

**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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител:

Проф. Д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.

София

2013

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

Д-Р ВАСИЛ ДИАНОВ ВАСИЛЕВ

АВТОРЕФЕРАТ

на

Дисертационен труд на тема
**„Използването на флуоресцентна
светлина (PDD) при диагностиката и лечението на
туморите на пикочния мехур”,
за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”**

Научен ръководител:

Проф. Д-р Петър Колев Панчев, дмн

Научно жури:

**Проф. д-р Петър Колев Панчев, дмн – Ръководител на
Катедра по Урология,**

Медицински Университет - София

Проф. д-р Славчо Кънчев Иванов, дм

Доц. Маринчо Иванов Георгиев, дм

Доц. Лидия Дунова Петкова, дм

Доц. д-р Светослав Димитров Николов, дм

Технически сътрудник:

Д-р Пламен Димитров Димитров

Дата на публична защита пред научно жури:

27.09.2013

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
3. МАТЕРИАЛИ	8
4. МЕТОДИ	9
4.1 Дизайн на проучване.....	9
4.2 Методи на диагностика	12
4.3 Методи за лечение	22
4.4 Статистически методи	24
5. РЕЗУЛТАТИ	26
5.1 Описателна статистика на изследваните показатели	26
5.2 Лечебна стойност на фотодимичната диагностика (PDD)	36
5.3 Сравнителен анализ на факторите оказващи влияние върху риска от рецидив и прогресия.....	47
5.4 Диагностична стойност на фотодинамичната диагностика (PDD)	69
5.5 Сравнителен анализ на диагностичната и лечебна стойност между Ре-ТУР и PDD- Ре-ТУР	71
6. ОБСЪЖДАНЕ	75
7. ИЗВОДИ	90
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
9. ПРИНОСИ	94
10. Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд	96

Исползвани абрeвиатури

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 - Трунсуратрална 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 ултразвуквата, 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. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел на проекта:

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

2.2 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-Рe-ТУР и влиянието му върху времето до поява на рецидив

3. 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. 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%.

4. МЕТОДИ

4.1 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 Т3а и/или наличие на далечни метастази.

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

Рандомизация

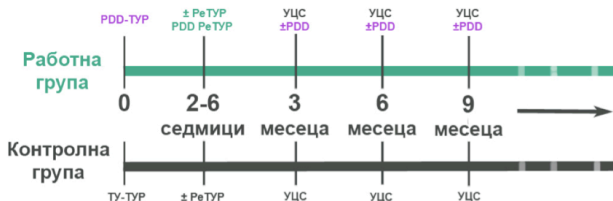
Всички пациенти бяха хоспитализирани в клиниката по Урология УМБАЛ „Александровска”.

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 1: График на визитите и манипулациите

При пациентите от контролната група се извърши Ту-TUR, а на тези от работната група - PDD-Tu-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 взимавме 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.

4.2 Методи на диагностика

4.2.1 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.

4.2.2 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 T-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”.

4.2.3 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 бубреците, 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 терапевтичният 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.

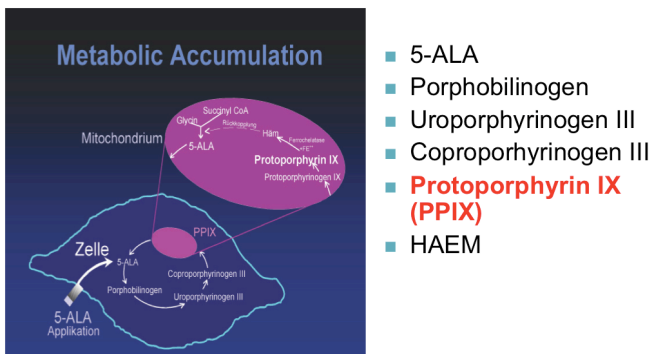
4.2.4 Фотодинамична диагностика (PDD)

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 порфирини:

- 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 2).



Фигура 2: Механизъм на флуоресценцията

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

Изисквания към апаратурата

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

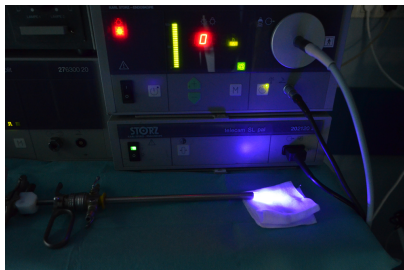
Основните изисквания към апаратурата са следните:

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

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

-Съвместимост м/у устройствата, за постигане на оптимален

резултат е добре всички части на апаратурата трябва бъдат от един производител (Фигури 3).



Фигура 3: Апаратура за PDD

В проведеното проучване използвахме системата D-LIGHT на фирмата Karl-Storz (Фигура 4), 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 4: D-Light ендоскопска система за PDD на Karl-Storz

Инстилиране на 5-ALA

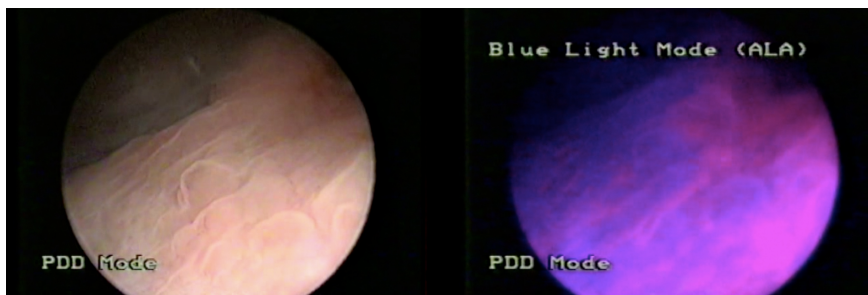
При фотодинамичната диагностика (PDD) като сенсibiliзиращ агент в нашето проучване използвахме флакони от 1.5 грама **5-аминолевулиновата киселина (5-ALA)**, която се разтваря в около 50 мл. буфериращ разтвор на NaHCO_4 с $\text{pH} \approx 5$.

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.).

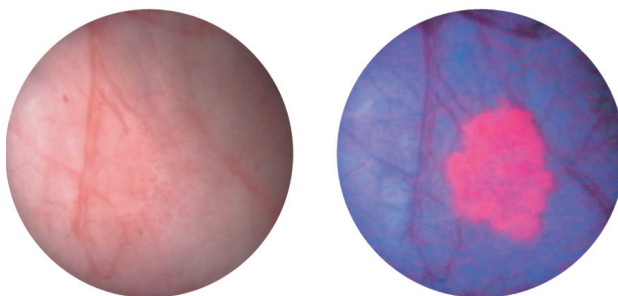
Образ при фотодимачно изследване

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 5 и 6).



