

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË**

**PARASHIKIMI I RECIDIVËS NË TUMORET
JOINFILTRATIVE TË VEZIKËS URINARE**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

**Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc. Dr. Bajram Bega
Disertanti: Rezart Xhani**

TIRANË 2023

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

Z. Rezart XHANI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: KIRURGJI

TEMA: “PARASHIKIMI I RECIDIVËS NË TUMORET JOINFILTRATIVE TË VEZIKËS URINARE”

MBROHET NË DATË:/.....2023. PARA JURISË:

1.KRYETAR
2.ANËTAR (OPONENT)
3.ANËTAR (OPONENT)
4.ANËTAR
5.ANËTAR

Parathënie

Përafërsisht 70% e të gjitha rasteve të reja të tumoreve të vezikës urinare klasifikohen si jo-invazive muskulare, i quajtur edhe kanceri jo-infiltrativ i vezikës (NMIBC). Trajtimi fillestar për këtë fazë të kancerit të vezikës është heqja kirurgjikale e tumorit përmes një aparati endoskopik të quajtur rezektoskop dhe teknikës operatore të quajtur TUR-Bt (rezeksioni trans-uretral i tumorit të vezikës urinare).

Kirurgjia mbetet një element kritik në menaxhimin e kancerit të vezikës. Cistoskopia dhe TUR-Bt shërbejnë për diagnostikimin dhe stadifikimin e kancerit të vezikës. Menaxhimi bashkëkohor i kancerit të vezikës drejtohet nga faza dhe shkalla e sëmundjes.

Recidiva e tumorit mund të shkaktohet nga persistenca ose rritja e qelizave tumorale të mbetura pas rezeksionit, recidiva e re për shkak të biologjisë agresive të tumorit ose re-implantimi i qelizave tumorale qarkulluese gjatë rezeksionit trans-uretral të një tumori të vezikës.

Përmirësimet në teknikën kirurgjikale, rikostruksionin e aparatit urinar dhe terapinë multimodale vazhdojnë të përmirësojnë prognozën dhe cilësinë e jetës së pacientëve me kancer të qelizave kalimtare të vezikës urinare.

Identifikimi i tumoreve me modele rreziku, sidomos në diagnozën primare mund të ndihmojë në parandalimin e recidivës dhe progresionin dhe ndjekjen me cistoscopi në intervale të shkurtra.

Falenderime

Falenderoj Prof. Asc. Dr. Bajram Bega për ndihmën në të gjitha etapat e studimit.

Falenderoj familjen time, që vazhdimisht me ka ndihmuar, sidomos gjatë viteve të formimit tim profesional jashtë Shqipërisë.

Shkurtesa

BCG	bacillus Calmette-Guerin
BWC	bladder wash cytology
CI	confidence interval
CIS	cancer in situ
CT	computed tomography
HR	hazard ratio
MR	marginal resection
PUNLMP	papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
RR	relative risk
TNM	tumour node metastasis
TUR	transurethral resection
TUR-Bt	transurethral resection of bladder tumour
WHO	World Health Organization

Permbajtja

Parathënie.....	3
I HYRJE.....	10
1.0 Vezika Urinare	10
1.1 Anatomia	10
1.1.1. Muri i vezikës	11
1.1.2. Funksioni i vezikës	12
1.1.3. Qafa e vezikës.....	13
1.1.4. Trigonum	13
1.1.5. Ligamentet e vezikës urinare	14
1.2. Sistemi arterial dhe venoz	15
1.3. Sistemi limfatik	15
1.4. Inervimi	15
2.0 Tumoret Jo-Invaziv të Vezikës Urinare	16
2.1. Faktorët predispozues.....	16
2.2. Epidemiologjia	18
2.3. Etiologjia	19
2.4.1 Përkufizimi i tumorit jo-invaziv të vezikës urinare	21
2.4.2 Stadifikimi (TNM) Tumor, Limfonoduj, Metastaza	21
2.4.3 Parametrat premtuese patologjike të metejshme	22
2.4.4 Karakteri specifik i CIS dhe klasifikimi i saj klinik	23
2.5 Diagnoza.....	23
2.5.1 Historia e pacientit.....	23
2.5.2 Simptomat.....	23
2.5.3 Ekzaminimi fizik	24
2.6 Imazheria.....	24
2.6.1 Urografia intravenoze dhe tomografia e kompjuterizuar	24
2.6.2 Ekografia	24
2.7 Citologjia urinare.....	24
2.8 Testet urinare dhe shenjuesit molekular	25
2.9 Aplikimi praktik i Citologjise urinare dhe markuesve	26
2.10 Cistoscopia	27
2.11 Protokollit i trajtimit të tumoreve jo-invaziv të vezikës.....	28
2.12 Rezekcioni transuretral i e tumoreve të vezikës Ta, T1	28
2.13 Fshikëza- dhe biopsia prostatike uretrale	29
2.14 Teknikat e reja TURB	29
2.14.1 Teknikat e reja të heqjes	29
2.14.2 Metodat e reja të vizualizimit të tumorit	30
2.14.3 Rezekcioni i dytë	30
2.14.4 Raporti patologjik	31
2.15 Parashikimi i rishfaqes së sëmundjes dhe progresi	31
2.15.1 Tumoret Ta, T1	31
2.15.2 Karcinoma in situ.....	33
2.15.3 Rekomandimi për ndarjen e pacientëve në grupet e rrezikuara.....	33
2.16. Trajtimi adjuvant	34

