

**UNIVERSITATEA OVIDIUS DIN CONSTANȚA  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ  
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF.UNIV.DR. SÂRBU VASILE  
DOCTORAND: PREDA COSMIN-FLORIN**

CONSTANȚA 2024

**UNIVERSITATEA OVIDIUS DIN CONSTANȚA  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ  
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**TUMORI PELVINE CU PUNCT DE PLECARE VEZICAL ELEMENTE  
DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF.UNIV.DR. SÂRBU VASILE  
DOCTORAND: PREDA COSMIN-FLORIN**

CONSTANȚA 2024

## **1. Motivația cercetării:**

Scopul cercetării: Stabilirea modului în care carcinoamele vezicale apar, stabilirea celor mai frecvente localizări și a modalităților terapeutice actuale ale acestora.

Obiectivele cercetării:

Identificarea cauzelor și a factorilor ce au dus la apariția tumorilor vezicale (factori interni, factori externi).

Studiul morfopatologic al tumorilor vezicale, încadrare morfopatologică, stadializare TNM, stabilirea principalelor sedii de invadare pelvină, dacă este cazul.

Stabilirea rolului factorilor genetici și asocierea tumorilor vezicale cu consumul de nicotină și alcool etilic, precum și a altor comorbidități asociate.

Stabilirea principalelor mijloace de investigare a carcinoamelor vezicale.

Scheme de tratament utilizate, tratamentul chirurgical versus tratament chimioterapic, stabilirea eficacității tratamentului adjuvant BCG, instilații.

## **Noțiuni de anatomie**

Vezica urinară reprezintă un rezervor muscular unde se colectează urina, situat retrosimfizar.

O vezică urinară normofuncțională reprezintă o coordonare eficientă între funcțiile musculoscheletale, neurologice și psihologice, ce permit acumularea și evacuarea conținutului vezical.

Asigurarea continenței se realizează prin relaxarea sinergică a mușchiului detrusor și contracția mușchilor colului vezical și ai planșeului pelvin.

## **Vezica urinară**

Vezica urinară, un organ cavităar situat subperitoneal, parcurge o evoluție morfologică semnificativă, de la perioada copilăriei până în etapa pubertății. Inițial, localizată suprasimfizar în copilărie, migrează către regiunea pelvină și, ulterior, în etapa pubertății, se retrage în regiunea retrosimfizară. Capacitatea sa normală de stocare a urinei variază între 450-500 ml, cu o capacitate mai mare la femei (maxim 700 ml) și mai mică la bărbați (în jurul a 300 ml). Cu toate

acestea, în condiții patologice, această capacitate poate varia considerabil, situându-se între 10-20 ml și câțiva litri.

Structura peretelui vezical, din punct de vedere histologic, are următoarele straturi de la interior la exterior:

Mucoasa: Alcatuita dintr-un epiteliu de tip tranzițional numit uroteliu, alcătuit din 5-7 straturi de celule așezate pe membrană bazală subțire și corion. Corionul sau almina propria cu rol trofic pentru epiteliul tranzițional și este alcătuit din țesut conjunctiv lax care conține fibre elastice, rețea vasculară abundentă, vase limfatice, structuri nervoase senzitive și fibre musculare netede care alcătuiesc muscularis mucosae. La femeie, trigonul vezical este acoperit de un epiteliu scuamos nekeratinizat supus influențelor ciclice hormonale, similar mucoasei vaginale.

Musculara (detrusorul vezical): Formată din fibre dispuse în trei straturi:

- stratul extern sau longitudinal;
- mijlociu sau circular;
- intern sau longitudinal.

Musculara descrie, în ansamblu, un traiect spiral sau helicoidal. În cazul obstrucției subvezicale, se dezvoltă hipertrofia fibrelor musculare din stratul extern, astfel încât mucoasa vezicală capătă aspect de "coloane vezicale", între care se găsesc depresiuni numite "celule vezicale". Celulele vezicale reprezintă zone de rezistență scăzută unde, în caz de presiune vezicală crescută, se pot forma diverticuli vezicali.

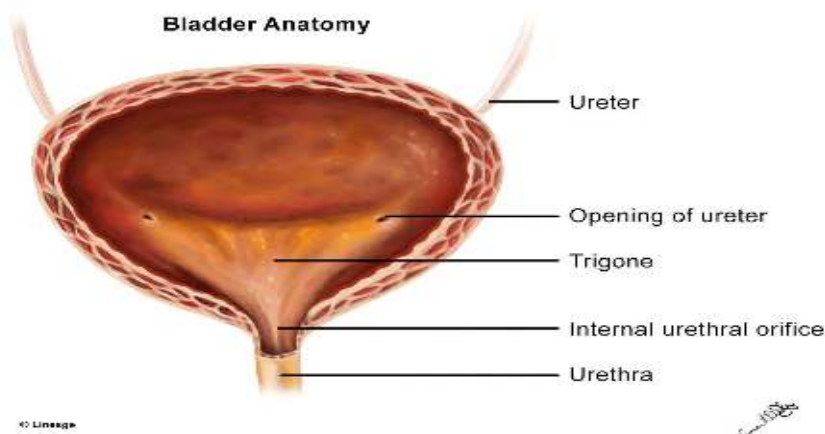


Fig 1- Anatomia vezicii urinare

## **Tumorile vezicii urinare, elemente de diagnostic**

### **I. Introducere**

**Patologia neoplazică este determinată de o serie de factori:**

#### **A. Exogeni**

#### **B. Endogeni**

#### **A. Factorii exogeni:**

##### **1. Agenții carcinogeni fizici:**

##### **a) radiații ionizante: radiațiile gamma, beta, alfa**

Determină ionizarea bazelor azotate și ruperea catenei de ADN.

##### **b) Radiațiile ultraviolete**

##### **c) Azbestul**

##### **d) Corpuri străini: membrane și tubulatura de plastic, fibre de sticlă, polimerii de dextran**

##### **e) Traumatisme mici și repetate**

##### **2. Agenții carcinogeni chimici**

##### **a) Producții industriale:**

anorganici: cadmiul - determină neoplasm al vezicii urinare

organici: nitrozamine: cancer de colon

hidrocarburi policiclice aromatice – cancere digestive, de vezică urinară, sarcoame

cauciucuri și coloranți de anilină: neoplasm de vezică urinară

b) Produse medicamentoase dintre care amintim:

- fenacetină
- dietilstilbestrol ce duce la risc însemnat de neoplasme uterine, de vagin, mamă, de ovare,
- ciclofosfamidă care va crește riscul de neoplasm de vezică urinară
- cloramfenicol etc.

c) Producții alimentare

- piroliza aminoacizilor din carne (prăjirea la grătar) – neoplasme colo rectale
- grăsimile animale și dulciurile rafinate – neoplasm mamă, ovarian și endometrial.

d) Băuturile:

- Cafeaua solubilă conține metilglioxal și determină neoplazii la nivel colorectal, ovarian, endometrial
- Alcoolul: whisky, cognac – conțin substanțe mutagene în suspensie găsite în reziduurile obținute prin evaporarea lor.

e) Fumatul – asociat cu carcinoamele uroteliale

3) Agenții carcinogeni de natură biologică

a) Paraziți:

- Schistostoma haematobium – cistita interstițială cu metaplazie pavimentoasă a uroteliului vezicii urinare și apariția carcinomului epidermoid
- Trichomonas vaginalis aflată în strânsă legătură cu cancere de col uterin și vagin

b) Micotoxinele ce reprezintă metaboliți ale unor mucegaiuri

c) Virusurile:

- Virusurile Papilloma umane (HPV) produc carcinoame scuamoase
- Virusul herpes simplex uman etc.

## **B) Factorii endogeni**

1) Factori imunologici

Din punct de vedere antigenic, o tumoră reprezintă un mozaic celular, cu cea mai mare putere antigenică în faza G1 a ciclului celular. Antigenele tumorilor sunt histotipice și specifice pentru

un anumit tip de tumoare, fiind considerate markeri tumorali care contribuie la precizarea diagnosticului și monitorizarea pacientului.

- CA 19-9 - adenocarcinom de colon
- CA-125 - neoplasm ovarian
- PSA - antigenul specific prostatic – neoplasm de prostata
- Beta HCG – teratoame și tumori trofoblastice

## 2) Factorii genetici

Există 3 teorii majore în explicarea mecanismelor carcinogenezei:

Teoria mutației somatice – admite existența unor modificări de structură, indusă de agenții mutageni, a unor gene ce codifică creșterea și diferențierea celulară.

Teoria epigenetică – admite unele modificări funcționale în controlul expresiei genice, cu apariția unor proliferări anormale.

Teoria genetică – reunește Teoria mutației somatice cu Teoria epigenetică.

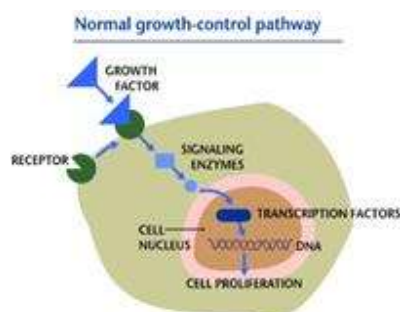
## Carcinoamele Uroteliale (Tranziționale)

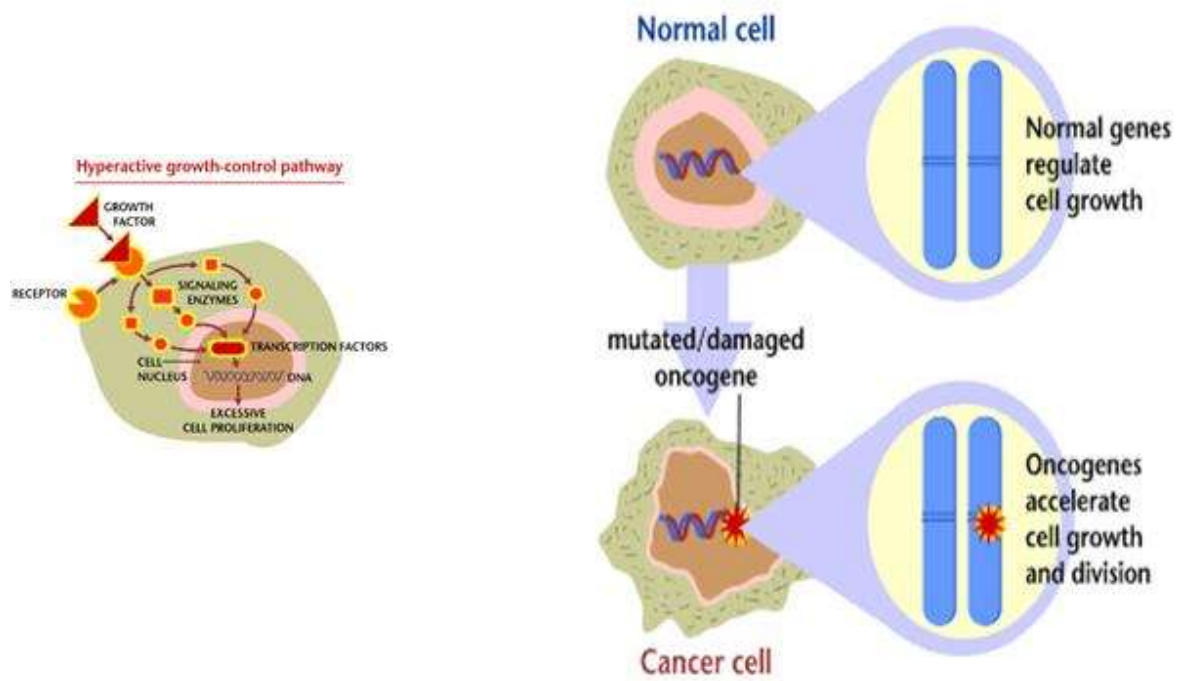
Reprezintă aproximativ 90% din tumorile vezicii urinare, uretrei și ureterului.

Denumirea de tranzițional corespunde denumirii epitelului tranzițional care este utilizată pentru ureoteliu.[5]

## Etiologie

Activare protoncogene → **oncogene** - dominante **ras**, **c-myc** intervin în mecanismele normale de control al creșterii celulare → proliferare crescută





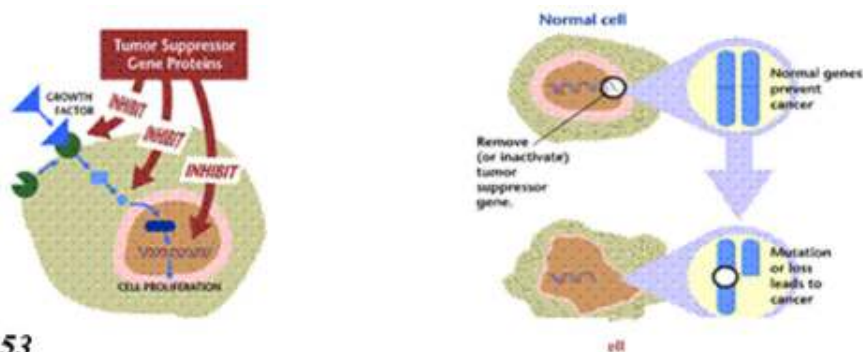
**Fig 2** Mecanism de activare gene oncogene

**Inactivare (deleție) gene supresoare tumorale** - recesive p53, Rb, p15, p16 - reglează creșterea celulară, repararea ADN, apoptoza;

- Ex: - deleții 9p (p15, p16) - tumori superficiale, grad scăzut

- deleții 17p (p53) - tumori invazive grad înalt





- **p53**

- wt p53 - factor de transcripție, declanșează apoptoza celulelor cu ADN alterat;

- proteina mutată → celulele cu ADN alterat termină ciclul celular

→ *proliferare celulară crescută/instabilitate genetică (mutații)*

- **Rb**

- pRb normală activă/hipofosforilată leagă factorul de transcripție E2F;

- în celula transformată – pRb fosforilată/inactivată constituțional, eliberează E2F, celula trece ușor punctul de control G1-S, parcurge repede ciclul celular

→ *proliferare celulară crescută*

- **p15, p16**

- inhibă kinaze dependente de ciclone, care fosforilează pRb;

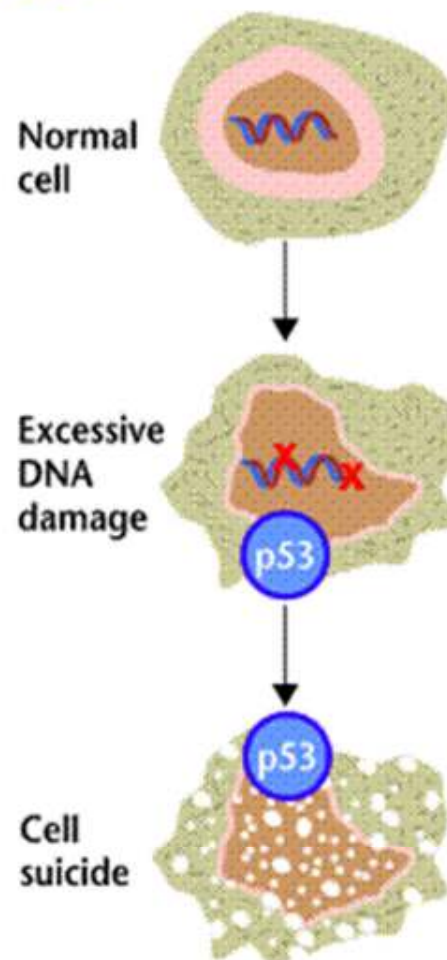
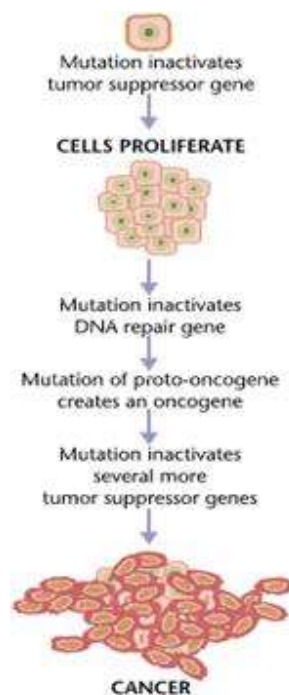
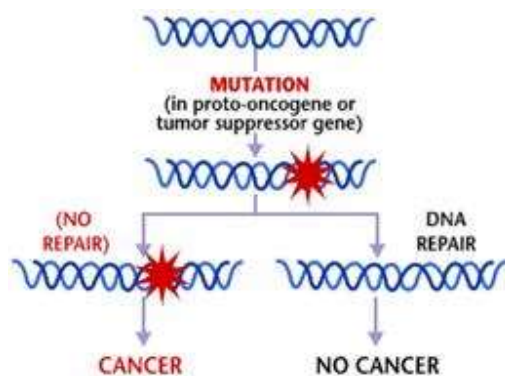


Fig 4 - Mecanism de deleție a genelor supresoare tumorale [6]



**Fig 3** - Amplificarea unor gene normale - care codifică factori de creștere sau receptorilor lor (EGFR)[6]

#### Inactivarea genelor care repară ADN



**Fig4** - Mecanismul de inactivare a genelor ce repară ADN ul

#### Expunerea profesională

- amine aromatice - piele, respirație, alimente

aprox. 20% din tumorile vezicale în SUA, latență lungă (30-50 ani)

- coloranți cu anilină - Rehn 1895

- 2-naftilamină, 4-aminodifenil, 4-nitrodifenil, 4-4-diaminodifenil (benzidină)

gaze de combustie, funinginea, nitriți/nitrați alimentari

**Fumatul** (4x) - nitrozamine, 2-naftilamină, 4-aminodifenil

- N-acetiltransferază 2 - detox. 4-aminodifenil - acetilatori lenți/rapizi
- glutatión S-transferază M1 - detox. carcinogeni
- citocrom P-450 1A2 (CYP1A2) - demetilare amine aromatice
- abuz de analgezice - fenacetină, 5-15 kg în 10 ani, latență mare
- bilharzioză (*Schistosoma haematobium*)
- human papillomavirus (HPV)
- iradierea pelvisului (2-4x)
- ciclofosamidă (9x) - 6-13 ani, acroleină, uroprotector Mesna
- papilomul inversat - asociat frecvent cu carcinoame tranziționale [6]

Acestea pot fi tumori:

- papilare
- solid-infiltrative
- mixte

Marea majoritate însă sunt tumori papilare.