Фигура 5: Разлика в образа на един и същ участък при конвенционална цистоскопия и PDD



Фигура 6: CIS при PDD цистоскопия (General Electric)

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.

4.2.5 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.

4.2.6 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. 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.

4.3 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
- Спесиментите 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-Ту-ТУР), докато при пациентите от работната група извършихме канвенционален ТУР с бяла светлина (Ту-ТУР). 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 ТУР-биопсия и съответно PDD-ТУР-биопсия, а резултатите се отчетоха като фалшиво положителни (Фигура 7).

За резекция на туморните формации използвахме комбинирани източници за моно- и биполярен резекционен ток на фирмите Olympus и Karl-Storz.



Фигура 7: PDD-Ту-ТУР

При високо-рисковите 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 резизирахме ръбовете на цикатрикса и дъното на туморната формация. При част от пациентите от работната група при повторната резекция използвахме фотодинамична диагностика - PDD-Ре-ТУР.

4.4 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:

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

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

Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

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

ROC крива – за определяне праговата стойност на количествените признаци.

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

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

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

Критерии за валидизация на скрининг тестове.

5. РЕЗУЛТАТИ

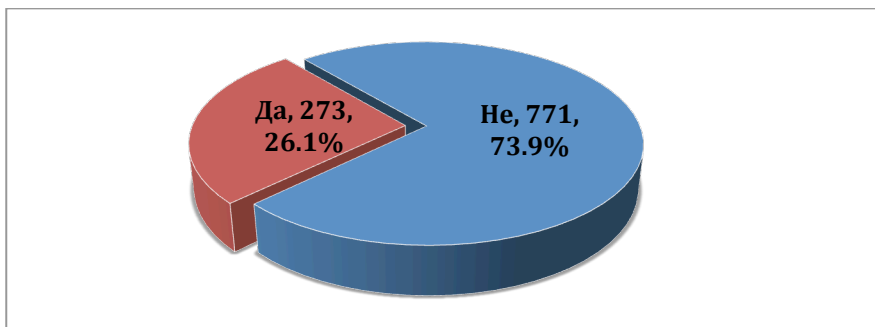
5.1 Описателна статистика на изследваните показатели

Лечебно-диагностични процедури

На табл. 1 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.

Рецидиви са възникнали при 273 (26%) от случаите (фиг. 8).



Фигура 8: Честотно разпределение по наличие и липса на рецидив

Таблица 1: Честотно разпределение на използваните методи за лечение и диагностика

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

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. 2). Поради факта, че при

тези пациенти ТУР-а е само диагностичен, след което те са преминали радикално оперативно лечение.

Прогресия по Т-категория е установена при 22 (2%) от случаите (фиг. 9). 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. 3).

Таблица 2: Честотно разпределение по стадий на тумора (Т)

Стадий	Брой	%
Няма	479	45,88
T1	424	40,61
T2	133	12,74
T3	6	0,57
T4	2	0,19
Общо	1044	100,00



Фигура 9: Честотно разпределение по наличие и липса на прогресия по Т-категория

Таблица 3: Честотно разпределение на откритите тумори по локализация

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

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

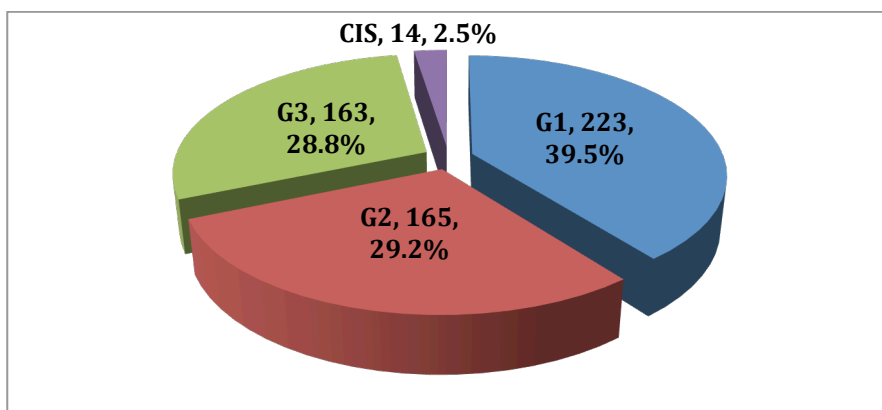
С най-голяма честота по G-категория сред изследваните от нас пациенти е G1 с 223 (40%), следван от G2 със 165 (29%). Най-малко са случаите с CIS – 14 или 2,5% (фиг. 10).

Разпределение по големина на откритите тумори

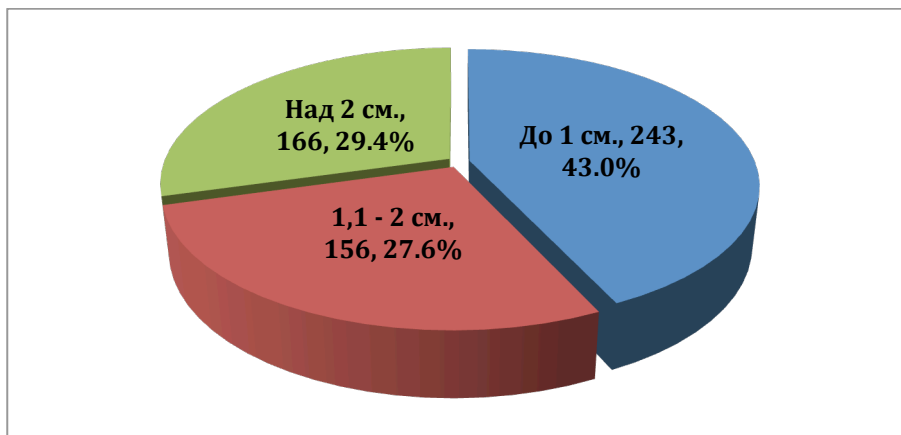
С най-голям относителен дял от откритите тумори са с размер до 1 см. – 243 или 43%, следвани от тези с размер над 2 см. 166 или 29% (фиг. 11).