2.16.1 Kimioterapia intravezikale	34
2.16.2 Përdorimi i menjëhershëm postoperative i kimioterapisë intravezikale.....	35
2.16.3 Përdorimet shitesë të kimioterapisë intravezikale	35
2.17 Imunoterapia intravezikale Bacillus Calmette-Guérin (BCG).....	36
2.17.1 Efikasiteti i BCG	36
2.17.2 Mënyra e duhur e përdorimit të BCG.....	37
2.17.3 Toksiciteti BCG.....	37
2.17.4 Doza optimale e BCG.....	38
2.17.5 Indikacionet për BCG.....	38
2.18 Aspekte të veçanta të trajtimit të CIS.....	38
2.18.1 Strategjia e trajtimit	38
2.18.2 Trajtimi i CIS extraveshikal	39
2.19 Trajtimi i dështimit të terapisë intravezikale.....	39
2.19.1 Dështimi i kimioterapisë intravezikale	39
2.19.3 Trajtimi i dështimit BCG dhe përsëritjes pas BCG	40
2.20 Cistektomia radikale për tumorin jo-invaziv të vezikës urinare	41
2.21 Ndjekja e pacientëve me tumor jo-invaziv të vezikës urinare	42
II METODOLOGJIA	44
2. 1 Qëllimi i Studimit.....	44
2. 2 Objektivat e Studimit	44
2. 3 Materiali dhe Metodologjia e Studimit	45
2. 4 Metodologjia e analizës statistikore	47
III REZULTATE	48
IV DISKUTIM.....	71
V PËRFUNDIME	76
VI REKOMANDIME.....	78
VII BIBLIOGRAFIA.....	80

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve (n=111)	48
Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike të pacientëve.....	51
Tabela 3. 3 Rezultati i ndjekjes së pacientëve në kohë.....	54
Tabela 3. 4 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve me recidiva	57
Tabela 3. 5 Karakteristikat klinike të pacientëve me recidiva	59
Tabela 3. 6 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve me progresion .	62
Tabela 3. 7 Analiza multivariate e faktorëve të riskut të recidivës. Regresioni Cox.....	68
Tabela 3. 8 Analiza multivariate e faktorëve të riskut të progresionit. Regresioni Cox...	69

Lista e figurave

Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë	49
Figura 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës	49
Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas statusit të punësimit.....	50
Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas statusit të duhanpirjes.....	50
Figura 3. 5 Karakteristikat klinike të pacientëve	52
Figura 3. 6 Frekuenca e recidivës	55
Figura 3. 7 Frekuenca dhe koha e progresionit.....	56
Figura 3. 8 Frekuenca dhe koha e exitus.....	56
Figura 3. 9 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve me recidiva.....	58
Figura 3. 10 Karakteristikat klinike të pacientëve me recidiva	60
Figura 3. 11 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve me progresion	63
Figura 3. 12 Mbijetesë pa recidiva sipas madhësisë së tumorit.....	65
Figura 3. 13 Mbijetesë pa recidiva për tumor fillestar dhe i rishfaqur	65
Figura 3. 14 Mbijetesë pa recidiva për tumor të vetëm dhe të shumëfishtë	66
Figura 3. 15 Mbijetesë pa progression sipas madhësisë së tumorit	66
Figura 3. 16 Mbijetesë pa progresion për tumor të vetëm dhe të shumëfishtë	67
Figura 3. 17 Mbijetesë pa progression pranishë së CIS.....	67
Figura 3. 18 Analiza multivariate e parashikimit të recidivës. Regresioni Cox	68
Figura 3. 19 Analiza multivariate e parashikimit të progresionit. Regresioni Cox	69
Figura 3. 20 Kurba ROC për parashikimin e recidivës.....	70
Figura 3. 21 Kurba ROC për parashikimin e progresionit.....	70

Abstrakt

Hyrje: Pavarësisht përparimeve në onkologjinë mjekësore, terapinë me rrezatim dhe biologjinë molekulare dhe qelizore, shtylla kryesore në menaxhimin e kancerit të vezikës vazhdon të jetë kirurgjia. Qëllimi i këtij studimi është parashikimi i recidivës dhe progresionit në tumoret jo-infiltrative të vezikës urinare.

Materiali dhe metoda: Studimi është i tipit prospektiv, në të cilin përfshihen elementë analitikë dhe deskriptivë. Në këtë studim janë përfshirë 111 pacientë. Studimi është kryer gjatë periudhës kohore 2011-2016 në Shërbimin e Urologjisë të Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

Mbledhja e të dhënave u bazua në një formular dhe databaze për mbledhjen e variablave sociodemografike dhe klinike. U krye analiza multivariate të Cox për të përcaktuar faktorët e pavarur e riskut të recidivës dhe progresionit dhe e kurbave ROC për parashikimin e recidivës dhe progresionit.

Rezultate: Në studim u përfshinë 111 pacientë me moshë mesatare 68.13 ± 10.36 vjeç që varion nga 40-94 vjeç. Në studim mbizotërojnë pacientët meshkuj. 93 (83.8%) e pacientëve ishin meshkuj dhe 18 (16.2%) femra ($p < 0.01$). Gjatë ndjekjes në kohë të pacientëve recidiva u gjetën në 24 (21.6%) të tyre. Progresion manifestuan 10 (9%) e pacientëve. Në exitus përfunduan 12 (10.8%) e pacientëve. Mbijetesa pa recidiva sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret < 3 cm ($p = 0.01$), dhe për tumoret solitare ($p = 0.02$). Pacientët me recidiva ishin më shumë meshkuj (66.7%) duhanpirës (62.5%), me madhësi të tumorit ≥ 3 cm (50%), me tumor të shumëfishtë (70.8%), stadi T1 (87.5%), CIS (87.5%). Mbijetesa pa progresion është më e lartë për tumoret < 3 cm ($p < 0.01$), për tumoret solitare ($p = 0.04$), për tumoret jo CIS ($p = 0.04$).