Tumorile papilare pot fi solitare, dar de obicei sunt multiple.

### **Macroscopic:**

Apar sub forma unor leziuni exofitice de culoare roșie, cu dimensiuni variabile între 1 și peste 5 cm, unele fiind friabile și prezentând zone hemoragice. În cea mai mare parte, aceste leziuni se dezvoltă la nivelul pereților posteriori și laterali ai vezicii urinare. Din perspectivă histopatologică, evoluează de la tumori papilare bine diferențiate la slab diferențiate și anaplastice.

### **Microscopic:**

Se împart în carcinoame uroteliale cu grad înalt și cu grad scăzut.

**Carcinoamele uroteliale papilare cu grad scăzut:** structurile papilare sunt tapetate cu epiteliu tranzițional malign cu atipii citologice minime, nucleii sunt moderat hipercromi cu activitate mitotică minimă. În 10% din cazuri se constată invadare a laminei proprii sau a muscularei proprii.

**Carcinoamele uroteliale papilare de grad înalt:** ca diferență se constată nucleu hiperchromic și pleomorfii. Sunt mai agresive determinând și afectarea laminei proprii și ulterior a musculareii.

### **Stadializarea carcinoamelor vezicale**

#### Stadializare TNM(AJCC-2010)

##### ***T – tumora primară***

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

T0 – nu există semne de tumora primară

Ta – carcinom papilar non invaziv (limitat la stratul urotelial)

T1s – carcinom cu celule tranziționale „in situ” – o formă tumorală plată

T1 – tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial (corionul, lamina proprie)

T2 – tumora invadează musculara proprie

T2a – invazie superficială (1/2 internă)

T2b – invazie musculară profundă (1/2 externă)

T3 – tumora invadează grăsimea perivezicală

T3a – invazia microscopică a grăsimii perivezicale

T3b – invazia macroscopică a grăsimii perivezicale

T4 – tumora invadează organele pelvine, peretele pelvin sau abdominal

T4a – tumora invadează prostata, uterul, vaginul

T4b – tumora invadează peretele pelvin sau abdominal

##### ***N - nodul limfatic***

Nx – nu se pot evalua ganglionii regionali

N0 – nu sunt metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – reprezentat de o singură metastază într-un singur ganglion pelvin (hipogastric, obturator, iliac extern sau presacrat)

N2 – metastază ganglionară în mai mulți ganglioni pelvini (hipogastric, obturator, iliac extern sau presacrat)

N3 – metastază în ganglionii limfatici iliaci comuni

##### ***M - metastază***

M0 – nu există metastaze la distanță

M1 – există metastaze la distanță

### **Stadializare**

|                 |           |    |    |
|-----------------|-----------|----|----|
| <b>Std. 0a</b>  | Ta        | N0 | M0 |
| <b>Std. 0is</b> | Tis       | N0 | M0 |
| <b>Std. I</b>   | T1        | N0 | M0 |
| <b>Std. II</b>  | T2a, b    | N0 | M0 |
| <b>Std. III</b> | T3a, b, c | N0 | M0 |
|                 | T4a       |    |    |
| <b>Std. IV</b>  | T4b       | N0 | M0 |
| Orice T         | N1,2,3    | M0 |    |
| Orice T         | Orice N   | M1 |    |

### **Stadializarea clinică**

Evaluarea tumorii primare în cancerul de vezică necesită o abordare cuprinzătoare și multidisciplinară, implicând mai multe proceduri și tehnici specifice. Un aspect esențial al acestui proces este examinarea bimanuală sub anestezie, care are loc înainte și după intervenții chirurgicale endoscopice, cum ar fi biopsia sau rezecția transuretrală. Confirmarea histologică a prezenței sau absenței tumorii este esențială în stabilirea diagnosticului corect.

Examinarea bimanuală post-intervenție endoscopică servește drept indicator important al stadializării clinice. Identificarea unor modificări precum îngroșarea peretelui vezicii urinare, prezența unei mase mobile sau fixe poate sugera prezența bolilor T3 și/sau T4, oferind informații valoroase pentru determinarea extinderii locale a bolii.

Pentru evaluarea extinderii extravezicale a tumorii primare și pentru analiza ganglionilor limfatici, se recurge la tehnici imagistice specializate. Acestea pot include imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), tomografia computerizată (CT) și/sau scanarea cu pozitroni emitenți (PET-CT), care sunt integrate în procesul de stadializare clinică. Aceste investigații oferă informații detaliate despre localizarea și dimensiunea tumorii, precum și despre eventualele implicări ganglionare.

În situațiile în care este indicată evaluarea metastazelor la distanță, se efectuează investigații suplimentare, cum ar fi studii imagistice ale toracelui, și se recurge la studii biochimice și izotopice pentru detectarea precoce a eventualelor metastaze la distanță. Această abordare

integrată și multidisciplinară contribuie la o stadializare precisă a bolii și la elaborarea unui plan de tratament personalizat pentru fiecare pacient.

### **Stadializarea patologică**

**Evaluarea detaliată a tumorii primare necesită examinare microscopică și confirmarea extinderii, aspecte esențiale pentru o corectă stadializare a cancerului vezical.**

**Cistectomia totală și disecția ganglionară limfatică sunt, în general, proceduri esențiale pentru obținerea unei stadializări precise; totuși, este important de menționat că o clasificare patologică a stadializării trebuie aplicată și în cazul speciemenelor obținute prin cistectomie parțială. Aprecierea lateralității nu influențează clasificarea stadiului N (ganglionar).**

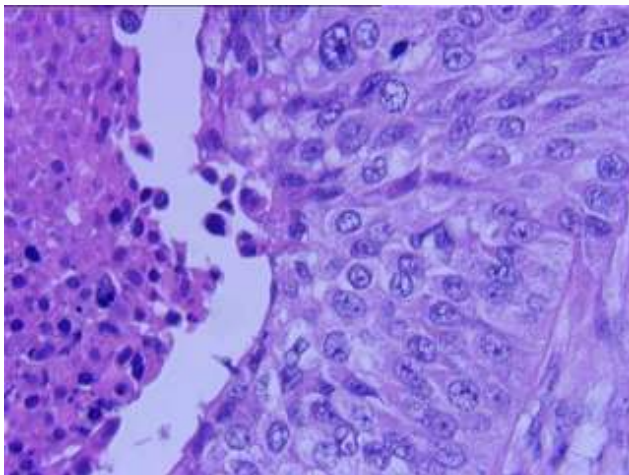


Fig 5 – Aspect Microscopic de Carcinom urotelial

**Manifestările clinice** specifice tumorilor maligne ale vezicii urinare sunt reprezentate de:

- Hematurie totală, spontană
- Piuria
- Disurie - marcată prin dificultate, usturime în momentul urinării
- Polachiurie

Infecții urinare joase recidivate (cistită), caracterizate prin dureri hipogastrice disurie, polakiurie, incontinență urinară, hematurie, nicturie

## Diagnostic

Diagnosticul de tumoră vezicală va fi pus pe baza simptomelor examenului clinic și a investigațiilor paraclinice, cum ar fi urografia, ecografia, cistoscopia, CT (tomografia computerizată), RMN (rezonanța magnetică nucleară) și BTA-stat (analiza tumorilor vezicale). Confirmarea acestui diagnostic va fi pus prin biopsie, examen histopatologic și citologie.

## Investigații paraclinice

Descrierea investigațiilor paraclinice este completă și detaliată. Iată mai multe informații despre fiecare dintre acestea:

1. Cistoscopia:
  - Investigația de referință pentru vizualizarea tumorilor vezicale.
  - Oferă detalii despre aspectul, dimensiunea și gradul de infiltrare a tumorii la nivelul mucoasei vezicale.
  - Este utilizată în special înaintea intervenției chirurgicale pentru a ghida tratamentul.
2. Urografia:
  - Folosește substanțe de contrast pentru a evidenția anatomia tractului urinar superior și inferior.
  - Formațiunile tumorale prezintă un aspect de imagine lacunară pe urografie.
  - Indică dilatarea tractului urinar, ceea ce poate sugera obstrucții sau alte modificări asociate tumorii.
3. Ecografia:
  - Metodă neinvazivă de examinare a aparatului urinar și a tumorilor vezicale.
  - Tumoarea malignă vezicală apare hipoecogenă pe ecografie, ceea ce poate indica o leziune solidă.
4. BTA-Stat:
  - Test rapid în urină care detectează factorul H complementar uman legat de proteine (HCFHrp).
  - Poate fi utilizat pentru diagnosticarea rapidă a neoplasmului vezical în cazul persoanelor suspecte.
5. Examenul histopatologic:

- Se realizează prin biopsie vezicală și permite identificarea celulelor cu caractere de malignitate în fragmentele de țesut tumoral.
- Oferă informații esențiale pentru stabilirea diagnosticului și a gradului histologic al tumorii.

#### 6. Citologia urinară în flux liber:

- Detectează celulele canceroase în urina proaspăt emisă sau în lichidul de lavaj vezical.
- Poate fi o modalitate utilă de screening și monitorizare a pacienților cu tumori vezicale.

Investigațiile pentru aprecierea extinderii și metastazelor includ:

- Limfoscintigrafia: Identifică ganglionii limfatici invadați de procesul tumoral.
- Scintigrafia osoasă: Identifică metastazele osoase.
- Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN): Oferă imagini detaliate pentru evaluarea extinderii leziunilor tumorale și identificarea metastazelor.

Cistoscopia reprezintă o procedură esențială în evaluarea patologiei vezicii urinare, furnizând medicului informații valoroase cu privire la starea și caracteristicile sale. În cadrul acestei investigații, se explorează aspectul mediului vezical, variind de la limpede la tulbure, și se analizează colorația normală sau prezența hematuriei.

Unul dintre aspectele importante în cadrul cistoscopiei este evaluarea capacității vezicii urinare. După golirea acesteia, se permite și recoltarea de urină pentru examene citologice și bacteriologice. Umplerea ulterioară a vezicii urinare facilitează analiza pereților săi, permițând aprecierea aspectului interior.

Cistoscopia oferă, de asemenea, o perspectivă asupra simetriei cavității vezicale. Se pot identifica zone asimetrice, rigide sau cu proemințe care nu se destind corespunzător. Aspectul orificiilor prezente în vezica urinară, inclusiv orificiile ureterale, și prezența eventualelor calculi sau corpi străini sunt detalii esențiale analizate în timpul procedurii.

Un element crucial al cistoscopiei este evaluarea aspectului mucoasei vezicale. Se examinează prezența modificărilor specifice, care pot sugera diverse afecțiuni, inclusiv leziuni inflamatorii sau tumorale. În contextul detecției unor astfel de modificări, se pot lua decizii diagnostice și terapeutice relevante pentru îngrijirea pacientului.





Fig 6 Cistoscop

### **Opțiunile terapeutice**

Tratamentul tumorilor vezicale reprezintă o provocare complexă, iar abordarea chirurgicală poate fi o opțiune esențială, fie ca procedură unică, fie în combinație cu terapii adjuvante precum medicația citostatică (chimioterapia), administrată intravezical, radioterapia sau terapia biologică cu vaccin BCG.

Chimioterapia, care utilizează substanțe chimice pentru distrugerea celulelor tumorale, poate fi implementată în diferite faze ale tratamentului, fie înainte, fie după intervenția chirurgicală, având un rol esențial în prevenirea recidivelor și îmbunătățirea rezultatelor.

Radioterapia, bazată pe administrarea dozelor fracționate de radiații X (Roentgen) de intensitate mare sau tipuri diferite de radiații, reprezintă o opțiune terapeutică care poate fi aplicată înainte sau după intervenția chirurgicală, în funcție de stadiul și particularitățile tumorii, aducând beneficii semnificative pacienților.

Terapia biologică, cu accent pe stimularea sistemului imunitar, are un rol crucial în declanșarea unei reacții inflamatorii specifice la nivelul uroteliului, contribuind astfel la oprirea sau încetinirea apariției recidivelor tumorale.

Aceste abordări terapeutice, în funcție de particularitățile fiecărui caz, pot fi combinate pentru a obține cele mai bune rezultate. Este important să se evalueze și să se ajusteze tratamentul în funcție de răspunsul individual al pacientului și de evoluția bolii, asigurându-se o abordare personalizată și eficientă a neoplaziei vezicale.

## Tratament Inițial

Chirurgia reprezintă o modalitate esențială de tratament pentru majoritatea cancerelor de vezică urinară, iar opțiunile chirurgicale variază în funcție de dimensiunea, localizarea și stadiul tumorilor. Iată câteva intervenții chirurgicale utilizate în tratamentul cancerului de vezică:

- Cauterizarea cu electrocauterul în cadrul cistoscopiei. Tumorile mici și superficiale pot fi tratate prin cauterizare utilizând un electrocauter cu un voltaj redus în timpul examenului cistoscopic. Această abordare poate fi eficientă pentru leziuni localizate.
- Rezeecția transuretrală (TUR). Indicată în tratamentul tumorilor mari, de tip superficial sau celor care au pătruns în profunzime, fără a fi prezentă însă extensia la distanță. Această procedură implică îndepărtarea țesutului tumoral prin intermediul unui instrument introdus prin uretră.
- Cistectomia reprezintă rezeecția totală a vezicii urinare. Recomandată în stadiile avansate ale cancerului limitate la vezică sau în cazul tumorilor de grad înalt. Totuși, nu este întotdeauna indicată în cazul pacienților în vârstă cu boli cronice asociate. Cistectomia poate fi parțială sau radicală.
- Cistectomia parțială: Implică îndepărtarea unei secțiuni a vezicii, fiind o opțiune potrivită pentru o singură tumoră care invadează peretele vezicii într-o singură regiune. Acest tip de chirurgie are avantajul de a păstra cea mai mare parte a vezicii.
- Cistectomia radicală: Înseamnă îndepărtarea completă a vezicii urinare și poate fi folosită pentru cancere mai extinse sau care s-au răspândit în afara vezicii. Această procedură chirurgicală implică, de obicei, o incizie de la ombilic până la osul pubian, cu îndepărtarea vezicii urinare și, în unele cazuri, a altor organe adiacente afectate.
- Cistectomia radicală laparoscopică: O variantă modernă a cistectomiei radicale, care implică utilizarea tehnicilor laparoscopice, minimizând astfel dimensiunea inciziei și recuperarea postoperatorie.

Tratamentul endoscopic al tumorilor vezicale non-invazive a evoluat, iar rezeecția transuretrală a tumorilor vezicale (TUR-v) rămâne o intervenție esențială, având ca obiective stabilirea unui diagnostic corect și îndepărtarea completă a leziunilor vizibile. Cu toate acestea, se explorează și alternative terapeutice în cazul tumorilor cu caracteristici specifice, menționate în ghidurile de practică medicală.

## **Chimioterapia**

Chimioterapia reprezintă o modalitate terapeutică complexă care utilizează medicamente cu rol distructiv asupra celulelor neoplazice, având aplicări diferite în funcție de tipul, stadiul și localizarea cancerului vezicii urinare.

**Chimioterapia** se folosește în tratamentul tumorilor vezicale pentru a limita progresia tumorală și a reduce simptomatologia. Chimioterapicele utilizate au calitățile de a distruge populația celulară cu caractere de malignitate sau de a o opri din evoluție. Medicația chimioterapică prezintă diferite forme de administrare precum oral, intravenos sau instilate intravezical (prin intermediul unui cateter).

