

- Уротелна хиперплазия (плоска лезия без клетъчен атипизъм или папиларен растеж)
- Реактивен атипизъм (плоска лезия без клетъчен атипизъм)
- Атипизъм с неустановена малигненост
- Уротелна дисплазия
- Уротелна “Carcinoma in Situ” (CIS)
- Папиларни лезии:
 - Уротелен папилом (напълно бенигна лезия)
 - Папиларна уротелна неоплазия с нисък малигнен потенциал (PUNLMP)
 - Виско-диференциран папиларен карцином
 - Ниско-диференциран папиларен карцином

PUNLMP се определя като лезия без цитологични характеристики на злокачествено заболяване, при която нормалните уротелни клетки са подредени в папиларна конфигурация. Въпреки че PUNLMP има пренебрежимо малък риск за прогресия, тя не се класифицира като напълно доброкачествена и има тенденция да рецидивира. Умерено-диференцираният карцином (Grade 2), който е предмет на спорове в класификацията на СЗО от 1973г. е елиминиран от тази от 2004г. (Pan C, 2010 и сътр.; Burger M и сътр., 2008; MacLennan G и сътр., 2007)(Фигура 1). Публикуваните сравнителни анализи, обаче, все още не са потвърдили категорично, че класификацията от 2004г. има по-добро възпроизвеждане от класификацията от 1973г. (May M и сътр., 2010; Rhijn van B и сътр., 2010).

Прогностична стойност на двете класификации на СЗО от 1973 и 2004г. е потвърдена. Опитите да се демонстрира по-добра прогностична стойност на една от системите, обаче, довеждат до противоречиви резултати (Otto W, 2011 и сътр.; Pellucchi F и сътр., 2011; Cao D и сътр., 2010). По-голямата част от клиничните проучвания, публикувани до момента по отношение на ТаТ1 тумори на пикочния мехур, са провеждани на базата на класификацията от 1973г. По тази причина, докато не бъде потвърдена чрез проспективни проучвания прогностичната роля на тази от 2004г., в клиничната практика се използват и двете класификации.



Фиг. 1 Хистологична класификация на туморите на пикочния мехур според СЗО от 1973 и 2004

CIS представлява плоска, ниско-диференцирана, неинвазивна малигнена лезия. Макроскопски, CIS може да бъде пропусната по време на цистоскопия или да бъде възприета като възпалителен участък и съответно да не бъде биопсирана. Често е множествена и може да възникне не само в пикочния мехур, но и в горните уринарни пътища, простатните дуктуси и в простатната уретра (Sylvester R и сътр., 2005). Според Lamm D и сътр., 1998, CIS се класифицира като:

- **Първична:** изолирана CIS, без наличие на предишен или съпътстващ папиларен тумор, нито на предишна CIS
- **Вторична:** CIS е диагностицирана по време на проследяване на пациенти с доказан тумор на пикочния мехур, но без CIS
- **Съпътстваща:** CIS в комбинация с тумор на пикочния мехур

- **Рецидивираща:** повторна поява на изолирана CIS след първоначален успешен отговор на интравезикална имунотерапия.

2.4 Методи за диагностика

Ранната диагностика на туморите на пикочния мехур, когато лезиите са все още малки и повърхностни е от най-определящо значение за последващите възможности за лечение и добро качество на живот на пациентите.

Обикновено, първичното диагностициране на туморите на пикочния мехур става по повод на макроскопска хематурия, като приблизително 75-85 % от случаите ракът е в повърхностен стадий, засягащ само мукозата (Ta или Tis) или субмукозата (T1).

2.4.1 Физикални методи

От анамнестична гледна точка, най-характерният и чест симптом при туморите на пикочния мехур е безболковата хематурия. В ранните стадии много рядко се наблюдават болка и дизурия, които са по-чести при вече напредналите стадии. Поради това, физикалните методи почти нямат място в диагностиката на туморите на пикочния мехур, още по малко при опитите за тяхното откриване в ранен стадий.

2.4.2 Лабораторни изследвания

А) Цитологични методи – изследването на отделената от мехура урина за ракови клетки е особено полезно при откриването на ниско-диференцирани тумори, но този метод се характеризира с много ниската си чувствителност при високо-диференцираните тумори – 44 % (Tritschler S и сътр., 2007). Чувствителността на метода по отношение на CIS варира от 28 до 100% (Têtu V. и сътр., 2009). Положителната цитология доказва наличие на тумор някъде в пикочните пътища, от чашката на уретера, пикочния мехур и проксимална уретрата. Същевременно, отрицателна цитология, не изключва наличието на тумор в пикочния тракт.

Анализът на урината при цитологичното изследване е субективен (Raitanen M и сътр., 2002) и често оценката може да бъде затруднена от недостатъчно

количество клетки в пробата, инфекции на пикочните пътища, камъни или интравезикални инстилации. В опитни ръце, обаче, специфичността на метода надхвърля 90% (Lokeshwar V и сътр., 2005). Цитология трябва да се извършва на прясна уринна проба с подходяща фиксация. Изследването на сутришна порция урина не е подходящо, поради честото присъствие на цитолиза.

Б) Молекулярни уринни маркери

През последните години бяха публикувани редица данни за уринните туморни маркери. Нито един от тях, обаче, не е все още приет като стандартен диагностичен или проследяващ метод. Данните относно част от тези маркери, които са били изследвани при статистически значим брой пациенти, са представени в следващата Таблица 1:

Таблица 1: Видове уринни туморни маркери

Маркер (или спецификация на теста)	Обща чувствителност (%)	Обща специфичност (%)	Ниво на доказателственост
UroVysion	30-86	63-95	3
Микросателитен анализ	58-92	73-100	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-75	3
Ядрено-матриксен протеин 22	47-100	55-98	3

Въз основа на гореизложените проучвания могат да се направят следните изводи по отношение на съществуващите уринни маркери - чувствителността обикновено е по-висока с цената на по-ниска специфичност в сравнение с цитологичното изследване на урината (Lokeshwar V и сътр., 2005). Доброкачествени състояния и BCG оказват значително влияние върху резултатите от изследването на уринните

маркери [Lotan Y и сътр., 2010; Rhijn van B и сътр., 2009 Zwarthoff E и сътр., 2008; Vrooman O и сътр., 2008). Чувствителността и специфичността на уринните маркери до голяма степен зависи от клиничния контекст на пациента, в това числоскрининг, първично диагностициране, проследяване (висок риск), както и проследяване (ниско / средно риск) (Lotan Y и сътр., 2003). Така например, чувствителността на даден пикочен маркер е по-висока за диагностициране на първична лезия, отколкото за проследяване на състоянието на пациента (Rhijn van B и сътр., 2005). Все още липсват убедителни данни и според наличната информация, нито един уринен маркер не може да замени цистоскопията при диагностиката и проследяването на пациентите с тумори на пикочния мехур (van der A и сътр., 2010).

2.4.3 Образни методи:

А) Ултразвуково изследване – Според препоръките на Европейската Асоциация по Урология (European Association of Urology, EAU), ултразвуковото изследване може да се използва като първичен метод за оценка на уринарния тракт. , При него не се използват контрастни вещества, а техническият напредък в качеството на трансдюсерите позволява задоволителна оценка на състоянието на пикочния мехур. Съвременните проучвания показват, че диагностичната стойност на трансабдоминалната ехография при пациентите с хематурия в комбинация с рентгенова графия на БУМ е идентична с тази на интравенозната урография (Babjuk M и сътр., 2008).

Б) Интравенозна урография (ВУГ) – нуждата от извършването на ВУГ за диагностика на рак на пикочния мехур е спорна поради ниската чувствителност на метода (Herranz-Amo F и сътр., 1999). Големи туморни формации могат да бъдат визуализирани чрез ВУГ като дефект на мехурната стена или като дефект в изпълването. Също така, този метод позволява да бъдат открити дефекти в бъбречните чашки, легенче и

уретера, както и налична хидронефроза, които да индицират наличие на уретерен тумор. Изследванията показват, че само 60% от туморите на пикочния мехур могат да се докажат чрез този метод (Goessl С и сътр., 1997).

В) Компютърна томография (КАТ) – методът показва туморите в лумена на пикочния мехур, разпространението им в перивезикалните тъкани и мехурната стена. По този начин, методът е подходящ за определяне на стадия на заболяването. КАТ има лимитирана диагностична стойност при визуализирането на повърхностните и мускулоинфилтративни тумори. В много центрове, компютърната диагностика намира място и под формата на КАТ-урография, която се явява алтернатива на ВУГ (Nolte-Ernsting С и сътр., 2006). Модерна и авангардна разновидност на КАТ е т. нар. виртуална цистоскопия, при която софтуерно и неинвазивно се създава триизмерен отобраз на везикалната кухина, което допълнително улеснява диагностицирането на туморите на пикочния мехур (Тимев А. и сътр., 2013).

Г) Магнитен Резонанс (MR) – методът дава възможност за представяне на пикочния мехур чрез срезове в три равнини – сагитална, фронтална и аксеална. Поради тези възможности и отличния мекотъканен контраст, MR е особено ценен за определяне на стадия на туморния процес. Подходящ е за формации, по-големи от 1,5 см.

2.4.2 Инструментални методи:

А) Цистоскопия с бяла светлина – в продължение на много години, както и понастоящем, в комбинация с цитологично изследване или биопсия от мехурната стена, методът запазва значението си на „златен стандарт“ при ранното диагностициране и проследяване на туморите на пикочния мехур. Чрез цистоскопия с бяла светлина може да се докаже наличието на тумор, както и неговата макроскопска характеристика. Определят се местоположението на тумора и дали е единичен или множествен, което има

значение за определяне на прогнозата и риска от рецидив (Младенов Д., 2012). Чувствителността на метода е около 88 % (Kurth K и сътр., 1995), като значително намалява по отношение на CIS и диспластичните състояния (плоските лезии) – 23% (Althausen A и сътр., 1976; Чакъров С, 1989).

Б) Фотодинамично ендоскопско изледване (PDD) – съвременен метод използващ флуоресценцията за създаване на визуален контраст между нормалната и неопластичната тъкан. По този начин се получава своеобразна карта на пикочния мехур, представяща контрастно туморните формации.

При стандартната цистоскопия и съответно, при трансуретралната резекция се използва бяла светлина. Въпреки това, употребата на бяла светлина може да доведе до пропускане на лезии, които са налични, но са невидими с бяла светлина и това е причината за разработката на нови техники, подобряващи визуализацията на туморите на пикочния мехур. Използването на PDD при биопсия и резекция повишава чувствителността и детекционната способност на процедурата в сравнение с конвенционалната бяла светлина, особено в случаите на CIS (Kausch I и сътр., 2010; Mowatt G и сътр., 2011). При описаните в литературата систематични ревюта и мета-анализи, PDD биопсията има по-висока чувствителност в сравнение с ендоскопията с бяла светлина - 93% срещу 65% (Mowatt G и сътр., 2011). При PDD се наблюдава значително по-ниска специфичност - **63%** срещу **81 %**, като повишаване на честотата на фалшиво-положителните биопсии се дължи на наличие на флуоресценция от възпаление на тъканите след скорошен ТУР или в първите месеци след инстилации на BCG.

Страничните ефекти от интравезикалното прилагане на 5-ALA са минимални. Проведени клинични проучвания доказват липсата на

системна резорбция на 5-ALA (Popken G и сътр., 2000; Rick K. и сътр., 1997).

B) Narrow band imaging (NBI)

При NBI контрастът между нормалния епител и хиперваскулираната туморна тъкан се усилва чрез филтриране на двете дължини на вълната от бялата светлина, които се абсорбират от хемоглобина, а именно 415 и 540 nm. Първоначалните проучвания показват, че NBI подобрява детекционната способност на биопсиите и резекцията, но все още липсват големи мултиинституционални проучвания преди метода да бъде въведен в рутинната практика (Cauberg E и сътр., 2010).

2.5 Оценка на риска от рецидив и прогресия

След проведено ендоскопско лечение на повърхностните тумори на пикочния мехур, приблизително 50 % от пациентите развиват рецидив в рамките на 18 месеца, а общият риск от прогресия към мускулно-инвазивен карцином е 7 % в рамките на 5 години (Allard P и сътр., 1998). Честотата на рецидивите зависи от редица фактори, най-значителен от които е броят на първичните тумори (Allard P и сътр., 1998). Пациенти с неинвазивен стадий (Ta, T1), G1-G2 рак на пикочния мехур и негативна цистоскопия на третия месец след ТУР, имат 80% вероятност да не развият рецидив, докато същата вероятност е само 10 % ако е открит рецидив в рамките на 3 месеца след резекцията (Fitzpatrick J и сътр., 1986). Освен появата на рецидиви, трябва да се вземе предвид и вероятността за остатъчни тумори след резекцията, особено при пациенти с множествени или големи тумори на мехура.

Подобно на риска от рецидив, така и рискът от прогресия на заболяването е пряко зависим от стадия на първичния тумор, както и от степента на злокачественост (Grade). Рискът от прогресия при пациенти с G1 е 2 %, при G2 е 11 % и 45 % при G3 (Heney N и сътр., 1983). Друг много важен фактор, определящ риска от рецидивност и прогресия е наличието на

съпътстваща CIS, която се отличава с висок риск от рецидив и приблизително 50 % риск от прогресия към мускулно-инвазивен карцином (Kogevinas M и сътр., 2003).

Класическата схема за категоризиране на риска от рецидив и прогресия на пациенти с повърхностен РПМ (T_a, T₁), с или без съпътстваща CIS, е те да бъдат разделени на рискови групи, базирани на прогностични фактори, произтичащи от разнообразни анализи, като пациентите се разделят на такива с нисък, среден и висок риск (Millan-Rodriguez F и сътр., 2000). При използването на тези рискови групи, обаче, не се прави разграничаване на риска от рецидив и риска от прогресия на заболяването. Въпреки, че прогностичните фактори могат да покажат висок риск от рецидив, то в същото време рискът за прогресия може да остане нисък, докато при някои тумори може да има едновременно висок риск, както за рецидив, така и за прогресия.

С цел да се предвиди поотделно риска от рецидив и прогресия, както в краткосрочен, така и в дългосрочен план, Групата по Урогенитален Рак (GUCG) към Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organisation of Research and Treatment of Cancer, EORTC) е разработила таблици за оценка на риска (Sylvester R и сътр., 2006). Тези таблици са базирани на данните на EORTC върху 2596 пациенти, диагностицирани с повърхностен РПМ и рандомизирани в седем EORTC-GUCG проучвания. Системата за оценка се основава на шестте най-значими клинични и патологични фактора:

- брой на туморите;
- размера на тумора;
- честота на рецидиви;
- T категория;
- наличие на съпътстваща CIS;
- хистологична диференциация (Grade).

На Таблица 2 е представена относителната тежест на различните фактори за изчисляване риска от рецидив и прогресия.

Таблица 2. Относителна тежест на различните фактори за изчисляване риска от рецидив и прогресия

Фактор	Рецидив	Прогресия
Брой на туморите		
Единичен	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Размер на тумора		
< 3 см.	0	0
≥ 3 см.	3	3
Честота на рецидивите		
Първичен рецидив	0	0
≤1 рецидив/година	2	2
>1 рецидив/година	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Не	0	0
Да	1	6
Грейдинг (СЗО 1973)		
G1	0	0

G2	1	0
G3	2	5
Общо резултат	0-17	0-23

Общите стратифицирани резултати, които отразяват различните вероятности за рецидив и прогресия, съответно за 1 и 5 години, са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Вероятност за рецидив и прогресия според общия резултат

Резултат рецидив	Вероятност за рецидив за 1 година		Вероятност за рециви за 5 години	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Резултат рецидив	Вероятност за рецидив за 1 година		Вероятност за рециви за 5 години	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Въз основа на наличните прогностични фактори и по-специално, данните таблици за риска на EORTC, EAU препоръчва стратификация на пациентите в три рискови групи, което ще улесни ежедневната практика за лечение и проследяване на пациентите с РПМ (Таблица 4).

Таблица 4. Разпределение на риска

Ниско-рискови тумори	Първичен, единичен, Ta, G1, <3 см., липса на CIS
Междинно-рискови тумори	Всички тумори, недефинирани от двете подлежащи категории (между категориите на нисак и висок риск)
Високо-рискови тумори	Всеки един от следните: T1 тумор G3 (ниско диференциран) тумор CIS Множествен, рецидивиращ и голям (>3 см.) TaG1G2 тумори (всички състояния трябва да са налични едновременно)

Според много автори CIS оказва значително влияние върху риска от рецидив и прогресия. Както се вижда от точковата таблица на EORTC-групата, наличието на CIS се откроява с най-висока оценка (заедно с размер на тумора >8 см) при калкулиране на риска от прогресия. Оставен без лечение, CIS прогресира в мускулно-инвазивен карцином при приблизително 54% от пациентите (Lamm D и сътр., 1992). За съжаление, по отношение на CIS, все още няма надеждни прогностични фактори, които да се използват за да предскажат хода на заболяването и да ни насочат към по-рисковите случаи. Наличните публикации се базират на ретроспективни анализи върху малки групи пациенти, а заключенията им са противоречиви. Някои проучвания показват по-лоша прогноза при поява

на CIS в случаите на T1 тумори, отколкото първична CIS (Griffiths TR и сътр., 2002), при широки зони на CIS (Takenaka A и сътр., 2008) както и CIS в простатната уретра (Palou J и сътр., 2012). Също така, няколко клинични изследвания предоставят доказателства, че отговорът на интравезикална терапия с BCG и наличието на CIS след нейното провеждане, също е важен прогностичен фактор за последваща прогресия и ракови-зависима смърт (Fernandez-Gomez J и сътр., 2009; Fernandez-Gomez J и сътр., 2011). Въз основа на анализ на 1062 пациенти, третирани с интравезикални инстилации на BCG, Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) разработва точков модел за предвиждане на краткосрочния и дългосрочен риск от рецидив и прогресия при лечение с BCG. Подобно на EORTC-модела, точковата система се базира на оценка на 7 фактора с прогностично значение:

- Пол
- Възраст
- Предишни рецидиви
- Брой на туморните лезии
- T-категория
- Наличие на CIS
- Хистологична диференциация на тумора (Grade)

При използването на CUETO-таблиците, рискът от рецидив е по-нисък от този на EORTC, като рискът от прогресия е по-нисък само при високо-рисковите пациенти (Fernandez-Gomez J и сътр., 2009). По-ниският риск при CUETO-таблиците се дължи на използването на BCG, която е по-ефективната интравезикална терапия.

2.6 Методи за лечение

2.6.1 Хирургични методи

А) Трансуретрална резекция (ТУ-ТУР)

Всички международни урологични асоциации и организации (EAU, FICBT, NCCN, AUA) препоръчват трансуретралната резекция като “Златен стандарт” за ранна диагностика и лечение на повърхностните тумори на пикочния мехур.

Целта на трансуретралната резекция е да се извърши коректна диагноза и резециране на всички видими лезии. Това е най-съществената процедура при лечение на туморите на пикочния мехур. Качеството и техниката на нейното извършване до голяма степен предопределят последващата прогноза и риск от развитие на рецидив и прогресия на заболяването. Например Brausi и сътр. установяват, че честотата на рецидивите при първата контролна цистоскопия след ТУ-ТУР варира от 3.4 % до 20.6% при пациенти, при които не е прилагана интравезикална химиотерапия и между 0% и 15.4% при тези които са получавали. При пациенти с множествени тумори и интравезикална химиотерапия, честотата на рецидивите варира от 7.4% до 45.8%. Тези различия в честотата на рецидивите се дължат на различното качество на резекцията на отделните уролози (Brausi M и сътр., 2002; Мариановски В., 2010).

За да се подобри и унифицира качеството на ТУ-ТУР, EAU препоръчва следните техники на резекция в зависимост от големината на тумора:

- Малки тумори (<1 cm.) могат да бъдат резецирани на цяло (en block)
 - Биопсията трябва да съдържа както цялата туморна формация, така и част от подлежащата мехурна стена.
- По-големите тумори би трябвало да се резецират на отделни части, които да включват:
 - Екзофитната част на тумора
 - Подлежащата мехурна стена и част от мускулния слой
 - Ръбовете на резецирания участък
- Спесимените от отделните части трябва да се изпратят за хистопатологично изследване разделно и в отделни контейнери, за да се постави коректна диагноза.

Този подход дава добра информация за хоризонталното и вертикално разпространение на тумора и подобрява радикалността на резекцията (Richterstetter M и сътр., 2012).

Б) Повторна резекция (Ре-ТУР)

При 33-51% от пациентите в стадий Та и Т1 се наблюдават остатъчни тумори след първата резекция, особено ако тя е извършена от по-неопитни уролози (Jahnsen S и сътр., 2005; Miladi M и сътр., 2003; Schips L и сътр., 2002). Стадият на тумора е често подценяван при хисто-патологичния отговор след първата резекция, като в 4 до 25% от случаите се наблюдава инвазия в подлежащия мускулен слой (Dalbagni G и сътр., 2009). В същото време, лечението на ТаТ1 ниско-диференцирани карциноми е съвсем различно от това Т2 туморите, което определя огромното значение на коректното стадиране.

Демонстрирано е, че повторната резекция може да удължи времето на липса на рецидив (Grimm M и сътр., 2003; Divrik R и сътр., 2006). EAU препоръчва повторна резекция в следните ситуации:

- След непълен първи ТУ-ТУР;
- При липса на мускулна тъкан в препаратата от първия ТУ-ТУР с изключение на случаите, когато се касае за ТаG1 тумори и първична CIS;
- Всички T1 тумори
- Всички G3 тумори, с изключение на случаите на първична CIS.

Все още липсва консенсус относно стратегията и точният момент на извършване на Ре-ТУР-а. Повечето автори препоръчват извършването и 2-6 седмици след първия ТУР, като процедурата трябва да включва и резекция на първичния туморен участък (Süer E и сътр., 2013; Rodriguez O и сътр., 2013).

В) PDD-Ту-ТУР

“Златният стандарт” при класическата цистоскопия и съответно трансуретрална резекция е да се използва бяла светлина. Все пак, при използване само на бяла светлина би могло да се пропуснат лезии, които са налични, но невидими с нея и това е основната причина за разработката на нови техники, подобряващи визуализацията на туморите на пикочния мехур. Както е казано по-горе в обзора, използването на фотодинамичната диагностика при биопсия и резекция на пикочния мехур, подобрява чувствителността и детекционната им способност в сравнение с конвенционалната бяла светлина, особено в случаите на CIS (Kausch I и сътр., 2010; Mowatt G и сътр., 2011). Като сенсибилазиращите агенти, които предварително се инстилират в мехур и водят до флуоресценция при осветяване със виолетова светлина (PDD) могат да се използват 5-аминолевулинова киселина (5-ALA) и хекс-аминовевулинова киселина (HAL). Според данни от голямо, мултицентрично, проспективно

проучване, използването на HAL при PDD-Тy-ТУР води до увеличаване на времето до поява на рецидив от 9.4 месеца при конвенционалния Тy-ТУР с бяла светлина, на 16.4 месеца (Grossman H и сътр., 2012). Същевременно, резултатите от използването на 5-ALA при PDD-Тy-ТУР са противоречиви, без все още да има единно становище. Част от авторите, съобщават за повишаване на времето до поява на рецидив и намаляване честотата на рецидивите (Babjuk M и сътр., 2005; Filbeck T и сътр., 2002), докато други не намират разлика между двата метода на резекция (Alken P и сътр., 2007; Penkoff H и сътр., 2007).

Г) Цистектомия

Според препоръките на СЗО, радикалната цистектомия с последваща деривация на урината е метод на избор за лечение на локализиран мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур (МИКПМ), т.е. в стадията T2-T4a,N0-Nx,M0 (Hautmann R и сътр., 2007). Цистектомия се препоръчва и в случаите на високо-рискови и рецидивиращи повърхностни тумори на пикочния мехур, **BCG резистентни Tis, T1G3**, както и случаите на големи папиларни тумори, които не могат да бъдат контролирани само чрез Тy-ТУР и интравезикална химиотерапия. Според EAU, цистектомия би било разумно да се обсъди в следните случаи на мускулно-неинвазивен карцином (Babjuk M и сътр., 2013):

- Множествени и/или големи (>3 cm.) T1, ниско-диференцирани (G3) тумори;
- T1, ниско-диференцирани (G3) тумори и наличие на CIS
- Рецидивиращи T1, ниско-диференцирани (G3) тумори
- T1G3 и CIS в простатната уретра
- Микропапиларен вариант на уротелен карцином.

Ранна радикална цистектомия се препоръчва при резистентни на BCG тумори, като отлагането на цистектомията в тези случаи може да намали раково-зависимата преживяемост (Raj G и сътр., 2007). При пациенти, при които цистектомията е извършена скоро след поставянето на диагнозата мускулно-неинвазивен карцином, 5-годишната преживяемост надхвърля 80% срещу 55% при отлагане на лечението с 1 година. (Stein JP и сътр., 2001; Hautmann R и сътр., 2006; Colombo R и сътр., 2013). Последващата деривация на урината може да бъде континентна или неконтинентна, като изборът на конкретния метод е индивидуален при всеки пациент (Панчев П и сътр., 1999; Чакъров С и сътр., 1999). Потенциалната полза от цистектомията трябва да бъде добре прецизирана, предвид оперативните рискове и нарушаването на качеството на живот на пациентите след нейното извършване (Шишков Д., 2004).

2.6.2 Интравезикална химиотерапия

Според “правилата на изкуството”, Ту-Тур е метод, с който радикално биха могли да се отстранят Та и Т1 туморите., Независимо от оперативния подход, тези тумори често рецидивират или прогресират към мускулно-инвазивен стадий. Голямата вариабилност и високата честота на рецидивите на третия месец след Ту-ТУР свидетелства, че резекцията сама по себе си не е достатъчна и е необходима допълнителна терапия при всички пациенти (Brausi M и сътр., 2002).