Faktorë risku të pavarur për recidiva rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868), tumor i shumëfishtë (HR=2.52 95%CI 1.328 – 4.210 dhe tumor i rishfaqur (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058). Faktorë risku të pavarur për progresion rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.0.9 - 3.185), tumor i shumëfishtë (HR=1.58 95%CI 1.196 – 2.604) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.35 95%CI 1.207 – 6.082) dhe CIS (HR=2.56 95%CI 1.202-4.954). Aftësia parashikuese e recidivës 5-vjeçare është 87.8%, specificitetet 75% me AUC =0.853 dhe 95%CI 73.8 - 95.9 ($p < 0.01$). Aftësia parashikuese e progresionit 5-vjeçar është 88.4%, specificitetet 78.7% me AUC =0.886 dhe 95%CI 75.4 - 96.2 ($p < 0.01$).

Konkluzion: Identifikimi i tumoreve me risk në diagnozën parësore ndihmon në parandalimin e recidivës dhe progresionit nëpërmjet përdorimit të terapisë plotësuese të instilimit intra-vesikal dhe cistoskopive periodike gjatë ndjekjes në intervale të shkurtra.

Fjale kyç: vezikë, tumor, recidivë, progresion, intervent kirurgjikal

I HYRJJE

1.0 Vezika Urinare

1.1 Anatomia

Vezika urinare është një organ muskular, që shërben si rezervuar urine dhe që vendoset pas simfizës pubike në pelvisin anterior dhe poshte peritoneumit. Vezika e zbrazur ka formën e një dardhe. Masa dhe pozicioni i saj përcaktohen nga fakti se sa plot është ajo. Kur është bosh, muri i vezikës është i rrudhur, i trashë, tetrahedral dhe shtrihet në pelvis. Kur është vezika e mbushur dhe distendohet muri paraqitet më i hollë, vendoset në abdomenin e poshtëm. Ajo ka një trup me fundusin, qafën, apexin dhe 2 faqe inferolaterale dhe një superior. Këto pjesë bëhen të dukshme në rastin kur vezika është e zbrazur (1).

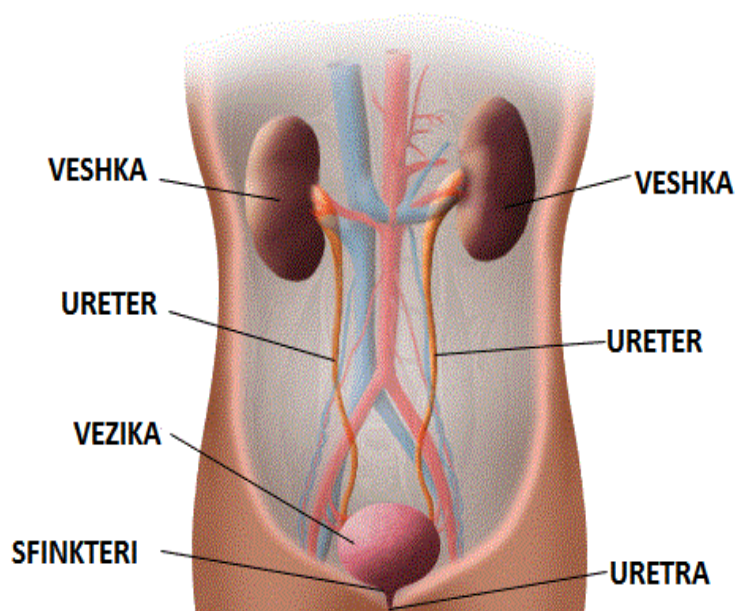


Figura 1. Vendosija anatomike e aparatit urinar

Vezika është e ndarë nga simfiza pubike nga një hapësirë prevezikale anterior e njohur si hapësira e RETZIUS ose hapësira retropubike. Pjesa e sipërme e vezikës është e mbuluar nga peritoneumi dhe qafa e vezikës është e vendosur midis strukturave të faqes pelvike dhe ligamenteve të vërtetra të pelvisit (2). Trupi i vezikës merr mbështetje nga sfinkteri uretral i jashtëm, membranë perineale inferiorisht dhe nga muskujt obturatore të brendshëm lateralisht. Apexi i vezikës, ligamenti umbilikal medial vazhdon drejt murit abdominal anterior.