Chimioterapia reprezintă un tratament cu caracter sistemic, deoarece aceasta pătrunde în circulație și se va răspândi la nivelul tumorii unde va distruge populația celulară ce prezintă caractere de malignitate. Ca și chimioterapice ce sunt utilizate frecvent amintim:

- doxorubicina, epirubicina, valrubicina ce fac parte din grupul antraciclinelor
- MVAC – reprezintă o asociere a mai multor chimioterapice cum ar fi methotrexat, doxorubicina, vinblastina și cisplatin. Methotrexatul este un citostatic care încetinește sau oprește efectiv înmulțirea celulelor neoplazice și este folosit frecvent în asociere cu alte substanțe cu rol chimioterapic. Cisplatinul conține un metal greu derivat de Platină care determină blocarea efectivă a înmulțirii celulelor neoplazice
- gemcitabina blochează înmulțirea celulelor cu caractere maligne și oprește creșterea patului tumoral
- paclitaxel sau carboplatin.

Chimioterapia intravezicală folosește următoarele medicamente:

- Mitomicină - C Bleomicină instilate la nivel intravezical pe cateter previne rata recurențelor tumorale post tratament chirurgical
- BCG – bacilul Calmette-Guerin duce la declanșarea unui răspuns imun sau inflamator la nivelul peretelui vezical determinând o “cistită bacilară” și face parte din terapia biologică.

În continuare, Chimioterapicele se folosesc fie în monoterapie, sau în asociații și pot fi instilate direct în vezica urinară, utilizând un cateter intravezical. Chimioterapia adjuvantă poate fi folosită și post rezecție transuretrală (TUR-V). De asemenea, chimioterapia devine o opțiune de tratament

atunci când nu se poate aplica sancțiune chirurgicală.

Majoritatea chimioterapicelor folosite în tratamentul carcinoamelor uroteliale vor prezenta diverse efecte adverse, medicul fiind cel care este în măsură să comunice pacientului informații legate de efectele secundare posibile. De obicei se va recomanda un stil de viață sănătos ce va asocia o dietă echilibrată, odihnă suficientă și inclusiv practicarea exercițiilor fizice pot ajuta la managementul simptomelor.

În tratamentul neoadjuvant se administrează interferon sau alte chimioterapice selectate înaintea aplicării sancțiunii chirurgicale de specialitate.

### **Radioterapia**

Radioterapia cu raze X sau alte radiații de înaltă energie reprezintă o metodă standard de tratament pentru anumite tipuri de cancere vezicale. Această terapie se bazează pe principiul utilizării radiațiilor ionizante pentru a distruge celulele maligne, împiedicându-le să se dividă și să se dezvolte. În cazul cancerului de vezică urinară, radioterapia poate fi administrată cu scop curativ sau paliativ, în funcție de stadiul bolii și obiectivele terapeutice.

### **Terapia biologică**

Terapia biologică reprezintă o modalitate inovatoare de tratament în cancerul de vezică urinară, bazată pe utilizarea moleculelor care stimulează reacția sistemului imunitar împotriva celulelor tumorale. Aceste molecule, în general, acționează asupra unor markeri specifici prezentați de celulele canceroase, determinând astfel o reacție imună direcționată împotriva acestora.

În special, terapia biologică este frecvent utilizată în tratamentul formațiunilor tumorale superficiale ale vezicii urinare. Aceasta poate fi administrată după intervenții chirurgicale precum rezecția transuretrală (TUR) sau alte proceduri destinate îndepărtării tumorilor superficiale. Scopul terapiei biologice postoperatorii este prevenirea recurenței cancerului de vezică, reducând șansele revenirii tumorilor și îmbunătățind prognosticul pe termen lung.

Moleculele utilizate în terapia biologică pot include imunoterapii precum pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, nivolumab și avelumab. Aceste substanțe acționează prin blocarea anumitor mecanisme de evitare a sistemului imunitar de către celulele canceroase, permițând astfel ca sistemul imunitar să le identifice și să le distrugă mai eficient.

### **Alte tipuri de tratament**

**Radioterapia** este o terapie standard pentru diferitele stadii ale tumorilor vezicii urinare, uneori însă, este folosită în asociere cu tratamentul chirurgical de specialitate. Radioterapia ca și principiu constă în utilizarea de raze X de intensitate mare, în scopul eradicării celulelor cu caractere de malignitate sau în scopul micșorării tumorii inițiale. Radioterapia poate fi folosită și în scop paliativ în vederea reducerii efectelor date de masele tumorale în evoluție.

**Terapia fotodinamică** constă în administrarea unor molecule ce au ca și caracteristică fotosensibilitatea. Această substanță este reținută selectiv la nivelul patului tumoral și apoi se va efectua expunerea la radiații optice cu lungimea de undă indicată, conduce la distrugerea țesutului; este o procedură ce se află încă în faza experimentală dar cu rezultate. Sursa de iradiere folosită pentru excitarea fotosensibilizatorului (Fotofrin II) în aceste cazuri este reprezentată de către un laser cu emisie în continuu. Această tehnică își arată eficacitatea mult în tratamentul carcinoamelor uroteliale cu caracter recurent.

### **Terapia complementară**

Tratamentul convențional, clasic, al cancerului vezical poate asocia un tratament complementar care include:

- acupunctura – tehnica cu origini în Orientul îndepărtat (medicina Chineză)
- fitoterapia (utilizare de produse extrase din plante)
- meditația și yoga (impune utilizarea tehnicilor de relaxare)
- Biofeedback
- planuri nutriționale ce au ca principii asocieri alimentare specifice, regimuri, diete

Terapia complementară niciodată nu va înlocui terapia standard folosită în tumorile vezicale.

Întotdeauna se va efectua această asociere a terapiilor complementare după o discuție în prealabil cu medicul curant, care desigur va cântări întotdeauna riscurile și beneficiile acestor terapii.

Pacienții deasemenea solicită integrarea în studii clinice ce vor urmări practic raportul risc/beneficiu al asocierii terapiilor complementare în managementul patologiei tumorale de tip urotelial.

Această includere în studiile clinice va fi făcută respectând anumite criterii stabilite în prealabil de către medicul clinician cu consimțământul scris al pacientului, acesta putând oricând renunța la aceste studii. Scopul acestor studii clinice este de a studia și de a stabili care este tratamentul optim al acestei patologii.

### **Profilaxie**

Prevenirea cancerului vezical implică adoptarea unui set de măsuri menite să reducă factorii de risc implicați în dezvoltarea acestei afecțiuni. Renunțarea la fumat și evitarea expunerii la fumul de țigară reprezintă pași esențiali, deoarece fumatul este asociat în mod direct cu creșterea riscului de cancer vezical. Totodată, limitarea expunerii la substanțe chimice nocive, precum hidrocarburile policiclice nesaturate, poate contribui la protejarea sănătății vezicii urinare.

Arsenicul, o substanță prezentă în anumite surse de apă, poate reprezenta un factor de risc, de aceea se recomandă folosirea apei de băut verificate și a apei îmbuteliate pentru a minimiza expunerea. Adoptarea unei diete echilibrate, bazată pe alimente cu conținut scăzut de grăsimi și bogată în fructe, legume și proteine vegetale, poate aduce beneficii în reducerea riscului de cancer vezical. Aportul adecvat de lichide este, de asemenea, crucial pentru diluarea substanțelor chimice din organism.

Suplimentarea dietei cu vitamine esențiale, cum ar fi A și C, poate consolida sistemul imunitar și oferi o posibilă protecție împotriva cancerului vezical. Este important să se acorde atenție calității apei consumate și să se evite deshidratarea, deoarece hidratarea adecvată poate contribui la eliminarea substanțelor chimice toxice.

De asemenea, este vital să se sublinieze că, în ciuda eforturilor de prevenire, cancerul vezical poate progresa și poate da naștere unor determinări secundare precum metastazele limfatice, osoase, hepatice și pulmonare. Monitorizarea periodică a stării de sănătate, în special în cazul pacienților cu istoric de cancer vezical, este esențială pentru depistarea precoce a eventualelor recidive sau complicații.

### **Rata de supraviețuire**

Se constată un prognostic mai bun în cazul carcinoamelor de tip papilar comparativ cu alte tipuri de tumori vezicale. Prognosticul pacientului depinde deasemenea și de stadiul bolii și de extensie locoregională, determinări secundare.

În ceea ce privește rata de supraviețuire la 5 ani, se constată următoarele:

- în stadiul 0: o rată de supraviețuire la 5 ani de 98%
- în stadiul 1: o rată de supraviețuire la 5 ani de 88 %
- în stadiul 2: o rată de supraviețuire la 5 ani de 66%
- în stadiul 3: o rată de supraviețuire la 5 ani de 46%
- în stadiul 4: o rată de supraviețuire la 5 ani de 14-15%. [2]

Aceste rate de supraviețuire se referă la toate tipurile de tumori uroteliale, nu doar tumorile papilare.

Aceste cifre reprezintă estimări generale, reflectând procentul mediu de supraviețuire pentru anumite perioade de timp după diagnostic.

Aceste estimări nu pot furniza o previziune exactă a evoluției individuale a bolii pentru fiecare pacient în parte.

### **Prognostic:**

Prognosticul în cazul cancerului de prostată poate varia semnificativ și depinde de mai mulți factori, inclusiv stadiul la momentul diagnosticului, gradul histologic al tumorii, vârsta pacientului, prezența altor afecțiuni de sănătate și răspunsul la tratament. Este important de menționat că prognosticul este o estimare a evoluției probabile a bolii, iar fiecare caz este unic.

În general, majoritatea cancerelor de prostată sunt diagnosticate în stadiile incipiente, când tumora este localizată în interiorul prostatei. În astfel de cazuri, prognosticul este adesea favorabil, iar șansele de vindecare sunt ridicate. Tratamentele pentru cancerul de prostată pot include prostatectomie (îndepărtarea prostatei), radioterapie, terapie hormonală sau supraveghere activă, în funcție de particularitățile fiecărui caz.

În cazurile în care cancerul de prostată s-a răspândit în afara prostatei sau a metastazat în alte părți ale corpului, prognosticul poate fi mai rezervat. Cu toate acestea, tratamentele actuale,

inclusiv terapia hormonală, chimioterapia și alte opțiuni, pot contribui la controlarea bolii și la ameliorarea simptomelor.

## **CAPITOLUL II Partea personală**

### **Material și metoda de lucru**

Toate aceste aspecte de mai sus vor fi urmărite pe un număr apreciabil de cazuri, în cadrul unui studiu prospectiv și retrospectiv care să poată permite extragerea unor concluzii, care să facă, astfel, posibilă comparația cu datele existente în literatura de specialitate, precum și în protocoalele de specialitate.

Descrierea loturilor:

Lot A - pacienți diagnosticați cu tumori limitate doar la nivelul vezicii urinare

Lot B - pacienți cu tumori vezicale ce asociază determinări secundare pelvine

Se vor analiza pacienți din ambele loturi și se vor urmări:

- prezența factorilor de risc atât în cadrul lotului A cât și în lotul B
- prezența determinărilor secundare și sediile cel mai frecvent identificate
- mijloacele de tratament utilizate și evoluție post tratament, stabilirea schemelor de tratament cel mai eficient.
- stabilirea celor mai agresive forme histopatologice de carcinoame vezicale, stabilirea formelor și capacitatea de diseminare.

În acest sens, un rol vital îl reprezintă efectuarea examenului cistoscopic, examenului echografic, examenului CT, examenului RMN, și, cel mai important, examenului histopatologic, ce mă vor ajuta să stabilesc corelații între varianta anatomopatologică și capacitatea de infiltrare și invadare, atât a vezicii urinare, cât și a organelor pelvine din vecinătate.

Se vor analiza elemente de diagnostic clinic, aparținând medicului de familie (asistență primară), care au predictibilitate pentru prognosticarea dezvoltării unui cancer vezical, ca și semnele paraclinice exploatabile în formele incipiente. Voi analiza un eșantion de informații: clinice, paraclinice, markeri, încărcare familială neoplazică, pe care să-l transform într-un ghid de diagnostic precoce al cancerelor vezicale, evitând faza invaziei pelvine, pe cât posibil.



### **Criterii de includere în studiu**

Pacienții incluși în studiu vor fi selectați în funcție de anumite criterii cum ar fi: sex, prezența tumorilor vezicale în antecedente, consumul de alcool /tutun, prezența altor boli asociate /comorbidități (IMA, HTA, Obezitate, Diabet zaharat, Dislipidemie, ITU).

Datele necesare studiului vor fi preluate din foile de observație clinică din cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sfântul Apostol Andrei din Constanța.

Pacienții se vor investiga atât preoperator cât și postoperator, în evoluție.

În altă ordine de idei, parametrii pe care îi voi urmări, intenționez să-i includ într-o fișă tip, pentru a facilita culegerea datelor și pe care o voi utiliza asemeni unei scheme de monitorizare în timp a datelor pe care le voi include în aceasta.

### **Material și Metodă**

Studiul retrospectiv include 174 pacienți din Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sfântul Apostol Andrei din Constanța, în perioada 2016-2020, unde analizăm principalii factori ce duc la apariția carcinoamelor uroteliale. În studiu au fost implicați 174 de pacienți, împărțiți pe 2 loturi, Lot A și Lot B. Lotul A cuprinde pacienții cu diagnostic confirmat anatomopatologic de carcinom vezical, în timp ce în lotul B sunt pacienții ce nu prezintă diagnostic de carcinoame vezicale.

Vom urmări tratamentul efectuat pacienților din cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța în perioada 2016-2020.

Țin să menționez că anul 2020 a reprezentat un an de răscruce în care Pandemia de SARS-Cov 2 a scăzut drastic numărul de pacienți, ce nu au mai putut beneficia de tratamentul optim, control de specialitate, aspect ce se răsfrânge în numărul de cazuri severe ce au venit post Pandemic.

În studiu au fost implicați 174 de pacienți, 107 în lotul A, 67 în lotul B, încadrați în categorii de vârstă așa cum se observă în tabelul 1:

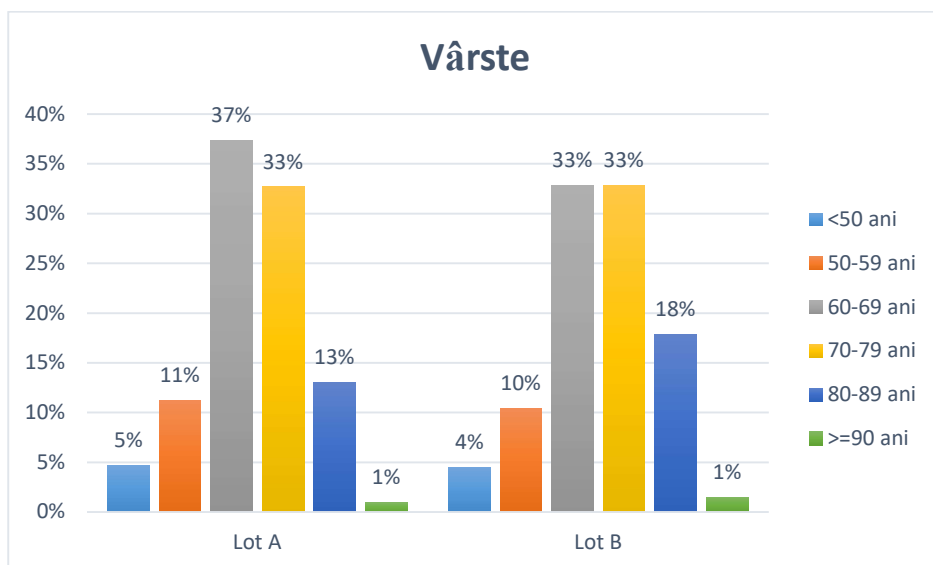


Figura 1 Ponderea pacienților în funcție de vârstă

În lotul A ponderea cea mai importantă este în decada de vârstă 60-69 ani, 37%, urmată de următoarea decadă, 70-79 ani, 33%. La fel este și pentru lotul B unde ambele intervale de vârstă au procente egale, 33%.

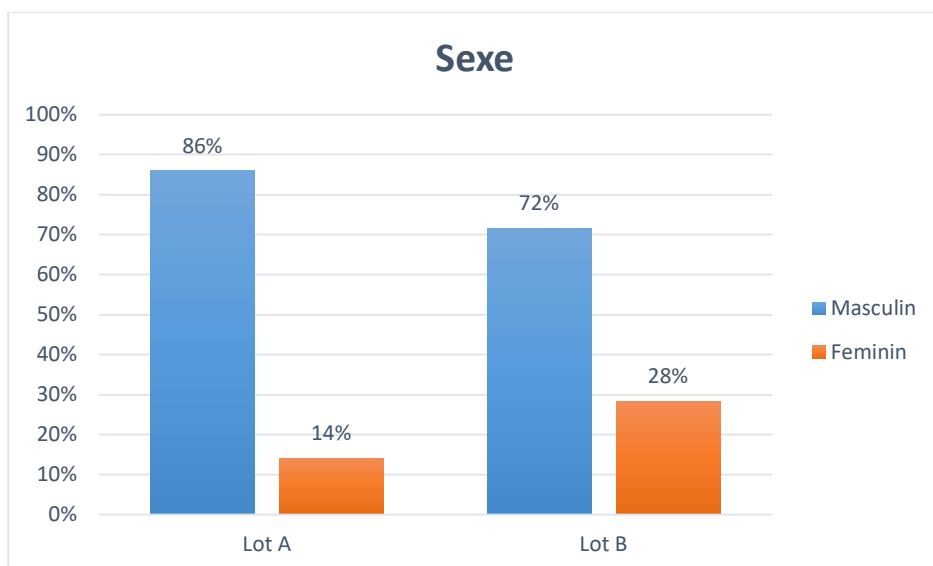


Figura 2 Distribuția în funcție de sexe

În privința sexului pacienților, procentele obținute au fost (după cum se poate vedea în figura 2):

- În lotul A sunt 92 persoane de sex masculin (86%) și doar 15 persoane de sex feminin (14%)
- În lotul B sunt 48 persoane de sex masculin (72%) și 19 persoane de sex feminin (28%)

Se constată o pondere mai mare a persoanelor de sex Masculin, față de cele de sex feminin lucru ce se poate corela cu consumul mai ridicat de tutun și interacțiunea cu factorii profesionali cum ar fi hidrocarburile policiclice din industria petrolieră, mase plastice, solvenți, vopseluri, pesticide.