А) Незабавна постоперативна инстилация на химиотерапевтик

Ранната, еднократна инстилация на химиотерапевтик унищожава циркулиращите туморни клетки след проведения Ту-ТУР, има аблативен ефект (химиорезекция) върху остатъчните туморни клетки в областта на резекция и върху пропуснатите малки туморни формации (Soloway M и сътр., 1980; Oosterlinck W и сътр., 1993). Мета-анализи на данните при 1467 пациента с еднократна ранна инстилация разкриват спад в честотата

на рецидивите с 11.7 %, в сравнение само с Ту-ТУР, като липсва разлика в ефективността при използването на различните видове химиотерапевтици - Mitomycin C, Epirubicin и Doxorubicin (Sylvester R и сътр., 2004). Превенцията на имплантацията на раковите клетки, трябва да започне до няколко часа след попадането им в тъканите, тъй като след това започва покриването им от екстрацелуларния матрикс (Böhle A и сътр., 2002). По тези причини, авторите на всички проучвания се обединяват около препоръката за извършване на еднократна инстилация възможно най-рано, в първите 24 часа след резекцията за получаване на максимален ефект.

Б) Допълнителна интравезикална инстилация на химиотерапевтици

Нуждата от допълнителни инстилации се определя до голяма степен от рисковата група по EORTC, в която попада конкретния пациент. При нискорисковите пациенти, ранната, еднократна инстилация намалява риска от рецидив и се приема като стандарт в лечението им; при липса на последващ рецидив, при тях не се налагат допълнителни инстилации (Sylvester R и сътр., 2004). При останалите групи пациенти, еднократната инстилация е недостатъчна, но все още данните от литературата по отношение на продължителността и честотата на инстилациите са противоречиви, още повече, след като в тези групи пациенти, терапията с BCG се оказва по-ефективна в сравнение с Mitomycin C и Epirubicin (Malmström P-U и сътр., 2009).

В) Интравезикална имуноterapia с Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Пет големи анализи на публикувани в литературата данни потвърждават превъзходството на инстилациите на BCG след трансуретрална резекция, пред Ту-ТУР самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по отношение превенцията на рецидивите на туморите на пикочния мехур при пациенти с междинен и висок риск (Shelley M и сътр., 2001; Han R и сътр., 2006; Shelley M и сътр., 2004; Böhle A и сътр., 2003; Malmström P-U и сътр., 2009). Според класическата схема, въведена от Morales през 1976г.,

имуноterapiaта започва с индукция, която се състои от 1 инстилация седмично за 6 седмици, последвана от поддържаща терапия с 1 инстилация месечно в продължение на 1 година. Все още липсва единно становище относно броя на индукционните инстилации и продължителността на поддържащото лечение, като се предлагат различни схеми (Zlotta A и сътр., 2000; Орманов И и сътр., 1994). Според заключенията от мета-анализите, проведени от EORTC-групата, полза от лечението се установява само при 1-годишно поддържащо лечение.

Независимо от неоспоримите данни, че лечението с BCG е ефективно, налице е консенсус, че не всички пациенти с мускулно-неинвазивен рак на пикочния мехур подлежат на този вид терапия, поради високата токсичност и процент странични ефекти на метода. Според препоръките на EAU, изборът на лечението се определя от рисковата група на пациента:

- BCG не влияе на хода на заболяването на ниско-рисковите пациенти, като използването му в тези случаи се счита за свръхлечение;
- При високо-рискови пациенти, при които не се препоръчва цистектомия е показана пълна доза поддържаща терапия за период от 1 до 3 години, като ползата от лечението през втората и третата година трябва да се прецизира предвид допълнителните странични ефекти при по-продължително лечение;
- При междинно-рисковите пациенти, 1-годишна поддържаща терапия е по-ефективна от химиотерапията, но е свързана с повече странични ефекти. Поради тази причина и двата вида лечение са възможни, като избора им се определя индивидуално при всеки пациент.

Както бе вече упоменато, имуноterapiaта с BCG е свързана с повече странични ефекти, отколкото интравезикалната химиотерапия, но все пак сериозните странични реакции, които не могат да се контролират и съответно биха довели до спиране на лечението, са в **под 5%** от случаите

(Van der Meijden A и сътр., 2003). Най-често тези нежелани реакции се дължат на системна абсорбция на медикамента. По тази причина, приложението на BGC е абсолютно противопоказано вследствие на следните случаи:

- През първите 2 седмици след ТУР
- При пациенти с макроскопска хематурия
- При травматична уретрална катетеризация
- При пациенти със симптоматична уроинфекция.

2.6.3 Системна химиотерапия

Химиотерапията при пациенти след радикална цистектомия и pT3/4 и/или позитивни лимфни възли (N+) без диагностицируеми далечни метастази, все още е дискутируема, като от данните от проведените клинични проучвания липсват доказателства в полза на рутинната и употреба (Cohen S и сътр., 2006; Vono A и сътр., 1997; Studer U и сътр., 1994).

2.6.4 Перкутанна лъчетерапия

Външната лъчетерапия може да бъде алтернатива за лечение при пациенти с мускулно-инвазивен стадий (T2-4 N0 M0) на рак на пикочния мехур, неподходящи за хирургично лечение (цистектомия), който е по-ефективният метод. (Piet A и сътр., 2008; De Neve W и сътр., 1995). Лъчелечение може да се приложи с цел спиране на кървенето при пациенти с инвазивни тумори, при които това не може да се постигне чрез трансуретрални манипулации (Milosevic M и сътр., 2007).

2.7 Изводи от литературния обзор

1. Задълбоченият преглед на специализираната литература позволява да направим обобщението, че фотодинамичната диагностика представлява съвременен метод, чиито предимства пред конвенционалната цистоскопия с бяла светлина се подкрепят от все повече научни доказателства.

2. Все още липсват категорични данни относно специфичността на PDD, тъй като според различните проучвания тя варира в доста широки граници – 30 до 75 %.
 3. Методът е утвърден стандарт за Западна Европа и Америка и с изключително лимитиран опит в България, което обосновава нуждата от неговото задълбочено проучване и въвеждането му в Урологичната практика.
 4. Методът е с доказана безопасност и е особено актуален, когато става дума за разходи/ефект.
 5. PDD-Тy-ТУР е обект на множество рандомизирани проспективни проучвания, но в момента все още липсва единно становище дали той води до удължено време до поява на рецидив и намаляване честотата на рецидивите. Изясняването на този въпрос е от ключово значение за постигането на висока клинична ефективност при лечението на туморите на пикочния мехур.
 6. От направения литературен обзор не намерихме рандомизирани проучвания, които да изследват ролята на PDD-Ре-ТУР за удължаване времето до поява на рецидивите, намаляване броя на рецидивите и повлияване на T и G-категиите.
- Всички изтъкнати в изводите от литературния обзор спорни моменти сами по себе са основание и своеобразно предизвикателство за провеждане на нови проучвания в тази насока.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1 Цел на проекта:

Определяне на ролята на фотодинамичната диагностика (PDD) в ранното откриване, лечение и постоперативен контрол на туморите на пикочния мехур.

3.2 Задачи:

-Сравняване на чувствителността и специфичността на фотодинамичната диагностика по отношение на туморите на пикочния мехур, между конвенционалната и флуоресцентната цистоскопии.

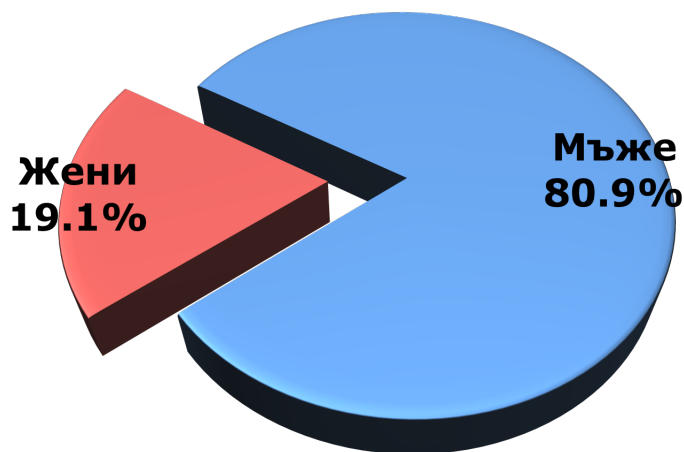
-Сравняване на времето до поява на рецидивмежду конвенционалния и PDD контролиран Ту-ТУР.

- Определяне на честотата на рецидивите след конвенционалния и PDD контролиран Ту-ТУР
- Оценка на рисковите факторири за рецидив и прогресия
- Оценка на влиянието на използването на PDD за върху честотата и времето за възникване на рецидив и прогресия
- Оценка на PDD-Ре-ТУР и влиянието му върху времето до поява на рецидив

4. МАТЕРИАЛИ

Изследваният клиничен контингент включва **299 пациенти** с тумори на пикочния мехур диагностицирани, лекувани и проследени в Катедрата по Урология, Клиника по Урология към УМБАЛ "Александровска" за периода 2007-2013 г. От тях 242 (80,9%) са мъже и 57 (19,1%) – жени (фиг. 2). Средната възраст на пациентите (изчислена по данните от първото изследване) е $62,70 \pm 10,13$ години в диапазона от 35 до 86 години. Общият брой диагностични и лечебни процедури извършени при тези пациенти е 1044, като бяха проведени 500 трансуретрални резекции, а в 229 случая бе използвана фотодинамична диагностика (PDD).

С най-голям относителен дял (31,1%) са болните от възрастова група 50-59 години, следвана от 60-69 години с 30,8%, а с най-малък – 30-39 години с 1,7% (фиг. 3).



Фигура 2: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фигура 3: Разпределение на пациентите по възрастови групи

5. МЕТОДИ

5.1 Дизайн на проучването - рандомизирано - проспективно

Критерии за включване в проучването бяха:

-Пациенти от двата пола на възраст над 18 години;

- Наличие на доказан ендоскопски тумор на пикочния мехур в стадий T1, T2 или T3a без значение местоположението му
- Наличие на ендоскопски диагностициран съмнителен за карцином участък от лигавицата на пикочния мехур;
- Наличие на макроскопска хематурия с давност повече от 6 месеца;

Критерии за изключване:

- Наличие на уроинфекции с данни за системни прояви (фебрилитет, бактериемия, септицемия);
- Наличие на нарушения в кръвосъсирването
- Наличие на Тумор на пикочния мехур в по-напреднал стадий от T3a и/или наличие на далечни метастази.

Всички пациенти подписаха информирано съгласие (Приложение 1) за участие в проучването, като подробно им беше обяснено на разбираем език, целта на проучването, ползата, рисковете и предстоящите процедури.

Рандомизация

Всички пациенти бяха хоспитализирани в клиниката по Урология УМБАЛ „Александровска”.

Образуваха се две групи, като попълването им ставаше на случаен принцип според времето на постъпване в клиниката и бяха разпределени както следва:

- Първия в Работната група, при която се използва PDD,
- Втория в Контролната група, при която се използва „Бяла светлина”,
третия – отново в Работната група и т.н

График на проучването

- Първи контролен преглед (3-ти месец)
 - Втори контролен преглед (6-ти месец)
 - Трети контролен преглед (9-ти месец)
- Цистоскопия или само в работната група PDD, като при наличие на рецидив, пациента отпада от проучването.
- ± При част от пациентите с **висок риск** се извърши **PeTUR** в рамките на 2-6 седмици.



Фигура 4: График на визитите и манипулациите

При пациентите от контролната група се извърши Ту-TUR, а на тези от работната група - PDD-Ту-TUR. При високо-рисковите пациенти, се извърши повторен TUR (Pe-TUR) в рамките на 2 до 6 седмици след първата резекция, като в работната група при Pe-TUR се използваше PDD (PDD-Pe-TUR). Като показание за извършване на Pe-TUR взимствахме тези от препоръките на EAU (описани вече в литературния обзор):

- При пациенти с G2 и G3
- При пациенти с T2
- При съмнение за непълен първи TUR
- При множествени туморни формации
- При голям тумор (над 3 см.)
- При наличие на CIS от първата резекция

Проследяване

Проследяването на пациентите ставаше, чрез контролни цистоскопии през 3 месеца за първата година, през 6 месеца - за втората и при липса на

рецидиви през 1 година, до навършване на 5 години. При част от пациентите от работната група, в различни моменти от проследяването се извършиха PDD контролни цистоскопии. При съмнение за рецидив по време на контролните цистоскопии се вземаше щипкова биопсия, ТУР-биопсии или цитология. При наличие на рецидив се извършваше Ту-ТУР и лечението му продължаваше по стандартно приетите методи, но се регистрираше като отпаднал проучването. Честотата на цистоскопиите и трансуретралните резекции при някои пациенти са търпяли индивидуални вариации, които обаче не влияят на статистическата обработка и достоверност на получените от нас резултати.

Резултати

Резултатите от всички изследвания, кантролни цистоскопии и лечебни процедури бяха регистрирани в специално изготвена за целта индивидуална диспансерна карта на пациента (Приложение 2).

5.2 Методи на диагностика

5.2.1 Анамнеза и физикално изследване на болните.

В предоперативния период обърнахме сериозно внимание на анамнестичните данни, които дават информация за: основните оплаквания, които са накарали болните да потърсят лекарска помощ; най-честите съпътстващи заболявания като артериална хипертония и нефролитиазна болест; извършени предходни урологични оперативни интервенции. Снемане на общ и локален статус извършихме при всички пациенти включени в проучването.

5.2.2 Лабораторни изследвания

В предоперативния период на всички пациенти включени в проучването изследвахме следните показатели:

Кръвни показатели: ПКК, СУЕ, креатинин, урея, електролити, общ белтък, кръвна захар, чернодробни ензими, коагулационен статус.

Кръвна група

Изследване на урина: биохимия и седимент, микробиологично изследване.

Цитологично и микробиологично изследване на кистичното съдържимо бе извършено при всички пациенти с прости кистични лезии лекувани посредством перкутанна аспирация.

Хистологични методи

За морфологична диагноза с цел определяне точния вид на лезията и изключването, или доказване на злокачествен процес са изследвани резекционен и биопсичен материал от стената на пикочния мехур, фиксирани в 10 % формалин на всички пациенти претърпяли трансуретрална резекция или при вземане на щипкова биопсия. За положителен резултат от биопсията приехме наличието на ракови клетки в мехурната лигавица и подлежащите мускулни слоеве, като стадирането по Т-категория се извършваше според TNM-класификацията, по G-категория - според класификацията на СЗО от 1973 г. За отрицателен резултат приехме случаите, при които в изследваните биопсични материали не се откриха атипични клетки. Морфологичната диагностика е извършвана от Катедрата по Патологоанатомия и Патохистология на УМБАЛ “Александровска”

Цитологични методи

При пациентите, при които чрез ендоскопските изследвания не успяхме да установим туморни формации в пикочния мехур и при които не беше възможно вземане на биопсия от стената на мехура, по време на цистоскопията беше взета ексфолиативна урина за цитологично изследване с цел допълнително потвърждаване липсата на рак на пикочния мехур. Урината се съхраняваше в стерилен контейнер и в рамките на 30 мин. се транспортираше за цитоморфологично изследване. За положителен

резултат приемахме случаите, при които в урината се откриха атипични клетки, а за отрицателен - липсата на такива. Тук отново морфологичната диагностика е извършвана от Катедрата по Патологоанатомия и Патохистология на УМБАЛ “Александровска”.

5.2.3 Образни изследвания

Абдоминална ехография

Ехографското изследване заема първостепенна роля в диагностичния процес при пациенти с тумори на пикочния мехур, в качеството му на бързо, безболезнено и евтино изследване. То бе приложено при всички болни включени в проучването, за оценка не само на състоянието на пикочния мехур, но и на цялата отделителна система - състоянието на бабреците, простатата и т.н. Данните получени от него за размера, броя и разположението на туморните формации до голяма степен определят необходимостта от провеждането на по-високо специфични образни изследвания и последващия терапевтичния подход.

Компютърна-аксиална томография (КАТ)

Компютърно-аксиалната томография е второто по честота образно изследване прилагано при пациенти с тумори на пикочния мехур. Информативната му стойност за точната локализация на процеса, размера на лезията и степента и на комплицираност на конкретния случай е несъизмеримо, особено за определяне на точния стадия на заболяването е по-висока от тази на абдоминалната ехография и в нашето проучване КАТ бе прилаган само в случаите, когато данните от другите проведени изследвания са противоречиви и недостатъчни за уточняване на статуса на конкретния пациент.

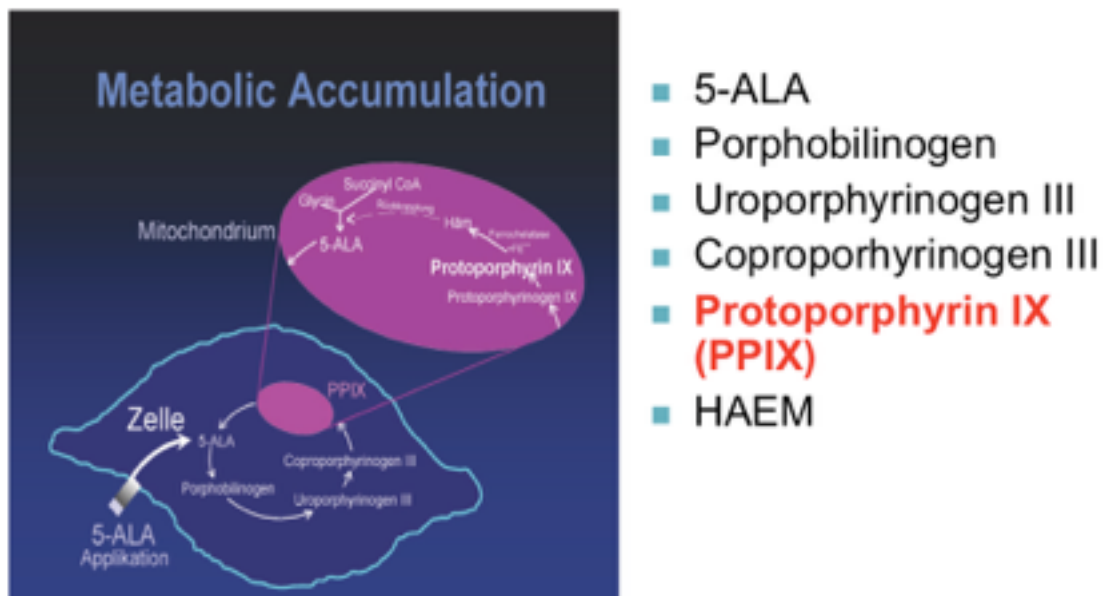
5.2.4 Фотодинамична диагностика (PDD)

Принцип на флуоресценцията

5-ALA сама по себе си не е флуоресцираща молекула, но представлява първичния прекурсор в синтеза на вътреклетъчния хем, синтезиран в митохондриите на всички ядрени клетки. Метаболитните пътища преминават през синтеза на различни прекурсори на порфирины:

- 5-ALA
- Porphobilinogen
- Uroporphyrinogen
- Coproporphyrinogen
- **Protoporphyrin IX (PPIX)**, който чрез ензима ферохелатаза преминава в:
- Heme

PPIX е единствената флуоресцираща молекула в тази метаболитна верига (Фигура 5).



Фигура 5: Механизъм на флуоресценцията

Натрупването на хем действа чрез негативна обратна връзка за производството на ендегенната 5-ALA. Адекватната концентрация на хем инхибира синтеза само на ендегенната 5-ALA. При нормални условия, междинните порфирины, включително и **PPIX**, не се акумулират в клетките, от където и липсата на флуоресценция в нормалните клетки.

Причината, поради която туморните клетки натрупват повече PPIX от нормалните все още се изяснява. В процеса от прилагането на 5-ALA до продукцията на PPIX, както и в неговия метаболизъм, участват много метаболитни стъпки, които може би допринасят за туморната селективност на метода:

-По-голямата проницаемост на клетъчните мембрани на туморните клетки.

-Предполага се, че активния транспорт на 5-ALA е по-висок при туморните клетки.

-Ин-витро – по-голяма активност в туморните клетки на ензимите от метаболитната веригата.

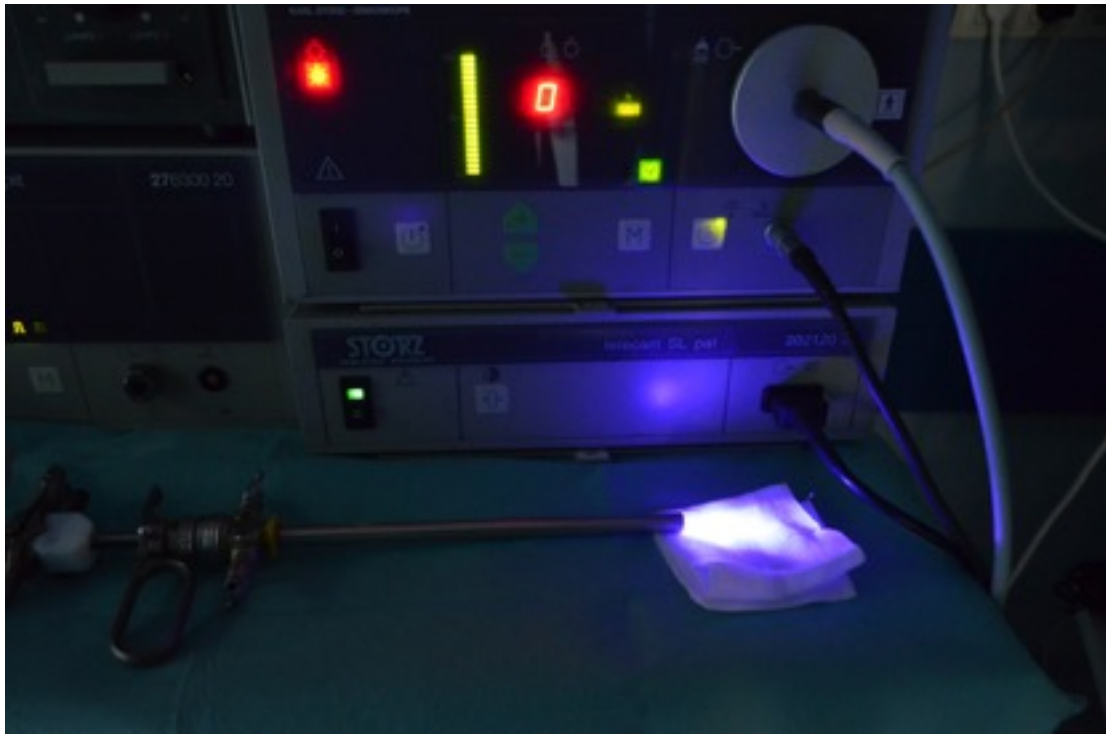
-Намаляване на активността на ензима Ферохелатаза в туморните клетки, което води до намаляване на ХЕМА и отпадане на механизма за обратна връзка и оттам увеличаване на PPIX (Wagniers G, 1998).

Изисквания към апаратурата

Флуоресцентната цистоскопия не се различава особено като техническо изпълнение от класическата.

Основните изисквания към апаратурата са следните:

-Мощен светлинен източник, особено в синия спектър (380-450nm), където PPIX флуоресцира с червена светлина.



Фигура 6: Апаратура за PDD

-Оптика с вграден специален филтър, който значително подобрява контраста, като намалява ефекта от т.н. автофлуоресценция и отразената синя светлина.



Фигура 7: Оптика за PDD Karl-Storz

-Съвместимост м/у устройствата, за постигане на оптимален резултат е добре всички части на апаратурата трябва бъдат от един производител. (Фигури 6 и 7)

В проведеното проучване използвахме системата D-LIGHT на фирмата Karl-Storz (Фигура 8), която е снабдена със сътлиннен източник както в белия спектър , така и синия позволява, което позволява оглед както с бяла така и със синя светлина.

Превключването от едната на другата е много лесно и удобно, чрез монтиран за целта педал.

Системата разполага и с ендоскопска камера (Фигура 9), която се фиксира за обектива на оптиката и образа може да се наблюдава на монитор.

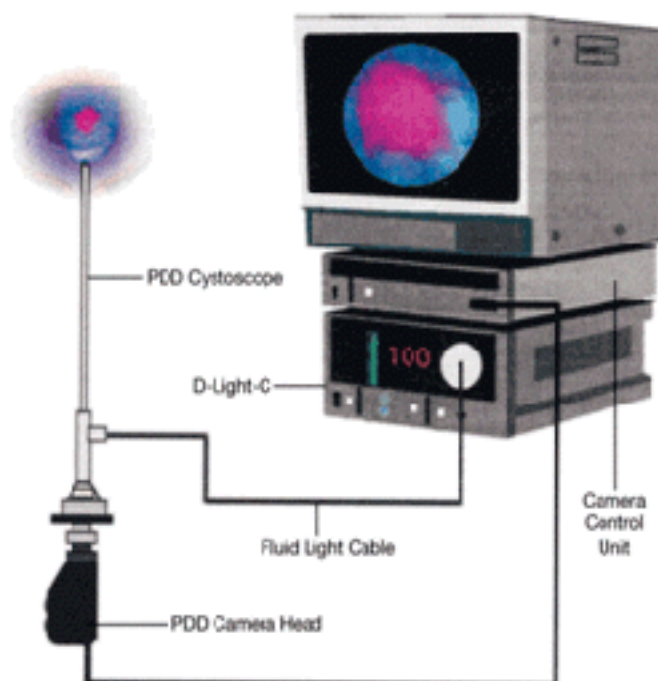


Фигура 8: D-Light ендоскопска система за PDD на Karl-Storz



Фигура 9: Ендоскопска камера за PDD (D-Light; Karl-Storz)

Системата позволява архивиране на провеждането чрез снимки и видео запис (Фигура 10).