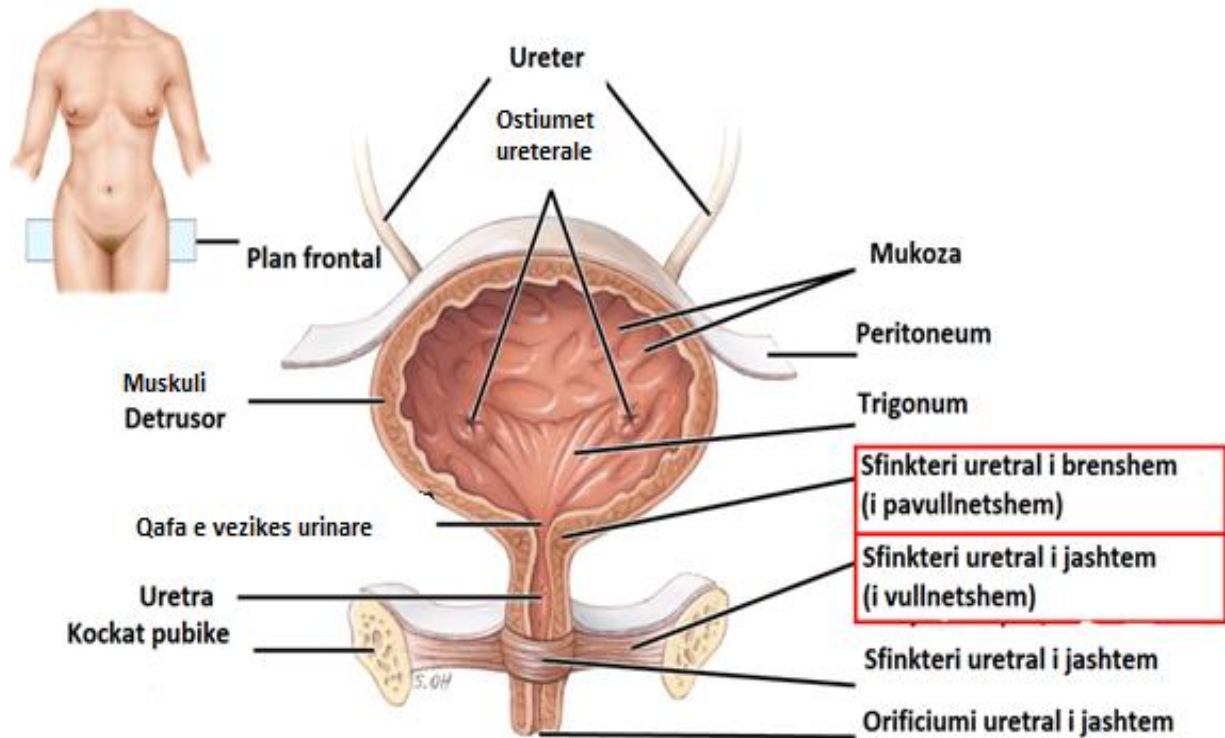


Figura 2. Raportet e vezikës me peritoneumin dhe kockat pubike

1.1.1. Muri i Vezikës

Muri i vezikës urinare është i ndërtuar nga 3 shtresa kryesore:

-mukoza; shtresë me qeliza tranzicionale që përshkon pjesën e brendshme të vezikës, uretereve dhe uretrës. Quhet gjithashtu epitel tranzicional, urothelium, shtresa mukozale, mukoza tranzicionale (3).

-submukoza; shtresë me ind lidhor që përshkon pjesën jashtë mukozës dhe që ndan mukozën nga muskularja. Përmban vaza gjaku, nerva dhe noduj limfatik. Quhet ndryshe lamina propria, suburotelium, strome etj.

-muskularis mukoze; shtresë që përbëhet nga 3 nënshtresa longitudinal i brendshëm, circular i mesëm dhe longitudinal i jashtëm. Quhet ndryshe edhe muskularis propria, muskularis eksterna etj.

Shtresa shtesë që ndajnë vezikën urinare nga organe të tjera, janë:

-seroza; një membranë e hollë me ind lidhor që është vetëm në pjesën e sipërme të vezikës.

-adventicia; ind lidhor që mbulon pjesën ku nuk ka seroze.

- një shtresë me ind dhjamor që rrethon vezikën, jashtë serozës dhe adventicias.

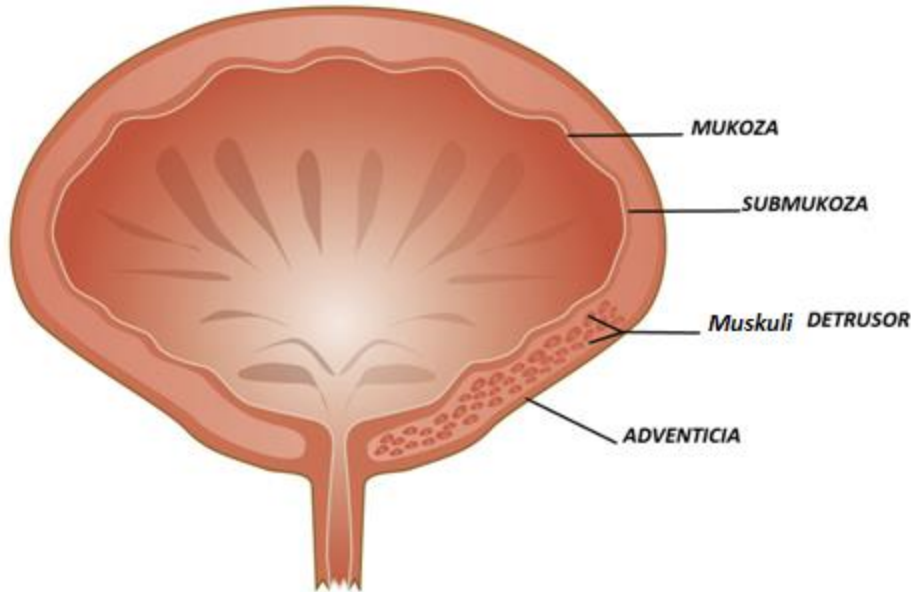


Figura 3. Shtresat e vezikës urinare

1.1.2. Funkzioni i Vezikës

Funksioni kryesor i vezikës është të mbajë urinën. Urina prodhohet në veshka dhe transportohet me anë të ureterëve për në vezikë. Një funksionim normal i vezikës konsiston në mbushjen dhe zbrazjen e saj sipas koordinimit të gjithë funksioneve kryesore si muskuloskeletike, neurologjike dhe fiziologjike. Efekti primar i kontinencës urinare është relaksimi sinergjik i muskulit detrusor dhe kontraktimi i qafës së vezikës dhe muskujve të dyshemesë pelvike (4). Një i rritur normalisht akumulon 300-600 mL urinë. Zakonisht sistemi nervor qendror (SNQ) sinjalizohet kur në vezikë është mbledhur 400 mL urinë. Kjo paraqitet si ndienja e vezikës së mbushur dhe nevojës për të urinuar. Urinimi gjithashtu mund të parandalohet nga frenimi kortikal i sistemit nervor periferik ose nga kontraksioni i vullnetshëm i sfinkterit ureteral ekstern (5). Urina ekskretohet nga vezika me anë të uretrës. Në femra uretra është një “tub” i shkurtër përballë vaginës. Në meshkuj, uretra është e gjatë dhe kalon përmes gjendrës së prostatës, përgjatë penisit (6).