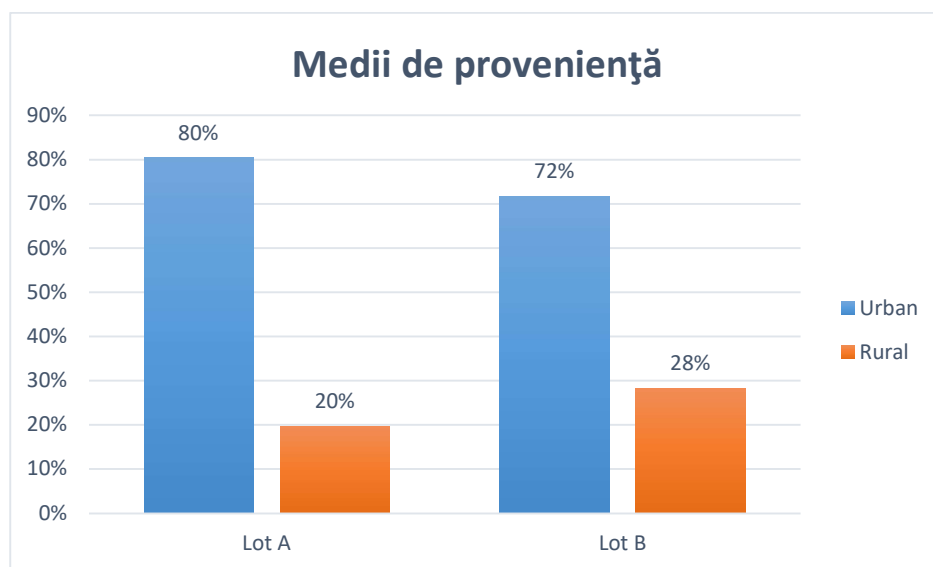


Figura 3 Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență al acestora

Figura 3 arată mediul de proveniență al pacienților, ponderea mai ridicată fiind în lot A în cel urban cu 86 de pacienți (80%), mai ridicată decât în mediul rural în care s-au identificat numai 21 de pacienți (20%). În lotul B, ponderile sunt similare, 48 pacienți în urban (72%) și 19 în rural (28%). Ponderea ridicată în mediul urban se datorează și accesului facil la serviciile medicale de specialitate, gradului de cultură mai ridicat, precum și posibilităților financiare net ridicate în mediul urban.

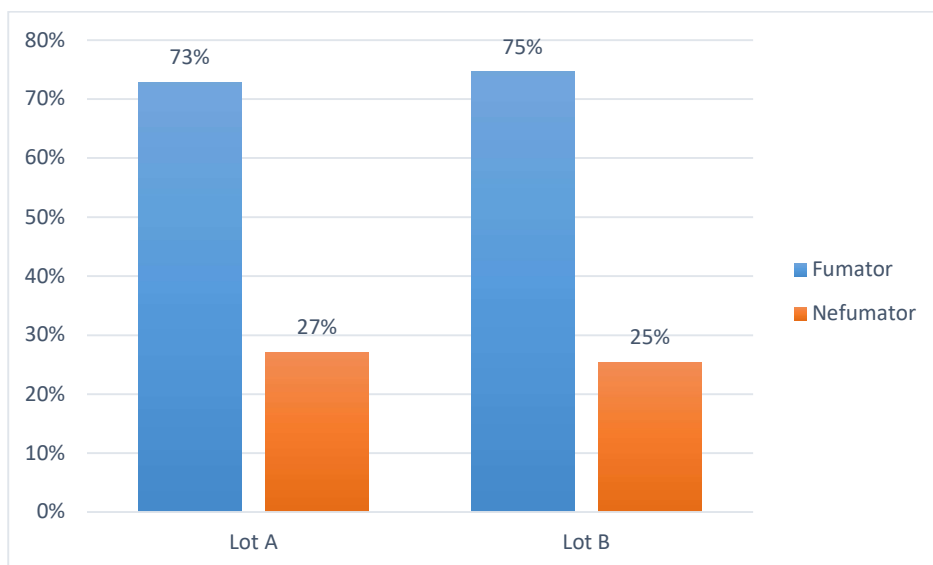


Figura 4 Ponderea pacienților fumători și nefumători

Dintre pacienții participanți în studiu, în lot A 78 dintre aceștia (73%) se declară fumători, iar 29 (27%) sunt nefumători, după cum se observă în figura 4. În lot B sunt 50 fumători (75%) și restul de 17 sunt nefumători (25%).

În această situație se poate observa în mod cert influența fumatului direct proporțională ca factor major predispozant în apariția carcinoamelor vezicale, datorită produșilor chimici (hidrocarburi) rezultați în urma arderii tutunului.

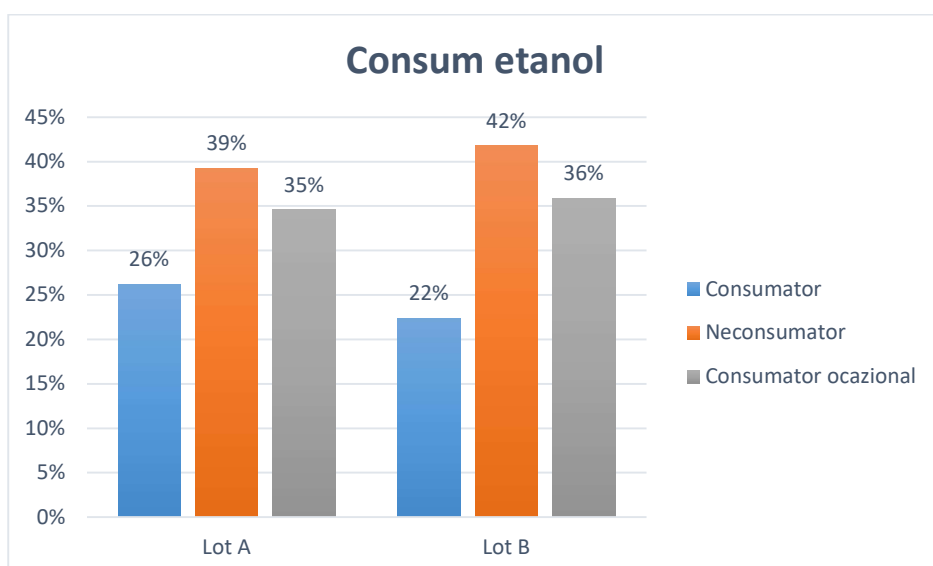


Figura 5 Distribuția în funcție de consum etanol

Ponderea pacienților afectați de consumul de etanol este arătată în graficul din figura 5 în care 42 de pacienți (39%) se declară neconsumatori, având ponderea cea mai ridicată. În lotul B, ponderea acestora este și mai mare, 42%, 28 de pacienți. Sunt 37 de persoane care declară un consum ocazional (35%), iar 28 se declară consumatori (26%) în lotul A. În lot B sunt 24 consumatori ocazionali și 15 declară că sunt consumatori (22%).

Consumul de etanol este un factor predispozant, dar o mică parte din participanții la studiu se declară consumatori de etanol, nu avem informații despre cantitatea de etanol zilnic consumată.

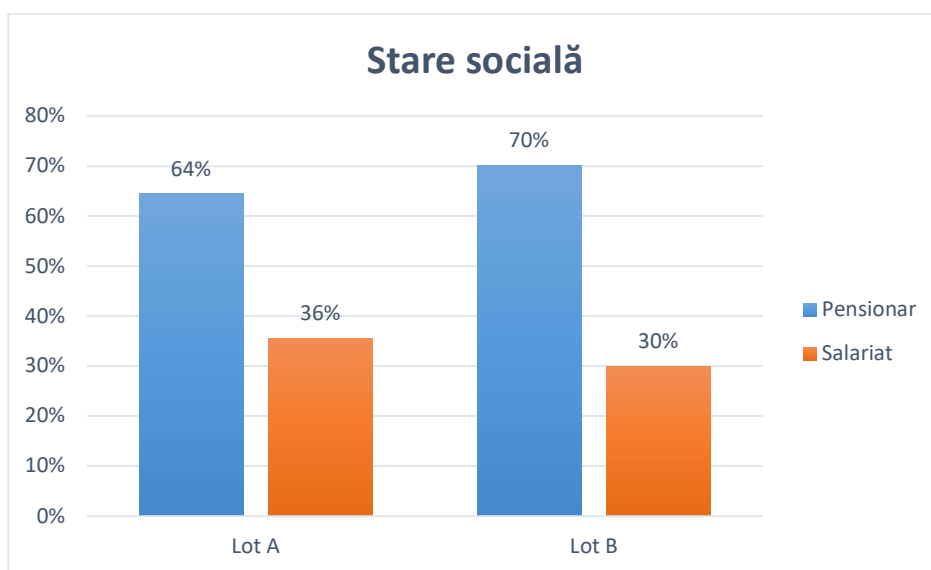


Figura 6 Starea socială a pacienților

Starea socială a pacienților (figura 6) a fost împărțită între salariați și pensionari, dintre care doar 38 sunt salariați (36%), iar 69 sunt pensionari (64%) în lot A. Pentru cei din lotul B, de asemenea cei mai mulți sunt pensionari, 47 de pacienți (70%), ceilalți 20 de pacienți sunt salariați (30%).

Având în vedere că este patologie prezentă cu precadere după vârsta de 60 de ani, se constată o incidență mai mare în rândul pensionarilor.

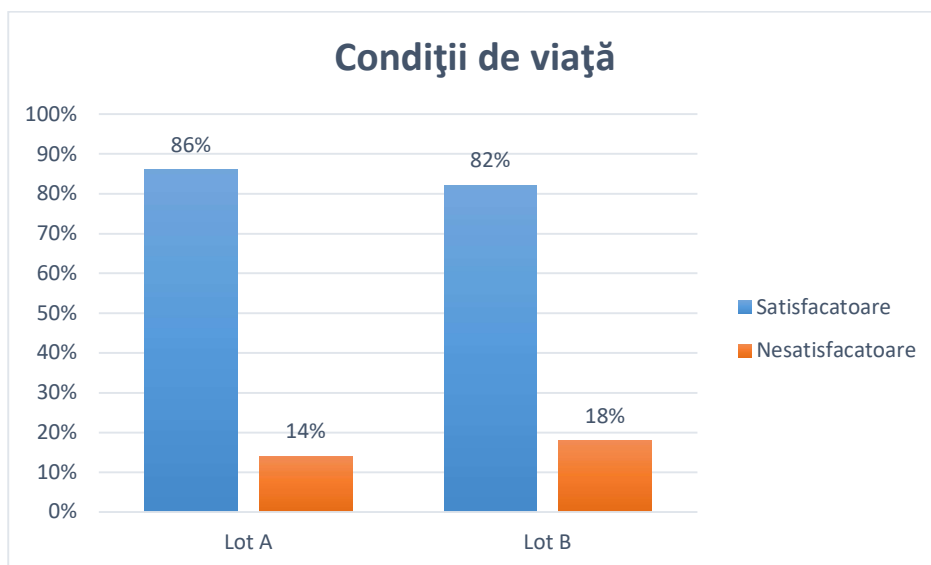


Figura 7 Ponderea pacienților în funcție de condițiile de viață

Condițiile de viață ale pacienților a reprezentat un criteriu de investigație în prezentul studiu, iar figura 7 arată că în lotul A ponderea cea mai ridicată este de 92 de pacienți (86%) declară ca având condiții satisfăcătoare de viață și numai 15 dintre aceștia (14%) se declară nemulțumiți de condițiile de viață. În lot B, 55 de pacienți declară condiții satisfăcătoare de trai (82%) și 12 dintre ei sunt nemulțumiți de condiția de viață (18%).

Majoritatea pacienților incluși în studiu declară condiții de viață satisfăcătoare, fiind mulțumiți de condițiile de trai avute, o pondere mică o reprezintă cei nemulțumiți de condițiile de trai. Pacienții nemulțumiți de condițiile de viață de obicei sunt reprezentați de populație din mediul rural, ce nu au acces facil la serviciile medicale de specialitate. În literatura și în alte studii putem observa că nu există foarte multe studii ce să ateste legătura între condițiile de viață și incidența tumorilor vezicale, însă se poate realiza o corelare directă între prognostic și condițiile de viață, prognosticul fiind mai scăzut în cazul celor cu condiții de viață nesatisfăcătoare.

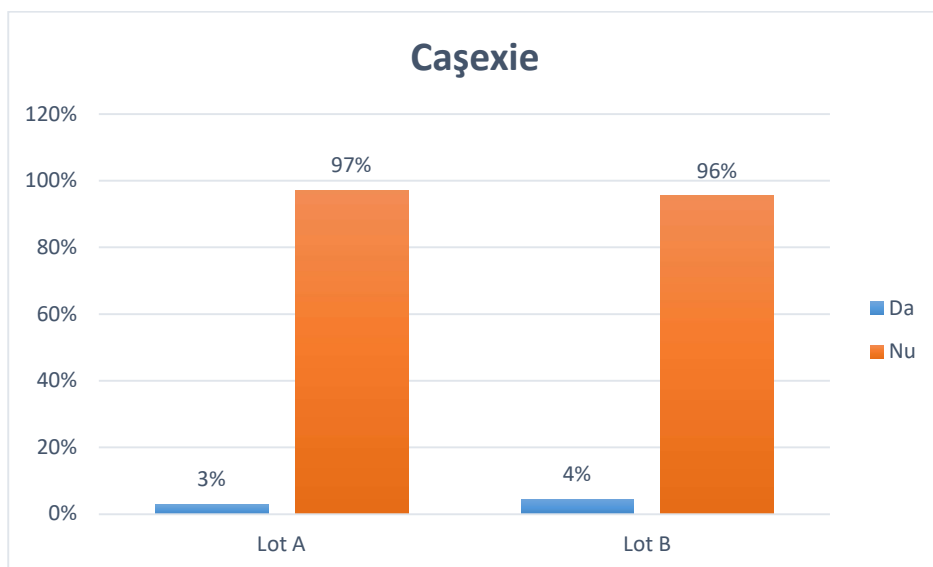


Figura 8 Pondere cașexie

Denutriția a fost luată în calcul în acest studiu, astfel că s-au exprimat asupra stării de slăbiciune profundă a organismului (cașexia) doar 3 persoane dintre cei prezenți în studiu (3%) în lotul A, în timp ce restul de 104 de persoane, după cum arată figura 8, nu suferă de acest simptom (97%) având ponderea cea mai ridicată. În lotul B, lucrurile sunt neschimbate: 3 persoane declară cașexie (4%), 64 nu au acest simptom (96%).

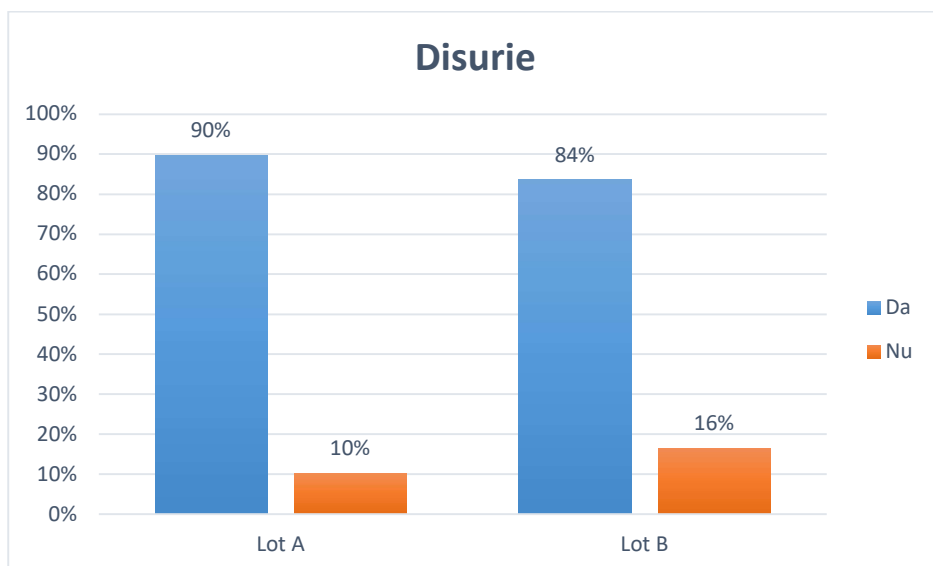


Figura 9 Pondere disurie

O pondere importantă a pacienților suferă de disurie, în lot A sunt 96 de persoane (90%) indicând probabil infecția tractului urinar. Numai 11 pacienți (10%) nu prezintă acest simptom. În lot B sunt 56 de persoane cu disurie (84%) și restul fără, 11 (16%).