Описателна статистика на резултатите от взетите биопсии

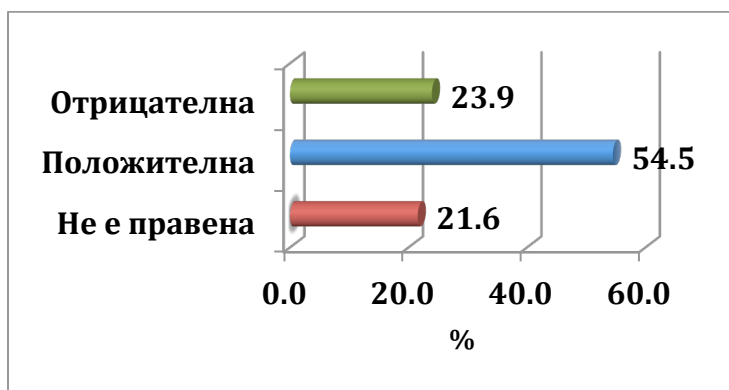
Положителните биопсии са над два пъти повече от отрицателните – 54,5% срещу 23,9%. При 22% от случаите биопсии не са правени (фиг. 12), като в тези случаи е взета урина за цитологично изследване.



Фигура 10: Честотно разпределение на откритие тумори по G-категория



Фигура 11: Честотно разпределение на туморите по размер



Фигура 12: Честотно разпределение на взетите биопсии

От табл. 4 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%;

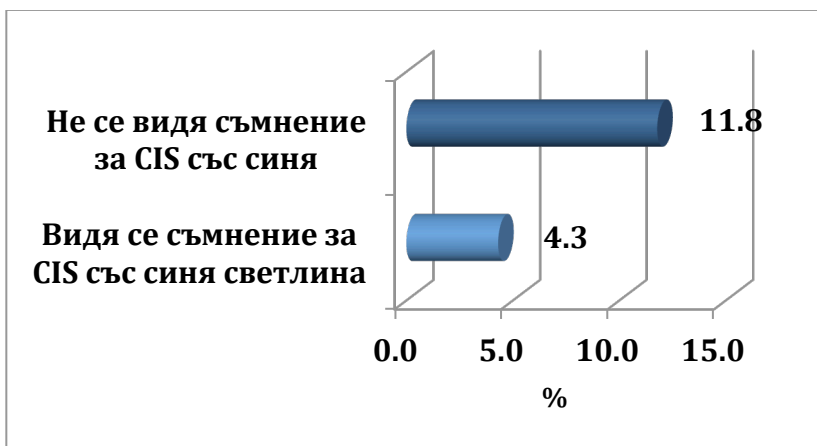
- Само при четири (3%) от случаите биопсията е отрицателна, т.е. откри се нормална лигавица.

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

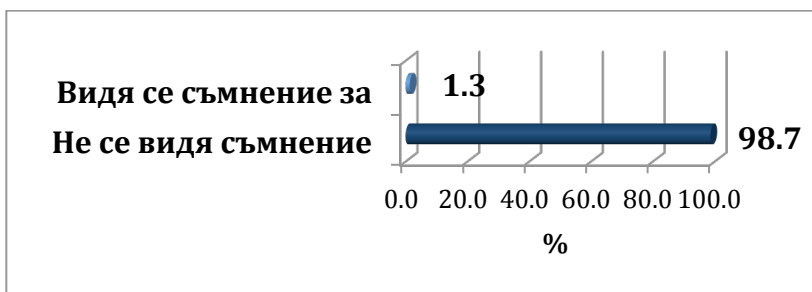
Таблица 4: Честотно разпределение на хистопатологичните резултати при разделно взета със синя светлина биопсия .

Хистологичен резултат	Брой	%
Няма разлика в с бялата светлина	8	6,15
Открива се тумор едновременно с CIS	17	13,07
Възпаление	84	64,61
Биопсията е отрицателна	4	3,07
Открива се карцином на мехура	9	6,92
Открива се CIS	8	6,15
Общо	130	100,00

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. При оглед на мехура със синя светлина съмнение за CIS имахме в 4,3% от всички случаи (фиг. 13), докато при оглед с бяла светлина – 1,3% (фиг. 14).



Фигура 13: Резултати при търсене на CIS със синя светлина



Фигура 14: 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. 5).

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. 6).

Таблица 5: Честотно разпределение на случаите по стадий на рецидива

Стадий на рецидива	Брой	%
Няма рецидив	782	74,90
T1	190	18,20
T2	68	6,51
T3	2	0,19
T4	2	0,19
Общо	1044	100,00

Таблица 6: Честотно разпределение на рецидивите по G-категория

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

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.

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 фаршиво положителните биопсии – няма фалшиво положителни при 82%, а възпаление (т.е. има фалшиво положителни) се открива при 18%.

5.2 Лечебна стойност на фотодимичната диагностика (PDD)

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

От табл. 6 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. 7 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 6: 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 7: 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

5.2.2 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. 8 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 8: 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, изчислено по метода на Каплан-Майер:

➤ *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;*

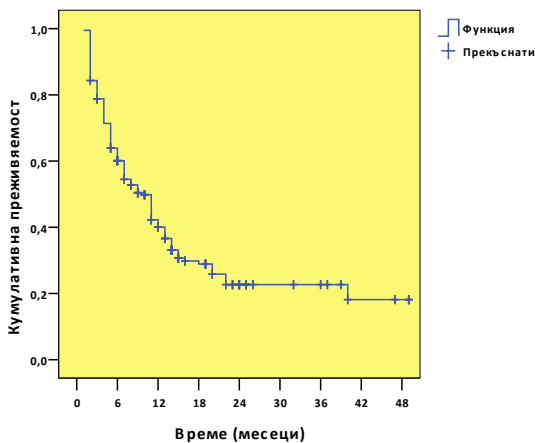
➤ *По-голямата част от всички рецидиви (218 или 83,2%) са възникнали в рамките на първите 12 месеца от проследяването;*

➤ *През първите две години от проследяването са възникнали 260 (99,2%) от рецидивите, като този брой се запазва и през третата година;*