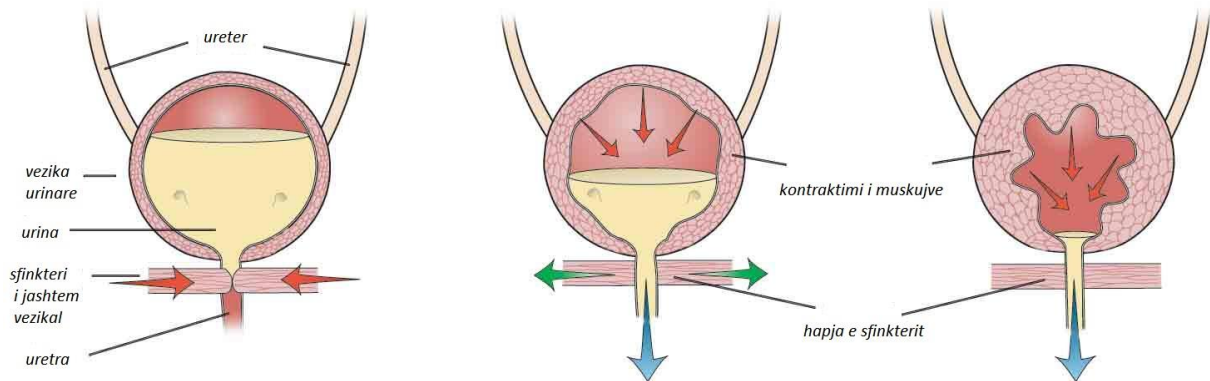


Figura 4. Procesi i urinimit

1.1.3. Qafa e Vezikës

Qafa e vezikës urinare shërben si sfinkter i brendshëm te femrat. Muri muskular i vezikës është më i organizuar në qafë dhe bëhen të dukshem 3 shtresa muskulare.

Muskujt longitudinale të brendshëm fuzionohen me muskujt longitudinale të brendshëm të uretrës (7). Muskujt circulare të mesëm janë me prominente në pjesën proksimale të qafës së vezikës dhe bashkohet me muskujt e thellë të trigonumit. Muskujt e jashtëm longitudinale japin fibra muskulare anteriore për formimin e muskujve pubovezikale që përfundojnë në pjesën posteriore të kockave pubike (8). Posteriorisht muskujt longitudinale të jashtëm bashkohen me fibrat e thella muskulore trigonale dhe muskujt detrusor. Mendohet se disa grupe të fibrave muskulore ndihmojnë në hapjen e qafës së vezikës gjatë urinimit dhe mbylljes së qafës gjatë mbushjes së vezikës dhe fazës së depozitimit të urinës (9). Ligamenti pubouretral shërben për të mbështetur këto struktura në pjesën dorsale të pubisit. Tek meshkujt qafa e vezikës është ngjitur me prostatën dhe të dyja shërbejnë sëbashku si sfinkter uretral i brendshëm. Prostata është e vendosur në pubis me anë të ligamentit puboprostatik (10).

1.1.4. Trigonum

Është një zonë në formë trekëndore i vezikës urinare, i kufizuar nga hapja uretrale e brendshme ose qafa e vezikës (ventralisht) dhe orificiumi ureteral të djathtë e të majtë (dorsalisht). Ureteret të cilët transportojnë urinën nga veshkat në vezikë dhe përshtasin vezikën ventromedialisht në drejtim inferior duke u futur në trigonum (11). Kufiri superior ose dorsal i trigonumit është një pjesë e ngritur e quajtur kreshta interureterale, e

cila shkon nga njeri meatus ureteral te tjetri. Orificiumet ureterale janë 2-3 cm secili (12). Ureteret intramurale janë 1.5 cm në gjatësi. Në mukozë vihen re 2 shtresa muskulare në trigonum. Shtresa sipërfaqësore lidhet me muskulaturën uretrale longitudinale (13). Shtresa muskulare e thellë fuzionohet me fibrat e muskulit detrusor. Gjithashtu bashkohen me shtresen Waldeyer ose shtresën fibromuskulare të ureterëve intramural. Këtu përmendim se fibrat muskulare janë të orientuara longitudinalisht (14).