Disuria în această situație apare datorită fie coexistenței infecției de tract urinar a căror dezvoltare este favorizată de terenul imun deficitar al pacienților, fie datorită invaziei tumorale.

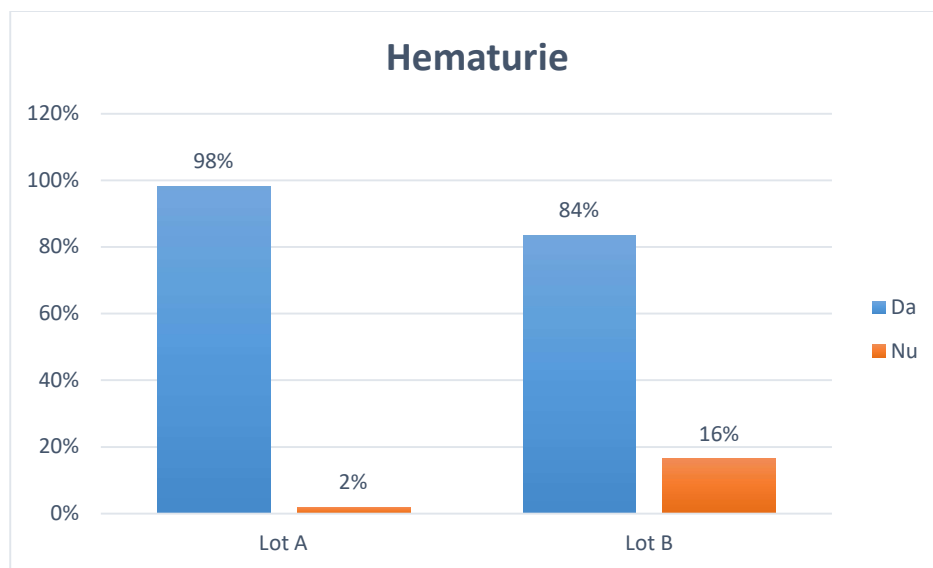


Figura 10 Pondere hematurie

Se observă pondere foarte ridicată a pacienților cu hematurie, 105 pacienți (98%), posibil extraglomerulară și numai 2% nu prezintă acest diagnostic în lotul A. Pentru lotul B sunt 56 persoane cu hematurie (84%) și un procent semnificativ de 16% nu sunt pacienți cu hematurie.

Hematuria reprezintă semnul cel mai frecvent prezent, fiind cel care alarmează pacientul și îl determină să se adreseze Serviciului Urologie.

De obicei hematuria este asociată cu cheaguri ce favorizează și apariția disuriei și chiar a retenției de urină.



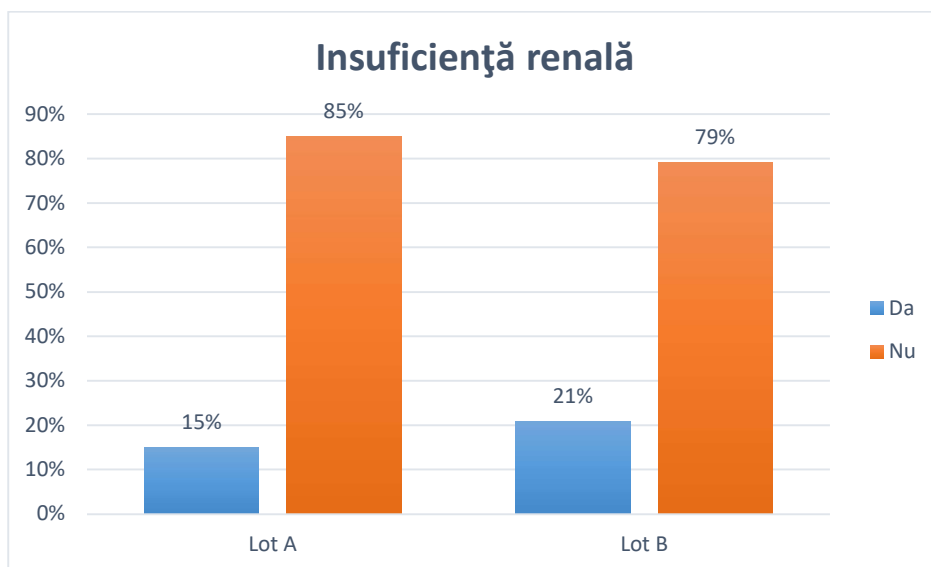


Figura 11 Ponderea pacienților cu insuficiență renală

Cei mai mulți pacienți din lotul A, 91 (85%) declară că nu suferă de această boală cronică a rinichilor. Totuși, 16 dintre pacienți (15%) din acest studiu au fost diagnosticați cu insuficiență renală, după cum arată figura 11. În lot B sunt 53 pacienți care nu au insuficiență renală (79%) și 14 dintre aceștia suferă de această boală în procent semnificativ de 21%.

Insuficiența renală în această situație este fie comorbiditate asociată a pacientului, fie apare datorită extinderii patului tumoral, ce înglobează Orificiile Ureterale și determină această insuficiență renală secundară.

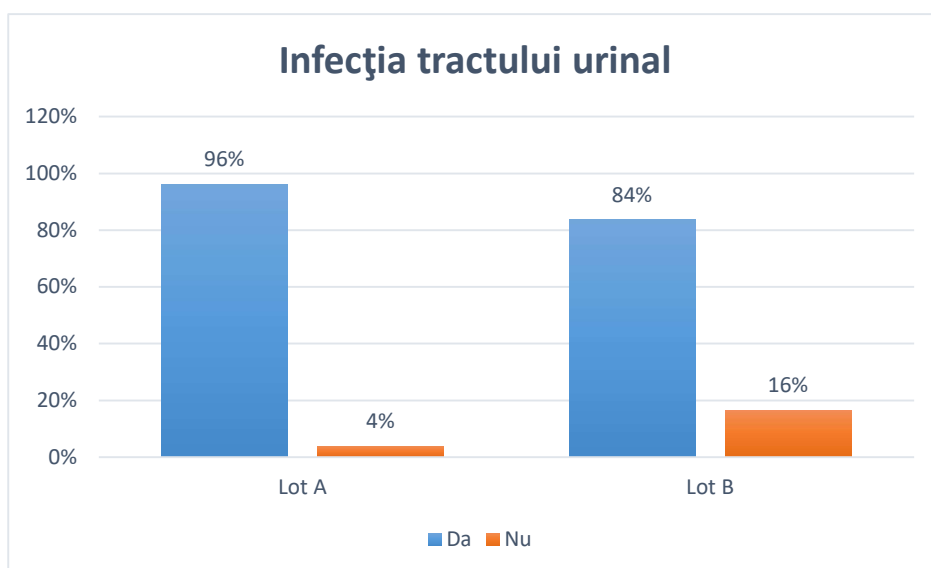


Figura 12 Distribuția infecției tractului urinar la pacienți

O pondere majoritară dintre pacienții cuprinși în studiu în lotul A au declarat infecția de tract urinar, 103 (96%) și doar 4 pacienți nu prezintă acest diagnostic de cistită (4%). În lotul B, 56 de pacienți suferă această infecție (84%), iar 11 (16%) nu au această boală.

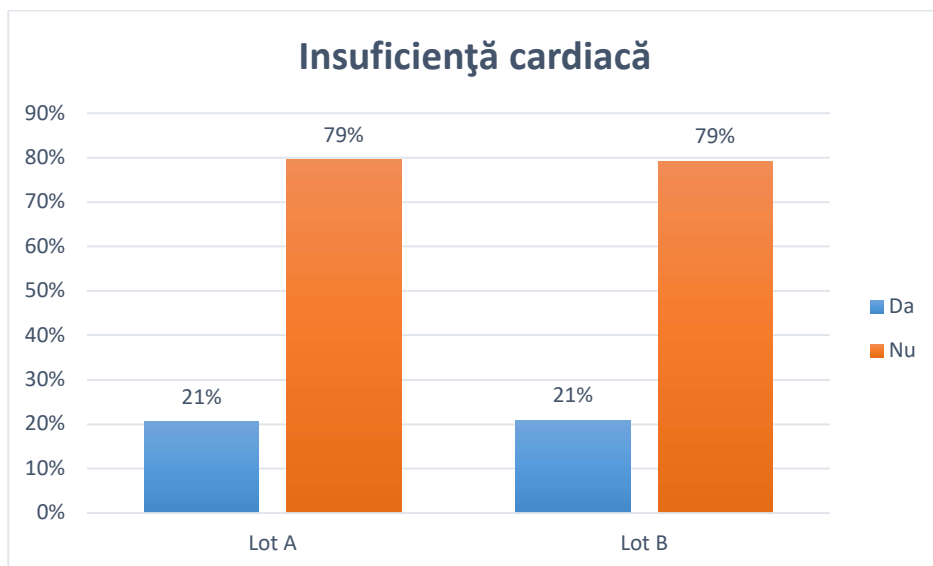


Figura 13 Ponderea pacienților care prezintă insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă este un simptom întâlnit la 22 dintre pacienții din acest studiu ai lotului A (21%) și va fi nevoie de analize în detaliu pentru identificarea cauzelor insuficienței cardiace în vederea stabilirii unei viitoare terapii. Însă 85 de pacienți nu prezintă insuficiență cardiacă (79%). În lot B, 14 pacienți prezintă insuficiență cardiacă (21%) iar 53 nu prezintă (79%).

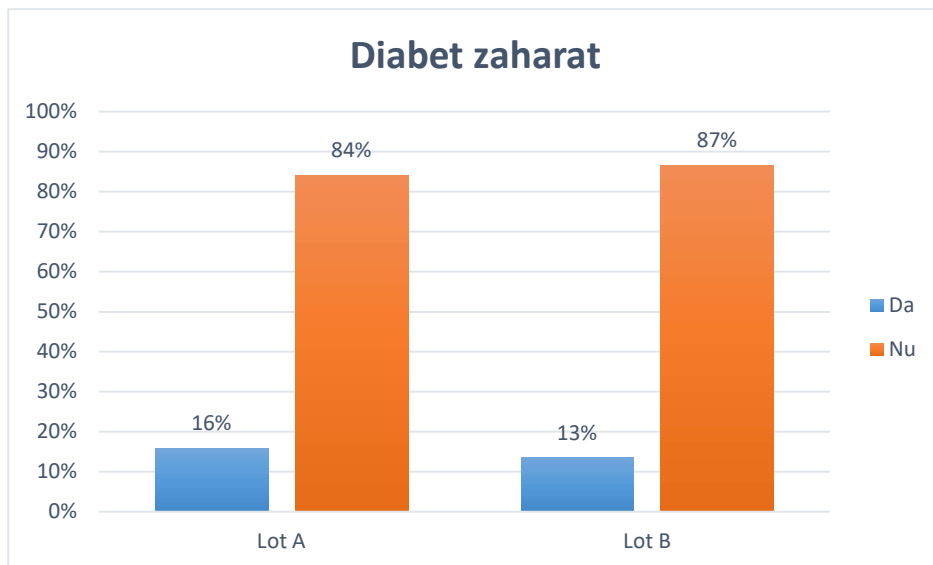


Figura 14 Ponderea pacienților cu diabet zaharat

Figura 14 arată că în lotul A 84% dintre pacienți nu prezintă o importantă concentrație de glucoză în sânge (90 de pacienți). Doar 16% dintre aceștia au fost diagnosticați cu această boală cronică (17 pacienți). Pentru lotul B, 58 de pacienți (87%) nu au diabet zaharat iar 9 persoane (13%) prezintă această boală.

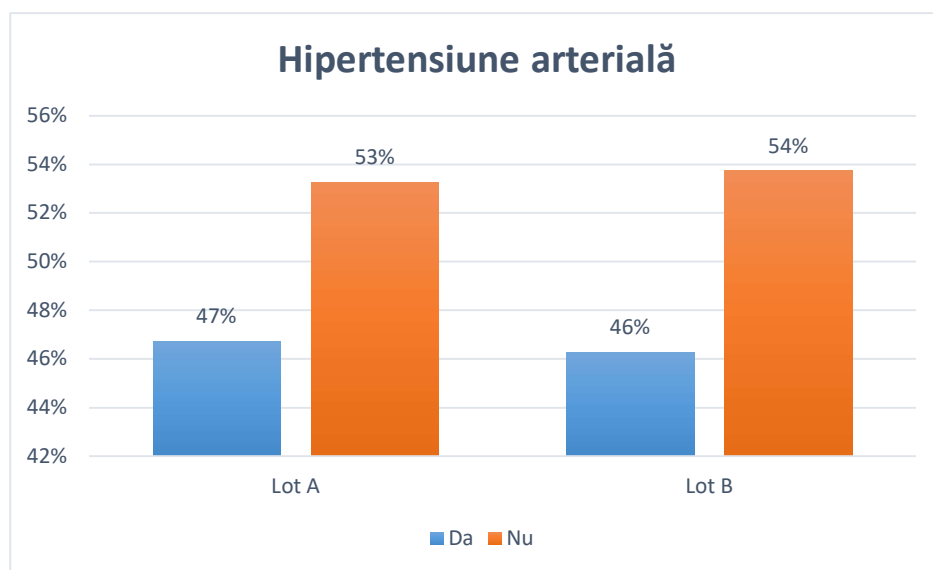


Figura 15 Distribuția în funcție de hipertensiunea arterială la pacienți

În prezentul studiu sunt ponderi ridicate ale celor care prezintă boala HTA și a celor care nu prezintă HTA. 50 de pacienți în pondere de 47% au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială și care vor trebui monitorizați și tratați cu atenție în lotul A. 57 din pacienții incluși în studiu nu prezintă această afecțiune (53%). În lotul B, 31 de pacienți (46%) prezintă simptome HTA, iar 36 dintre pacienți (54%) nu prezintă aceste simptome.

Nu se poate stabili o corelație directă între hipertensiunea arterială și carcinoamele vezicale.

Această comorbiditate este patologie specifică vârstnicilor însă nu influențează în mod direct apariția carcinoamelor uroteliale, influențează însă riscul operator.

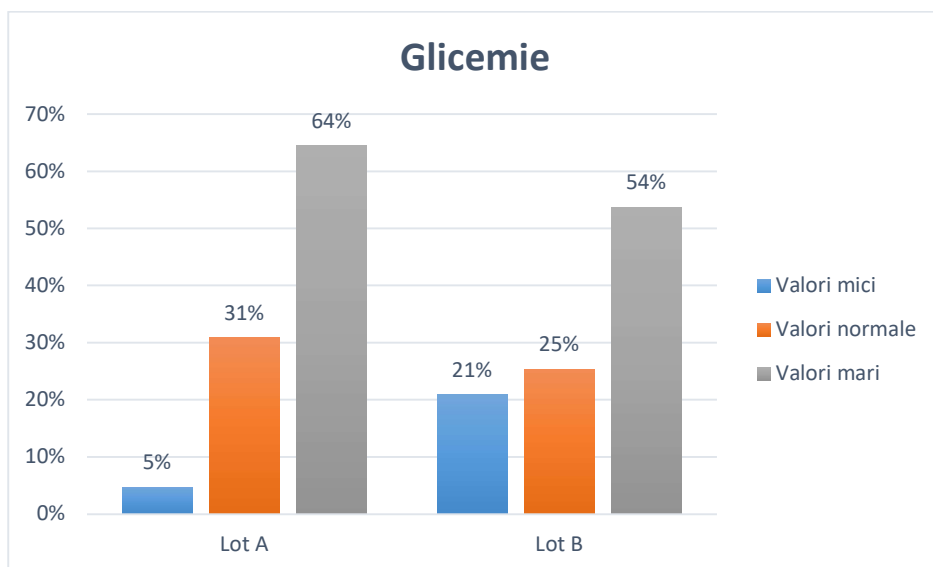


Figura 16 Distribuția în funcție de glicemie

În figura 16 pentru lotul A, se observă că există 33 de pacienți cu valori normale ale glicemiei (31%). Sunt și 5 pacienți (5%) pentru care concentrația de glucoză în sânge a scăzut sub 60 mg/dl coborând sub limitele hipoglicemiei. La investigație s-au observat un număr de 69 pacienți (64%) cu valori de peste 99 mg/dl cu hiperglicemie deci cu ponderea cea mai ridicată. În lot B, 17 pacienți au valori normale (25%), 14 valori mici (21%) și ponderea cea mai ridicată o au pacienții cu valori mari glicemie, 36 pacienți (54%).