Фигура 10: Схема на апаратурата за PDD



Фигура 11: Флакони 5-ALA

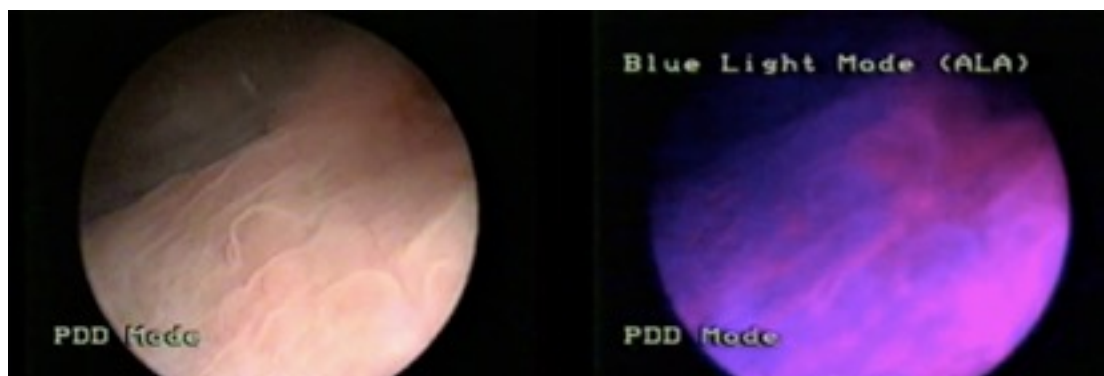
Инстилиране на 5-ALA

При фотодинамичната диагностика (PDD) като сенсibiliзиращ агент в нашето проучване използвахме флакони от 1.5 грама **5-аминолевулиновата киселина (5-ALA)** (Фигура 11), която се разтваря в около 50 мл. буфериращ разтвор на NaHCO_4 с $\text{pH} \approx 5$.

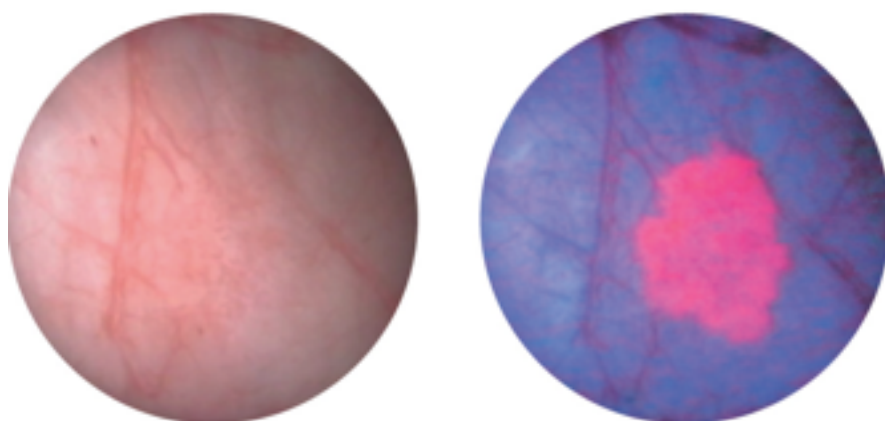
Полученият разтвор се инстилира в пикочния мехур чрез тънък уретрален катетър (10 Ch) се инстилира в пикочния мехур 2-3 часа преди извършване на цистоскопията или трансуретрална резекция (минимално време 30 мин., като е добре пациента да се завърта по корем през 15-20 мин.).

Образ при фотодимачно изследване

При осветяване на стената на пикочния мехур със синя светлина, нормалната лигавица се оцветява в бледо-синьо, докато туморните лезии флуоресцират в ярко розово-червен цвят (Фигура 12 и 13).



Фигура 12: Разлика в образа на един и същ участък при конвенционална цистоскопия и PDD



Фигура 13: CIS при PDD цистоскопия (General Electrics)

Този ярък и визуален контраст между нормалната и туморната тъкан улеснява диагностиката на туморите, като създава своеобразна “карта” на мехурната стена и позволява да видим дори и най-малките формации и плоски лезии, които иначе бихме пропуснали с бялата светлина, тъй като при нея, контраста между нормалната и патологична тъкан е много слаб.

5.2.5 Инструментални методи на изследване

Цистоскопия с бяла или синя светлина бе извършена при всички пациенти включени в проучването, както за диагностициране на тумор на пикочния мехур, така и за проследяване след проведено лечение, както и за регистриране на рецидивите. При съмнение за тумор при цистоскопията се вземаше щипкова биопсия или ТУР-биопсия от съответния участък, като се регистрираше точната локализация, формата и размера му, като при повече

от една локализация биопсиите се изпращаха разделно и в отделни контейнери.

По същия начин, при пациентите, при които се извършваше PDD-цистоскопия, биопсиите се вземаха разделно между лезиите видани с бяла и синя светлина, като отново се описваше размера, формата и големината им, като се регистрираше дали са видяни само с бяла светлина, само със синя светлина или и с двата.

Морфологичната диагностика е извършвана от Катедрата по Патологоанатомия и Патохистология на УМБАЛ “Александровска”. Според стандартния протокол на проучването, цистоскопия се извърши след всяка нова операция през 3 месеца за първата година, през 6 месеца - за втората и при липса на рецидиви през 1 година, до навършване на 5 години.

5.2.6 Диспансерна карта

За улесняване на работата, данните от клиничното проучване и резултатите от всички извършени лабораторни и инструментални изследвания и терапевтични процедури се регистрираха в специално изготвена за целта индивидуална диспансерна карта на пациента, улесняващ последващата статистическа обработка (приложение 2). За да се спази принципа на конфиденциалност и съхранение на личните данни, пациентите се номерираха по реда на включването им в проучването заедно с инициалите от трите им имена.

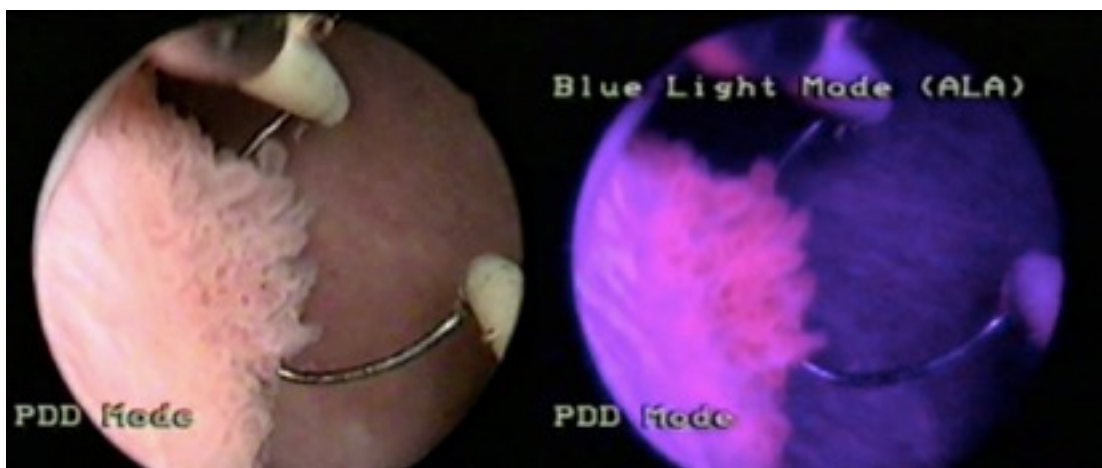
5.3 Методи за лечение

При всички пациентите с доказан тумор на пикочния мехур като лечебен в метод в началото на проучването извършихме трансуретрална резекция на suspectните за карцином формации. Целта на трансуретралната резекция бе да се извърши коректна диагноза и резециране на всички видими лезии.

При хирургичната техниката на резекцията спазвахме препоръките на Европейската Асоциация по Урология:

- Малки тумори (<1 cm.) бяха резецирани на цяло (en block)
 - Биопсията съдържаше както цялата туморна формация, така и част от подлежащата мехурна стена.
- По-големите тумори резецирахме на отделни части, които да включваха:
 - Екзофитната част на тумора
 - Подлежащата мехурна стена и част от мускулния слой
 - Ръбовете на резецирания участък
- Спесимените от отделните части изпращахме за хистопатологично изследване разделно и в отделни контейнери, за да се постави коректна диагноза.

При пациентите от работната група извършихме PDD-контролирана трансуретрална резекция (PDD-Tu-TUR), докато при пациентите от работната група извършихме канвенционален TUR с бяла светлина (Tu-TUR). В случаите на съмнение за рецидив или тумор, съответно извършихме резекция на съмнителния участък, като резултатите за наличие или липса на тумор се верифицираха чрез хисто-патологично изследване. Случаите, когато при хистологичното изследване не се откриваха туморни клетки се класифицираха като TUR-биопсия и съответно PDD-TUR-биопсия, а резултатите се отчетоха като фалшиво положителни (Фигура 14).



Фигура 14: PDD-Ту-ТУР

За резекция на туморните формации използвахме:

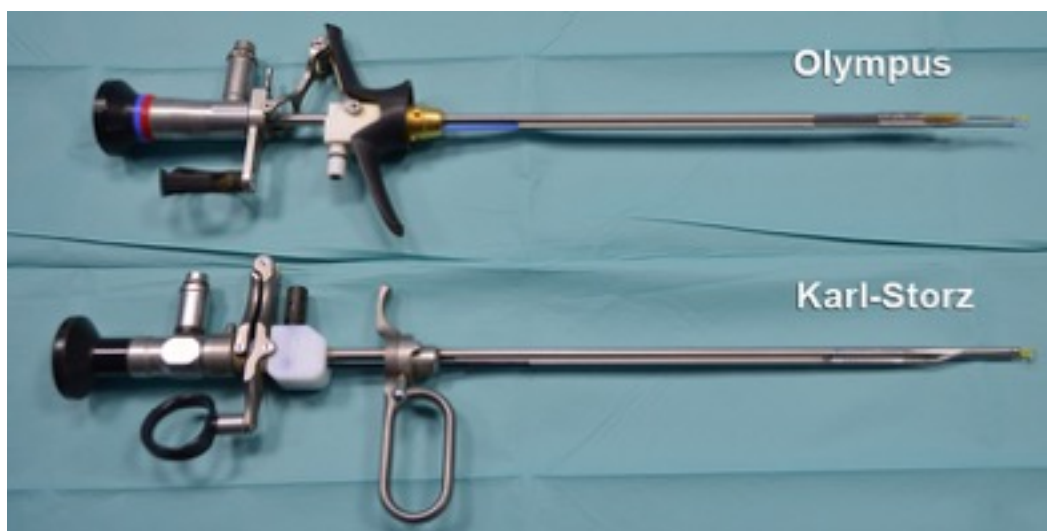
- Комбиниран източник за монополярен и биполярен резекционен ток, резектоскоп, оптика и резекционна бримка на фирмата Olympus (фигура 15).
- Комбиниран източник за монополярен и биполярен резекционен ток, резектоскоп, оптика и резекционна бримка на фирмата Karl-Storz (фигура 16).



Фигура 15: Източник на резекционен ток Olympus



Фигура 16: Източник на резекционен ток Karl-Storz



Фигура 17: Използвани резектоскопи на Olympus и Karl-Storz

При високо-рисквите пациенти, според препоръките на EAU описани в литературния обзор, в рамките на 4-6 седмици след първия Ту-ТУР извършихме повторна резекция (Ре-ТУР), като извършихме повторен оглед на мехура за резидуални формации пропуснати при първия ТУР и резецирахме ръбовете на цикатрикса и дъното на туморната формация. При част от пациентите от работната група при повторната резекция използвахме фотодинамична диагностика - PDD-Ре-ТУР.

5.4 Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Екзактен тест на Фишер и тест χ^2** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

5. **ROC крива** – за определяне праговата стойност на количествените признаци.

6. **Метод на Каплан-Майер** за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието (Генчев Г., Л. Георгиева, П. Димитров Измерители на здравето и болестта, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 37-62.).

8. **Тестове *Log Rank*, *Breslow* и *Tarone-Ware*** за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

9. **Кокс регресия** за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

10. **Критерии за валидизация на скрининг тестове.**

За оценяване **валидността** на скриниращия (диагностициращия) тест се използват следните критерии¹:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Таблица 5: Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
	a	b	
Положителен	истински положителни	фалшиво положителни	a+b
	c	d	
Отрицателен	фалшиво отрицателни	истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните *болни* лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичността (Specificity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните *здрави* лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value)

на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Е. Шипковенска, Л. Георгиева, Г. Генчев Профилактика на заболяванията, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”.
София, Делфи 2002, 121-138.

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1 Описателна статистика на изследваните показатели

Лечебно-диагностични процедури

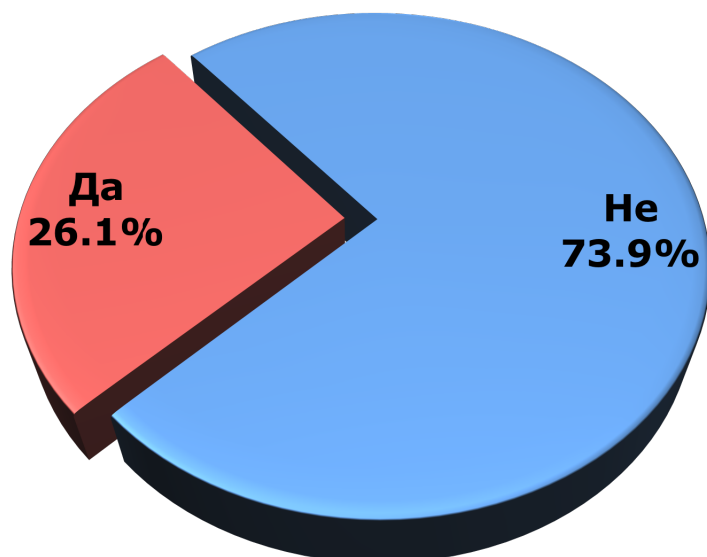
На табл. 6 са представени извършените от нас лечебни и диагностични процедури, че:

- Най-често прилаганият хирургичен метод е конвенционален Ту-ТУР – при 500 (48%) от случаите;
- Най-често прилаганият диагностичен метод е конвенционалната цистоскопия – при 178 случая или 17%, фотодинамична диагностика (PDD) се използва при 229 (22%) от манипулациите.

Таблица 6: Честотно разпределение на използваните методи за лечение и диагностика

Метод	Брой	%	Sp
PDD (цистоскопия със синя светлина)	26	2,49	0,48
ТУ-ТУР (конвенционален ТУР)	500	47,89	1,55
PDD-Ту-ТУР (ТУР с използване на PDD)	25	2,39	0,47
ТУ-ТУР биопсия (конвенционална биопсия)	137	13,12	1,04
UCS (конвенционална цистоскопия)	178	17,05	1,16
PDD-ТУР биопсия (ТУР-биопсия взета при PDD оглед)	91	8,72	0,87
PDD-ТУР (ТУР с използване на PDD)	57	5,46	0,70
PDD-Ре-ТУР	30	2,87	0,52
Ре-ТУР	26	2,49	0,48
Общо	1044	100,00	

Рецидиви са възникнали при 273 (26%) от случаите (фиг. 18).



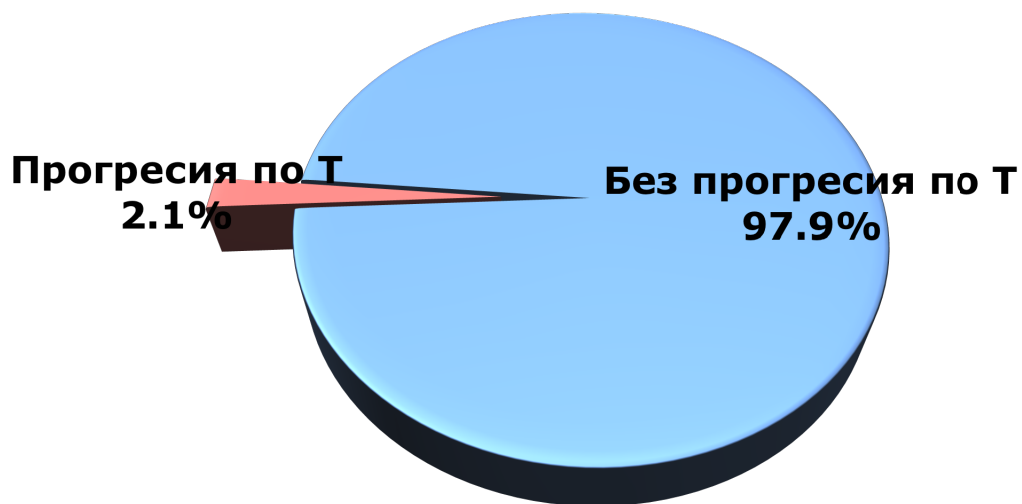
Фигура 18: Честотно разпределение по наличие и липса на рецидив

Разпределение по T и G-категории на откритите тумор

Най-често срещаният стадий на карцином на пикочния мехур е T1 – в 424 (41%) от случаите, следван от T2 с 13%, а най-рядко T4 – само 2 случая или 0,2% (табл. 7). Поради факта, че при тези пациенти ТУР-а е само диагностичен, след което те са преминали радикално оперативно лечение. Прогресия по T-категория е установена при 22 (2%) от случаите (фиг. 19). Прогресия по G-категория се наблюдаваше само в 4 случая. С най-голяма честота (32%) са туморите с локализация в латералната страна, следвани от тези в задната стена (23%), докато най-малко са в областта на шийката (7%). С най-малък относителен дял са множествените тумори – 5% (табл. 8).

Таблица 7: Честотно разпределение по стадий на тумора (T)

Стадий	Брой	%	Sp
Няма	479	45,88	1,54
T1	424	40,61	1,52
T2	133	12,74	1,03
T3	6	0,57	0,23
T4	2	0,19	0,14
Общо	1044	100,00	



Фигура 19: Честотно разпределение по наличие и липса на прогресия по Т-категория

Таблица 8: Честотно разпределение на откритите тумори по локализация

Локализация	Брой	%	Sp
Латерална стена	180	31,52	1,94
Задна стена	131	22,94	1,76
Тригонум	100	17,51	1,59
Предна стена	92	16,11	1,54
Шийка	38	6,65	1,04
Комбинирани	30	5,25	0,93
Общо	571	100,00	

Единични тумори са наблюдавани при 392 (38%) от случаите, а множествени – около два пъти по-малко – при 177 (17%) (фиг. 20).

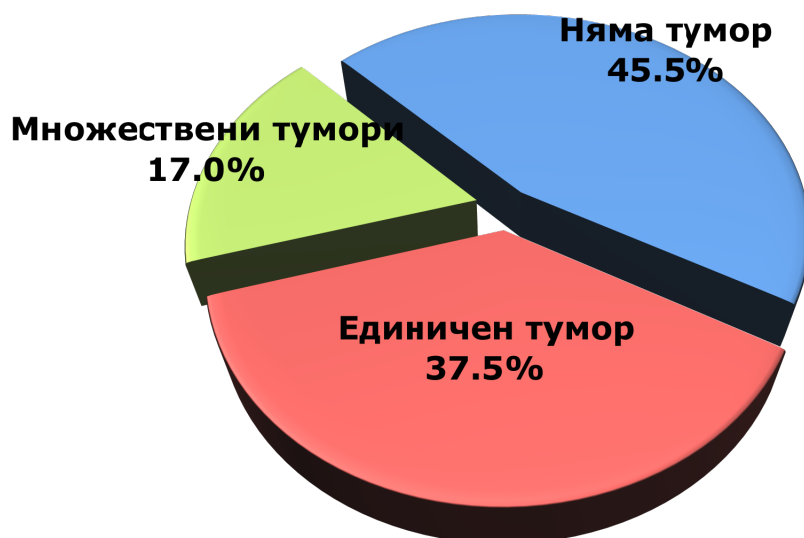
С най-голяма честота по G-категория сред изследваните от нас пациенти е G1 с 223 (40%), следван от G2 със 165 (29%). Най-малко са случаите с CIS – 14 или 2,5% (фиг. 21).

Разпределение по големина на откритите тумори

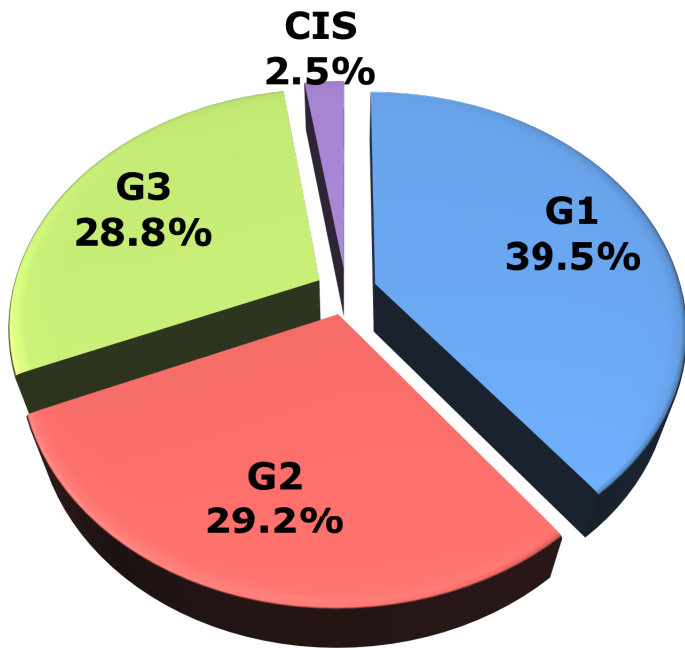
С най-голям относителен дял от откритите тумори са с размер до 1 см. – 243 или 43%, следвани от тези с размер над 2 см. 166 или 29% (фиг. 22).

Описателна статистика на резултатите от взетите биопсии

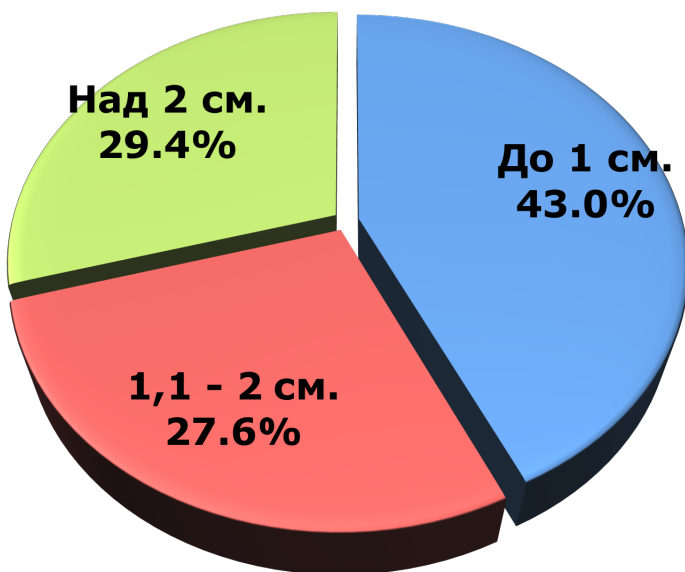
Положителните биопсии са над два пъти повече от отрицателните – 54,5% срещу 23,9%. При 22% от случаите биопсии не са правени (фиг. 23), като в тези случаи е взета урина за цитологично изследване.



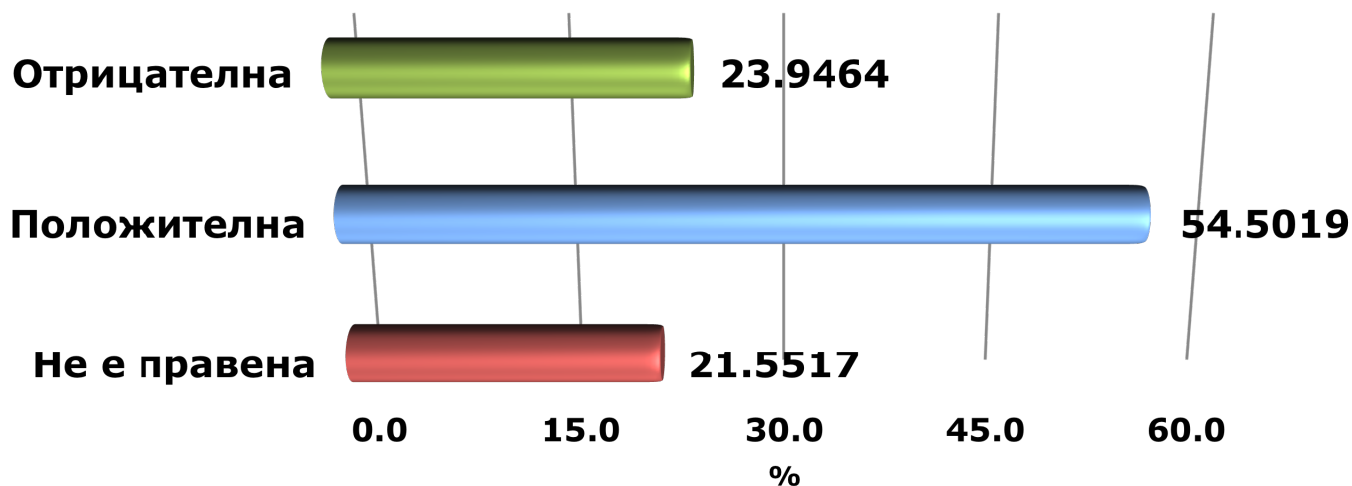
Фигура 20: Честотно разпределение на откритите тумори по брой



Фигура 21: Честотно разпределение на откритие тумори по G-категория



Фигура 22: Честотно разпределение на туморите по размер



Фигура 23: Честотно разпределение на взетите биопсии

От табл. 9 се вижда, че:

- Разделно изследване на хистологичен материал взет при оглед със синя светлина е прилагано в 130 (12%) от случаите;
- Най-често срещаният хистологичен резултат при разделно взетата със синя светлина биопсия е възпаление – при 84 (65%) от случаите, следван от открит тумор на мехура едновременно и с CIS – 13%;
- Само при четири (3%) от случаите биопсията е отрицателна, т.е. откри се нормална лигавица.