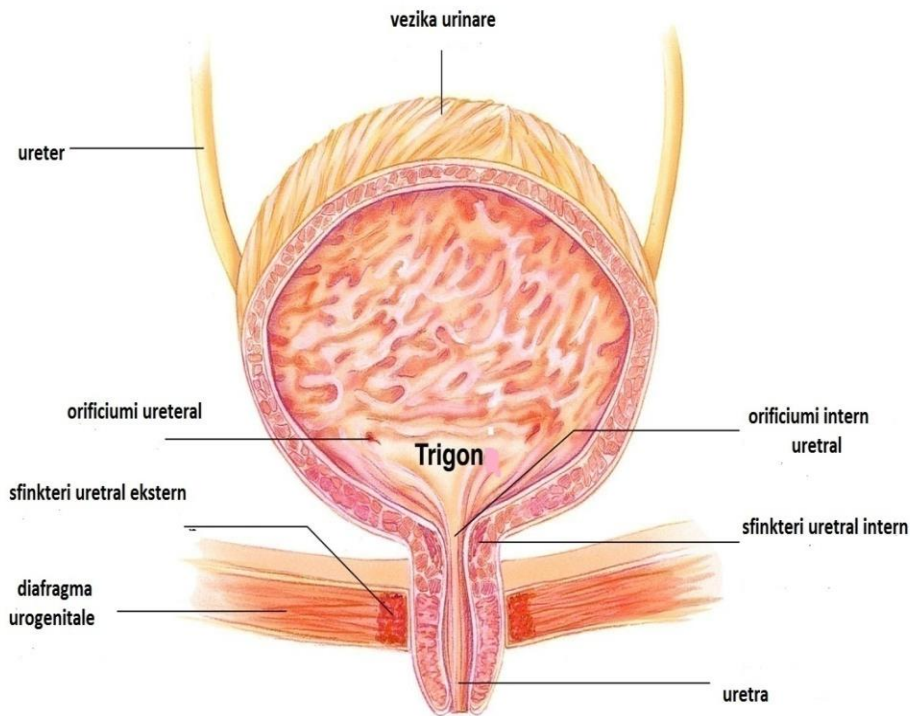


Figura 5. Raportet e vezikës me diafragmën uro-genitale

1.1.5. Ligamentet e Vezikës Urinare

Dy ligamente laterale

- janë të futura në murin abdominal dorsal;
- vendosen në murin e vezikës në tufën vezikale laterale.

Një ligament median:

- lidh vezikën urinare me dyshemën pelvike dhe linea-n alba;
- vendoset në vezikë në tufën vezikale laterale;
- në fetus ky ligament mban porcionin midis kërthizës dhe vezikës urinare.

1.2. Sistemi Arterial dhe Venoz

Furnizimi me gjak realizohet në fillim nga arteriet iliake interne (hypogastrike) (15). Këto tufa futen në arterien umbilikale e cila i furnizon disa tufa vezikale superior dhe disa arterie vezikale inferior, të cilat vijnë nga tufa iliake interne në meshkuj ose nga arteriet vaginale në femra (16). Sistemi arterial i vezikës është gjithashtu i ardhur nga arteriet obturatore dhe arteriet gluteale inferior. Në femra kjo vjen nga arteria uterine dhe arteria vaginale. Sistemi venoz është paralel me atë arterial, është një sistem venoz i pasur (17). Ato drenojnë brenda venave iliake interne.

1.3. Sistemi Limfatik

Drenimi limfatik i vezikës bëhet nga limfonodujt obturator, iliak ekstern, iliak intern dhe iliak kommun. Limfonodujt iliak intern janë zakonisht regjioni i parë i limfadenopative e më pas vazhdon me limfonodujt iliake komune që lidhet me patologji të caktuara të vezikës urinare, si p.sh. tumoret infiltrative të vezikës urinare (18).

1.4. Inervimi

Inervimi i vezikës urinare bëhet nga sistemi nervor parasimpatik dhe simpatik. Fibrat nervore simpatike vijnë nga plexusi hipogastrik që vendosen përballë vertebrës së pestë lumbare (19). Sistemi simpatik luan rol në mbajtjen e sistemit nervor qendror të ndjesisë së distendimit të vezikës dhe përfshihen në relaksim e muskujve vezikale dhe në mekanizmin e kontraktimit të sfinkterit vezikal që hapet e mbyllet brenda në ureter (20). Sistemi parasimpatik shkon drejt vezikës me anë të plexit splanknik që vendoset në segmentin S 2-S 5. Ky sistem vepron në kontraktimin e murit muskular të vezikës urinare dhe relaksim e sfinkterit të tij. Si rrjedhojë këto janë aktivisht të lidhura me urinimin (21).

Në sistemin parasimpatik receptoret janë ata muskarinike, tipi kolinergjik me lokalizim në trigonum dhe qafën e vezikës (22).

Ndërsa receptorët e sistemit simpatik janë:

- adrenergjik (alfa1) që gjenden gjithashtu në trigonum dhe qafën e vezikës dhe bëjnë të mundur kontraktimin e muskujve të dyshemesë pelvike gjatë kontinencës urinare;
- beta 2 adrenergjik, që lokalizohen në trupin e vezikës dhe qafën e saj dhe luajnë funksion frenues gjatë relaksimit të qafës së vezikës gjatë zbrazjes së urinës dhe gjatë relaksimit të trupit të vezikës gjatë depozitimit (minor) (23).

2.0 Tumoret Jo-Infiltrative të Vezikës Urinare



2.1. Faktorët Predispozues.

Të dhënat për tumorin jo-infiltrativ të vezikës urinare janë paraqitur në vitin 2002 dhe që prej atij viti kanë filluar të rifreskohen. Që nga viti 2011 udhëzimet e EAU (Shoqata Europiane e Urologjisë) mbi tumoret Ta,T1 dhe CIS u integruan në udhëzimet. Disa përmbledhjet shkencore janë botuar në revistën shkencore të EAU (Shoqata Europiane e Urologjisë) (24). Një dokument i shpejtë reference është në dispozicion duke prezantuar gjetjet kryesore të tumorit jo-infiltrativ të vezikës urinare (25). Studime të kryera në vitin 1999 kanë nxjerrë si përfundim se incidence e BCa ishte 54 000 raste dhe mortaliteti 12 000 raste.