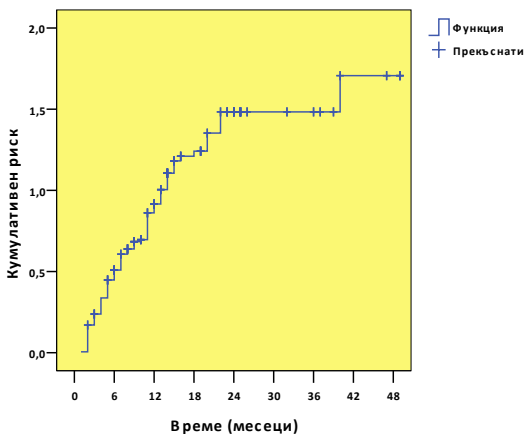
➤ *През първата година 61 % от пациентите са свободни от рецидив - Едногодишната преживяемост без рецидив е 61%;*

➤ *През втората и третата година свободните от рецидив пациенти са 48%;*

➤ *Максималното време без рецидив е 49 месеца (малко над 4 години).*



Фигура 15: Функция на време без рецидив на оперираните по метода Ту-ТУР



Фигура 16: Функция на риска за рецидивирание на оперираните по метода Ту-ТУР

На фиг. 15 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.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 16) върви стръмно нагоре докъм 21-ия месец, след което придобива по-плавен стъпаловиден характер.

Оперирани чрез PDD-Ту-ТУР

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.

Времето без рецидив, изчислено по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

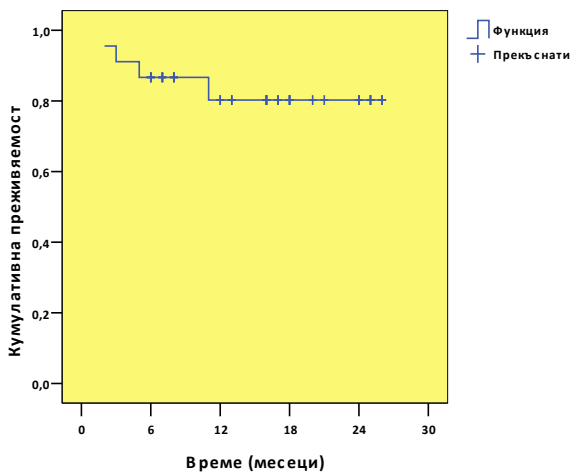
➤ *По-голямата част от рецидивите (6 или 75%) са възникнали в рамките на първите 6 месеца от проследяването, а всички рецидиви са възникнали в рамките на една година;*

➤ *Едно- и двугодишното време без рецидив е 78%;*

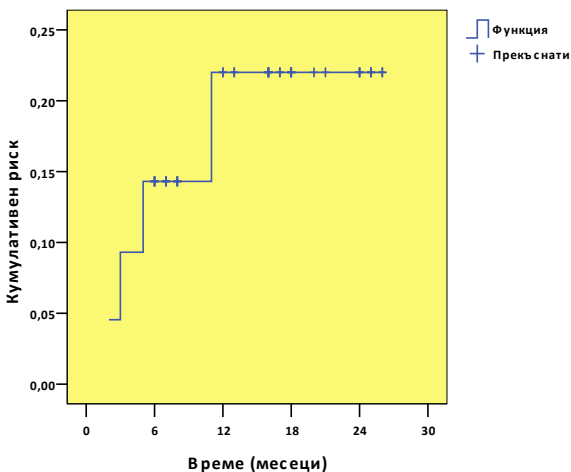
➤ *Максималната регистрирано време без рецидив е 26 месеца.*

На фиг. 17 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. 18) върви стръмно нагоре до 10-ия месец, след което остава на постоянно ниско ниво.



Фигура 17: Функция на времето без рецидив на оперираните по метода PDD-TU-TUP



Фигура 18: Функция на риска за рецидивирание на оперираните по метода PDD-TU-TUP

Сравнителен анализ на двата метода по време до поява на рецидив

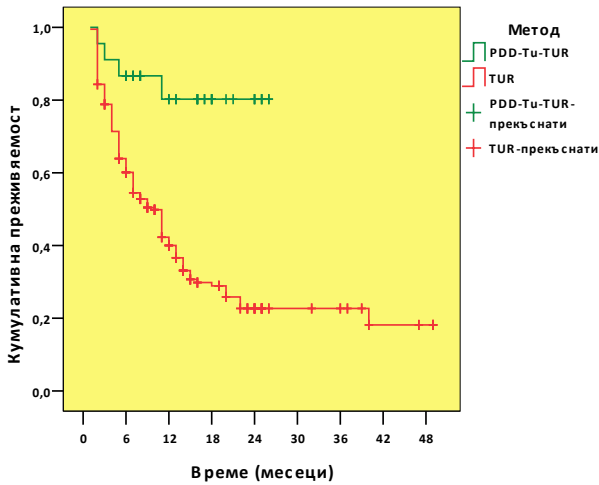
Проведеният анализ на времето без рецидив по метода на Каплан-Майер показва *сигнификантно по-дълъг срок (с около 5 месеца) до рецидивирание при оперираните с PDD-Ту-ТУР спрямо тези с Ту-ТУР* (табл. 9).

От фиг. 19 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.

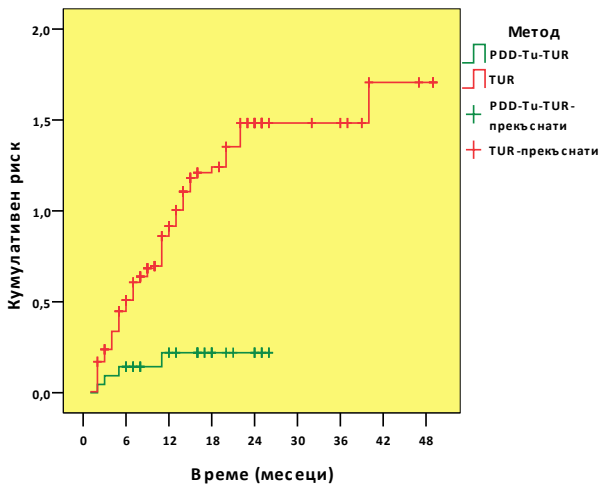
Таблица 9: Средно време без рецидив и 95% доверителен интервал при методите Ту-ТУР и PDD-Ту-ТУР

Метод	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)
ТУ-ТУР	383	16,89 ^a
PDD-ТУ-ТУР	45	22,01 ^b

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



Фигура 19: Функции на времето без рецидив при методите TUR и PDD-Tu-TUR



Фигура 20: Функции на риска за рецидивирание при методите TUR и PDD-Tu-TUR

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. 20).

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

5.3.1 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. 10).