Цитология е правена при 183 от случаите, като при 170 (16%) е отрицателна, а при 13 (1%) – положителна (фиг. 24).

Таблица 9: Честотно разпределение на хистопатологичните резултати при разделно взета със синя светлина биопсия .

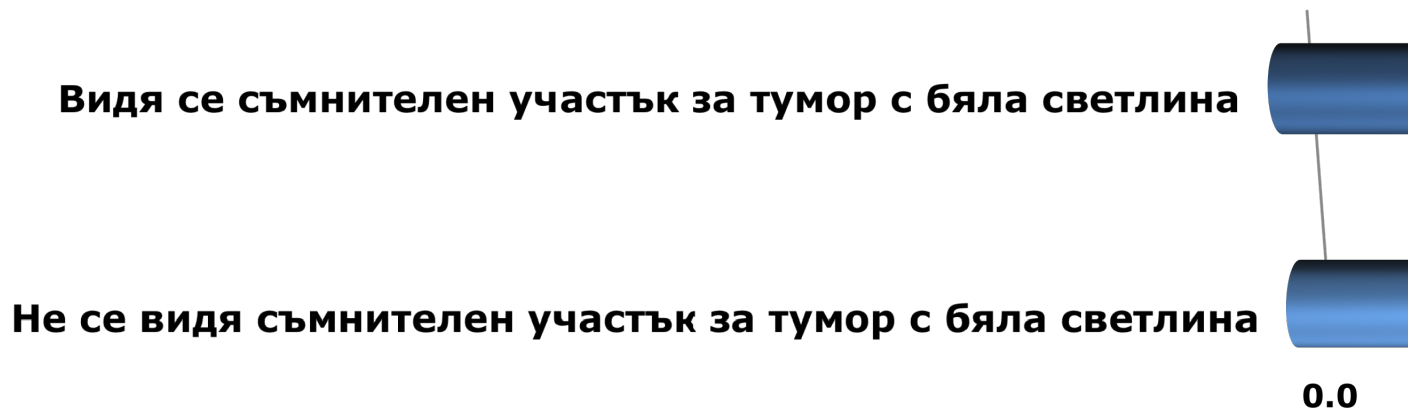
Хистологичен резултат	Брой	%	Sp
Няма разлика в с бялата светлина	8	6,15	0,39
Открива се тумор едновременно с CIS	17	13,07	0,56

Възпаление	84	64,61	1,18
Биопсията е отрицателна	4	3,07	0,27
Открива се карцином на мехура	9	6,92	0,41
Открива се CIS	8	6,15	0,39
Общо	130	100,00	

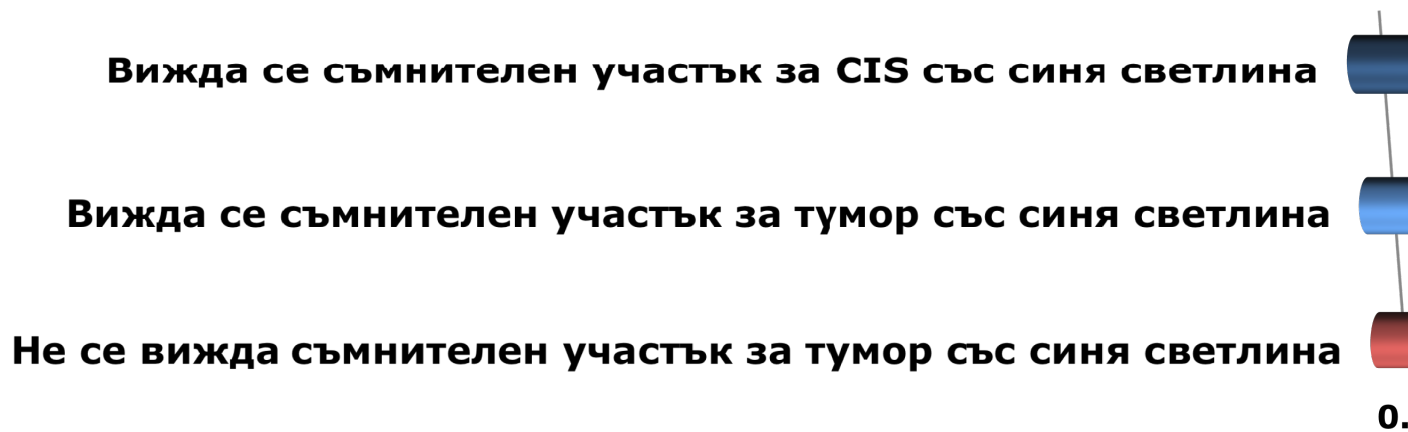


Фигура 24: Честотно разпределение по резултата от цитологичното изследване на урина

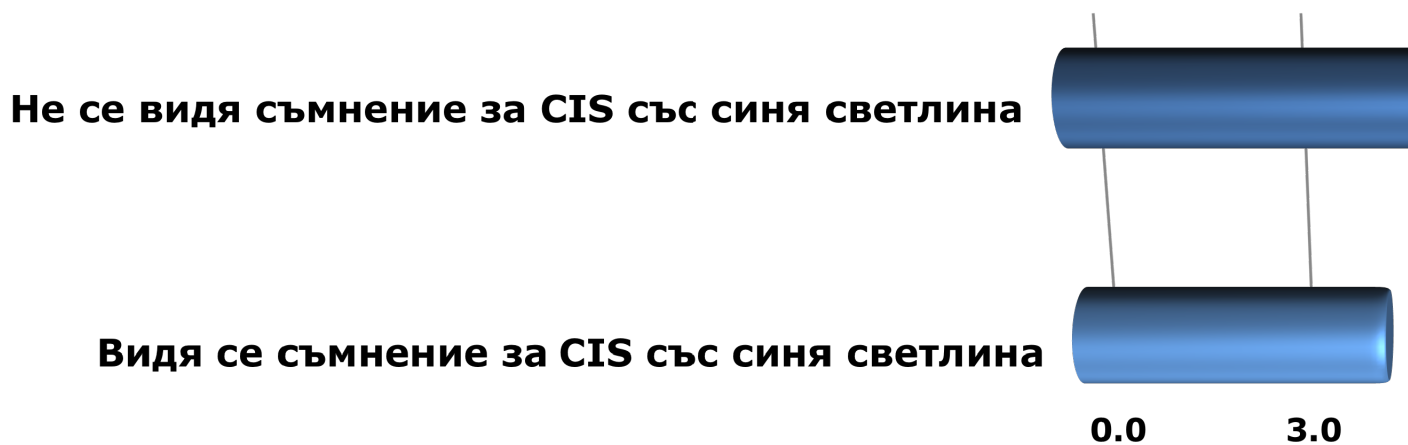
От фиг. 25 става ясно, че при използването на бяла светлина при диагностициране на туморите на пикочния мехур, съмнителен за тумор участък се наблюдаваше в 58% от случаите. При използването на синя светлина този процент е значително по-висок – 65, като 51% са съмнителни за тумор, а 14% - за CIS (фиг. 26). При оглед на мехура със синя светлина съмнение за CIS имахме в 4,3% от всички случаи (фиг. 27), докато при оглед с бяла светлина – 1,3% (фиг. 28).



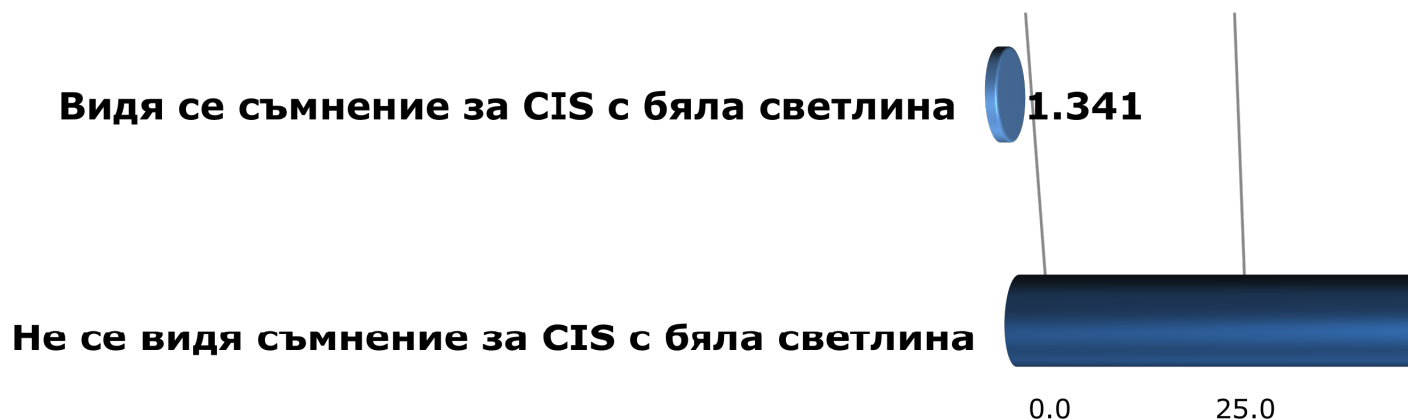
Фигура 25: Резултати при оглед с бяла светлина



Фигура 26: Резултати при оглед със синя светлина



Фигура 27: Резултати при търсене на CIS със синя светлина



Фигура 28: Резултати при търсене на CIS с бяла светлина

Описателна статистика на възникналите рецидиви

Най-често срещаният стадий на тумора на рецидива е T1 – в 190 (18%) от случаите, следван от T2 със 7%, а най-рядко T3 и T4 – само по 2 случая или 0,2% (табл. 10).

Най-често срещаната форма на G на рецидива е G1 – в 95 (9,1%) от случаите, следван от G3 с 8,6%, а най-рядко CIS – 14 случая или 1,3% (табл. 11).

Таблица 10: Честотно разпределение на случаите по стадий на рецидива

Стадий на рецидива	Брой	%	Sp
Няма рецидив	782	74,90	1,34
T1	190	18,20	1,19
T2	68	6,51	0,76
T3	2	0,19	0,14
T4	2	0,19	0,14

Общо	1044	100,00
-------------	------	--------

Таблица 11: Честотно разпределение на рецидивите по G-категория

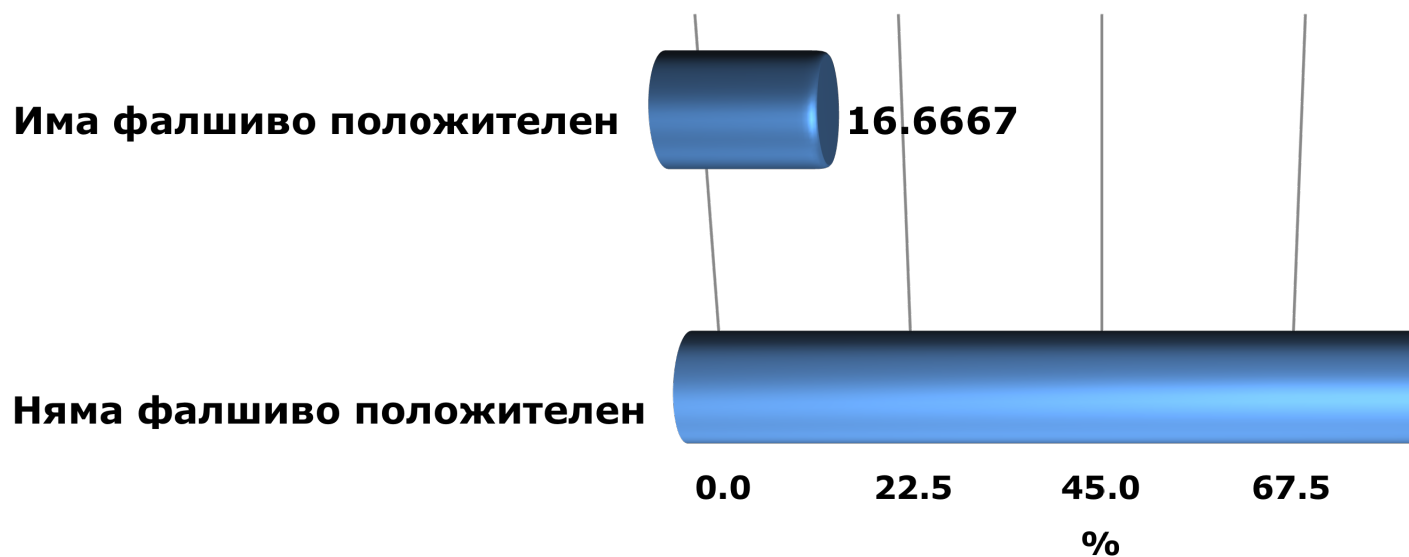
G	Брой	%	Sp
Няма рецидив	778	74,52	1,35
G1	95	9,10	0,89
G2	67	6,42	0,76
G3	90	8,62	0,87
CIS	14	1,34	0,36
Общо	1044	100,00	

На фиг. 29 се вижда, че рецидивът бе видян с бяла светлина при 224 (84%) от случаите на рецидив и не беше видян в 42 (16%) от случаите. При комбинирана използване бяла светлина и PDD, рецидиви се откриха в 260 (97.7%) от общо 266 случая на рециви.

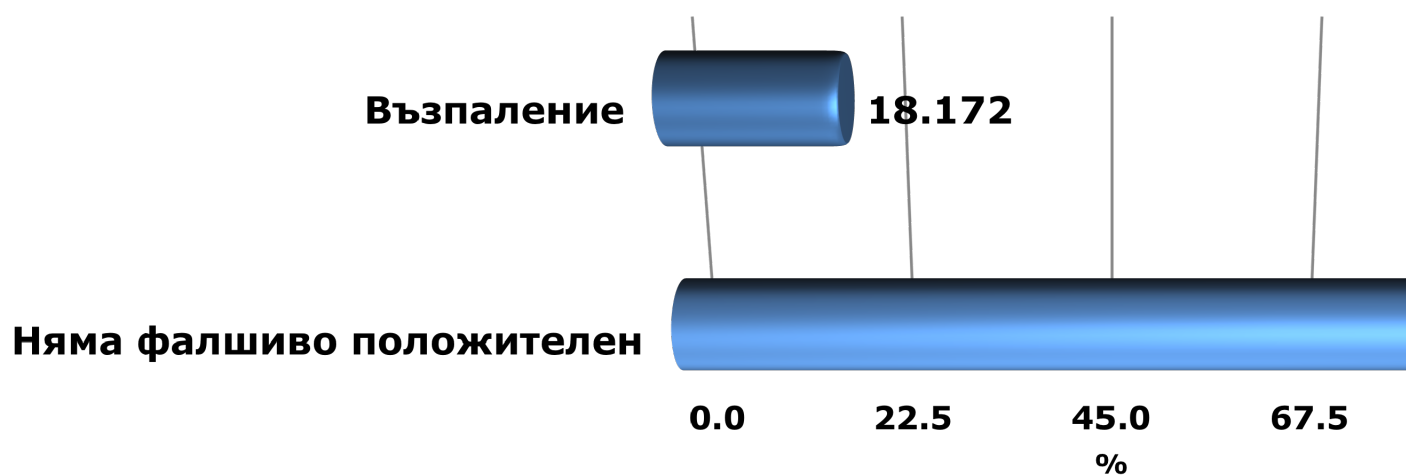


Фигура 29: Резултати от диагностицирането на рецидив с използване на бяла светлина

От фиг. 30 става ясно, че при прилагането на PDD в 17% от случаите сме имали фалшиво положителни резултати, а в 83 – не. Приблизително същите са резултатите от хистологичният резултат на фалшиво положителните биопсии – няма фалшиво положителни при 82%, а възпаление (т.е. има фалшиво положителни) се открива при 18% (фиг. 31).



Фигура 30: Разпределение на фалшиво положителните биопсии



Фигура 31: Хистологичен вариант на фалшиво положителните биопсии

6.2 Лечебна стойност на фотодимичната диагностика (PDD)

6.2.1 Анализ на лечебната стойност на Ту-ТУР и PDD-Ту-ТУР

От табл. 12 става ясно, че:

- Прогресията на туморите на пикочния мехур по Т-категория се наблюдава при 22 случая;
- Всички случаи на прогресия са получени след прилагане на ТУР;
- Не се установи сигнификантна разлика в количеството на прогресиите при двата изследвани хирургични метода ТУР и PDD-Ту-ТУР.

От табл. 13 се вижда, че:

- Прогресията на туморите на пикочния мехур по G категория се наблюдава при 4 случая;
- Всички случаи на прогресия са получени след прилагане на ТУР;
- Не се установи статистически значима разлика в количеството на прогресиите при двата изследвани хирургични метода.

Таблица 12: Честотно разпределение на пациентите по метод на изследване и прогресия на стадия (p=0,247)

Метод	Статистика	Прогресия на стадия		Общо
		Не	Да	
ТУ-ТУР	Брой	507	22	529
	%	90,7	100,0	91,0
PDD-ТУ-ТУР	Брой	52	0	52
	%	9,3	0	9,0
Общо	Брой	559	22	581
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 13: Честотно разпределение на пациентите по метод на изследване и прогресия по G (p=1,000)

Метод	Статистика	Прогресия на G		Общо
		Не	Да	
ТУ-ТУР	Брой	503	4	507
	%	90,8	100,0	90,9
PDD-ТУ-ТУР	Брой	51	0	51
	%	9,2	0	9,1
Общо	Брой	554	4	558
	%	100,0	100,0	100,0

6.2.2 Анализ на лечебната стойност на двата метода ТУР и PDD-Ту-ТУР по отношение на времето до поява на рецидив и честотата на рецидивите

Резултатите от табл. 14 показват, че:

- Има сигнификантна връзка между прилагания хирургичен метод и възникването на рецидиви;
- Връзката се състои в значимо по-висок относителен дял на рецидиви при пациентите оперирани с ТУ-ТУР спрямо оперираните с PDD-ТУ-ТУР.

Таблица 14: Честотно разпределение на пациентите по метод на изследване и рецидивност ($p < 0,001$)

Метод	Статистика	Рецидив		Общо
		Не	Да	
ТУ-ТУР	Брой	121	262	383
	%	76,6	97,0	89,5
PDD-ТУ-ТУР	Брой	37	8	45
	%	23,4	3,0	10,5
Общо	Брой	158	270	428
	%	100,0	100,0	100,0

Време до поява на рецидив

Поради различното време на включване в проучването и различното време на проследяване, този анализ бе извършен посредством статистическите постановки на анализа на времето до поява на рецидив по метода на Каплан-Майер.

Оперирани чрез конвенционален Ту-ТУР

Средното време до поява на рецидив при оперираните по този метод е $16,89 \pm 1,01$ месеца при 95% доверителен интервал от 14,90 до 18,88 месеца.

Таблица 15 представлява таблица за времето до поява на рецидив, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- *През първите 6 месеца след операцията са възникнали 151 рецидива или 57,6% от всички рецидиви;*
- *За времето между 6-ия и 12-ия месец са се случили 67 (25,6%) от рецидивите;*

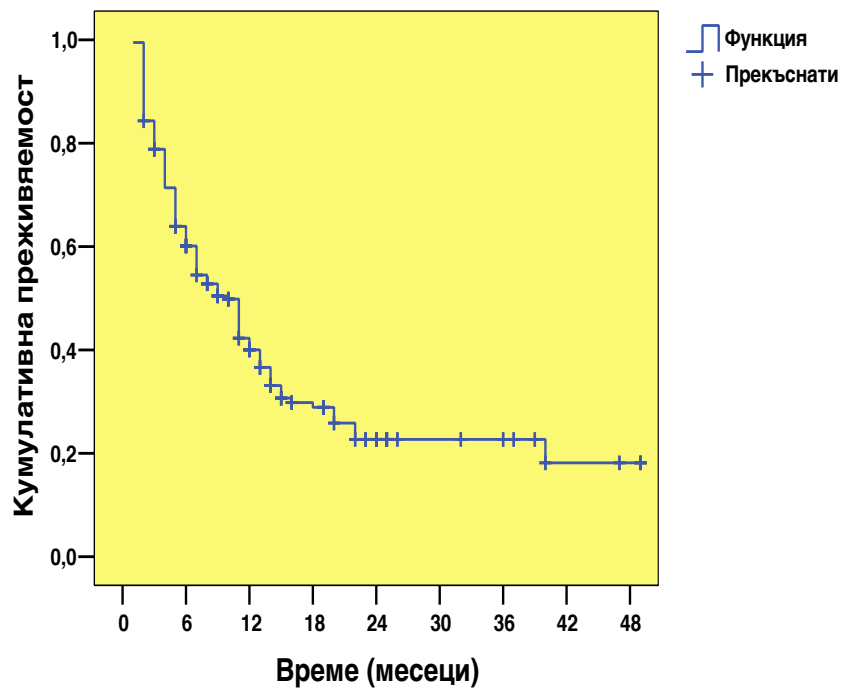
- *По-голямата част от всички рецидиви (218 или 83,2%) са възникнали в рамките на първите 12 месеца от проследяването;*
- *През първите две години от проследяването са възникнали 260 (99,2%) от рецидивите, като този брой се запазва и през третата година;*
- *През първата година 61 % от пациентите са свободни от рецидив - Едногодишната преживяемост без рецидив е 61%;*
- *През втората и третата година свободните от рецидив пациенти са 48%;*
- *Максималното време без рецидив е 49 месеца (малко над 4 години).*

На фиг. 32 е показана кривата на кумулативната вероятност без рецидив. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – изгубени от наблюдение или останали без рецидив в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмния участък на графиката е през първата година от проследяването. След това спадът на кумулативната вероятност за липса на рецидив става по-плавен. Между 21 и 40 месец остава на постоянно ниско ниво, след което пада незначително.

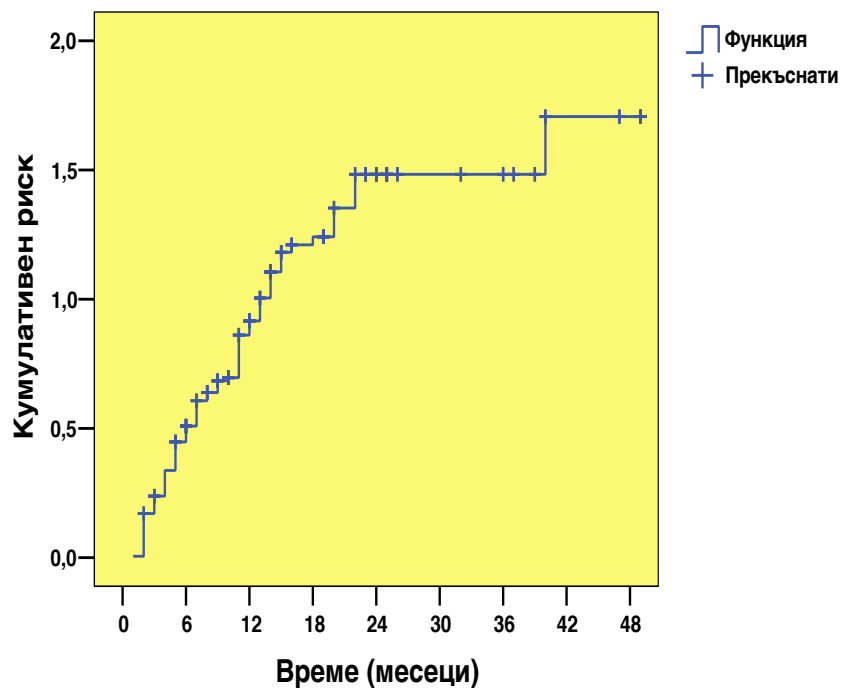
Таблица 15: Време без рецидив по Каплан-Майер (Ту-ТУР)

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Б р о й рецидивирали	Кумулативен б р о й рецидивирали	Б р о й прекъснали	Б р о й оставащи
0	1,000	0	0	0	383
1	0,995	2	2	0	381
2	0,843	58	60	2	321
3	0,788	21	81	4	296
4	0,714	28	109	0	268
5	0,639	28	137	4	236
6	0,601	24	151	8	214
12	0,400	67	218	29	118
18	0,289	30	248	25	63
24	0,227	12	260	21	30
36	0,227	0	260	16	14
49	0,182	2	262	12	0

Кривата на кумулативния риск (фиг. 33) върви стръмно нагоре докъм 21-ия месец, след което придобива по-плавен стъпаловиден характер.



Фигура 32: Функция на време без рецидив на оперираните по метода Ту-ТУР



Фигура 33: Функция на риска за рецидивирание на оперираните по метода Ту-ТУР

Оперирани чрез PDD-Ty-TYP

Среднатото време до поява на рецидива на оперираните по този метод е $22,02 \pm 1,28$ месеца при 95% доверителен интервал от 19,52 и 24,52 месеца.