Në 70% të rasteve tumoret janë klasifikuar si jo-infiltrative, vetëm 15% e tyre paraqesin risk për potencial malinjiteti të lartë dhe për vdekje. Tumori më i përhapur është ai TCC (transitional cell carcinoma) (26). Historiku i këtyre tumoreve lidhet me shumë faktorë siç janë faza histologjike, sa thelle penetron tumori (Stadi), ka apo jo prekje limfatike, prania apo jo e karcinomës in situ (CIS), e faktorë të tjerë të cilët sollën në krijimin e stadifikimit të tumorit) (27). Në vitin 1998, një klasifikim i ri i tumoreve jo-infiltrative uroteliale ishte propozuar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) dhe Shoqëria

Ndërkombëtare e Patologjisë Urologjike (ISUP) (1998 klasifikimi OBSH/ISUP) dhe publikuar nga OBSH në vitin 2004 (28).

Tabela 1: Klasifikimi i OBSH në vitin 1973 dhe në vitin 2004.

Klasifikimi i OBSH ne 1973 Papiloma urotheliale Klasifikimi 1 Tumor i mirediferencuar Klasifikimi 2 Mesatarisht i diferencuar Klasifikimi 3 I padiferencuar
Klasifikimi i OBSH në 2004 Lezionet e sheshta Hiperplazia (plagë të sheshta pa atipi ose aspekte papilare) Atipi reaktive (plagë të sheshta me atipi) Atipi të një rëndësie të panjohur Displasia Uroteliale CIS Uroteliale Lezionet papilare Papiloma Urothelial (lezion krejtësisht benign) Neoplazma papilare urotheliale me potencialit të ulët malinjiteti Karcinome papilare urotheliale e shkallës së ulët Karcinome papilare urotheliale e shkallës së lartë

Klasifikimi OBSH-së në 2004 i lezioneve të sheshta përfshinte:

- hiperplazia urotheliale,
- atipi reaktive uroteliale,
- atipi të një rëndësie të panjohur,
- displasia
- CIS.

Ndërmjet lezioneve papilare urotelial jo-infiltrative, klasifikimi i OBSH në 2004 dallon mes neoplazmës papilare urotheliale me një potencial të ulët malinjiteti (PUNLMP) me shkallë të ulët dhe karcinome uroteliale të shkallës së lartë (29). Neoplazmat papilare uroteliale me potencial të ulët malinjiteti (PUNLMPs) përkufizohen si leziona që nuk kanë karakteristika citologjike malinje, por tregojnë qelizat normale uroteliale në një konfiguracion papilar (30). Edhe pse ata kanë një rrezik të papërfillshëm për progresion, ata nuk janë plotësisht benign dhe ende kanë një tendencë të përsëriten.

Shkalla e ndërmjetme, e cila ishte subjekt i polemikave në klasifikimin e OBSH në 1973, është eliminuar (31). Megjithatë krahasimet e publikuara, nuk e kanë konfirmuar në mënyrë të qartë se klasifikimi i OBSH-së në 2004 ka riprodhueshmëri më të mirë se klasifikimit i vitit 1973 (32).

Vlera parashikuese e të dy sistemeve klasifikues (OBSH 1973 dhe 2004) është konfirmuar (33). Megjithatë përpjekjet për të demonstruar vlerën më të mirë të parashikimit të një prej sistemeve, kanë dhënë rezultate të diskutueshme (34). Shumica e hulumtimeve klinike të publikuara për tumoret e fshikësëz Ta,T1 janë kryer duke përdorur klasifikimin e OBSH në 1973, dhe për këtë arsye, udhëzimet e mëposhtme janë të bazuara në këtë version. Deri sa roli parashikues i OBSH 2004, të jetë vërtetuar nga shumë gjykimet, të dy klasifikime duhet të përdoren (35).