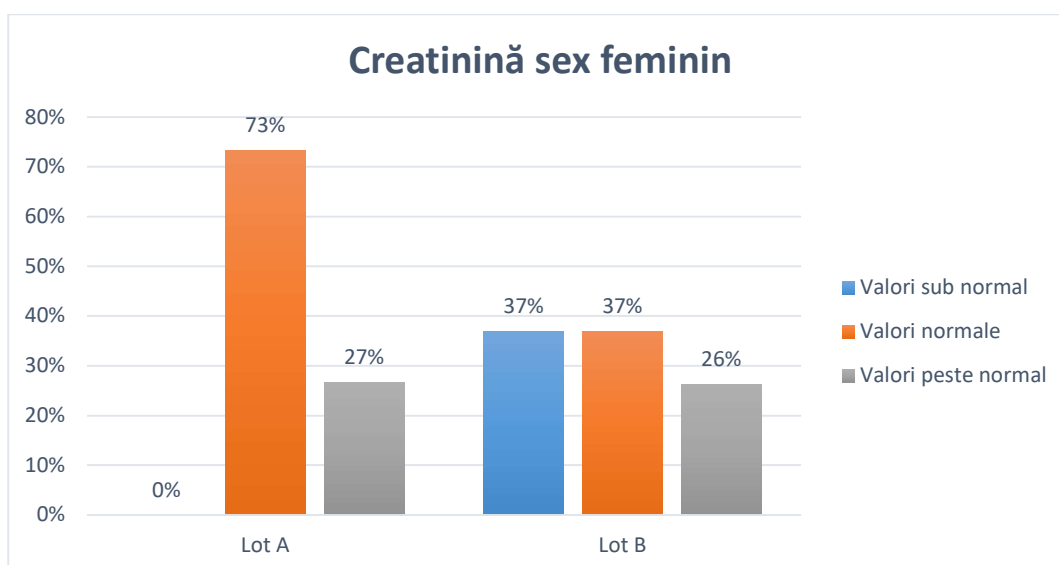


Figura 17 Distribuția normalității creatininei pentru sexul feminin

Cele mai multe sunt valorile normale pentru indicatorul creatinină la femei, 11 pacienți (73%). Sub limita valorilor normale nu sunt pacienți în lot A, iar peste limita normalității sunt 4 paciente (27%), acestea indicând o afectare a ratei filtrării glomerulare. Pentru lotul B, 7 paciente au valori ale creatininei sub limita normalității (37%), 5 paciente au valori peste limita normalității și 7 prezintă valori normale ale creatininei la femei (37%).

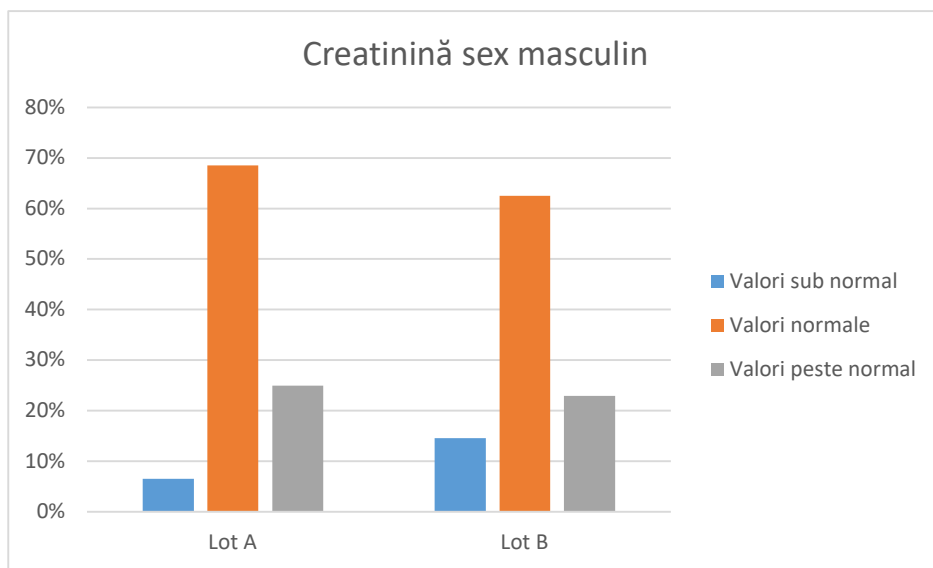


Figura 18 Distribuția normalității creatininei pentru sexul masculin

Pentru valorile indicatorului creatinină la sexul masculin în lotul A, 63 dintre pacienți au valori normale ale creatininei (68%), reprezentând ponderea cea mai ridicată, 6 dintre ei (7%) au valori sub limita normalității și 23 de pacienți (25%) au valori peste limita normalității, indicând de asemenea o afectare a ratei filtrării glomerulare. Pentru lotul B, ponderea cea mai ridicată este a pacienților cu valori normale ale creatininei, 30 (63%), iar 11 (23%) au valori ridicate. În acest lot, numai 7 pacienți (15%) au valori mai mici decât valorile normale pentru creatinină sex masculin.

Creatinina stabilește gradul de insuficiență renală pe care pacienții îl au.

Insuficiența renală poate fi cauzată fie datorită vârstei pacienților, fiind o insuficiență renală de cauză renală, fie datorită invaziei tumorale, fie o insuficiență renală de cauză postrenală datorită invaziei tumorale ce prinde orificiile ureterale.

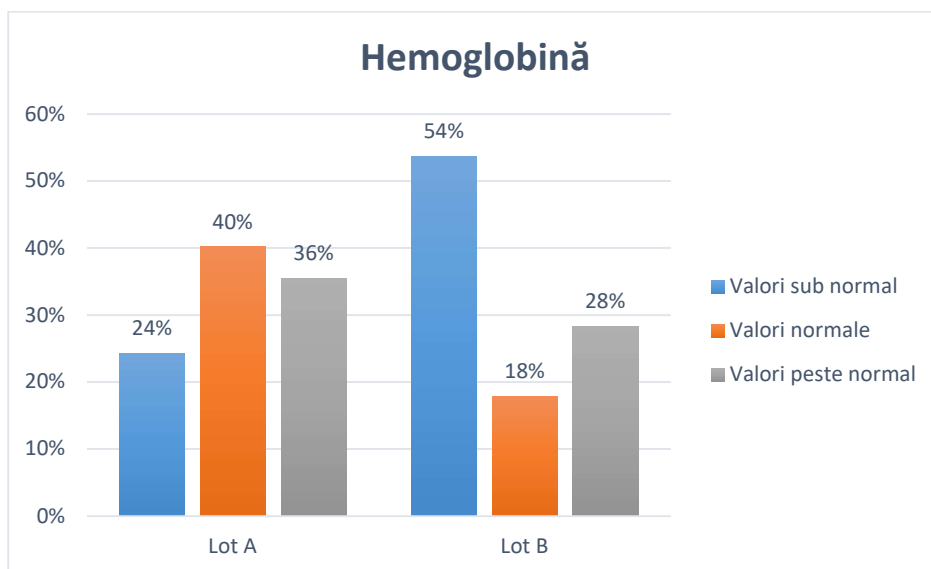


Figura 19 Ponderi valori hemoglobină

În studiu (figura 19), în lotul A, 43 dintre pacienți au valori normale ale hemoglobinei (40%), având ponderea cea mai ridicată. Sub limita normalității acestui indicator sunt 26 de pacienți (24%), probabil pacienți cu diferite forme de anemie. Pondere semnificativă de 38 de pacienți (36%) o reprezintă și pacienții cu valori peste limita normalității la hemoglobină probabil cu afecțiuni pulmonare, sau pacienți în care activitatea inimii se manifestă sub parametrii normali. Pentru valorile hemoglobinei pacienților din lotul B cele mai multe valori sunt pacienți cu valori sub cele ale normalității la 36 de pacienți (54%). Sunt 19 pacienți cu valori mari ale hemoglobinei (28%) și doar 12 cu valori normale ale acesteia (18%).

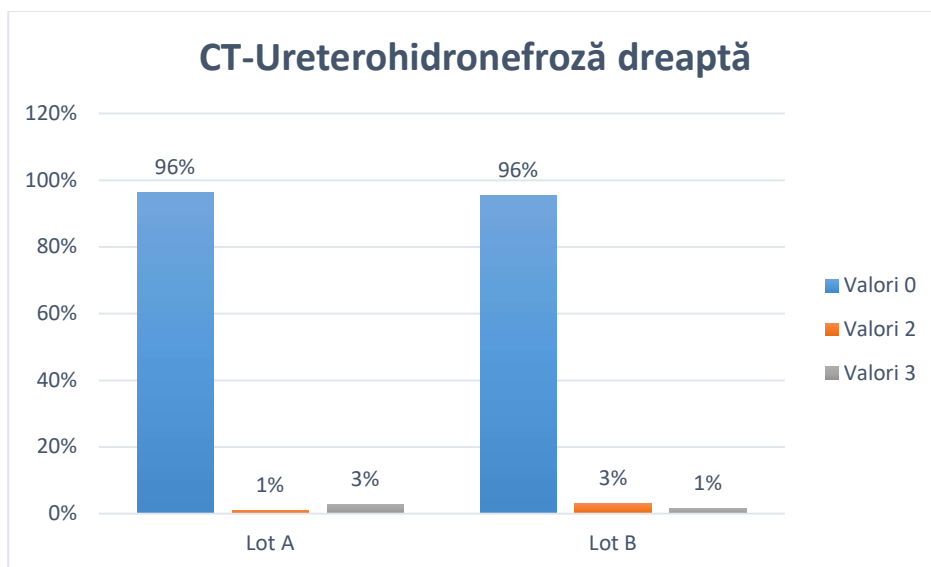


Figura 20 Distribuția CT-Ureterohidronefroză

Din figura 20 se observă o pondere majoritară a valorilor 0 la 103 de pacienți (96%) în lot A în ceea ce privește CT-Ureterohidronefroza dreaptă, în timp ce valorile 2 și 3 au ponderi nesemnificative întâlnite la 1, respectiv 3 pacienți. Pentru lot B, 64 de pacienți prezintă valori 0 cu ponderea cea mai ridicată (96%). Doar doi pacienți cu valori 2 și unul cu valori 3.

Ureterohidronefroza este dată de către invazia tumorală la nivelul orificiilor ureterale.

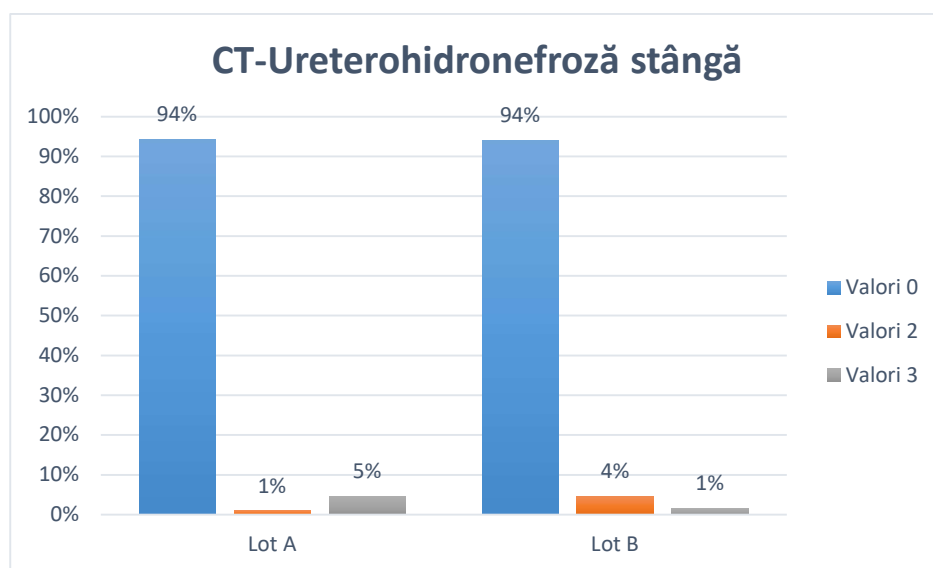


Figura 21 Distribuție CR-Ureterohidronefroză stângă

Pentru indicatorul CT-Ureterohidronefroză – stângă, procentul majoritar este pentru valoarea 0, întâlnit la 101 de pacienți (94%). Pentru valorile 2 și 3 distribuția este nesemnificativă, valori întâlnite la 1, respectiv 5 pacienți ai lotului A (figura 21). În lot B, de asemenea, ponderea semnificativă o au pacienții cu valori 0, 63 pacienți (94%). Cu valori 2 și 3 sunt doar 3, respectiv un singur pacient.

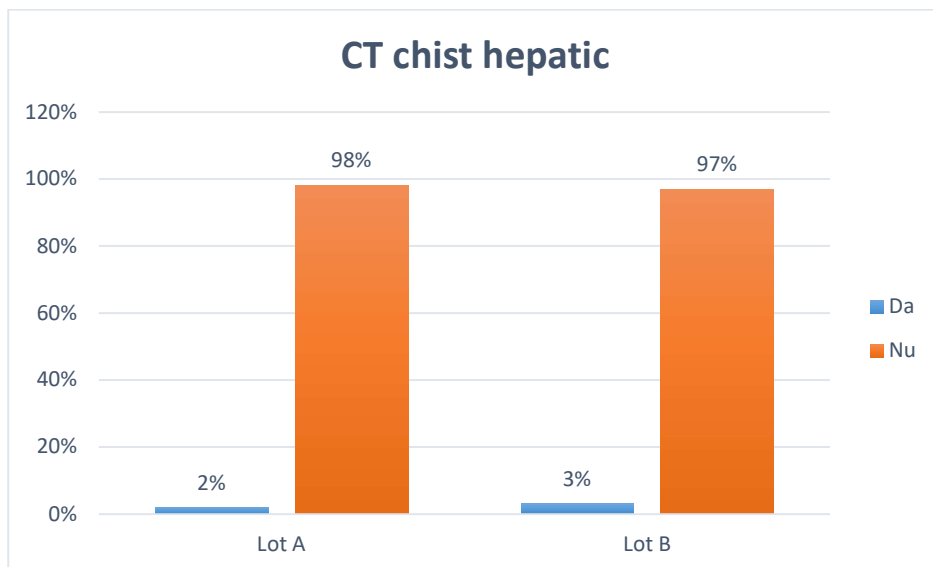


Figura 22 Distribuția CT-chist hepatic

În prezentul studiu din figura 22 se observă că numai 2 din totalul pacienților prezintă chist hepatic (2%), restul de 105 de pacienți nu au chisturi la nivelul ficatului, cu o pondere majoritară (98%). În lot B, 65 pacienți nu prezintă chist hepatic într-o proporție majoritară de 97%. Doar 2 pacienți prezintă chist hepatic.

Chistul hepatic în această situație este descoperit accidental, nu reprezintă un factor determinant al patologiei tumorale vezicale și nicidecum nu influențează conduita terapeutică ulterioară a acestora.

Chisturile hepatice simple nu necesită sancțiune chirurgicală, în cadrul acestui studiu sunt doar amintite ca incidentalități, prezența sau absența lor nu influențează prezentul studiu.



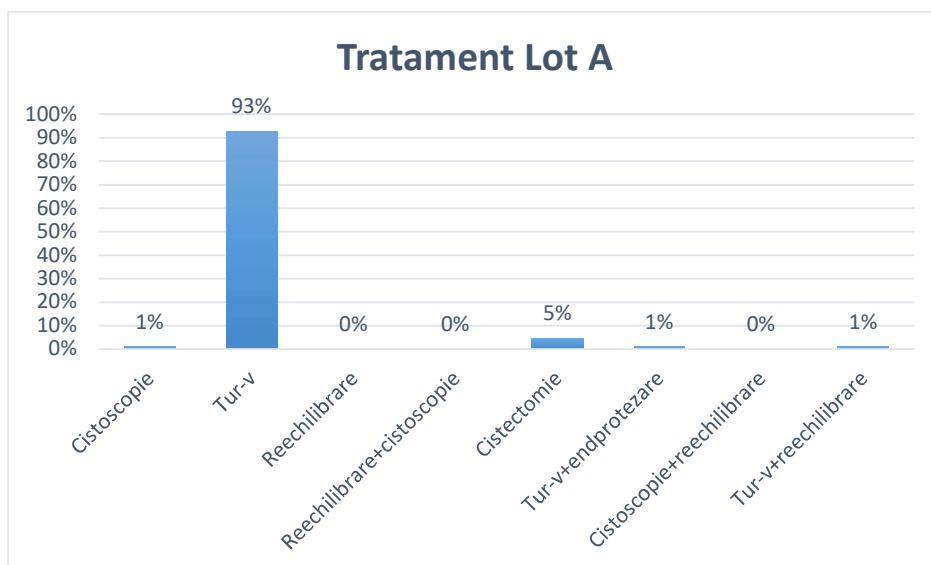


Figura 23 Ponderile tratamentelor folosite lot A

După cum se observă distribuția tratamentelor pacienților în figura 23, pentru lotul A, ponderea cea mai ridicată o are rezecția transuretrală a tumorilor vezicale la 99 pacienți, ceea ce reprezintă o proporție de 93% din totalul pacienților. Sunt 5 pacienți cu cistectomie (5%). Așa cum scrie și în literatura de specialitate per primam, se utilizează mijloacele de rezecție transuretrală, edoscopice.