Таблица 16 представлява времето без рецидив, изчислено по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- *По-голямата част от рецидивите (6 или 75%) са възникнали в рамките на първите 6 месеца от проследяването, а всички рецидиви са възникнали в рамките на една година;*
- *Едно- и двугодишното време без рецидив е 78%;*
- *Максималната регистрирано време без рецидив е 26 месеца.*

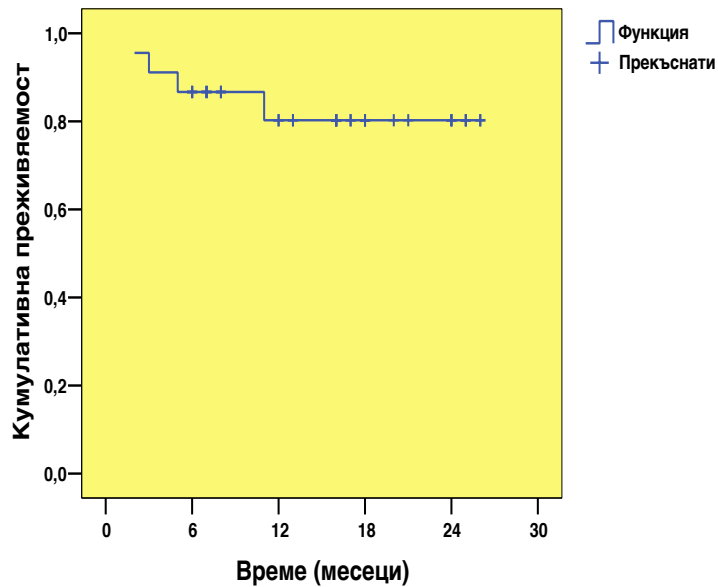
Таблица 16: Време без рецидив по Каплан-Майер (PDD-Ty-TYP)

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Б р о й рецидивирали	Кумулативен б р о й рецидивирали	Б р о й прекъснали	Б р о й оставащи
0	1,000	0	0	0	45
2	0,956	2	2	0	43
3	0,911	2	4	0	41
6	0,867	4	6	2	35
12	0,802	2	8	10	23
24	0,802	0	8	18	5
26	0,802	0	8	5	0

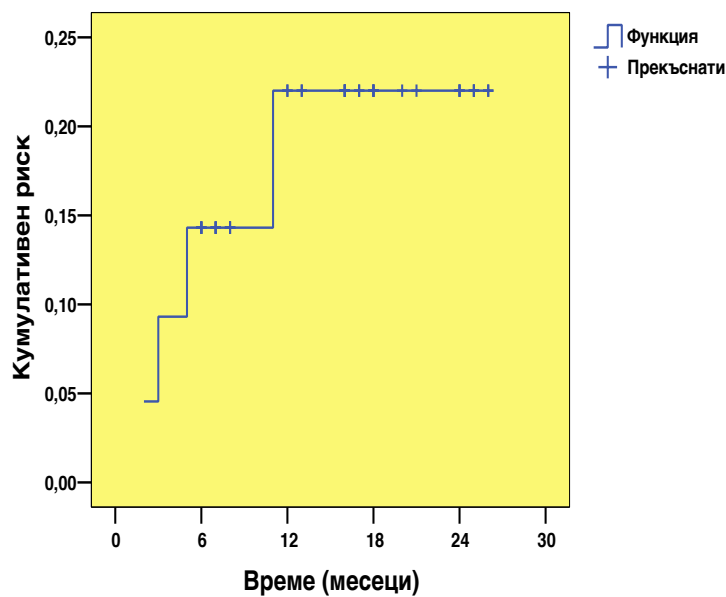
На фиг. 34 е показана кривата на кумулативната вероятност за липса на рецидив. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – изгубени от наблюдение или останали без рецидив в края на периода на

проследяване. От фигурата се вижда, че спадът е малък и продължава само до 10-ия месец от проследяването.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 35) върви стръмно нагоре до 10-ия месец, след което остава на постоянно ниско ниво.



Фигура 34: Функция на времето без рецидив на оперираните по метода PDD-ТУ-ТУР



Фигура 35: Функция на риска за рецидивирание на оперираните по метода PDD-Ту-ТУР

Сравнителен анализ на двата метода по време до поява на рецидив

Проведеният анализ на времето без рецидив по метода на Каплан-Майер показва *сигнификантно по-дълъг срок (с около 5 месеца) до рецидивирание при оперираните с PDD-Ту-ТУР спрямо тези с Ту-ТУР* (табл. 17).

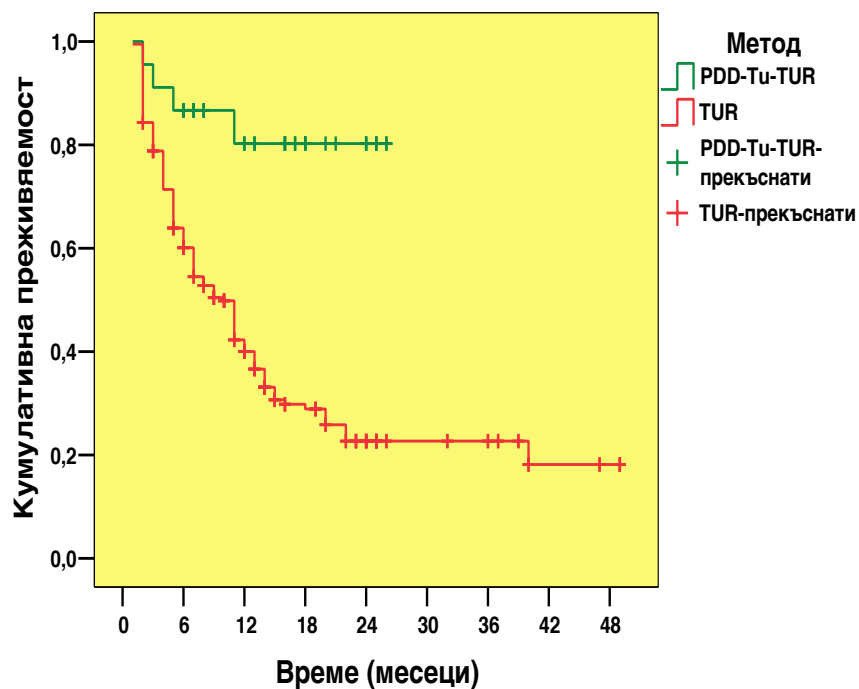
От фиг. 36 се вижда, че времето без рецидив на третираните с PDD-Ту-ТУР пада много бавно до около 80% в рамките на първите 10 месеца. Значително по-кратко време без рецидив се наблюдава при третираните с Ту-ТУР – основният спад е стръмен и продължава до около 21-ия месец. Най-голямото време без рецидив е малко над 4 години.

Таблица 17: Средно време без рецидив и 95% доверителен интервал при методите Ту-ТУР и PDD-Ту-ТУР

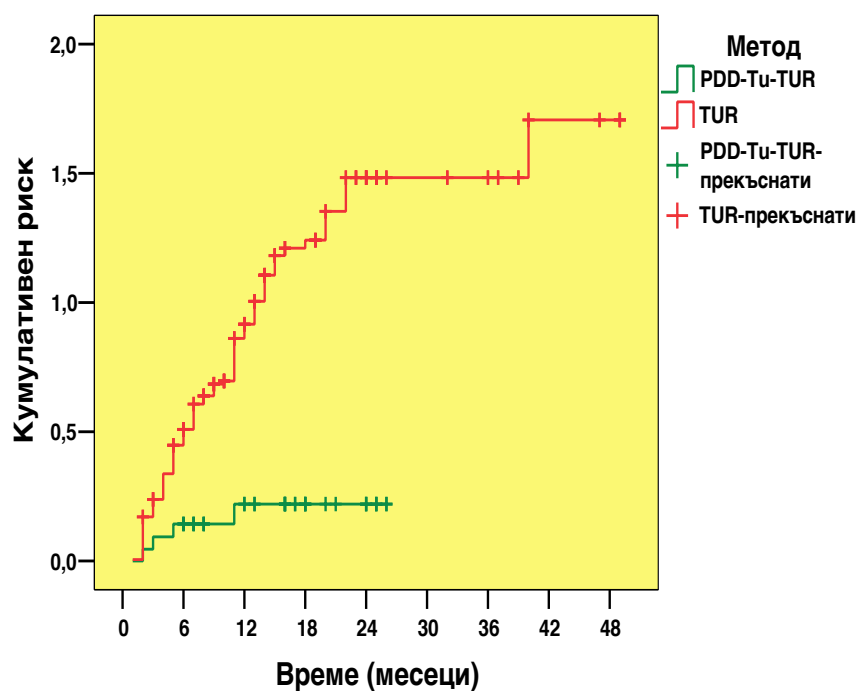
Метод	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
ТУ-ТУР	383	16,89 ^a	14,90	18,88
PDD-ТУ-ТУР	45	22,01 ^b	19,51	24,51

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Респективно на времето без рецидив, рискът за рецидивирание при оперираните с Ту-ТУР нараства много бързо през първите 21 месеца, докато при третираните с PDD-ТУ-ТУР увеличаването му е значително по-бавно, по-плавно и до много по-ниски стойности (фиг. 37).



Фигура 36: Функции на времето без рецидив при методите ТУР и PDD-Tu-TUR



Фигура 37: Функции на риска за рецидивирание при методите ТУР и PDD-Tu-TUR

6.3 Сравнителен анализ на факторите оказващи влияние върху риска от рецидив и прогресия

6.3.1 Риск от рецидив и анализ на факторите влияещи върху времето до възникване на рецидив

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания времето до поява на рецидив. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите пол, възраст, Т-категория (T), G-категория, големина, местоположение (Localis), CIS (G4).

Пол

Проведеният сравнителен анализ на времето без рецидив по метода на Каплан-Майер показва *статистически значима, с около 7 месеца по-високо средно време до рецидивирание при жените спрямо тази при мъжете* (табл. 18).

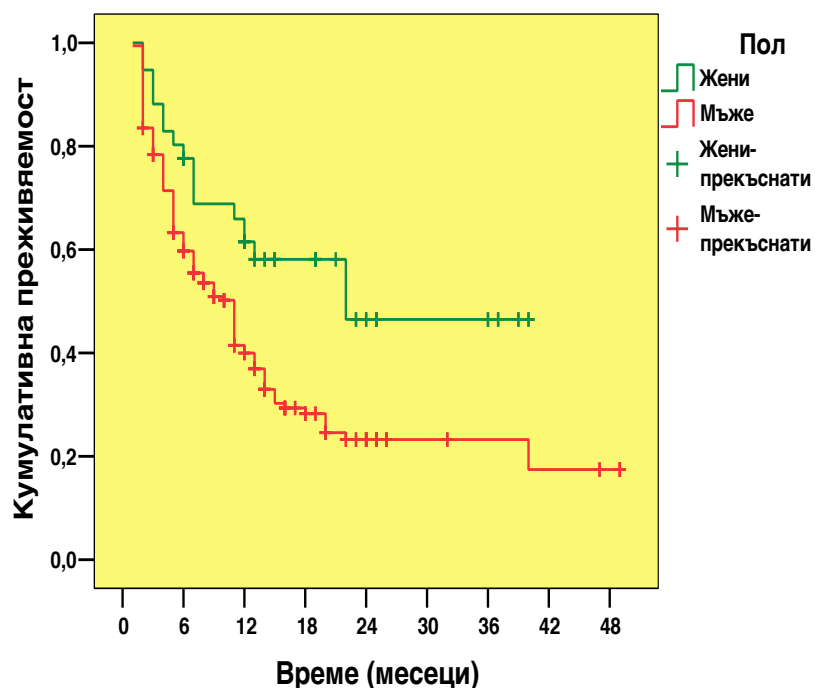
Таблица 18: Средно време без рецидив според фактора пол (95% доверителен интервал)

Пол	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Мъже	352	16,87 ^a	14,74	19,00
Жени	76	23,86 ^b	19,93	27,79

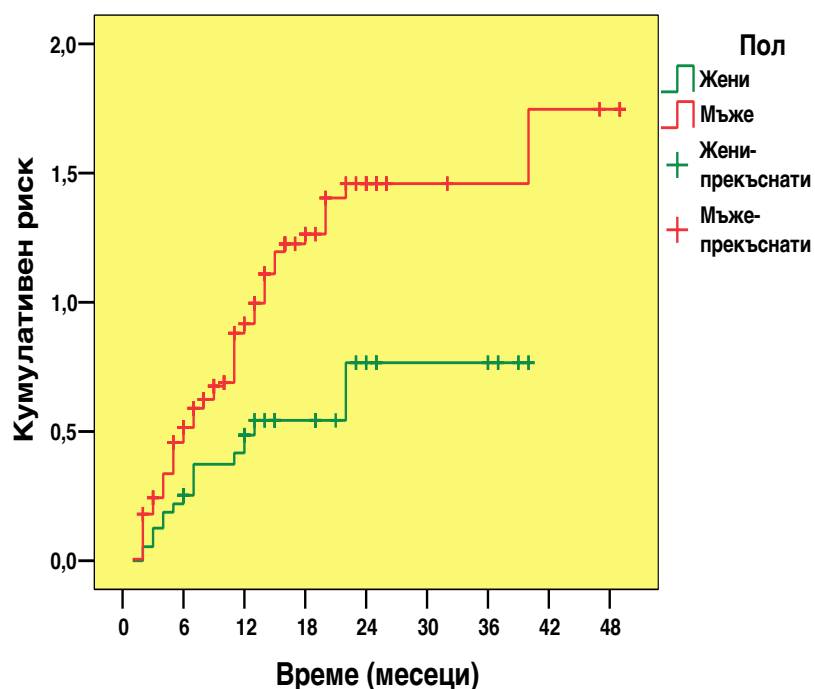
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 38 се вижда, че времето без рецидив на мъжете пада много по-бързо до около 22% в рамките на първите 21 месеца и значително по-плавно след това, като на 50-ия месец е на ниво около 18%. Значително по-добра преживяемост се наблюдава при жените – основният спад до около 22-ия месец е по-плавен, след което остава на ниво около 50% до 39-ия месец.

Респективно на времето без рецидив рискът за екзитиране при мъжете нараства много бързо през първите 21 месеца и достига до значително по-високи нива, докато при жените увеличаването му е значително по-бавно, по-плавно и до много по-ниски стойности (фиг. 39).



Фигура 38: Време без рецидив според фактора пол



Фигура 39: Функции на риска за рецидивирание според фактора пол

Възраст

За фактора възраст не бе установено сигнификантно влияние върху времето до поява на рецидива.

T-категория

От табл. 19 се вижда, че средното време до поява на рецидив не се влияе от стадия на тумора. *Забележка: стадии T3 и T4 не участват в анализа поради недостатъчна представителност*

Таблица 19: Средно време без рецидив според фактора T-категория (95% доверителен интервал)

Средно време*	95% доверителен интервал
---------------	--------------------------

Т-категория	Брой случаи	без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
T1	202	7,73 ^a	6,96	8,50
T2	71	7,92 ^a	5,84	9,99
T3	2	2,00	2,00	2,00
T4	2	5,00	5,00	5,00

- - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Г-категория

От табл. 20 става ясно, че има сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между категория CIS и всички останали. При CIS времето е около два пъти по-ниска.

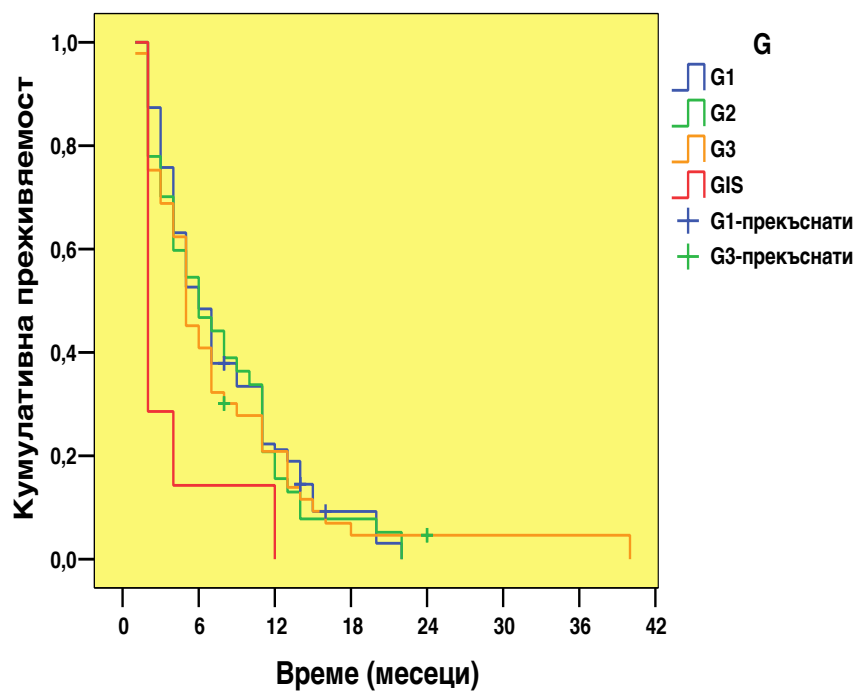
Таблица 20: Средно време до рецидив според фактора Г-категория (95% доверителен интервал)

Г-категория	Брой случаи	Средно време* в без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
G1	95	7,99 ^a	6,85	9,14
G2	77	7,69 ^a	6,44	8,94
G3	93	8,00 ^a	6,28	9,73
CIS	14	3,71 ^b	1,84	5,59

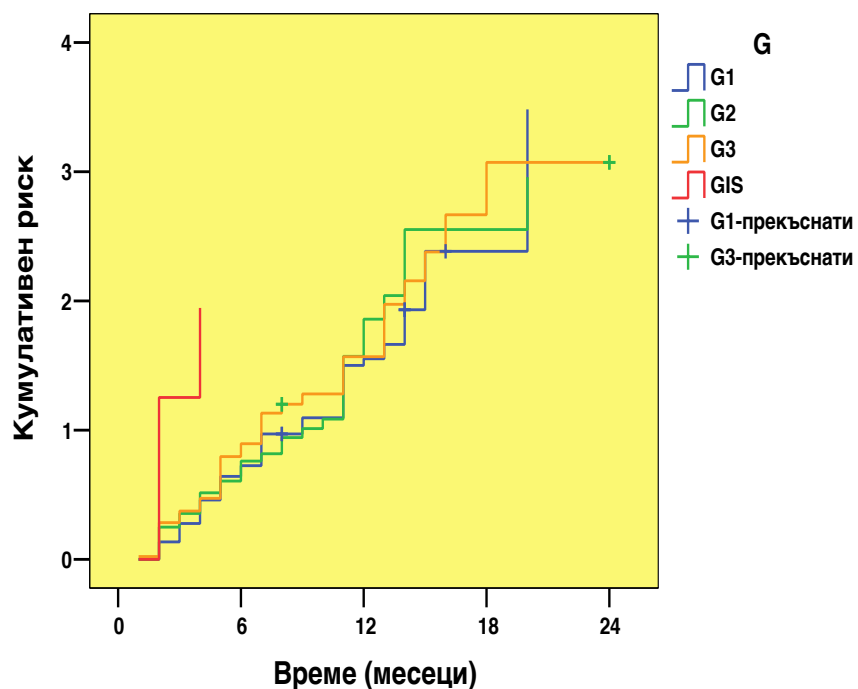
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 40 се вижда, че при пациентите с CIS кривата на кумулативното време без рецидив пада значително по-бързо и свършва значително по-рано (в рамките на 12 месеца) от тази на пациентите имащи останалите категории.

При пациентите с CIS рискът за рецидивирание нараства значително по-бързо до максималната си стойност (фиг. 41).



Фигура 40: Време без рецидив според G-категория



Фигура 41: Функции на риска за рецидивирание според G-категория

Размер на тумора

От табл. 21 се вижда, че има сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между категория до 1 см. и всички останали. При по-големите размери времето е значително по-голямо.

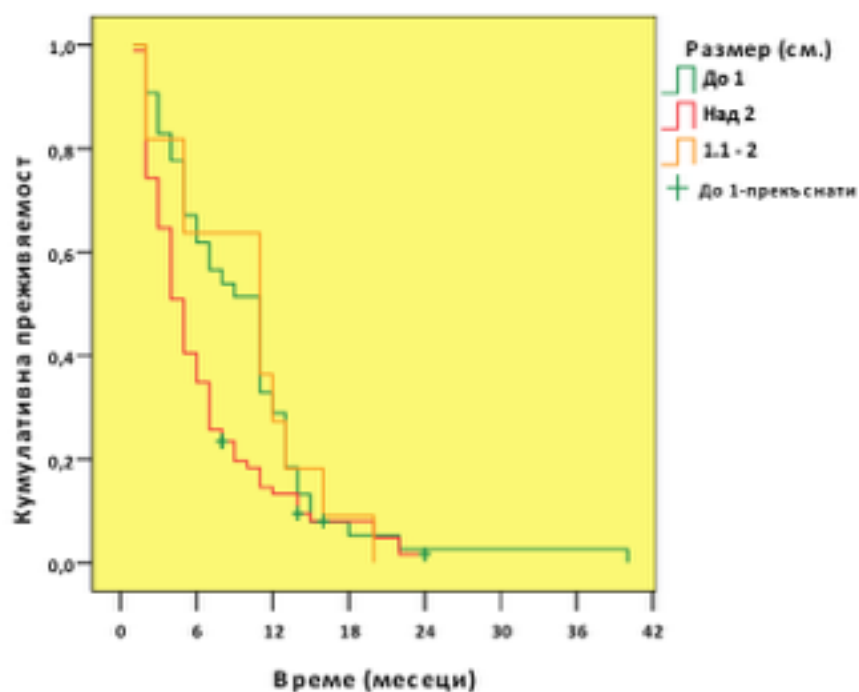
Таблица 21: Средно време до рецидив според размера на тумора (95% доверителен интервал)

Размер (см.)	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
До 1	175	9,82 ^b	5,71	7,38
1,01 – 2	76	9,79 ^b	8,22	11,36
Над 2	22	6,55 ^a	7,48	12,16

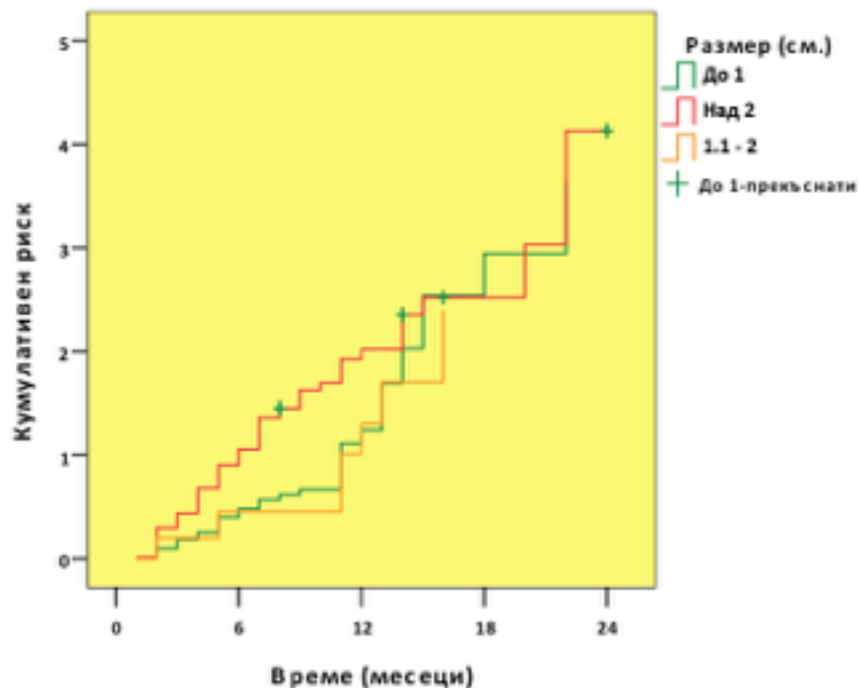
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$). 6,55^a

От фиг. 42 се вижда, че време до възникване на рецидив при пациентите с размер на тумора над 2 см. пада значително по-бързо отколкото при пациентите с по-малки размери на тумора.

Респективно на времето без рецидив, рискът за рецидивирание при пациентите с размер на тумора над 2 см нараства значително по-бързо и достига най-високи стойности (фиг. 43).



Фигура 42: Време без рецидив без рецидив според размера на тумора



Фигура 43: Функции на риска за рецидивирание според размера на тумора

Локализация

От табл. 22 става ясно, че средното време без рецидив при шийката е сигнификантно по-висока от тази при останалите местоположения на тумора.

От фиг. 44 се вижда, че при локализация на тумора в шийката кривата на времето без рецидив спада значително по-бавно от тези при останалите локализации.

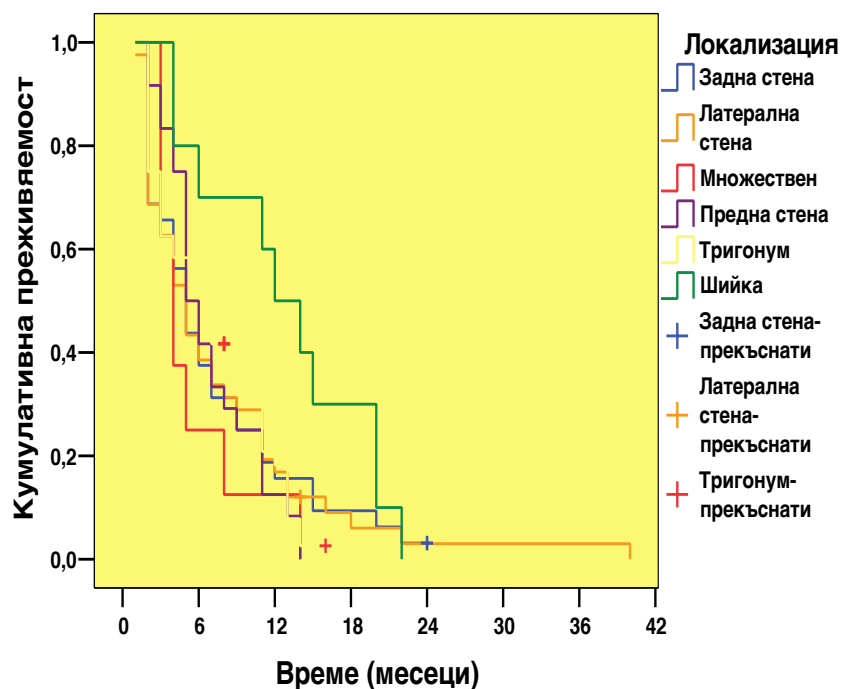
Респективно на времето без рецидив, при пациентите с локализация на тумора в шийката рискът за рецидивирание нараства значително по-бавно от този на пациентите с други локализации на тумора (фиг. 45).