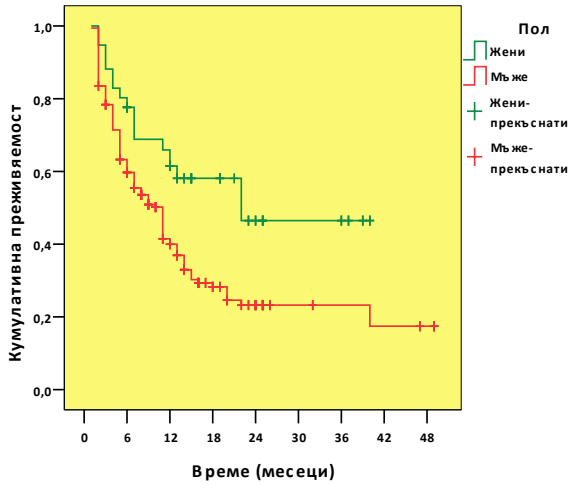
Таблица 10: Средно време без рецидив според фактора пол (95% доверителен интервал)

Пол	Брой случаи	Средно време* безрецидив (месеци)
Мъже	352	16,87 ^a
Жени	76	23,86 ^b

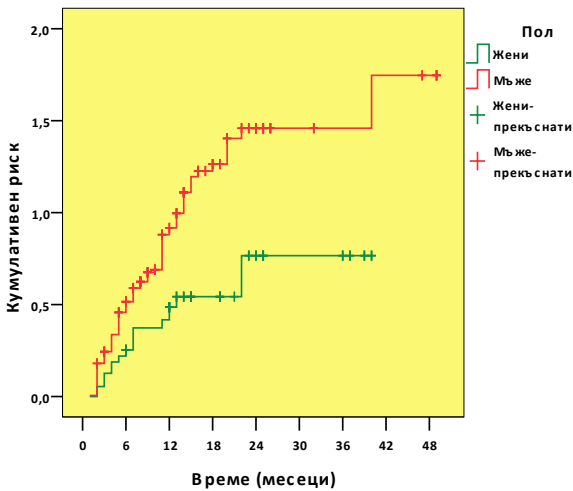
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 21 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. 22).



Фигура 21: Време без рецидив според фактора пол



Фигура 22: 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. 11 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 11: Средно време без рецидив според фактора T-категория (95% доверителен интервал)

T-категория	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)
T1	202	7,73 ^a
T2	71	7,92 ^a
T3	2	2,00
T4	2	5,00

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

G-категория

От табл. 12 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.

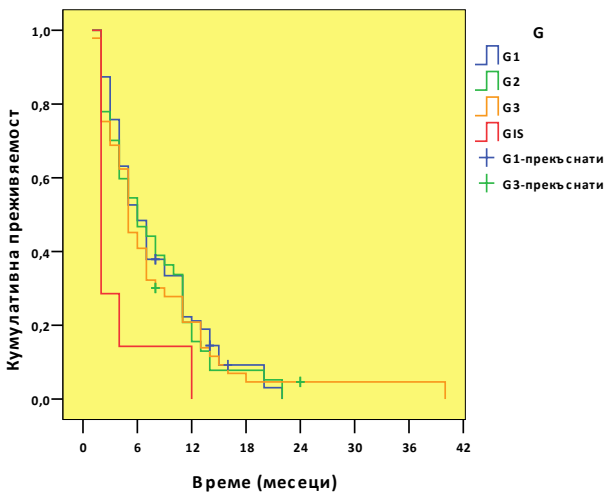
Таблица 12: Средно време до рецидив според фактора G-категория (95% доверителен интервал)

G-категория	Брой случаи	Средно време* в без рецидив (месеци)
G1	95	7,99 ^a
G2	77	7,69 ^a
G3	93	8,00 ^a
CIS	14	3,71 ^b

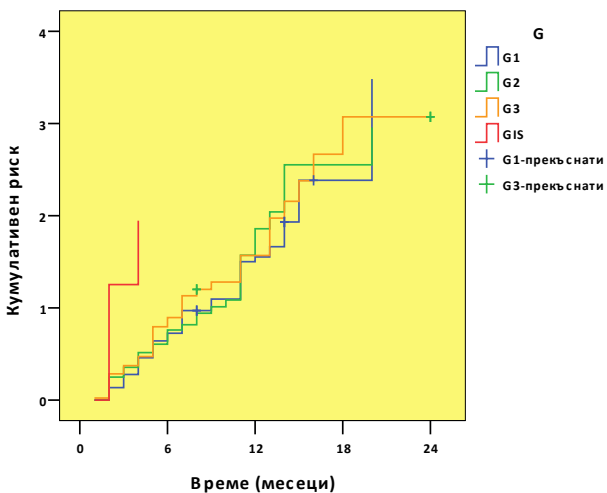
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 23 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. 24).



Фигура 23: Време без рецидив според G-категория



Фигура 24: Функции на риска за рецидивирание според G-категория

Размер на тумора

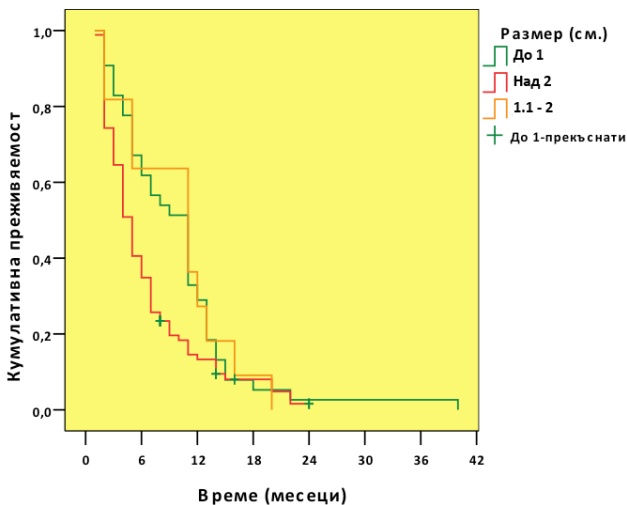
От табл. 13 се вижда, че има сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между категория до 1 см. и всички останали. При по-големите размери времето е значително по-голямо.