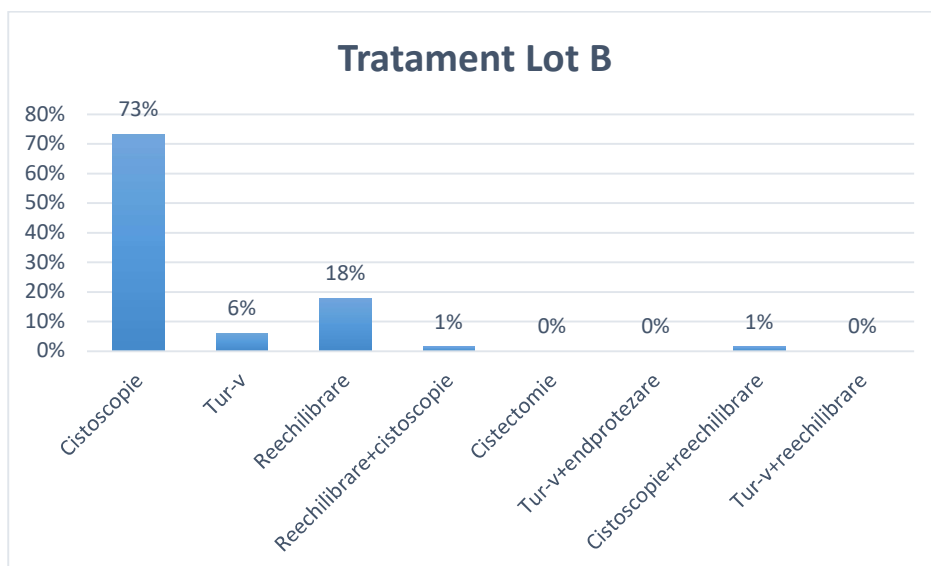


Figura 24 Ponderile tratamentelor folosite lot B

În lotul B (figura 24), ponderea majoritară este dată de 49 de pacienți care au avut tratamentul cistoscopic, (73%). Sunt doar 4 pacienți cu tratament de rezecție transuretrală (6%).

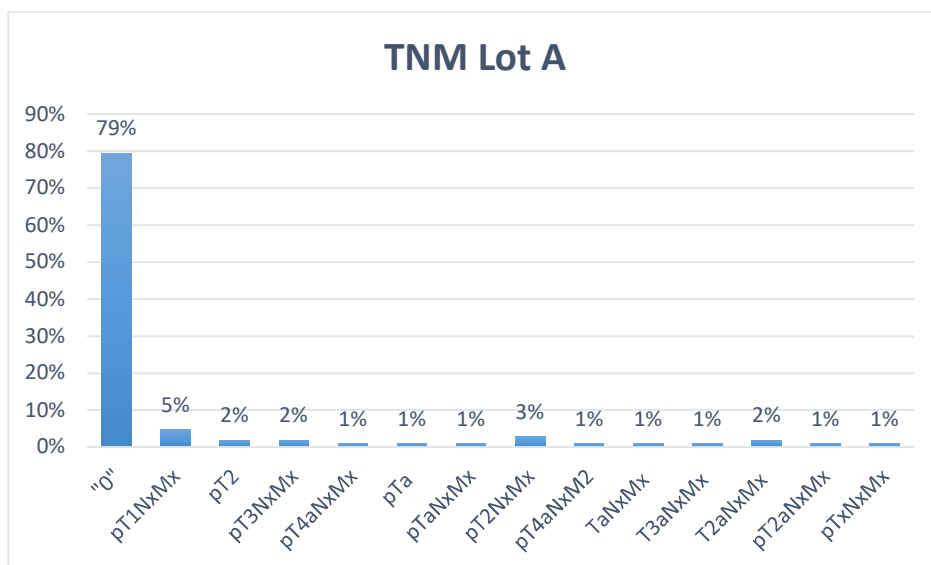


Figura 25 Distribuție în funcție de TNM lot A

Figura 25 arată caracterizarea gradului de extensie locoregională a maladiei neoplazice, 79% dintre pacienții lotului A nu au această caracterizare (85 de pacienți). S-a constatat un procent de 5%, 5 pacienți cu diagnostic de carcinom medular Pt1NxMx.

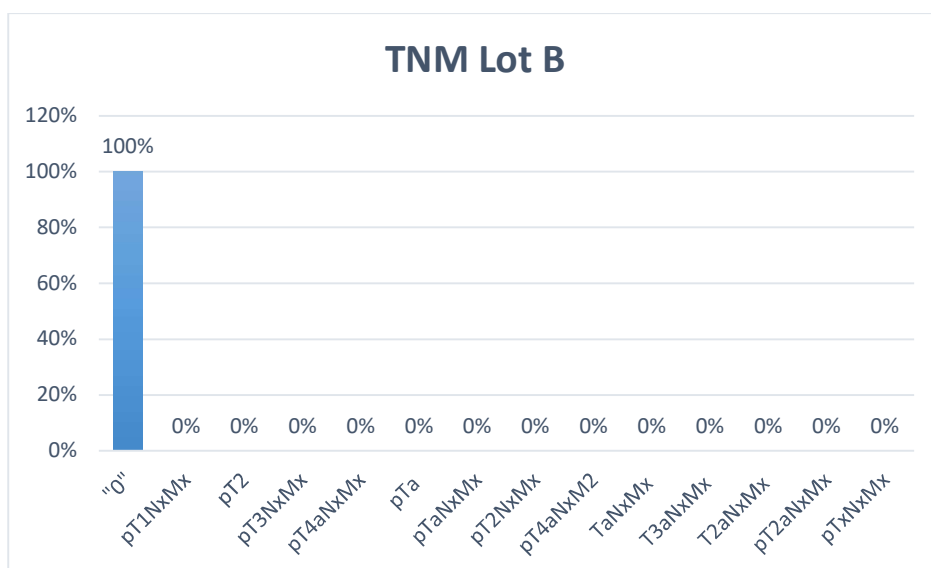


Figura 26 Distribuție în funcție de TNM lot B

Pentru lotul B, 66 de pacienți prezintă pondere majoritară a celor care nu prezintă TNM (figura 26).

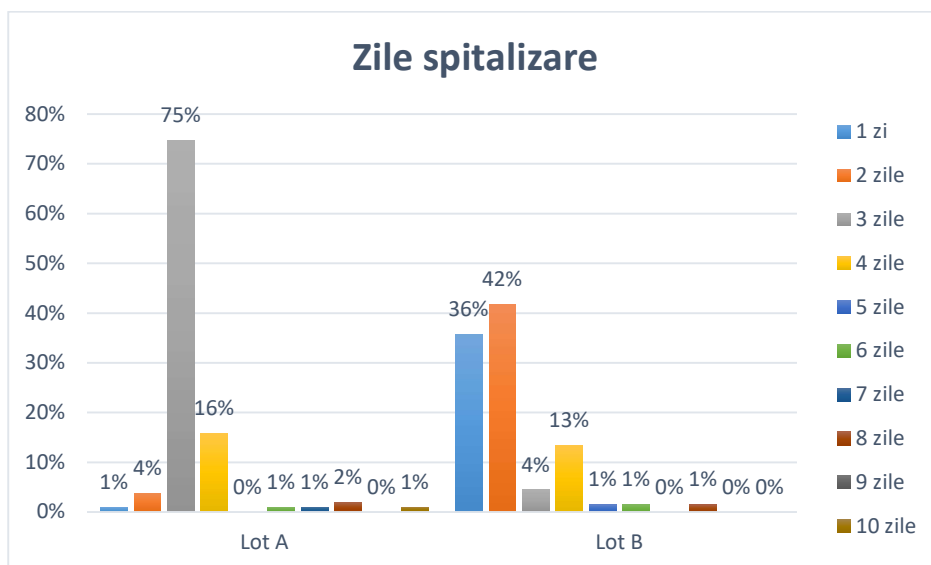


Figura 27 Ponderea zilelor de spitalizare

În figura 27 se observă distribuția zilelor de spitalizare care arată o pondere majoritară pentru 80 dintre pacienții internați 3 zile (75%) pentru lot A. Ponderi semnificative sunt și pentru pacienții internați timp de 4 zile, 17 pacienți (16%). În ceea ce privește lotul B, ponderea cea mai ridicată o au pacienții internați două zile, 28 pacienți (42%), dar și cei internați o zi, 24 pacienți (36%).

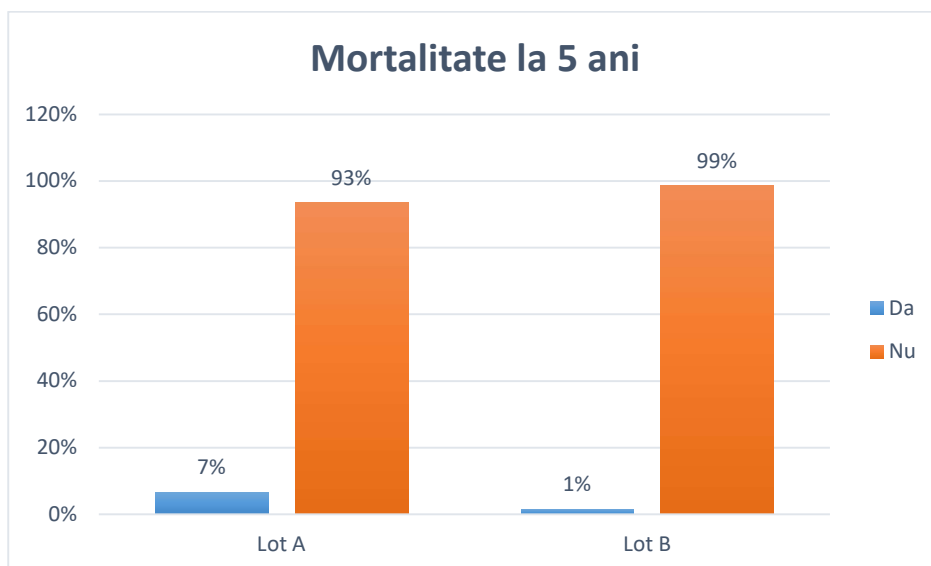


Figura 28 Distribuție în funcție de mortalitatea la 5 ani a pacienților

Pentru distribuția mortalității la 5 ani a pacienților, ponderea majoritară a lor se observă la 100 dintre pacienții lotului A care nu se încadrează pentru validarea acestui indicator (93%). Doar 7 pacienți (7%) prezintă mortalitate la 5 ani. Figura 28 arată că 66 de pacienți (99%) de asemenea nu prezintă validarea acestui indicator în lotul B.

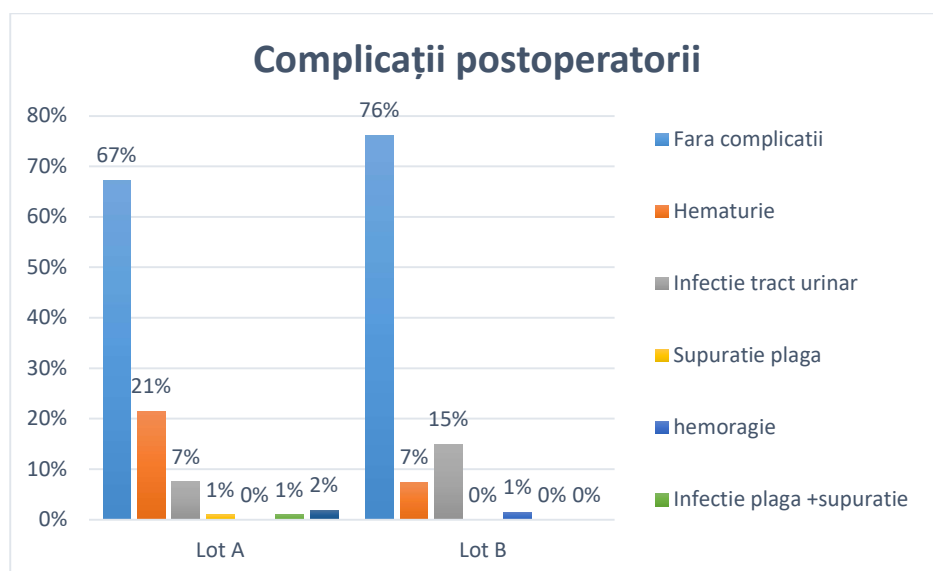


Figura 29 Procentul complicațiilor postoperatorii apărute

Cei mai mulți pacienți nu au prezentat complicații postoperatorii în lotul A, 72 (67%). Din lotul de studiat sunt 23 de pacienți (21%) care au prezentat ulterior sânge în urină (hematurie), iar un procent de 7% din totalul pacienților (8 pacienți) au prezentat infecția tractului urinar, complicații ce au apărut și la o perioadă postoperator. În lotul B sunt 51 de pacienți (76%) care nu prezintă complicații postoperatorii cu ponderea cea mai ridicată. 10 pacienți (15%) au prezentat infecție de tract urinar și numai 5 pacienți (7%) au prezentat hematurie.

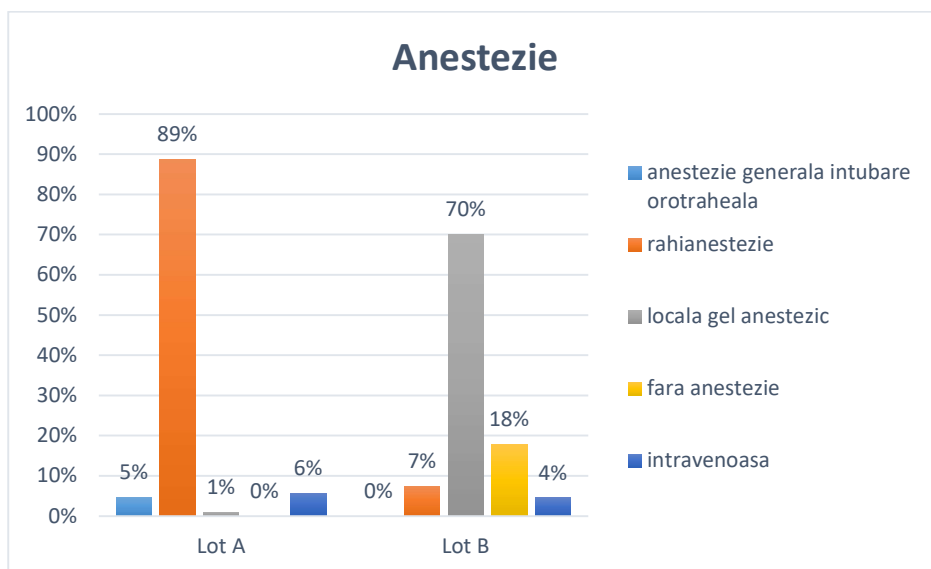


Figura 30 Distribuția pacienților în funcție de anestezia folosită

Ponderea cea mai ridicată din totalul pacienților din lotul A (89%) o reprezintă 95 de pacienți care au folosit rahianestezia. Tot în acest lot, pentru 6 pacienți s-a folosit anestezia intravenoasă. Majoritară este și ponderea celor 47 de pacienți pentru care s-a folosit anestezia locală cu gel anestezic (70%) în lotul B. 12 pacienți din acest lot nu au făcut anestezie, 5 rahianestezie, iar 3 pacienți au avut administrată anestezia intravenoasă.

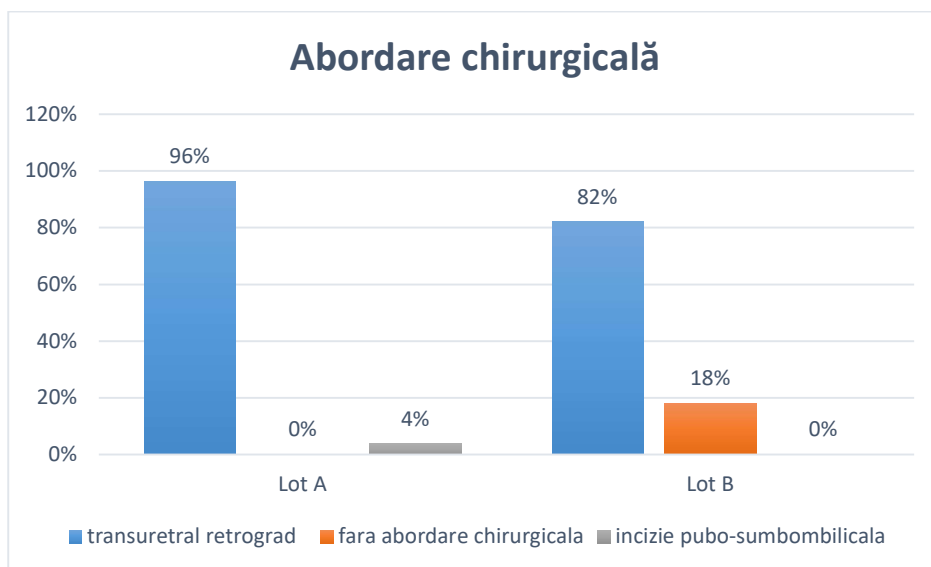


Figura 31 Distribuția pacienților în funcție de abordarea chirurgicală

Figura 31 arată că în lotul A în majoritatea abordărilor chirurgicale s-a folosit rezecția transuretrală a vezicii urinare pentru 103 de pacienți (96%), iar pentru 4% dintre pacienți s-a folosit

incizia pubo-umbilicală. În lotul B, proporția majoritară este de asemenea pentru rezecția transuretrală folosită pentru 55 de pacienți (82%). Pentru 12 pacienți din acest lot nu s-a folosit o abordare chirurgicală (18%).