Таблица 22: Средно време без рецидив според локализацията на тумора (95% доверителен интервал)

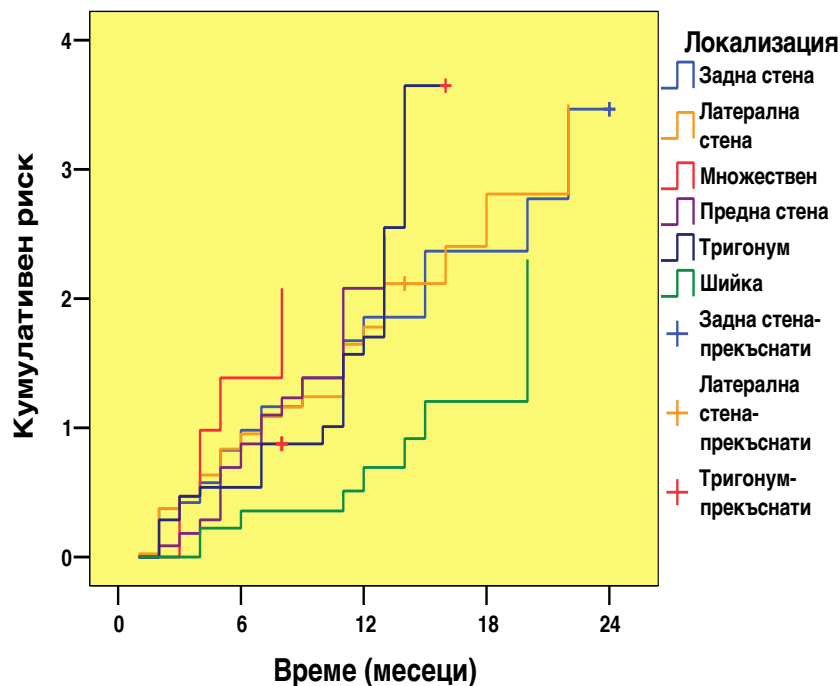
Средно време* 95% доверителен интервал

Локализация	Брой случаи	Без рецидив (месеци)	Граници	
			Долна граница	Горна граница
Тригонум	48	7,26 ^a	5,97	8,55
Предна стена	48	6,88 ^a	5,84	7,91
Задна стена	64	7,16 ^a	5,66	8,65
Латерална стена	83	7,55 ^a	5,84	9,26
Множествен	16	5,50 ^a	3,69	7,31
Шийка	20	12,80 ^b	9,96	15,64

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



Фигура 44: Време без рецидив според локализацията на тумора



Фигура 45: Функции на риска за рецидивирание според локализацията на тумора

Количествена оценка на факторите влияещи върху възникването на рецидиви

За установяването на факторите влияещи върху възникването на рецидиви и количествена оценка на тяхното въздействие бе приложен кокрегресионен анализ (табл. 23).

В индивидуален план сигнификантни фактори са:

- **Мъжкият пол** – спрямо женския увеличава риска за рецидивирание около 2 пъти;
- **G1, G2, G3** – спрямо CIS намаляват риска за възникване на рецидив с около 56-59%;
- **Размер на тумора до 1 см.** – спрямо тези над 2 см. намалява риска за възникване на рецидив с около 35%;

- **Локализации тригонум, предна стена, задна стена, латерална стена, множествен спрямо шийка** увеличават риска за рецидивирание между 2 и 3 пъти;
- **Методът PDD-TU-TUR** намалява риска за рецидивирание с около 80% спрямо метода TU-TUR.

За да се оцени комбинираното влияние на факторите, свързани с риска за възникване на рецидив беше използван множествен логистичен регресионен анализ. След прилагането на статистическата процедура Backward Conditional във финалния вариант на уравнението останаха всички изследвани показатели (табл. 23).

В групов план:

- **Мъжкият пол** – намали рисковото си въздействие до около 18%;
- **G1** спрямо CIS намалява риска на протективното си въздействие до около 55%;
- **Размерът на тумора между под 1 см. спрямо този над 2 см.** – увеличи протективното си въздействие до около 49%;
- **Размерът на тумора между 1,01 и 2 см. спрямо този над 2 см.** – увеличи протективното си въздействие до около 45%;
- **Локализацията тригонум** и увеличи рисковото си въздействие до около 2,8 пъти;
- **Предна и задна стена** – до около 2,5 пъти;
- **Латерална стена** – до около 2,4 пъти;

- **Множествен** – до около 3,2 пъти;
- **PDD-TU-TUR** намали протективното си въздействие до около 73% спрямо TU-TUR.

Забележка: някои от категориите на изследваните фактори загубиха статистическата си достоверност, но запазиха посоката си на въздействие, което в случая е значително по-важно.

Таблица 23: Отношение на шансовете и 95% ДИ на сигнификантните фактори за възникване на рецидив

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% ДИ		p	OR	95% ДИ		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Пол	Мъже/жени	1,963	1,368	2,815	<0,001	1,184	0,799	1,754	0,399
	G1/CIS	0,406	0,230	0,719	0,002	0,451	0,213	0,956	0,038
G	G2/CIS	0,436	0,245	0,775	0,005	0,563	0,263	1,204	0,139
	G3/CIS	0,440	0,249	0,780	0,005	0,640	0,302	1,360	0,246
Размер (см.)	до 1/над 2	0,657	0,498	0,867	0,003	0,512	0,378	0,692	<0,001
	1,01 - 2/над 2	0,643	0,411	1,008	0,054	0,550	0,342	0,884	0,014
Локализация	Тригонум/шийка	1,883	1,096	3,236	0,022	2,793	1,564	4,986	0,001
	Предна стена/шийка	2,092	1,227	3,568	0,007	2,545	1,471	4,402	0,001
	Задна стена/шийка	1,850	1,114	3,071	0,017	2,495	1,453	4,285	0,001
	Латерална стена/шийка	1,921	1,171	3,152	0,010	2,373	1,408	3,999	0,001
	Множествен/шийка	2,678	1,373	5,224	0,004	3,184	1,587	6,389	0,001
Метод	PDD-ТУ-ТУР / ТУ-ТУР	0,200	0,099	0,404	<0,001	0,266	0,126	0,559	<0,001

6.3.2 Риск от прогресия и анализ на факторите оказващи влияние върху времето до поява на прогресия

Средното време до поява на прогресия е $45,01 \pm 0,89$ месеца при 95% доверителен интервал между 43,28 и 46,75 месеца.

Таблица 24 представлява времето до поява на прогресия, изчислено по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

➤ *Най-голяма прогресивност се наблюдава между четвърти и пети месец след операцията – 6 случая или 27,3% от общия брой на прогресиралите по T-категория за времето на проследяване 22 случая;*

➤ *По-голямата част от прогресиите (12 или 54,5%) са възникнали в рамките на първите 6 месеца от проследяването, а всички прогресии са възникнали в разките на 18 месеца;*

➤ *Едногодишното време без прогресия е 94%, дву-, три- и четиригодишната – 90%.*

➤ *Максималната регистриран срок без прогресия е 49 месеца.*

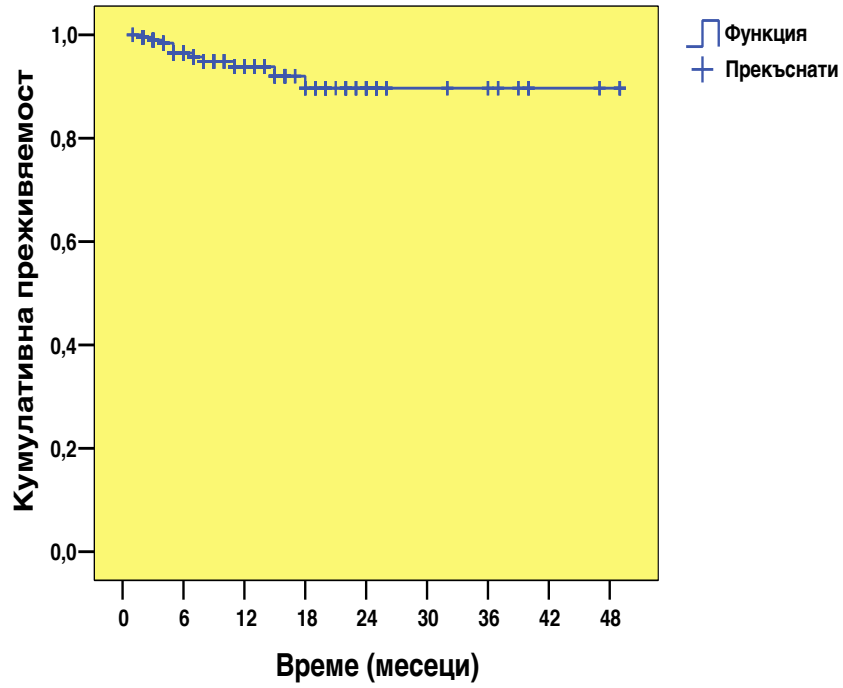
➤ *Случаите на прогресия по G-категория са само 4 и са недостатъчни, за да се извърши статистически значима обработка.*

На фиг. 46 е показана кривата на кумулативната вероятност за липса на прогресия. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – изгубени от наблюдение или останали без прогресия в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че спадът е малък и продължава само до 18-ия месец от проследяването.

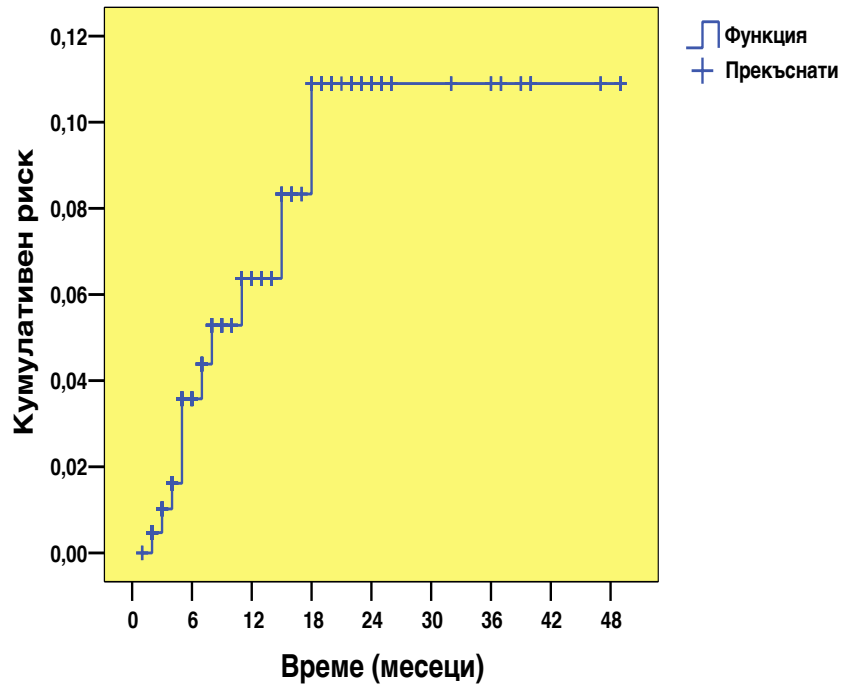
Кривата на кумулативния риск (фиг. 47) върви стръмно нагоре до 18-ия месец, след което остава на постоянно ниско ниво.

Таблица 24: Време без прогресия по Каплан-Майер

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Б р о й прогресирали	Кумулативен б р о й прогресирали	Б р о й прекъснали	Б р о й оставащи
0	1,000	0	0	0	428
1	1,000	0	0	2	426
2	0,995	2	2	60	364
3	0,990	2	4	25	337
4	0,984	2	6	26	309
5	0,965	6	12	28	275
6	0,965	0	12	26	249
12	0,938	6	18	102	141
18	0,897	4	22	60	77
24	0,897	0	22	42	35
36	0,897	0	22	21	14
49	0,897	0	22	14	0



Фигура 46: Функция на времето без прогресия



Фигура 47: Функция на риска за прогресия

Анализ на факторите влияещи върху времето без поява на прогресия по T-категория

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания времето до поява на прогресия по T-категория. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите пол, възраст, T-категория (T), G-категория, големина, местоположение (Localis), CIS (G4).

Пол

Настоящият признак не може да бъде тестван поради това, че при жените не е наблюдаван нито един случай на прогресия.

Възраст

За фактора възраст не бе установено сигнификантно влияние върху времето до поява на прогресия.

T-категория

От анализа бяха изключени стадии T2 и T3, поради това, че при тях няма нито един случай с прогресия. На табл. 25 се вижда, че средното време до прогресиране при T1 е около 20 месеца в 95%-ия ДИ 13,5-25,6 месеца.

G-категория

От табл. 26 става ясно, че има сигнификантна разлика в средното време без прогресия между категория G3 и всички останали. При случаите на G3 времето, за което възниква прогресия в T е с около четири месеца по-кратко.

Забележка: от анализа беше изключена категория CIS, поради това, че при нея няма нито един случай с прогресия.

Таблица 25: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според фактора Т-категория

Т-категория	Брой случаи	Средно време без прогресия (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
T1	71	19,56	13,54	25,58

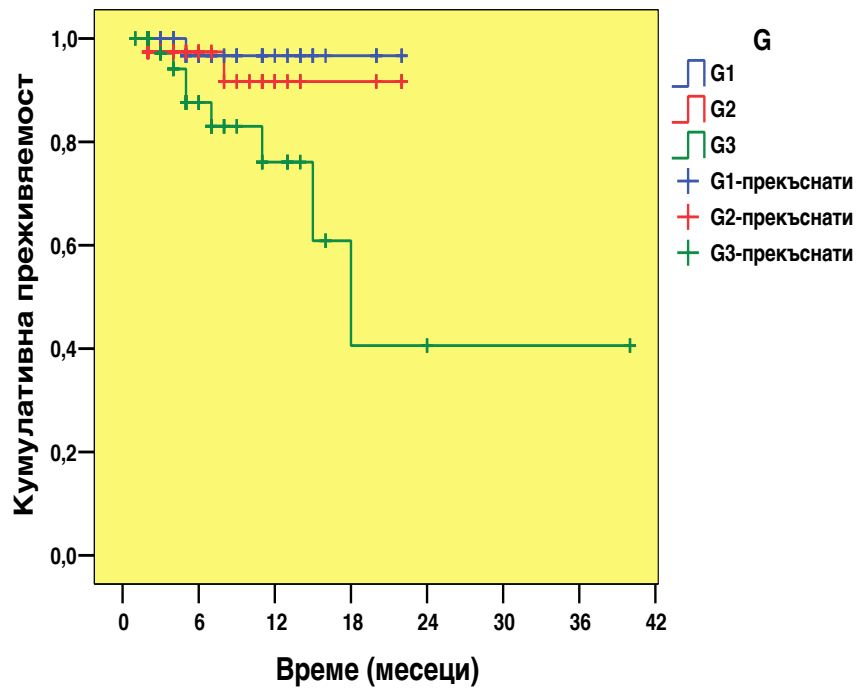
Таблица 26: Средно време до възникване на прогресия по Т и 95% доверителен интервал според фактора G-категория

G-категория	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
G1	95	21,43 ^a	20,66	22,21
G2	77	20,68 ^a	19,40	21,95
G3	91	16,31 ^b	13,64	18,99

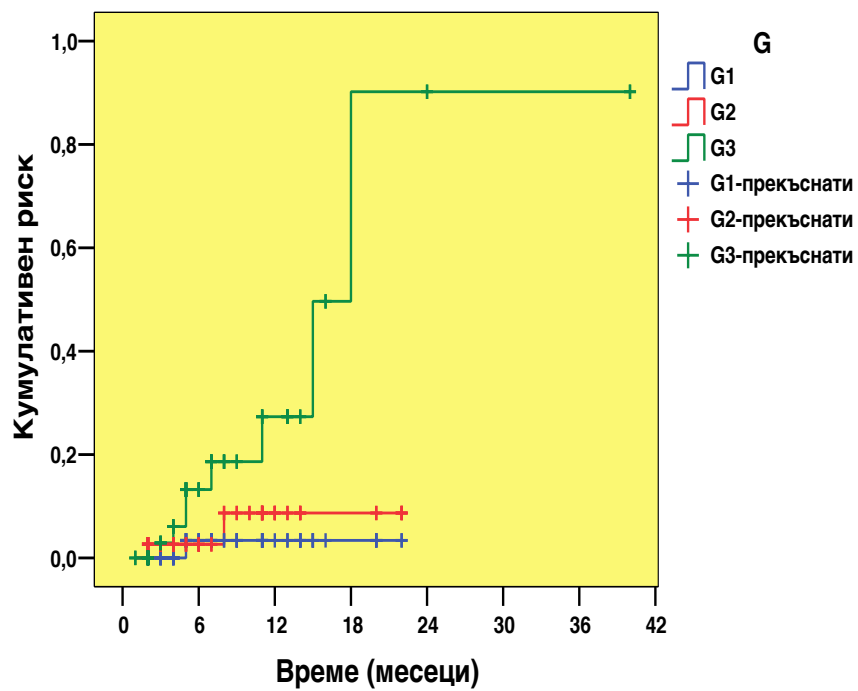
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 48 се вижда, че при пациентите с G3 кривата кумулативното време без прогресия спада много по-бързо от G1 и G2.

При пациентите с G3 рискът от прогресия нараства значително по-бързо (фиг. 49).



Фигура 48: Време без прогресия според G-категория



Фигура 49: Функции на риска от прогресия според G-категория

Размер на тумора

От табл. 27 се вижда, че има сигнификантна разлика в средното време до възникване на прогресия между категория над 2 см. и всички останали. При по-големите размери времето е значително по-малко.

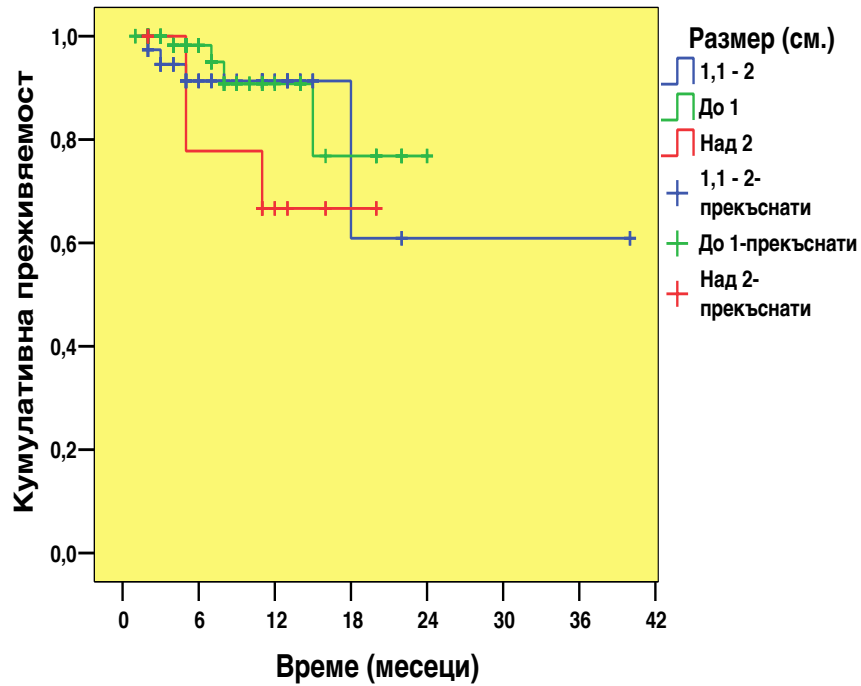
Таблица 27: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според размера на тумора

Размер (см.)	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
До 1	175	21,17 ^a	19,20	23,14
1,01 – 2	76	30,14 ^a	22,31	37,96
Над 2	22	15,67 ^b	12,74	18,60

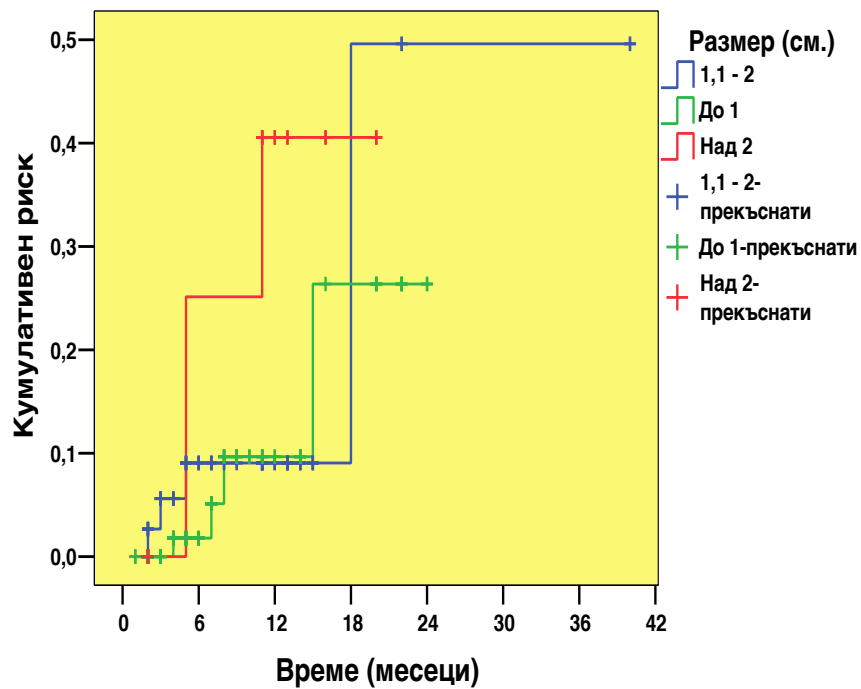
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 50 се вижда, че времето до възникване на прогресия по Т при пациентите с размер на тумора над 2 см. пада значително по-бързо отколкото при пациентите с по-малки размери на тумора.

Респективно на времето до прогресия, рискът за възникване на прогресия при пациентите с размер на тумора над 2 см нараства значително по-бързо (фиг. 51).



Фигура 50: Време без прогресия по T според размера на тумора



Фигура 51: Функции на риска за прогресия по T според размера на тумора

Локализация

От табл. 28 става ясно, че признакът локализация не оказва влияние върху времето до поява на прогресия.

Забележка: множественният тумор е изключен поради липса на случаи с прогресия.

Таблица 28: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според локализацията на тумора

Л о к а - лизация	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Тригонум	48	15,36 ^a	14,50	16,22
Предна стена	48	11,95 ^a	10,71	13,19
Задна стена	64	21,04 ^a	18,85	23,22
Л а т е р а л н а стена	83	31,91 ^a	23,75	40,07
Шийка	20	20,25 ^a	18,15	22,35

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Използван хирургичен метод

Поради това, че при метода PDD-TY-TYP не се наблюдава нито един случай на прогресия не може да се оцени влиянието на използвания хирургичен метод.

Количествена оценка на факторите влияещи върху прогресията по T-категория

За установяването на факторите влияещи върху прогресията и количествена оценка на тяхното въздействие бе приложен коксрегресионен анализ. По този начин се изследва взаимодействието на отделните фактори по мъжду им. Тъй като единственият сигнификантен фактор при който има

случаи на прогресия във всички категории е размерът на тумора в анализа участва само този показател (табл. 29):

- **Размерът на тумора до 1 см. спрямо този над 2 см.** е с протективно въздействие – намалява риска за прогресия с около 70%;
- **Размерът на тумора между 1,01 и 2 см. спрямо този над 2 см.** – намалява риска за прогресия с около 60%.

Таблица 29: Отношение на шансовете и 95% ДИ на сигнификантните фактори за възникване на прогресия

Показател	Сравнение	OR	95% ДИ		p
			Долна граница	Горна граница	
Размер (см.)	До 1 / над 2	0,286	0,098	0,834	0,022
	1,01-2 / над 2	0,422	0,146	1,217	0,110

6.4 Диагностична стойност на фотодинамичната диагностика (PDD)

От табл. 30 се вижда, че:

- Диагностицирането на туморите с бяла светлина има значително по-добри стойности на критериите за валидизация отколкото диагностицирането със синя светлина;
- При синята светлина са много ниски специфичността (способността на теста да открива здравите лица) и положителната предиктивна стойност (вероятността за наличие на заболяване при лицата с положителен тест), което е свързано с голям процент на фалшиво положителни резултати.

От табл. 31 става ясно, че:

- Диагностицирането на CIS със синя светлина има значително по-добри стойности на критериите за валидизация отколкото диагностицирането с бяла светлина;

- При бялата светлина са много ниски чувствителността (способността на теста да открива лицата със заболяване) и отрицателната предиктивна стойност (вероятността за отсъствие на заболяване при лицата с отрицателен тест), което е свързано с голям процент на фалшиво отрицателни резултати;

NB: Ако бяхме използвали бяла светлина за диагностициране на тумор на пикочния мехур при 1044 пациенти бихме пропуснали тумори при 45 (4,3%) брой пациенти.

NB: Ако бяхме използвали бяла светлина за диагностициране на CIS на пикочния мехур при 1044 пациенти бихме пропуснали CIS при 553 (53,0%) брой пациенти.

Процентът на фалшиво положителни биопсии при синя светлина е 47,1%, докато при бялата светлина е 16,7% - около три пъти по-нисък.

Таблица 30: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина

Метод	Чувствителност	Специфичност	Положителен	Отрицателен	Прецизност
			предиктивна стойност	предиктивна стойност	
С бяла светлина	78	83	86	90	88
Със синя светлина	93	45	41	90	58

Таблица 31: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина по отношение на CIS

Метод	Чувствителност	Специфичност	Положителен	Отрицателен	Прецизност
			предиктивна стойност	предиктивна стойност	
С бяла светлина	6	100	86	46	47
Със синя светлина	52	94	84	86	86

Таблица 32: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина при T1

Метод	Чувствителност	Специфичност	Положителен		Прецизност
			предиктивна стойност	отрицателен предиктивна стойност	
С бяла светлина	82	-	100	0	90
Със синя светлина	91	-	100	0	89

Таблица 33: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина при T2

Метод	Чувствителност	Специфичност	Положителен		Прецизност
			предиктивна стойност	отрицателен предиктивна стойност	
С бяла светлина	93	-	100	0	98
Със синя светлина	98	-	100	0	75

Забележка: специфичността не може да се изчисли поради това, че априори всички резултати са тумори, което означава, че липсват

6.5 Сравнителен анализ на диагностичната и лечебна стойност между Re-TУP и PDD- Re-TУP

От табл. 34 се вижда, че:

- Общият процент на открити тумори с Re-Ty-TУP и PDD-Re-Ty-TУP е 39,1;
- Процентът на Re-TУ-TУP-ове, при които не се открива тумор - т.е. фалшиво положителни е 60,9;
- Съществува сигнификантна връзка между приложения хирургичен метод и наличието на тумори;
- Връзката се изразява в значимо по-висок процент на открити тумори при прилагането на PDD-Re-TУ-TУP.