Таблица 13: Средно време до рецидив според размера на тумора (95% доверителен интервал)

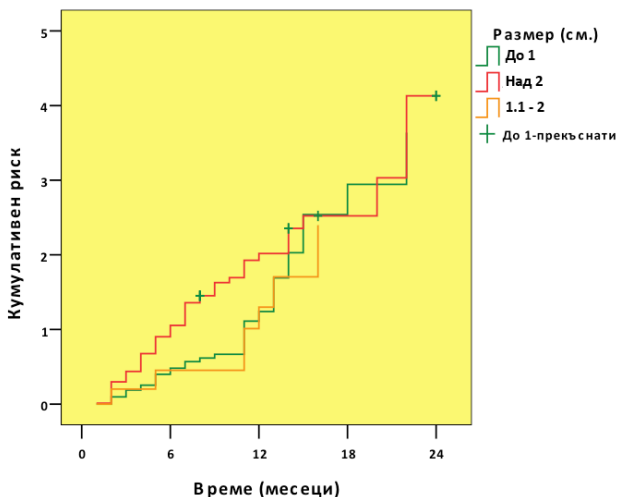
Размер (см.)	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)
До 1	175	9,82 ^b
1,01 – 2	76	9,79 ^b
Над 2	22	6,55 ^a

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

От фиг. 25 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. 26).



Фигура 25: Време без рецидив без рецидив според размера на тумора



Фигура 26: Функции на риска за рецидивирание според размера на тумора

Локализация

От табл. 14 става ясно, че средното време без рецидив при шийката е сигнификантно по-висока от тази при останалите местоположения на тумора.

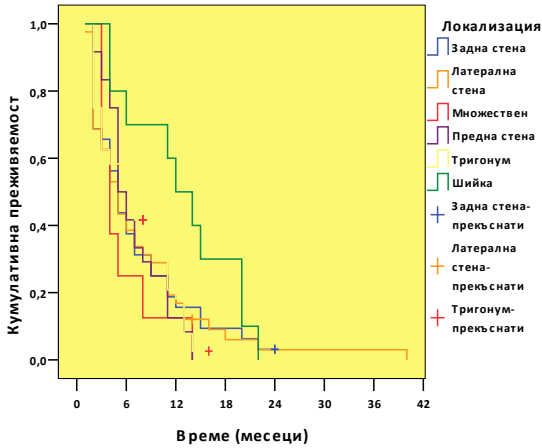
От фиг. 27 се вижда, че при локализация на тумора в шийката кривата на времето без рецидив спада значително по-бавно от тези при останалите локализации.

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. 28).

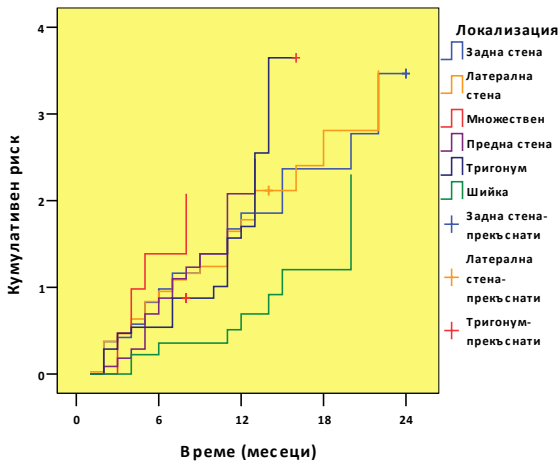
Таблица 14: Средно време без рецидив според локализацията на тумора (95% доверителен интервал)

Лока-лизация	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)
Тригонум	48	7,26 ^a
Предна стена	48	6,88 ^a
Задна стена	64	7,16 ^a
Латерална стена	83	7,55 ^a
Множествен	16	5,50 ^a
Шийка	20	12,80 ^b

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



Фигура 27: Време без рецидив според локализацията на тумора



Фигура 28: 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 коксрегресионен анализ.

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-ТУ-ТУР** намалява риска за рецидивирание с около 80% спрямо метода ТУ-ТУР.

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.

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-TUP** намали протективното си въздействие до около 73% спрямо **TU-TUP**.

5.3.2 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.

Времето до поява на прогресия, изчислено по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти 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;*

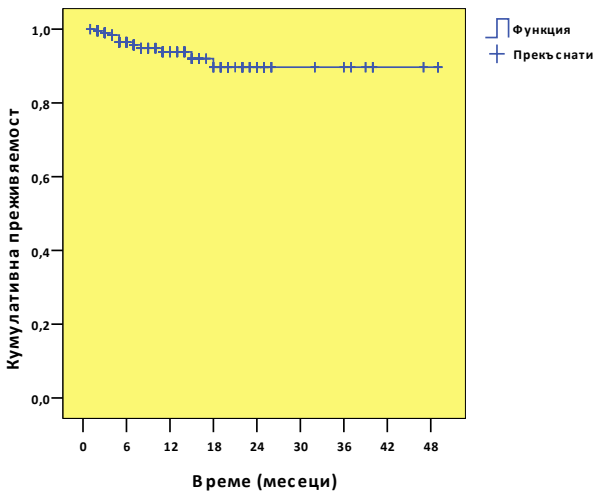
➤ *По-голямата част от прогресиите (12 или 54,5%) са възникнали в рамките на първите 6 месеца от проследяването, а всички прогресии са възникнали в разките на 18 месеца;*

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

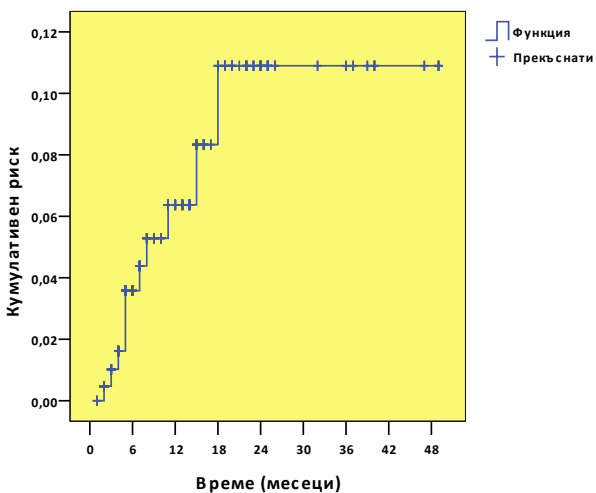
➤ *Максималната регистриран срок без прогресия е 49 месеца.*

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

На фиг. 29 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.



Фигура 29: Функция на времето без прогресия



Фигура 30: Функция на риска за прогресия

От фигурата се вижда, че спадът е малък и продължава само до 18-ия месец от проследяването.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 30) върви стръмно нагоре до 18-ия месец, след което остава на постоянно ниско ниво.