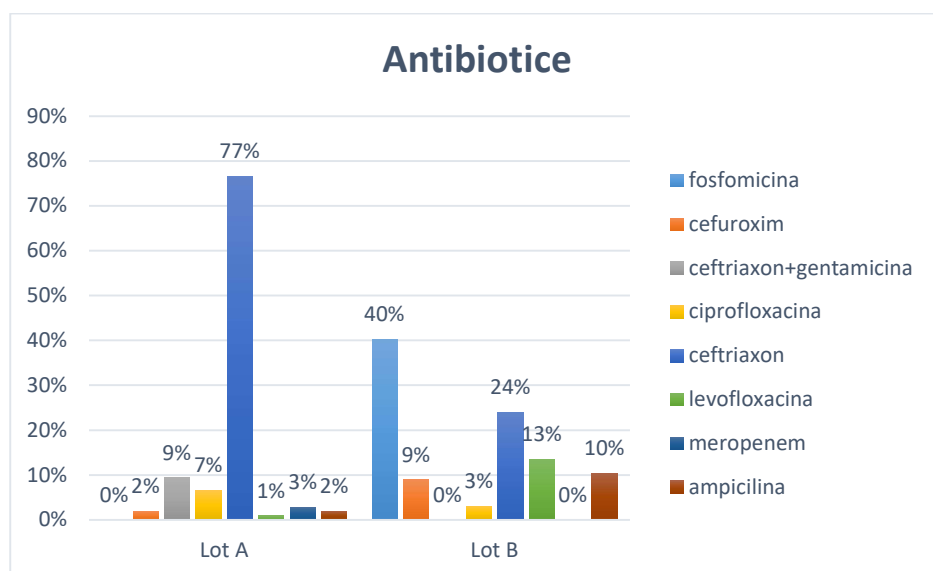


Figura 32 Distribuția în funcție de antibioticele folosite

În ceea ce privește folosirea antibioticelor, în lotul A pe primul loc se află un antibiotic din clasa cefalosporinelor, ceftriaxona, folosită de 82 de pacienți (77%), după cum se poate observa în figura 32. În figura 32 se observă de asemenea că 10 pacienți au folosit ceftriaxon+gentamicină (9%). Iar în lotul B, pentru infecții acute, necomplicate ale tractului urinar au fost 27 de pacienți (40%) care au folosit fosfomicină în proporție majoritară. 16 pacienți (24%) au folosit ceftriaxon.

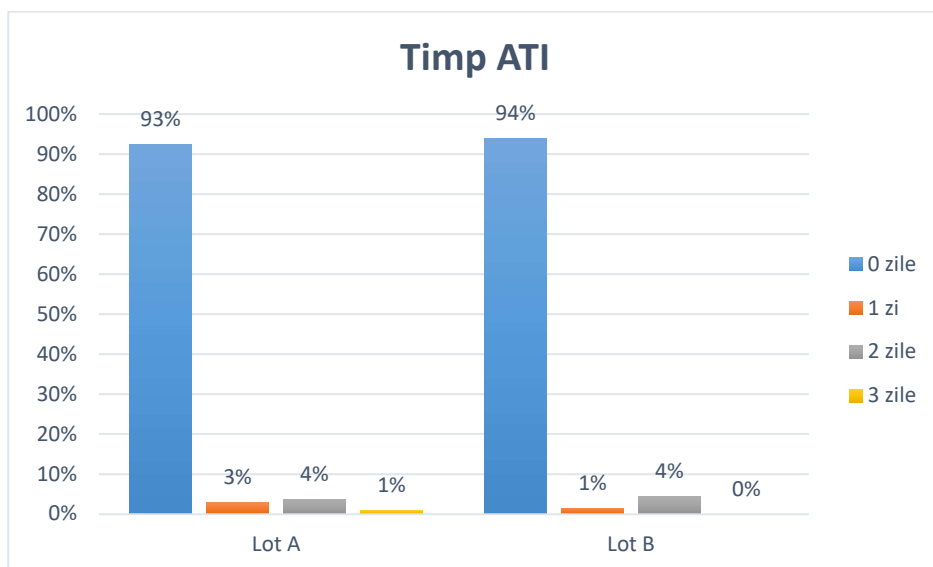


Figura 33 Timp petrecut în ATI

În funcție de timpul petrecut în ATI, graficul figurii 33 arată că 93% din totalul pacienților lotului A nu au stat în ATI (99 pacienți). Ponderile celor care au stat între o zi până la 3 zile în ATI sunt nesemnificative. În lotul B sunt 63 pacienți care nu au stat în ATI (94%).

În cazul pacienților supuși Cistectomiei radicale se impun 2-4 zile de spitalizare în cadrul acestui serviciu.

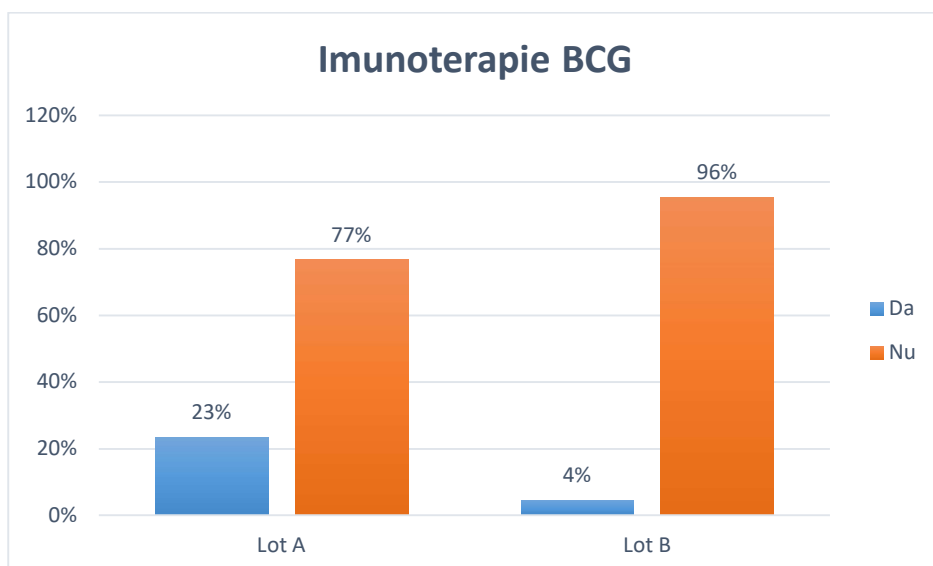


Figura 34 Distribuție în funcție de imunoterapia BCG

Tratamentul cu imunoterapie BCG reduce la modul semnificativ riscul de recidive ale tumorilor vezicale non-invazive. Lotul A din figura 34 arată că nu au avut nevoie de această terapie

82 dintre pacienții incluși în studiu (77%). Însă pentru 25 dintre pacienți (23%) (pacienți cu tumori de risc intermediar) au folosit imunoterapia topică cu BCG. În lotul B, ponderea majoritară este a celor 64 de pacienți (96%) care nu au avut nevoie de imunoterapie BCG.

Valorile ridicate a celor ce nu au folosit BCG se datorează și lipsei produsului de pe piața românească, pacienții sunt nevoiți să îl procure din alte țări ale spațiului comunitar, sau țări din afara acestuia.

BCG ul reprezintă tratament la alegere pentru pacienții ce prezintă tumori vezicale cu risc intermediar și risc înalt, în cazul acestor pacienți se constată că administrarea BCG -ului reduce progresia și crește rata de supraviețuire, în general. Pentru a înțelege mecanismul de acțiune al BCG, putem afirma cu datele pe care le avem până în acest moment, că este un mecanism imun complex între Elementele Sistemului imunitar, Limfocit T și celulele canceroase. Cu cât elucidăm mecanismul de acțiune al BCG și înțelegem factorii ce îl determină, răspunsul imun va continua să se îmbunătățească.

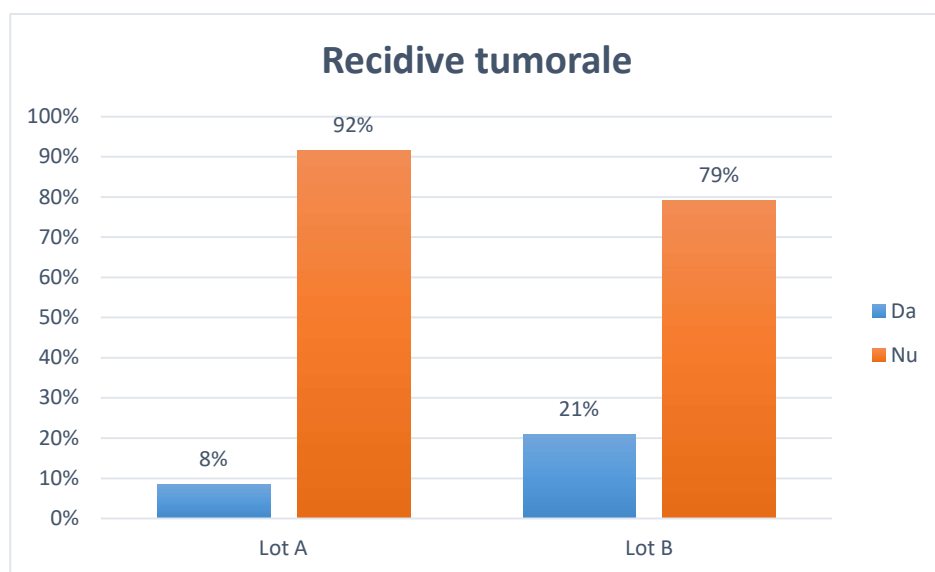


Figura 35 Recidivele tumorale apărute

În figura 35 se observă că în lotul A doar 8% din totalul pacienților au prezentat recidive (9 pacienți). Ponderea cea mai ridicată o prezintă restul de 92% care nu au prezentat nici un fel de recidive tumorale. În lotul B ponderea mai mare este a celor 53 de pacienți care nu au avut recidive (79%). 21% (14 pacienți) au prezentat recidive tumorale în lotul B.



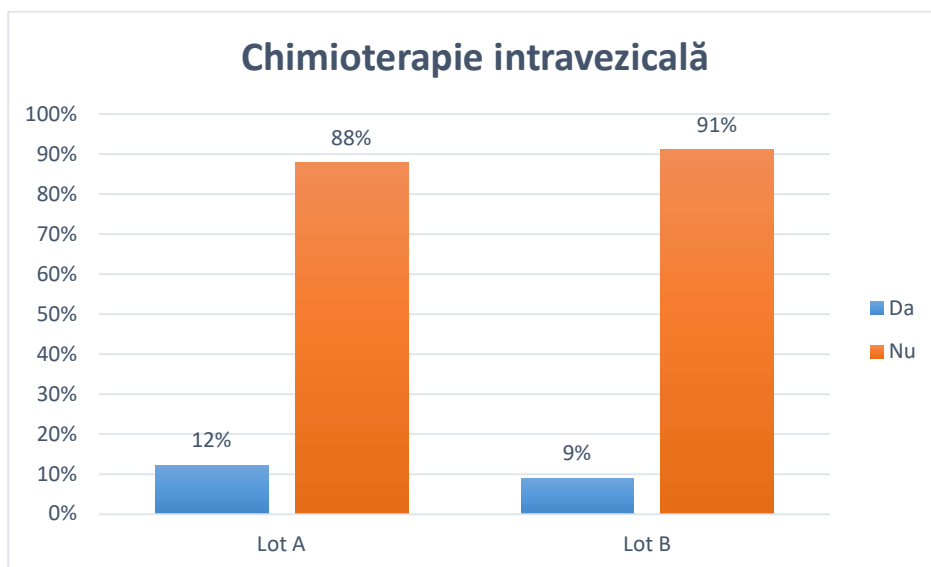


Figura 36 Distribuția în funcție de chimioterapie intravezicală

Pentru reducerea riscului de recidivare a tumorilor vezicii urinare, 13 pacienți (12%) au folosit tratamentul chimioterapiei intravezicale în lotul A. Restul de 94 de pacienți (88%) nu au folosit acest tratament, ponderea fiind cea mai ridicată. În lotul B, numai 6 pacienți au folosit chimioterapia (9%), dar proporția cea mai ridicată de 91% a fost a celor care nu au folosit acest tratament după cum se observă în figura 36.

Cele mai utilizate preparate pentru instilații intravezicale sunt:

- **Mitomycina C** este un chimioterapic care oprește funcția ADN-ului la nivel celular, este un medicament ușor absorbit prin mucoasa vezicală.
- Bacilul Calmette – Guérin (BCG) reprezintă imunoterapia în tratamentul tumorilor vezicale ce determină un răspuns imun din partea organismului în lupta împotriva acestei patologii. În jur de 60-68% din pacienții cu tumori vezicale non musculoinvazive au un răspuns foarte bun la administrarea de BCG.

Chimioterapia utilizează agenți chimici ce interferează cu replicarea și alte procese intracelulare, ce determină moartea celulelor cu potențial tumoral. Studii efectuate în Statele Unite ale Americii demonstrează că utilizarea a două sau mai multe chimioterapice împreună are efect mult mai bun față de utilizarea unui singur chimioterapic.

## Concluzii

1/Tumorile cu punct de plecare vezica urinară, pe lotul de 174 de cazuri analizate în această cercetare, au la ora actuală șanse de diagnostic clinic și paraclinic foarte bune, inclusiv prin

markerii tumorali cunoscuți dar, mai ales, prin imagistica aplicată pe scară largă și prin acceptarea rolului fundamental al cistoscopiei.

2/Atât pentru carcinoamele uroteliale cu grad ridicat de malignitate, cât și pentru cele cu grad scăzut, pentru Carcinoamele uroteliale tranziționale (majoritare), diagnosticul și stadializarea se fac foarte corect și încă din stadii precoce.

3/Cistoscopia are rol bivalent, diagnostic și terapeutic și ar trebui folosită pe scară largă, chiar dacă imagistica CT, RMN, sau Ecografică, sunt considerate foarte valoroase. Standardul de aur trebuie să rămână cistoscopia.

4/Comorbiditățile la vârsta înaintată, când apar aceste tumori cu punct de plecare vezical, conform datelor noastre, nu sunt insurmontabile, deoarece procentul bolnavilor care se supun unor operații laborioase nu este ridicat.

5/Aceste tumori beneficiază de o terapie oarecum particulară lor, prin agenții terapeutici plasați direct pe tumori, cu efecte spectaculare. Aici trebuie amintiți cei moderni, PD1, PR-L1, care au revoluționat în literatură prognosticul, chiar în tumorile avansate, dar pe lotul cercetat de noi, chimioterapia intravezicală cu Mitomicina C sau cu BCG, au o valoare excepțională, deoarece BCG-ul stimulează răspunsul imun și inflamația la peretele vezical tumoral, realizând efecte benefice foarte importante. Vizibile în supraviețuiri.

6/ Descoperit la timp, în stadii incipiente, mai ales că are semne precoce, cum ar fi hematuria, disuria, polachiuria, etc, acest segment al oncologiei ar trebui încadrat în grupul cancerelor vindecabile într un viitor foarte apropiat.

### **Discuții de protocoale terapeutice**

În teză sunt analizate 174 de cazuri cu tumori vezicale, pe lotul nostru s-a dovedit că:

Sunt specifice pacienților peste 55 de ani, cu medie în jurul vârstei de 70 de ani, sexul masculin fiind mai predispus decât sexul feminin.

Ca și simptomatologie, amintim hematurie, disurie, iar ca și metodă de elecție de diagnostic este Cistoscopia, urmată de examinarea CT.

Ca și metodă terapeutică, cu precădere o reprezintă TUR-V, urmată de Cistectomia parțială sau totală.

Postoperator, se recomandă Cistoscopie de control la 3 luni, 6 luni, apoi anual, în vederea prevenirii recidivelor tumorale.

De asemenea, cu cat sunt diagnosticate mai precoce, vor avea un tratament mai facil, cu o recuperare mai rapidă.

Conform noilor Ghiduri ale Asociației Europene de Urologie, se indică preponderent instilațiile BCG, față de chimioterapice instilate intravezical (Epirubicină, Doxorubicină, Famorubicină).

### **Țelul Lucrării**

Prin această lucrare demonstrez cum, prin metodele imagistice și terapeutice moderne de actualitate, această patologie devine curabilă și controlabilă.