Откритите CIS при PDD-Re-TУ-TУP са 7 (77,8%) а при Re-TУ-TУP – 2 (22,2%). Разликата е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

Сравнение на времето до поява на рецидив между Re-TУP и PDD-Re-TУP

От табл. 35 става ясно, че:

- Има сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между анализиранияте методи;
- Със статистически значимо най-високо средно време са методите PDD-Ty-TУP и PDD-Re-Ty-TУP, следвани от Ty-TУP;

Статистически достоверно най-малко време до рецидив се установява при Re-Ty-TУP.

Таблица 34: честотно разпределение на откритите тумори при двата прилагани метода PDD-Re-TY-TYP и Re-TY-TYP (p=0,002)

Метод	Статистика	Има тумор	Няма тумор	Общо
PDD-Re-TY-TYP	Брой	29	28	57
	% по метод	50,9	49,1	100,0
Re-TY-TYP	Брой	5	25	30
	% по метод	16,7	83,3	100,0
	Брой	34	53	87
Общо	% по метод	39,1	60,9	100,0

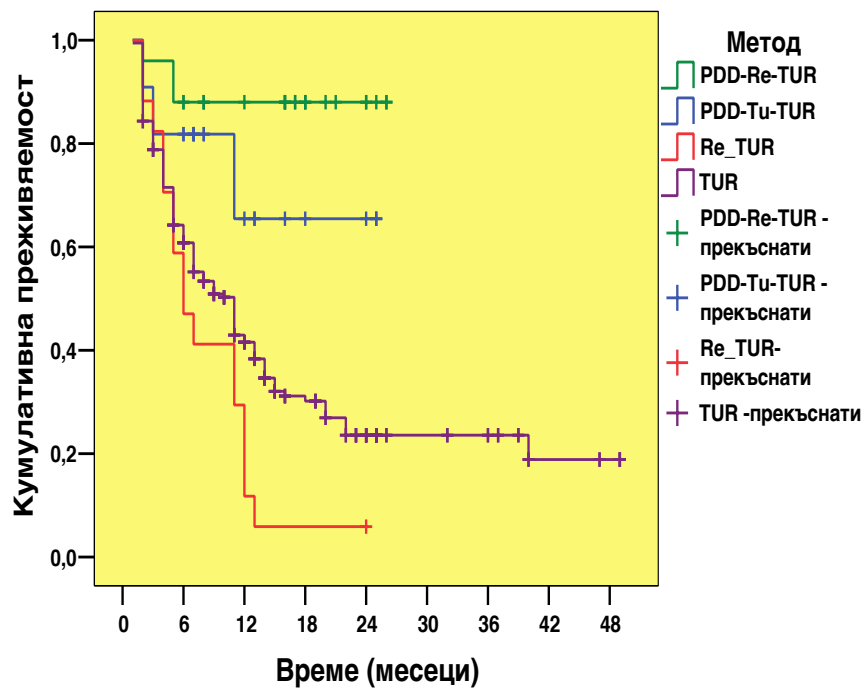
Таблица 35: Средно време без рецидив и 95% доверителен интервал според приложения метод

G категория	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)	95% доверителен интервал	
			Д о л н а граница	Г о р н а граница
Ty-TYP	364	17,29 ^a	15,22	19,36
PDD-Ty-TYP	22	18,62 ^b	14,36	22,88
PDD-Re-Ty-TYP	25	23,36 ^b	20,55	26,17
Re-Ty-TYP	17	8,18 ^c	5,59	10,76

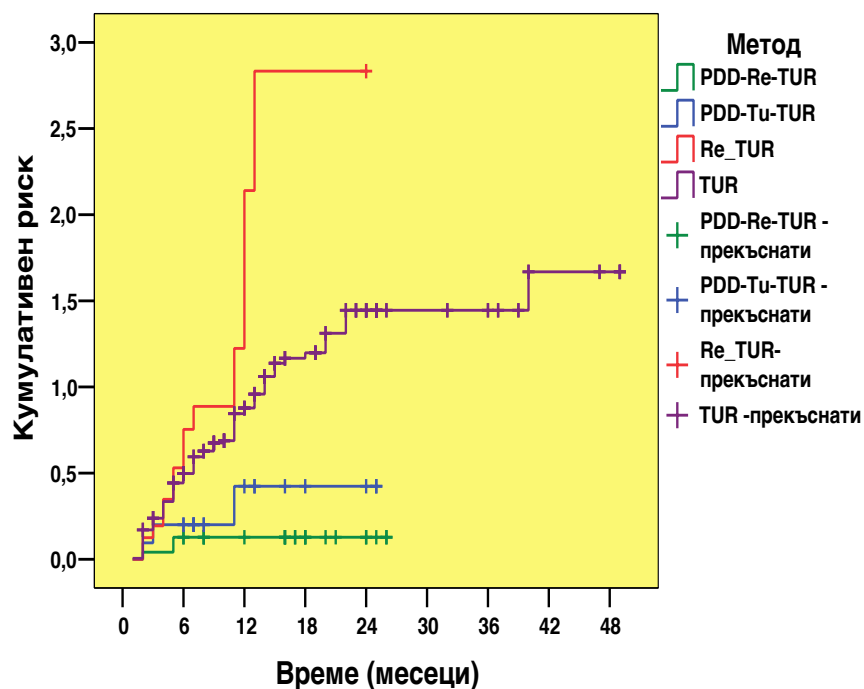
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p < 0,05).

От фиг. 52 се вижда, че при пациентите оперирани с Re-Ty-TYP кривата на кумулативното време до поява на рецидив пада значително по-бързо и свършва значително по-рано (в рамките на 24 месеца) от тази на оперираните по другите методи. С най-дълго време без рецидив са оперираните с PDD-Re-Ty-TYP и PDD-Ty-TYP.

При пациентите, оперирани с Re-Ty-TYP, рискът за рецидивирание нараства значително по-бързо до максималната си стойност. Значително по-бавно и до по-ниски стойности нараства рискът при оперираните с PDD-Re-Ty-TYP и PDD-Ty-TYP, докато рискът при Ty-TYP заема междинно положение (фиг. 53).



Фигура 52: Време без рецидив според приложения метод



Фигура 53: Функции на риска за рецидивирание според приложения метод

7. ОБСЪЖДАНЕ

7.1 Диагностична стойност на PDD-цистоскопията

Откриването на високо-рисковите и повърхностни тумори на пикочния мехур (T1,G3, CIS) чрез стандартните ендоскопски методи е значително затруднено и несигурно, тъй като те лесно могат да бъдат оприличени на възпалителна или нормална тъкан, особено от по-неопитни оператори (Soloway M. и сътр., 1978). Тези лезии имат голямо значение за изхода на заболяването, тъй като притежават голям малигнен потенциал. Установено е, че след диагностицирането им, голяма част от тези лезии, по-конкретно 36% от дисплазиите и съответно 83% CIS и T1, крият риск от прогресиране в мускулно-инвазивен карцином (Althausen A и сътр., 1976; Heneu N и сътр., 1983; Smith G и сътр., 1983). Това предопределя настойчивите опити за търсене и внедряване на нови методи, базирани се на флуоресценцията, които да подобрят диагностиката на туморите на пикочния мехур.

Множество клинични проучвания изтъкват по-добрата детекционна способност на флуоресцентната цистоскопия пред класическата цистоскопия с бяла светлина. Според Mowatt и сътр., при системен анализ на различните рандомизирани и нерандомизирани проучвания при **2949** пациента, при които е използвана PDD, чувствителността на PDD-цистоскопията е 92% срещу 71 % при тази с бяла светлина (Mowatt G и сътр., 2011).

По литературни данни, при флуоресцентната цистоскопия се наблюдава по-ниска специфичност, 57% срещу 72 %, за което допринася високият брой фалшиво-позитивни биопсии, получени от неспецифично флуоресциращи участъци, например вследствие на възпалителен процес, скорошен Ту-ТУР и/или BCG инстилации.

При сравняването на чувствителността и специфичността на PDD цистоскопията и конвенционалната цистоскопия с бяла светлина, в настоящето проучване бяха установени съпоставими с цитираните по-горе резултати, а именно **чувствителност 93% при PDD срещу 78% на бялата светлина и специфичност, съответно 45% срещу 85%**. Получените резултати по отношение на специфичността на PDD са с малко по-ниски стойности от тези посочени в литературата, вероятно вследствие на включените в статистическата обработка **първоначални опити**, когато техниката все още не беше овладяна напълно и броят на фалшиво-положителните биопсии беше висок.

По литературни данни, чувствителността на PDD по отношение на **високо-рисковите тумори - T1, G3 и CIS** е 89% спрямо 56% при бялата светлина, докато при **ниско-рисковите - Ta, G1, размер под 3 см.**, чувствителността на двата метода е много близка, съответно 92% и 95%.

Най-голяма разлика в чувствителността между двата метода се наблюдава по отношение на CIS, съответно 52% при PDD и 6 % при бялата светлина, като тази разлика намалява по отношение на T1 туморите - 91 и 82% и T2 туморите - съответно 98 и 93 %. Подобна тенденция съответства на публикуваните в литературата данни за чувствителността, която според различните автори варира в диапазона 22.0 - 41.5% при PDD и 2 - 15.1% при бялата светлина (Fradet Y и сътр., 2007; Schmidbauer J и сътр., 2004; Zaak D и сътр., 2001; Grossman H и сътр., 2007).

Огромната полза на PDD в диагностицирането на CIS се илюстрира от следния резултат, получен в настоящето изследване: **ако бяхме използвали бяла светлина за диагностициране на тумор на пикочния мехур при 1044 пациенти, бихме пропуснали тумори**

при 45 пациента (т.е. 4,3%), но ако бяхме използвали само бяла светлина за диагностициране на CIS при същите пациенти, то бихме го пропуснали в 553 от тях (т.е. 53,0%).

При проследяване на развитието на Препоръките на EAU по отношение на използването и мястото на флуоресцентната цистоскопия (било то с HAL или 5-ALA) в диагностиката на туморите на пикочния мехур откриваме сериозна динамика в твърденията им през годините, което е още едно потвърждение за актуалността на проблематиката.

7.2 Еволюция на препоръките на EAU относно PDD-цистоскопията

През 2006 г. само се споменава за PDD като възможен метод, който би могъл да подобри диагностиката на туморите на пикочния мехур, но все още липсват убедителни данни за това; при съмнение за CIS се препоръчват мапинг-биопсии.

През 2009 г. се вижда промяна в становището, като тук вече при съмнение за CIS се препоръчва използването на PDD насочени биопсии, но с Ниво на Препоръка “С”.

Таблица 36: Препоръки на EAU за диагностика на тумори на пикочния мехур 2009 г.

	Н и в о н а препоръката
При наличие на нужното оборудване, се препоръчва флуоресцентно-насочена биопсия в случай на съмнение за CIS на пикочния мехур (в това число при позитивна цитология, рецидивиращ тумор с предистория на ниско-диференцирана лезия.	С

През 2011 г., използването на PDD-насочени биопсии се препоръчва при съмнение за CIS с ниво на препоръката “B”.

Таблица 37: Препоръки на EUA за диагностика на тумори на пикочния мехур 2011 г.

	Ниво на препоръката
При наличие на нужното оборудване, се препоръчва флуоресцентно-насочена биопсия в случай на съмнение за CIS на пикочния мехур (в това число при позитивна цитология, рецидивиращ тумор с предистория на ниско-диференцирана лезия).	B

За да се стигне до актуалното становище през последните препоръки от 2013г., когато вече при съмнение за CIS или високо-рискови тумори на пикочния мехур се препоръчва PDD вместо случайни биопсии на мехура.

Таблица 38: Препоръки на EUA за диагностика на тумори на пикочния мехур 2013 г.

	Ниво на препоръката
При наличие на нужното оборудване, се препоръчва флуоресцентно-насочена (PDD) биопсия при съмнение за CIS или високо-рискови тумори на пикочния мехур вместо случайни биопсии на мехура (в това число при позитивна цитология, рецидивиращ тумор с предистория на ниско-диференцирана лезия).	B

7.3 Рискови фактори за рецидив и прогресия

По литературни данни, рисковите фактори се свеждат до брой на туморите, размер на тумора, честота на рецидиви, T категория, наличие на съпътстваща CIS и хистологична диференциация (Grade).

При статистическия анализ на данните от настоящето проучване, освен факторите пол, възраст, разположение на тумора, брой на туморите, размер на тумора, както и влиянието им поотделно и в комбинация един с друг, бе изследвано и общото влияние на фактора използване на PDD, което считаме за нов момент при определяне на рисковите групи.

Статистически значим ефект оказва **полът на пациентите**, като сравнителният анализ на времето без рецидив показва, че *средното време до поява на рецидив при жените е статистически значимо, с около 7 месеца дълго спрямо това при мъжете.*

По отношение на G-категорията, установява се сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между категория CIS и всички останали. При CIS времето е около два пъти по-ниско, като рискът от рецидив нараства значително по-бързо.

Размерът на тумора оказва значително влияние върху средното време до възникване на рецидив, илюстрирано от сигнификантната разлика в този показател между категорията до 1 см и всички останали. При по-големите размери на туморната лезия, времето е значително по-кратко. Рискът за рецидивирание при пациентите с размер на тумора над 2 см. нараства значително по-бързо.

От всички възможни локализации на тумора, статистически значима разлика бе открита единствено при разположение на лезиите в мехурната шийка, при което са наблюдава по-дълго време до поява на рецидив.

Количествената оценка на факторите за риск от рецидиви показва сигнификантни резултати. Статистическият анализ установи, че мъжкият пол увеличава риска за рецидивирание около 2 пъти спрямо женския пол. Същевременно, при по-високо диференцираните G1, G2, G3 рискът за възникване на рецидив е по-малък с около 56-59%

спрямо CIS. Размер на тумора до 1 см намалява риска за възникване на рецидив с около 35% спрямо големина над 2 см. Интересни резултати показва анализът на туморната локализация, който установява увеличаване между 2 и 3 пъти на риска за рецидивирание при локализация на тумора в тригонум, предна, задна, и латерална стена, както и множествени локализации спрямо тази в областта на шийка. **Методът PDD-Tu-TUR намалява риска за настъпване на рецидив с около 80% спрямо метода TUR.**

Тъй като отделните фактори не влияят самостоятелно, а всички взети заедно оказват комплексно влияние върху риска за възникване на рецидив, за да се оцени комбинираното им действие беше използван множествен логистичен регресионен анализ, като някои от факторите намалиха протективното си действие, а други го увеличиха:

- Мъжкият пол намали рисковото си въздействие от 100% до около 18%;
- G1 намалява протективното си въздействие до около 55%;
- Размерът на тумора под 1 см увеличи протективното си въздействие от 35% до около 49% спрямо този над 2 см;
- Размерът на тумора между 1,01 и 2 см спрямо този над 2 см увеличи протективното си въздействие до около 45%;
- Локализацията тригонум и увеличи рисковото си въздействие от 2 пъти до около 2,8 пъти;
- Предна и задна стена – до около 2,5 пъти;
- Латерална стена – до около 2,4 пъти;
- Множествен – до около 3,2 пъти;
- PDD-Tu-TUR намали протективното си въздействие до около 73% спрямо TUR.

В изследвания контингент наблюдавахме само 4 случая на прогресия по G-категория, което е недостатъчно за статистическа обработка. Поради тази причина, в проучването се взе предвид само прогресията по T-категория, а тъй като случаите на прогресиране от стадий T2 към T3 и T4 не са обект на трансуретралната хирургия, те не са включени в статистическия анализ и изследвахме случаите на прогресия от T1 към T2. Средното време до прогресия в изследваната от нас група пациенти е 45 месеца.

При изследване на **факторите, влияещи върху риска от прогресия по T-категория**, статистически значима стойност имат:

-G на тумора, при което е налице сигнификантна разлика в средното време без прогресия между категория G3 и всички останали. G3 имат сигнификантно по-ниско време до прогресия спрямо туморите с по-нисък грейдинг.

-Размер на тумора – получените резултати чсно демонстрират сигнификантна разлика в средното време до възникване на прогресия между категория над 2 см и всички останали. При по-големите размери времето е значително по-малко.

При количествената оценка на **факторите за риска от прогресия**, подобно на риска от рецидив, се установява промяна на въздействие на отделните фактори при комбинираното им влияние върху риска от прогресия, което намира отражение в следните установени тенденции:

- Размерът на тумора до 1 см. спрямо този над 2 см. е с протективно въздействие и намалява риска за прогресия с около 70%;
- Размерът на тумора между 1,01 и 2 см спрямо този над 2 см намалява риска за прогресия с около 60%.
- При PDD-Ту-ТУР не се наблюдава прогресия.

7.4 PDD-Ту-ТУР в сравнение с конвенционален Ту-ТУР

Основните критерии при сравняване на двата метода използвани в литературата, както и в нашето проучване са честотата на рецидивите и прогресията на заболяването.

От направения литературен обзор се вижда, че проведените до момента клинични проучвания с използване на хексаминолевулинова киселина (HAL) като сенсibiliзиращ агент за PDD, са налице редица научни доказателства за увеличаване на средното време до поява на рецидив от 9.4 месеца при използване на конвенционален ТУР, на 16.4 месеца при PDD-Ту-ТУР при следно проледяване 53 и 55 месеца. (Stenzl A и сътр., 2010; Grossman H и сътр., 2012).

Прави впечатление, че все още липсват убедителни данни за ползата и съответно намаляването на честотата на рецидивите при използването на 5-ALA като сенсibiliзиращ агент при PDD-Ту-ТУР, като данните от литературата са много противоречиви.

Три от големите проучвания доказват подобрена дългосрочна липса на рецидив в случаите на комбиниране на трансуретралната резекция с PDD. Например, Babjuk и сътр. съобщават за статистически значима полза по отношение на едногодишната липса на рецидив - 66 % при третирани с PDD-Ту-ТУР срещу 39 % при тези третирани с конвенционален Ту-ТУР (Babjuk M и сътр., 2005). Подобна полза демонстрират и Filbeck и сътр. при група от 191 пациента - 89.6 срещу 73.8% в полза на фотодинамичната диагностика (Filbeck T и сътр., 2002). Още повече, при увеличаване на периода на проследяване на 2,4,5 и 8 години при тези и други проучвания, показва значителното превъзходство на PDD-Ту-ТУР-а пред конвенционалния Ту-ТУР по отношение на времето без

рецидив ТУР (Babjuk M и сътр., 2005; Filbeck T и сътр., 2002; Daniltchenko D и сътр., 2005; Denzinger S и сътр., 2007).

От друга страна, резултатите от други 2 големи проучвания представени през 2007 г. на конгреса на Европейската Асоциация по Урология и конгреса на Американската Урологична Асоциация не показват разлика в честотата на рецидивите между двата метода. Alken и сътр. представят резултатите от мултицентрично проучване включващо 36 центъра в Германия и 1048 рандомизирани пациента, при което се сравнява PDD-цистоскопията и PDD-Ту-ТУР с конвенционалната цистоскопия с бяла светлина и Ту-ТУР, като за сенсibiliзиращ агент при PDD е използвана **5-ALA** (Alken P и сътр., 2007). Авторите не откриват разлика между двете групи по отношение на честотата на остатъчните тумори по време на повторната резекция (Re-ТУР) на 4-та седмица - честотата на откритите тумори е съответно 29% след PDD-ТУР срещу 29.2% след конвенционална Ту-ТУР. В допълнение, по отношение на липсата на рецидив на 24-я месец, резултатите в двете групи отново са сходни: 82% след PDD-Ту-ТУР срещу 81% след конвенционален Ту-ТУР. Подобно, Penkoff и сътр. съобщават резултати от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрично, фаза III клинично проучване, сравняващо използването на 5-ALA при флуоресцентна цистоскопия срещу конвенционална цистоскопия с бяла светлина при 381 пациента. Отново, при съпоставяне на 140 пациента, при които е използван PDD-Ту-ТУР срещу 150, при които е приложен конвенционален Ту-ТУР, не се открива статистически значима разлика в честотата на рецидивите през първата година - 62% срещу 70% (Penkoff H и сътр., 2007). Авторите отбелязват, че действително, използването на PDD увеличава броя на откритите тумори на пикочния мехур, но това не води до увеличаване на

времето без рецидив (Penkoff H и сътр., 2007). Няколко проучвания показват, че дисплазиите и CIS се откриват по-лесно с използването на PDD (Jocham D и сътр., 2005; Filbeck T и сътр., 2002; Fradet Y и сътр., 2007; Jichlinski P и сътр., 2003; Schmidbauer J и сътр., 2004; Zaak D и сътр., 2001), което е важно, но не променя задължително последващото терапевтичното поведение, тъй като пациентите с TaG3 или T1 тумори би трябвало да се лекуват с BCG, без значение дали са открити малки участъци с CIS. Според актуалните препоръки на EAU извършването на цистектомия се препоръчва при пациенти, при които се диагностицира CIS при първата контрола след лечение с BCG, без значение дали CIS е бил наличен преди лечението с BCG (Kamat AM. и сътр., 2006; Palou J и сътр., 2012).

Значителен брой публикации сочат превъзходството на 5-ALA PDD-Tu-TUP пред конвенционалния Tu-TUP с бяла светлина, но повечето от изследванията са извършвани в единични центрове, при малък брой пациенти и с кратък период на проследяване, което налага извършването на допълнителни големи клинични проучвания, преди PDD да се наложи в рутинната практика и лечение на повърхностните тумори на пикочния мехур (Schumacher M и сътр., 2011).

7.5 Сравнение на проучванията в литературата за PDD-Tu-TUP със собствените резултати

За 6-годишен период, от 2007 до 2013г., в настоящото проучване са изследвани 299 пациента. Такъв контингент от болни е напълно съпоставим по численост с броя на пациентите, цитиран в основните проучвания в международната литература по въпроса, а в някои случаи е дори по-висок.

Средният период на проследяване от 21 месеца ни позволява да направим коректно сравнение и след проведения анализ да

присъединим нашите резултати към проучванията, които препоръчват използването на PDD-Ту-ТУР във връзка с намаляване честотата на рецидивите и увеличаване на времето до тяхната поява. Така например, в изследваната група пациенти, третирани с PDD-Ту-ТУР, се наблюдава общо време до поява на рецидив 22 месеца (16 месеца при Ту-ТУР), което е сравнено с данните от литературата е в подкрепа на провеждане на PDD-Ту-ТУР (Babjuk M и сътр., 2005).

В групата на пациентите, третирани с PDD-Ту-ТУР се установи, че е **78% от болните са без рецидив на втората година** след процедурата. Този висок резултат е съпоставим с данните от литературата и показва статистически значимо различие спрямо съответния процент при пациентите, подложени на конвенционален Ту-ТУР, които 61% през първата и само 48 % през втората година. Тези данни са още едно основание в подкрепа на използването на PDD-Ту-ТУР в ежедневната урологична практика.

Таблица 39: Проучвания в полза и против PDD-Ту-ТУР

Проучвания в полза на PDD-ТУ-ТУР			Проучвания в против ТУ-ТУР		
	БС	PDD		БС	PDD
1. Babjuk - RFS 1-та год.	39%	66%	1. Penkoff -RFS 1-та год.	62%	70%
2. Filbeck - RFS на 2-та год.	89.6%	73.8%	2. Alken - RFS 2-та год.	81%	82%
3. Stenzl - RFS 4 год.	31.8%	38%	3. Schumacher	46%	49%
4. Собствени - RFS на 1-та год.	61%	78%			

RFS - recurrence free-survival (време без рецидив), БС - бяла светлина

7.6 Повторен ТУР (Ре-ТУР)

Литературният обзор разкрива, че при 33-51% от пациентите в стадий Та и Т1 се наблюдават остатъчни тумори след първата резекция. По тази причина, EAU препоръчва извършване на повторна резекция в рамките на 2 до 6 месеца (Re-TUR) след първия TUR, което води до удължаване на времето на липса на рецидив. Препоръките на EAU от 2013 г. предлагат извършване на Re-TUR в следните случаи: а) След непълен първоначален TU-TUR; б) при липса на мускулна тъкан в препарата от първия TU-TUR, с изключение на случаите, когато се касае за ТаG1 тумори и първичен CIS; в) всички Т1 тумори; г) всички G3 тумори, с изключение на случаите на първичен CIS.

В същото време, в литературата не се откриват данни за лечебната стойност и ефективност на Re-TUR, извършен в условията на PDD. Ето защо, една от задачите на настоящия труд бе да се проучи лечебната стойност на PDD-Re-TUR. От изследваните 87 пациента, при които се извърши Re-TUR, при 34 от тях (39%) се откриха туморни формации, което съответства на данните от литературата (Jahnsen S и сътр., 2005; Miladi M и сътр., 2003; Schips L и сътр., 2002).

Сравнението на резултатите при 57 пациента, при които бе извършен PDD-Re-TUR с тези при 30 пациента, при които се извърши конвенционален Re-TUR, демонстрира статистически значимо по-висок процент на открити тумори при прилагане на PDD-Re-TUR - 50,9% в сравнение с този при Re-TUR - 16,7%, което очевидно изтъква по-добрата детекционна способност на PDD.

Освен това, налице е сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между анализиранияте методи, като със статистически значимо най-високо средно време се открояват PDD-Tu-TUR и PDD-Re-TUR.

8. ИЗВОДИ

I. Изводи относно честотата на рецидивите и възникване на прогресия при основните хирургични методи ТУР и PDD-Tu-TUR

1. Проведеният статистически анализ показва, че честотата на рецидивите е сигнификантно по-голяма при пациентите оперирани с ТУР, отколкото при оперираните с PDD-Tu-TUR.