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

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания времето до поява на прогресия по Т-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, Т-категория (Т), 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.

Т-категория

От анализа бяха изключени стадии T2 и T3, поради това, че при тях няма нито един случай с прогресия. На табл. 14 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. 15 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 14: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според фактора T-категория

T-категория	Брой случаи	Средно време без прогресия (месеци)
T1	71	19,56

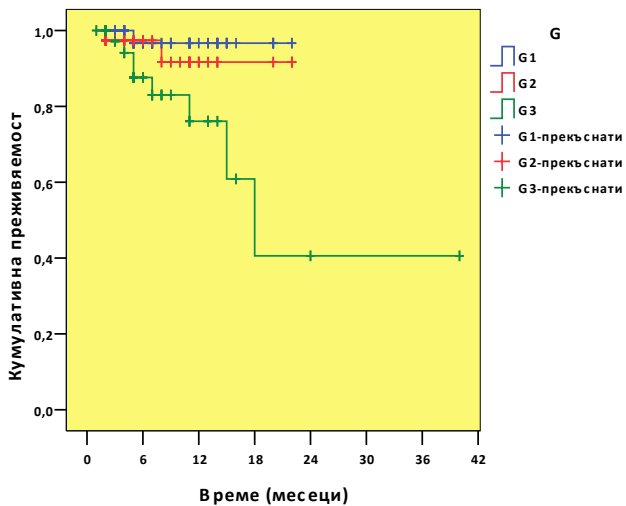
Таблица 15: Средно време до възникване на прогресия по T и 95% доверителен интервал според фактора G-категория

G-категория	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)
G1	95	21,43 ^a
G2	77	20,68 ^a
G3	91	16,31 ^b

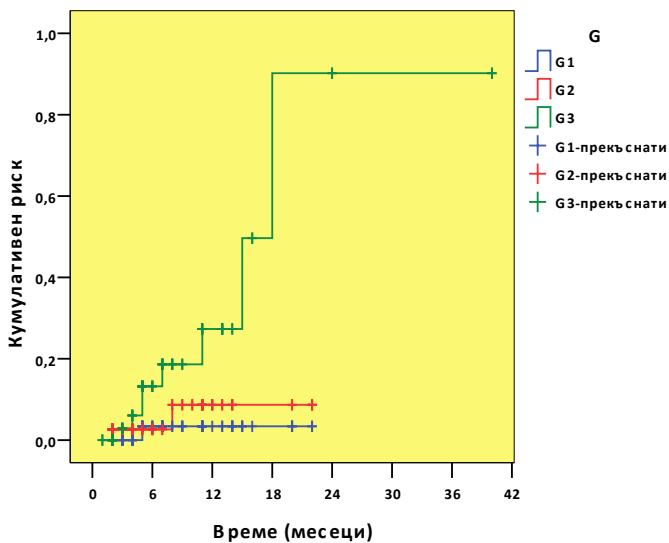
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 31 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. 32).



Фигура 31: Време без прогресия според G-категория



Фигура 32: Функции на риска от прогресия според G-категория

Размер на тумора

От табл. 16 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.

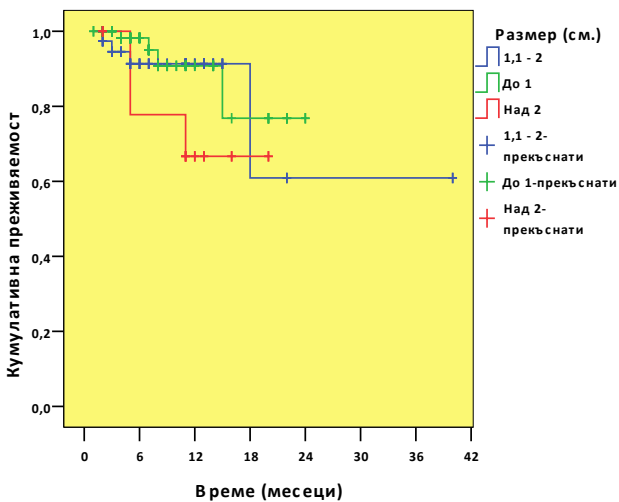
Таблица 16: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според размера на тумора

Размер (см.)	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)
До 1	175	21,17 ^a
1,01 – 2	76	30,14 ^a
Над 2	22	15,67 ^b

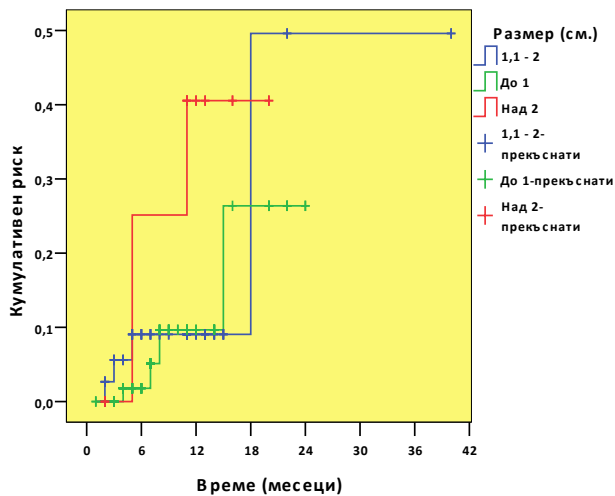
* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 33 се вижда, че времето до възникване на прогресия по T 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. 34).



Фигура 33: Време без прогресия по T според размера на тумора



Фигура 34: Функции на риска за прогресия по T според размера на тумора

Локализация

От табл. 17 става ясно, че признакът локализация не оказва влияние върху времето до поява на прогресия.