2. Прогресия по T и G се наблюдава в по-малка степен при оперираните чрез ТУР, но разликата по тези показатели с метода PDD-Tu-TUR няма статистическа значимост.

II. Изводи относно факторите влияещи върху времето до поява на рецидив

1. Средното време до поява на рецидив при метода ТУР е около 17 месеца, докато при PDD-Tu-TUR сигнификантно по-голямо – около 22 месеца.

2. Статистически значимо по-големи средни времена до появата на рецидив се установяват при пациентите от женски пол, имащите категории G1, размери на тумора под 1 см. спрямо тези над 2 см., локализация в шийката спрямо всички останали.

3. В количествен аспект с най-голямо рисково влияние за възникване на рецидив е множествената локализация на тумора, следвана от тази в тригонума.

4. С най-голямо протективно въздействие (73%) е прилагането на метода PDD-Tu-TUR, следвано от G1 спрямо CIS (55%).

III. Изводи относно факторите влияещи върху времето до поява на прогресия

5. Статистически значимо по-големи средни времена до появата на прогресия се установяват при пациентите с G3 спрямо G1 и G2, както и размери на тумора над 2 см. спрямо по-малките.

6. В количествен аспект с най-голямо протективно влияние за възникване на прогресия е размерът на тумора до 1 см. спрямо този над 2 см. намаляващ риска за прогресия с около 70%, следван от размера на тумора между 1,01 и 2 см. спрямо този над 2 см. – намаляващ риска с около 60%.

IV. Изводи относно чувствителността и специфичността на цистоскопиите с бяла и синя светлина.

1. Диагностицирането на туморите със синя светлина (PDD) има значително по-добри стойности на критериите за валидизация отколкото диагностицирането с бяла светлина.

2. При синята светлина са много ниски специфичността (способността на теста да открива здравите лица) и положителната предиктивна стойност (вероятността за наличие на заболяване при лицата с положителен тест), което е свързано с голям процент на фалшиво положителни резултати.

3. Диагностицирането на CIS със синя светлина има значително по-добри стойности на критериите за валидизация отколкото диагностицирането с бяла светлина.

4. При бялата светлина са много ниски чувствителността (способността на теста да открива лицата със заболяване) и отрицателната предиктивна стойност (вероятността за отсъствие на заболяване при лицата с отрицателен тест), което е свързано с голям процент на фалшиво отрицателни резултати.

V. Изводи относно ефективността на методите Re-TUR.

1. Средното време до възникване на рецидив при лечение с метода PDD-ТУ-ТУР е статистически значимо по-голямо отколкото при конвенционалния ТУР.

2. Средното време до възникване на рецидив при метода PDD-Ре-ТУР е статистически значимо по-голямо отколкото при конвенционалния Ре-ТУР.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Чувствителността на фотодинамичната диагностика по отношение на туморите на пикочния мехур е по-висока от класическата цистоскопия с бяла светлина, като тя нараства по отношение на малките туморни формации и carcinoma in situ.

2. Специфичността на метода според получените резултати е 60% и е по-ниска от тази на класическата цистоскопия, но с овладяване на методиката резултатите стават аналогични.

3. Употребата на фотодинамичната диагностика по време на трансуретрална резекция, т.нар. PDD контролиран ТУ-ТУР, дава възможност за по-радикално лечение, в сравнение с класическия ТУ-ТУР с бяла светлина.

4. При PDD контролирания ТУ-ТУР се наблюдава намаляване на общия брой на рецидивите на туморите на пикочния мехур, както и увеличаване на времето без рецидив.

5. Фотодинамичната диагностика е сигурен и надежден метод при диагностиката и лечението на туморите на пикочния мехур.

6. Фотодинамичната диагностика е практически без противопоказания за провеждане и демонстрира висока степен на клинична ефективност и бизопасност, както по отношение на

възникване на нежелани странични реакции, така също и по отношение на развитие на фотосенсибилизация.

10. ПРИНОСИ

1. Направено е проспективно клинико-епидемиологично проучване обхващащо 299 пациенти с тумори и възпаления на пикочния мехур, диагностицирани, лекувани и проследени, при които са извършени 1044 ендоскопски операции и манипулации в Катедрата по Урология и Клиника по Урология към УМБАЛ "Александровска" за периода 2007-2013 г.

2. Методът PDD е въведен в ежедневната урологична проктика за ранно откриване, лечение и контрол на туморите на пикочния мехур.

3. Представено е честотното разпределение на демографските характеристики на пациентите.

4. Извършен е дескриптивен анализ на основните клинични показатели.

5. Сравнена и анализирана е честотата на рецидивите, прогресията на T и G при двата основни хирургични метода TUR и PDD-Tu-TUR.

6. Направен е анализ на времето до възникване на рецидив.

7. Анализирани са основните клинични характеристики на изследваната извадка като евентуални фактори за възникване на рецидив след проведената операция.

8. Направена е индивидуална и групова количествена оценка на факторите влияещи върху времето до възникване на рецидив.

9. Установени са факторите влияещи върху времето до възникване на прогресия.

10. Направена е количествена оценка на установените фактори за прогресия.

11. Извършен е оценъчен анализ на чувствителността и специфичността на цистоскопиите с бяла и синя светлина.

12. Представено е честотното разпределение на клиничните характеристики на пациентите с рецидив.

13. Оценена и анализирана е ефективността на метода Re-TUR.

14. Създаден е входен документ за изграждане на база данни за пациенти с тумори и възпаления на пикочния мехур.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ НА ПАЦИЕНТА

ЗА УЧАСТИЕ В КЛИНИЧНОТО ПРОУЧВАНЕ

„Използването на флуоресцентна светлина (PDD) при лечение и диагностика на туморите на пикочния мехур”,

Което ще се проведе в Катедрата по Урология, Клиника по Урология, МБАЛ „Александровска”,

В продължение на 6 година.

Водещ изследовател на проучването ще бъде Д-Р ВАСИЛ ДИАНОВ ВАСИЛЕВ

Телефон за контакт: 0899837717

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Петър Панчев

Телефон за контакт: 0888554908

1. Кратка информация за пациента относно Туморите на пикочния мехур. (Същата ще бъде разяснена и устно на пациента, на ясен и разбираем език, като ще му бъде отговорено подробно на всички допълнително зададени въпроси.)

Ракът на пикочния мехур е едно от най-често срещаните малигнени заболявания в индустриално развитите страни (заема четвърто място след ракът на простатата, белите дробове и дебелото черво), и представлява приблизително 5-10% от всички ракови заболявания в Европа, САЩ и Австралия. Поради тази причина това заболяване заема огромна част онкологичната урологична дейност – 40-50%. В същото време, поради високата дългогодишна преживяемост и съответната нужда от чести рутинни прегледи и лечение, ракът на пикочния мехур се явява и най-скъпото от всички онкологични заболявания.

Относително ниската чувствителност на стандартната цистоскопия, за детекцията на ранните стадии на туморите на пикочния мехур, става причина за непрекъснатото развитие на ендоскопските методи, базиращи се на флуоресценцията.

Използването на PDD в Урологията, дава възможност за ярко контрастиране между неопластичните формации и нормалната тъкан, което от своя страна допринася за по-ранното и прецизно диагностициране туморите на пикочния мехур. С високата си чувствителност, този метод позволява ранната детекцията дори на

най-малките туморни единици, които притежават голям малигнен поенциал и съответно радикалното им лечение.

За пациентите включени в контролната група:

2-3 часа преди започване на цистоскопията или Ту-Тур, ще ви бъде инстилирани 50 мл. Разтвор на 5-аминолевулинова киселина.

Страничните ефекти от интравезикалното прилагане на 5-ALA са минимални. Проведени клинични проучвания доказват за липса на системна резорбция на 5-ALA, както и за странични ефекти.

2. Изчерпателно и ясно обяснение на пациента на всички диагностични и лечебни процедури (цистоскопия и Ту-ТУР), които предстоят да се проведат в рамките на проучването, както и на рисковете от усложнения по време на операцията и следоперативния период.

3. План на диагностичните и лечебни процедури, които ще се извършат по време на проучването:

1. Определяне на групата в която ще бъде включен пациента – работна или контролна
2. Анамнеза и физикален преглед.
3. Ултразвуково изследване на пикочния мехур.
4. Вземане на кръв за хематологичен и биохимичен анализ.
5. Провеждане на предоперативни консултации с интернис и анестезиолог, преди провеждането на всяка оперативна процедура
6. Провеждане на цистоскопско изследване последвано от ТУ-ТУР, и провеждане на контролни цистоскопии на 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12 месец, като при работната група ще се направи фотодинамично контролиран ТУ-ТУР и PDD-цистоскопия на 6-тия месец.
7. Хистологично изследване.

4. Съставяне на план за визитите на пациента и уточняване на конкретните дати.

За попълване от пациента:

Долуподписаният.....
.....

Е Г Н
Адрес:.....

Декларирам:

1. Обяснени ми са специфичните рискове за моето индивидуално състояние.
2. Обяснени ми са възможностите за усложнения по време и след операцията, както и рискът, който могат да създадат за по-тежко протичане на следоперативния период или за живота ми.
3. Уведомен/а/ съм, че по време на операцията могат да възникнат непредвидени, животозастрашаващи състояния, които до наложат манипулации или друг вид операции, извън тези свързани с основното заболяване.
4. Обяснени ми са специфичните свойства и странични ефекти на интравезикалното прилагане на 5-аминолевулинова киселина в пикочния мехур.
5. Беше ми отговорено изчерпателно на всички въпроси.

СЪГЛАСЕН СЪМ ДА УЧАСТВАМ В ПРОУЧВАНЕТО

Трите имена:

.....

Д а т а :

Подпис.....

Трите имена на водещия изследовател :

.....

Д а т а :

Подпис.....

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Клинична Карта на Пациента

Участващ в проучване:
„Фотодинамична диагностика (PDD) при лечение и
проследяване на пациенти с пикочния мехур”
Провеждащо се в Клиниката по Урология, Катедра по Урология
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”
гр. София

Пациент №.....

Инициали.....

Възрастг.

Пол..... М / Ж

Диагноза.....
.....

Дата на първата
диагноза.....
.....

Дата на подписване на информираното съгласие за участие в
проучването:/...../.....

Обективно състояние на пациента:

-Тегло.....кг.

-Кожа и видими
лигавици.....
.....

-Глава и
Шия.....
.....

-Палпируеми лимфни
възли.....

-Сърдечно-съдова с-ма: RR...../..... Пулс...../мин.

-Гр.
Кош.....
.....

-
Корем

-Succusio
renalis.....

-
Крайници.....

Минали/ Съпътстващи заболявания/ Съпътстваща
терапия:.....
.....
.....
.....

Лабораторни показатели (Предоперативен минимум – не по-рано от 15 дни преди хоспитализацията):

Hb ; Hct ; Eг ; Leuc ; Thr ; Glu ;Общ. Белтък
; Creatinine ; K ; Na ; SGOT ; SGPT ; INR
; Протр. Време ;

Кратък коментар на клиничната значимост в с случай на отклонение
на някои от лабораторните
показатели:.....
.....
.....

Проведени предоперативни консултации с:

-
Интернист:

-
Анестезиолог:

3. Клинично значими отклонения в лабораторните показатели.
Да / Не
4. Алергии към фотосенсибилизиращи вещества.
Да / Не
5. Клинични данни за активна инфекция на долните пикочни пътища. Да / Не
6. Противопоказания за провеждане на диагностични и оперативни процедури в условията на спинална или обща анестезия. Да / Не

Пациента отговаря на критериите за включване в проучването

Да / Не

В случай, че пациентът е подходящ за включване в проучването:

Пациента се включва в проучването под №.....,
и се определя дата за хоспитализация и извършване на манипулациите

-Включва се към работната група
/при която ще се използва PDD-диагностика/

-Включва се към контролната група
/ при която ще се използва „Бяла светлина“/

Включването към съответните две групи ще става на случаен принцип, като ще се използва реда на включване на пациента в проучването.

Визита №1 (Ден 0)
Пац. №.....; Инициали.....
Дата на визитата/...../.....

*Пациентът е зачислен към **Работната / Контролната група***

Дата/...../.....

Провеждане на Цистоскопското изследване - PDD

-“Бяля

светлина“

/в зависимост от групата/

Положителна Находка -

Да / Не

Проведен ТУ-ТУР -

Да / Не

Хистологичен

резултат:
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Състояние на пациента след манипулацията

.....
.....
.....
.....
.....

Усложнения възникнали в следоперативния период.....

.....
.....
.....
.....
.....

Определяне датата за следващата визита/...../.....

Визита №.... (Месец)

Пац. №..... Инициали.....

Дата на визитата/...../.....

Обективно състояние на пациента:

-Тегло.....кг.
-Кожа и видими
лигавици.....
-Глава и
Шия
.....
-Палпируеме лимфни
възли
-Сърдечно-съдова с-ма: RR...../..... Пулс...../мин.
-Гр.
Кош.....
.....
-
Корем
.....
-Succusio
renalis.....
.....
-
Крайници.....
.....

Промяна в съпътстващата терапия / наличие на нежелани
събития.....
.....
.....
.....
.....

Наличие на макроскопска хематурия	Да / Не
Наличие на микционно-дизурични смущения	Да / Не
Отрицателен резултат от цистоскопията	Да / Не

При отрицателен резултат, пациентът продължава участието си в проучването.

Наличие на положителна находка

Да / Не

При наличие на положителна находка пациентът преминава към оперативно лечение.

В случай на:

-Отрицателен хистологичен резултат

Да / Не

Пациентът продължава участието си в проучването.

-Положителен хистологичен резултат

Да / Не

Пациентът отпада от проучването и се регистрира като рецидив.

Определяне на датата за следващата визита/...../.....

Книгопис

1. Йорданова Е, Петкова Л.; Дикова К, Симидчиева Д. “Здравеопазване 2011”, 2012
2. Мариановски В. Проучване върху резултатите от комплексното лечение на рака на пикочния мехур. Дисертационен труд, 2010
3. Младенов Д., Смилов Н.; Минимално инвазивна урология, с.159, 2012
4. Орманов И, Куманов Х, Панчев П, Кирилов С, Филев А, Янев К, Маки Г. Начални клинични проучвания за приготвяне на Immunocyst като имунотерапия при пациенти с карцинома ин ситу. СП. Хирургия, 1994;47(3):11-12
5. Панчев П, Куманов Х, Янев К, Георгиев М, Славов Ч, Кирилов С. Континентна деривация на урината по метода Mainz II. СП Хирургия, 1999; 55(6):16-18
6. Панчев П, Куманов Х, Янев К. Уротелни тумори срещу “ендемичната” нефропатия - мит или реалност? СП Хирургия, 1998;53(6):44-6.
7. Тимев А., Янев К., Павлов Б*, Георгиев М., Димитров Пл., Василев В., Симеонов П., Панчев П - Модифицирана виртуална компютър-томографска цистоскопия - неинвазивен метод за диагностика, предоперативна оценка и проследяване на пациенти с уротелни тумори на пикочния мехур. Сп. Онкология, 2013, бр 3, стр 56-57.
8. Чакъргов С, Лазаров З, Фачиков Ц, Рангелов С, Вечев Р. Създаване на ортотопичен мехур от илеум - техника “Св. Анна “, СП Хирургия, 1999;55(3):14
9. Чакъргов С, Трансуретрална диагностика и лечение на туморите на пикочния мехур, Дисертация, С., 1989, 109-111
10. Шипковенска Е, Георгиева Л, Генчев Г. Профилактика на заболяванията, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 121-138.
11. Шишков Д. Ортотопичен мехур по метода на Studer след радикална цистектомия - наблюдение при над 40 пациента. СП Хирургия, 2004;60(6):8-10.
12. Abol-Enein H E-MM, El Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997;79 (Suppl 4):174.
13. Alken P, Siegsmund M, Gromoll-Bergmann K, Daffner P, Fenner W, Spelz J. A randomized controlled multicentre trial to compare the effects of transurethral resection of bladder carcinomas under 5-ALA induced

- fluorescence light to conventional white light. In: Proceedings from the Annual Congress of the European Association of Urology; March 21–24, 2007; Berlin, Germany. Abstract 593.
14. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998;81:692–8.
 15. Althausen A, Prout GR, Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976;116:575—80.
 16. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994 Jan;151(1): 31-5; discussion 35-6.
 17. Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011 MarApr;29(2):130-6
 18. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
 19. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bo ohle A, Palou J. European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Update March 2008. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2008.
 20. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5- Aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2005;96:798-802.
 21. Barlow KA, Maurice BA, Atkins P. Ultraviolet fluorescence of bladder tumors following oral administration of tetra- cycline compounds. A macroscopic, microscopic, and fluorescence spectrophotometric study. *Cancer* 1966; 19:1013–8.
 22. Baumgartner R, Hofstetter A, Jocham D, Kriegmair M, Stepp H, Unsold E. Photodynamic diagnosis in urology—first clinical experiences with a new method for detection of early stage cancer. *Lasermedizin* 1992, 16–21.
 23. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5.
 24. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan; 167(1):357-63.

25. Bono A, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
26. Bosetti C, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*, 2011. 60(1): p. 1-15.
27. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2): 934-41.
28. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May; 41(5):523-31.
29. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al., EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41:523-31.
30. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005 Sep;174(3):1115-8.
31. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.
32. Burger M, Van der AA MN, Van Oers JM, et al. Prediction of Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer by WHO 1973 and 2004 Grading and by FGFR3 Mutation Status: A Prospective Study. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4): 835-43
33. Cao D, Vollmer RT, Luly J, et al. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Sep;76(3):593-9.
34. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010 Sep;76(3):658-63
35. Cohen S, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006 Jun;11(6):630-40.

36. Colombo R, Maccagnano C, Rocchini L, Pellucchi F. When the conservative treatment in high-risk non-muscle invasive bladder cancer patients should be abandoned. *Urologia*. 2013 May 7;80 Suppl 21:48-52.
37. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10.
38. Danilchenko D, Riedl CR, Sachs MD, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted trans-urethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2005;174:2129- 2133; discussion 2133.
39. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8
40. Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. 2007;69:675-679.
41. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4.
42. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1435-48.
43. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France
44. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):423-30.
45. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov; 182(5):2195-203.
46. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid

- induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*. 2002;168:67-71.
47. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Special bladder tumors (stage pTa, grade 1 and 2): the importance of the recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986;135:920-2.
 48. Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012 Jul;188(1):58-62.
 49. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73, discussion 73
 50. Fristrup N, Ulhøi BP, Birkenkamp-Demtröder K, et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J*
 51. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
 52. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003 Jun;169(6):1975-82.
 53. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1
 54. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):303-6.
 55. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
 56. Grimm M, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
 57. Grossman H, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62-7.
 58. Grossman H, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012 Jul;188(1):58-62.

59. Han R, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
60. Hautmann R, AbolEnein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
61. Hautmann R, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.
62. Heney N, Ahmed S, Flanagan MJ, et al: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983, 130:1083–1086.
63. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, Bueno-Chomó'n G, Leal-Hernandez F, Bielsa-Carrillo A. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol* 1999;36:221–4.
64. Hudson MA, Herr WH. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995 Mar; 153(3 Pt 1):564-72.
65. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
66. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004 May;45(5):539-46.
67. Jakse G, Hall R, Bono A, et al and members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144-50.
68. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol* 2003; 170:2269.
69. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005;174:862–6, discussion 866.
70. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Non-muscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1): 881-5.
71. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606.

72. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143–8
73. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66: 24–34
74. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14:907–14.
75. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):8-22
76. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8.
77. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499-508.
78. Lokeshwar V, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
79. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68-72.
80. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003 Jan;61(1):109-18.
81. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul-Aug;28(4):441-8.
82. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98.
83. Malik Z, Djaldetti M. 5-Aminolevulinic acid stimulation of porphyrin and hemoglobin synthesis by uninduced Friend erythroleukemic cells. *Cell Differ*. 1987 Jun;8(3):223-33.
84. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus CalmetteGuérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
85. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1008-11.

86. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in Non-invasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010 May;57(5):850-8.
87. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006 Feb;163(3):236-44.
88. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5
89. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
90. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92
91. Mitra AP, Skinner EC, Miranda G, et al. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):240-8.
92. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
93. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
94. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2670-86
95. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52.
96. Otto W, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):404-8.
97. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25.

98. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95.
99. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. *Urology* 2002 Feb;59(2):227-31.
100. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
101. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. VIII (no. 155). Lyon, France: IARC Publications; 2002
102. Pellucchi F, Freschi M, Ibrahim B, et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2194-9.
103. Penkoff H, Steiner H, Dajc-Sommerer E. Transurethral detection and resection of bladder carcinomas under white or 5-ALA induced fluorescence light: results of the first double-blind-placebo controlled clinical trial [abstract 1085]. *J Urol* 2007;177(Suppl):358.
104. Piet A, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical Results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008 Jun;184(6):313-8.
105. Popken G, Schultze-Seemann W, Seiler KU, Birkel M, Wetterauer U: Intravesical administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Safety and pharmacokinetics of 5-ALA and its metabolite protoporphyrin IX. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56 (3):241-6.
106. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2011 Nov 1;20(21):4268-81
107. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9.
108. Raj G, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr; 177(4):1283-6.
109. Rhijn van B, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41.

110. Rhijn van B, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736-48.
111. Rhijn van B, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1052-7
112. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
113. Rick K.; Sroka R.; Stepp H.; Kriegmair M.; Huber R.M.; Jacob K.; Baumgartner R.: Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in skin and blood. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1997;40 (3): 313-319.
114. Rodriguez Faba O, Gaya JM, López JM, Capell M, De Gracia-Nieto AE, Gómez Correa E, Breda A, Palou J. Current management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minerva Med.* 2013 Jun;104(3):273-86.
115. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
116. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.
117. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.
118. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hex-aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-8.
119. Schumacher Martin, Sten Holmaong b, Thomas Davidsson c, Bengt Friedrich d, Joorgen Pedersen e, N. Peter Wiklund a . Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Transitional Cell Cancers With or Without 5-Aminolevulinic Acid Under Visible and Fluorescent Light: Results of a Prospective, Randomised, Multicentre Study
120. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004 Jun;45(6): 730-5.
121. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary

- series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22.
122. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006 Sep; 68(3):538-42.
123. Shelley M, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):209-16.
124. Shelley M, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004 Mar;93(4): 485-90.
125. Smith G, Elton RA, Beynon LL, et al: Prognostic significance of biopsy results of normal looking mucosa in a case of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1983, 55: 665–669.
126. Soloway M, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63.
127. Soloway M., Murphy W., Rao MK., Cox C.: Serial multiple-site biopsy in patients with bladder cancer. *J Urol* 1978, 120, 57.
128. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2): 290-302.
129. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
130. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13.
131. Studer U, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994 Jul;152(1):81-4.
132. Süer E, Ozcan C, Baltacı S, Gülpınar O, Burgu B, Haliloğlu A, Bedük Y. Time between First and Second Transurethral Resection of Bladder Tumors in Patients with High-Grade T1 Tumors: Is It a Risk Factor for Residual Tumor Detection? *Urol Int*. 2013
133. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):898-904.

134. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
135. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
136. Sylvester R, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3).
137. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.
138. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun; 22 Suppl 2:S53-9.
139. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, et al. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. *Eur Urol* 2010 Jul;58(1):112-7.
140. Tritschler S, Scharf S, Alexander Karl, Derya Tilki, Ruth Knuechel, Arndt Hartmann, Christian G. Stief, Dirk Zaak; Validation of the Diagnostic Value of NMP22W BladderChekW: Test as a Marker for Bladder Cancer by Photodynamic Diagnosis; *Eur Urol*. 2007; 51: 403–408.
141. Van der Meijden A, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010 Jan;183(1): 76-80.
142. Van der Meijden A, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):429-34.
143. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):909-16.
144. Wagniers G, Star WH, and Wilson BC, “In-vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications,” *Photochem. Photobiol.* 1998;68: 603–632.
145. Whitmore Jr WF, Bush IM. Ultraviolet cystoscopy. *JAMA* 1968;203:1057–9.

146. Winqvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9.
147. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010 Jun; 10(6):787-90.
148. Zaak D, Frimberger D, Stepp H, et al. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection. *J Urol* 2001;166:1665–8, discussion 1668–9.
149. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000 May; 85(7):824-8.
150. Zlotta A, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):470-7.
151. Zwarthoff EC. Detection of tumours of the urinary tract in voided urine. *Scand J Urol Nephrol* 2008 Sep;(218):147-53

Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд.

1. **Василев В**, Георгиев Г, Янев Кр, Орманов Д, Панчев П. Фотодинамична диагностика и лечение на тумори на пикочния мехур. **Сп. УРОНЕТ**, 2008 г.; бр. 1; стр.10-16.
2. **Василев В**, PDD в диагностиката и лечението на туморите на кикочния мехур. VIII- Национален Конгрес на Българско Урологично дружество, Сл. Бряг 17-19.05.2013
3. **Василев В**, Георгиев М, Янев К, Орманов Д, Панчев П. Фотодинамична диагностика (PDD) при лечение и ежегодношно проследяване на пациенти с рецидивиращи тумори на пикочния мехур. XX Юбилейни Варненски Урологични Дни, 18-20.09.2008г.
4. Орманов Д., Георгиев М., Симеонов П., Димитров П., **Василев В.**, Тодоов Г., Панчев П. Лимфна дисекция при карцином на пикочния мехур – нашия опит. **Сп. Уронет**, бр. 1, 2007, стр. 5-10

5. Yanev K, Pavlov B, Georgiev M, Dimitrow P, Ormanov D, **Vasilev V**, Timev A, Mladenov V, Krastanov A, Simeonov P, Kirilov S, Panchev P. Modifying virtual CT cystoscopy for bladder tumors – Methodology and results. **Eur Urol Suppl** 2012;11(4):160