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

Таблица 17: Средно време без прогресия и 95% доверителен интервал според локализацията на тумора

Лока-лизация	Брой случаи	Средно време* без прогресия (месеци)
Тригонум	48	15,36 ^a
Предна стена	48	11,95 ^a
Задна стена	64	21,04 ^a
Латерална стена	83	31,91 ^a
Шийка	20	20,25 ^a

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

Използван хирургичен метод

Поради това, че при метода PDD-ТУ-ТУР 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 Т-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. 18):

- **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 18: Отношение на шансовете и 95% ДИ на сигнификантните фактори за възникване на прогресия

Показател	Сравнение	OR	p
Размер (см.)	До 1 / над 2	0,286	0,022
	1,01-2 / над 2	0,422	0,110

5.4 Диагностична стойност на фотодинамичната диагностика (PDD)

От табл. 19 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. 20 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 19: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина

Метод	Чувствителност	Специфичност
С бяла светлина	78	83
Със синя светлина	93	45

Таблица 20: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина по отношение на CIS

Метод	Чувствителност	Специфичност
С бяла светлина	6	100
Със синя светлина	52	94

Таблица 21: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина при T1

Метод	Чувствителност	Специфичност
С бяла светлина	82	-
Със синя светлина	91	-

Таблица 22: Сравнителен анализ на стойностите на критериите за валидизация при методите с бяла и синя светлина при T2

Метод	Чувствителност	Специфичност
С бяла светлина	93	-
Със синя светлина	98	-

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

От табл. 23 се вижда, че:

- Общият процент на открити тумори с Re-Tу-TУP и PDD-Re-Tу-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-Ty-TYP.

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

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

От табл. 24 става ясно, че:

- Има сигнификантна разлика в средното време до възникване на рецидив между анализираниите методи;

- Със статистически значимо най-високо средно време са методите PDD-Ty-TYP и PDD-Re-Ty-TYP, следвани от Ty-TYP;

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

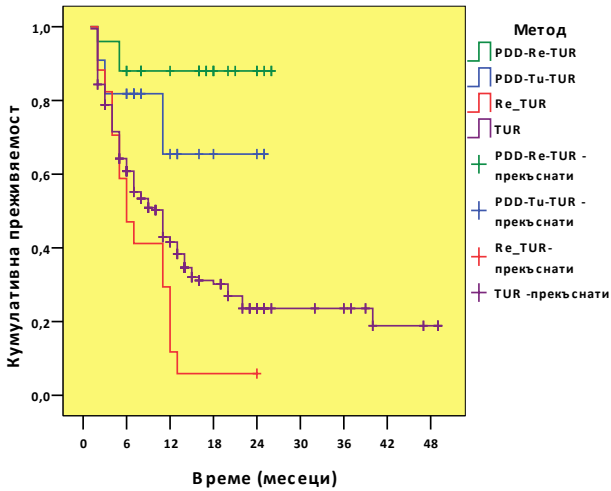
От фиг. 35 се вижда, че при пациентите оперирани с Re-Ty-TYP кривата на кумулативното време до поява на рецидив пада значително по-бързо и свършва значително по-рано (в рамките на 24 месеца) от тази на оперираните по другите методи. С най-дълго време без рецидив са оперираните с PDD-Re-Ty-TYP и PDD-Ty-TYP.

Таблица 23: честотно разпределение на откритите тумори при двата прилагани метода PDD-Re-TY-TYP и Re-TY-TYP (p=0,002)

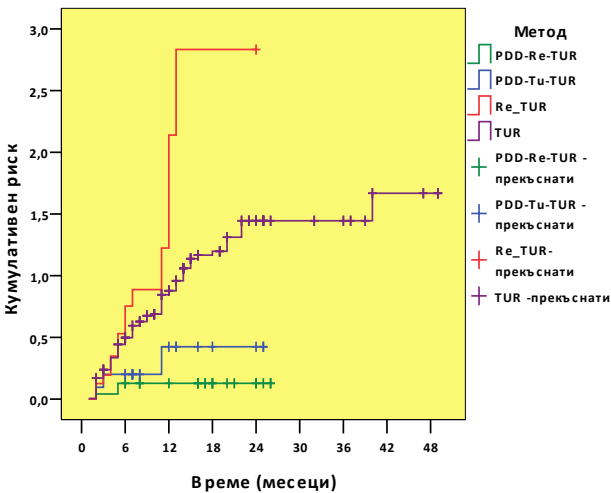
Метод	Статистика	Има тумор	Няма тумор	Общо
PDD-Re-TY-TYP	Брой	29	28	57
	% по метод	50,9	49,1	100,0
Re-TY-TYP	Брой	5	25	30
	% по метод	16,7	83,3	100,0
	Брой	34	53	87
Общо	% по метод	39,1	60,9	100,0

Таблица 24: Средно време без рецидив и 95% доверителен интервал според приложението на метода

G-категория	Брой случаи	Средно време* без рецидив (месеци)
Ty-TYP	364	17,29 ^a
PDD-Ty-TYP	22	18,62 ^b
PDD-Re-Ty-TYP	25	23,36 ^b
Re-Ty-TYP	17	8,18 ^c



Фигура 35: Време без рецидив според приложението на метода



Фигура 36: Функции на риска за рецидивирание според приложението на метода

При пациентите, оперирани с Ре-Ту-ТУР, 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-Ре-Ту-ТУР и PDD-Ту-ТУР, докато рискът при Ту-ТУР заема междинно положение (фиг. 36).

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1 Диагностична стойност на PDD-цистоскопията

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, скоросен 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.

6.2 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 25: Препоръки на EAU за диагностика на тумори на пикочния мехур 2009 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 нискодиференцирана лезия.	С

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

Таблица 26: 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 нискодиференцирана лезия.	В

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 27: 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

6.3 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.

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

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; Danilchenko 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 (Ре-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 Н 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 Н 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 ТаG3 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-Ту-ТУР пред конвенционалния Ту-ТУР 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).

6.5 Сравнение на проучванията в литературата за PDD-Ту-ТУР 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 (Vabjuk 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 28: 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

6.6 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 (Ре-ТУР) след първия ТУР, което води до удължаване на времето на липса на рецидив. Препоръките на EAU от 2013 г. предлагат извършване на Ре-ТУР в следните случаи: а) След непълен първоначален ТУ-ТУР; б) при липса на мускулна тъкан в препарата от първия ТУ-ТУР, 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 Ре-ТУР, извършен в условията на PDD. Ето защо, една от задачите на настоящия труд бе да се проучи лечебната стойност на PDD-Ре-ТУР. От изследваните 87 пациента, при които се извърши Ре-ТУР, при 34 от тях (39%) се откриха туморни формации, което съответства на данните от литературата (Jahnon 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-Ре-ТУР с тези при 30 пациента, при които се извърши конвенционален Ре-ТУР, 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.

7. ИЗВОДИ

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

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

2. Прогресия по T и G се наблюдава в по-малка степен при оперираните чрез TUR, 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 TUR 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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 ежегодно 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