2.2. Epidemiologjia

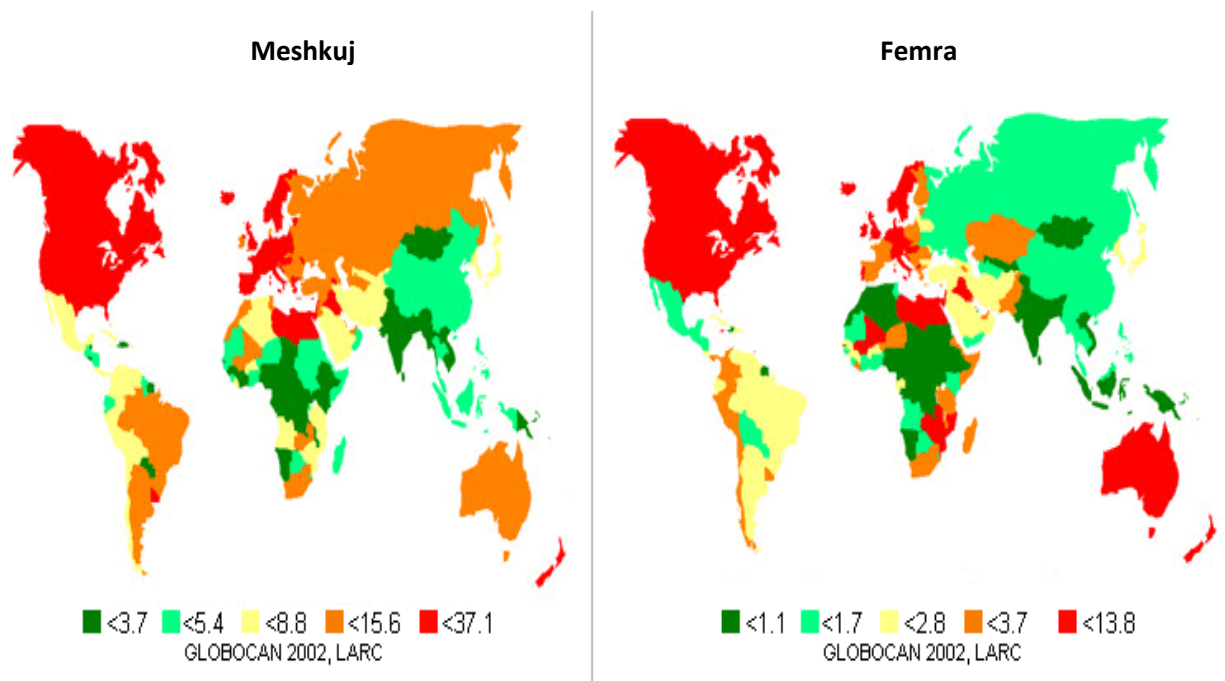


Figura 6. Incidenca e tumoreve të vezikës sipas gjinisë

Shoqata Amerikane e Kancerit parashikoi se 72,570 raste të reja do të diagnostikoheshin në Shtetet e Bashkuara të Amerikës në vitin 2013 dhe se 15,210 do të vdisnin nga kjo sëmundje (36). Incidenca e këtij lloji tumori rritet me moshën. Moshë mesatare e diagnostikimit është 65 dhe rrallë mund të diagnostikohet para moshës 40 vjeç. BCa është 3 herë më i përhapur në meshkuj se në femra (37). Megjithatë në 2 dekadat e fundit

incidenca e tumoreve tek meshkuj nuk ka ndryshuar por është vënë re një ritje e saj tek femrat, rreth 0.2% (38). Predominanca mashkullore në Shtetet e Bashkuara të Amerikës përkon me prevalencë e TCC. Në USA ky lloj kanceri është i katërti më i zakonshëm, pas kancerit të prostatës, të mushkërive dhe atij kolorektal. Por nuk është në ndër 10 më të zakonshmit tek femrat. Incidenca e kancerit të vezikës është 2 herë më e lartë tek meshkujt e bardhë sesa ata me ngjyrë, pavaresisht se meshkujt me ngjyrë kanë prognozë më të keqe (39). Disa të dhëna të kufizuara indikojnë se SCC (small cell carcinoma) kanë probabilitet të njëjtat të dhëna epidemiologjike si carcinoma uroteliale. Pacientët kanë predispozicionin të jenë meshkuj më të mëdhenj se 50 vjeç (40).

Të dhëna ndërkombëtare tregojnë se BCa është diagnostikuar në 275,000 njerëz çdo vit dhe afërsisht 108,000 prej tyre vdesin. Tumori i vezikës urinare (BC) është tumori më i zakonshëm i traktit urinar, i shtati më i zakonshëm në meshkuj dhe i shtatëmbëdhjeti në femra. Incidenca varion midis rajoneve dhe vendeve; në Europë, moshë më e lartë është raportuar në Spanjë dhe më e ulëta në Finlandë (41). Në vendet e industrializuara 90% e tumoreve janë TCC. Në vendet në zhvillim veçanërisht në Lindjen e Mesme dhe Afrikë tumoret janë SCC dhe më të shumtat e këtyre tumoreve vijnë nga infeksionet nga *Schistosoma haematobium*. Studimet e fundit tregojnë se carcinoma uroteliale është kanceri më i përhapur në Kinë (42).

Shkalla e vdekshmërisë standarte globale është 3 për burrat kundrejt 1 në 100,000 për gratë. Në BE, është 8 për burrat dhe 3 për 100.000 për gratë, përkatësisht (43). Në vitin 2008 BC ishte shkaku i tetë më i zakonshëm i vdekshmërisë specifike në Evropë. Incidenca e BC ka rënë në disa regjistra, ndoshta reflekton renia e agjentëve përgjegjës, kryesisht pirja e duhanit dhe ekspozimi profesional. Vdekshmëria e BC ka rënë gjithashtu, mundësisht duke pasqyruar rritjen e standartit të trajtimit (44).

Përafërsisht 75% e pacientëve me BC paraqiten me një sëmundje që është e kufizuar në mukozë (stadi Ta, CIS) ose submukoze (stadi T1). Këto kategori janë të grupuara si tumore jo-infiltrative të vezikës urinare, me mbijetesë afatgjate në shumë raste. Prevalenca e BC është ndër më të lartat e të gjithë tumoreve urologjike (45).

2.3. Etiologjia

80% e BCa-ve janë të lidhura me ekspozimet mjedisore. Përdorimi i duhanit ka luajtur një ndër rolet kryesore në shfaqjen e duhanit në USA dhe po shtohet si faktor risku në vende të tjera, në zhvillim. Risku për shfaqjen e tumoreve është 2-6 herë më i lartë në personat që e përdorin duhanin se në ata që nuk e përdorin (46). Ky lloj risku shfaqet njësoj si në meshkuj dhe në femra. Ky lloj faktor rreziku për BCa duke llogaritur për ~ 50% të rasteve. Tymi i duhanit përmban amine aromatike dhe hidrokarbure aromatike policiklike (nitrozamine, 2-naphtylamine dhe 4- aminobiphenil), të cilat ekskretohen në veshka dhe depozitohen në vezikë duke shkaktuar displazi të uroteliumit (47).

Ekspozimi profesional ndaj aminave aromatike, hidrokarbureve policiklike aromatike dhe hidrokarbureve të kloruara është faktori i dytë më i rëndësishëm risku për BCa, llogaritur në epokën moderne për ~ 10% të të gjitha rasteve. Ekspozimi i tillë në punë ndodh kryesisht në degët industriale të përpunimit të bojës, metalit dhe produkteve të naftës (48). Edhe pse rëndësia e marrjes së fluideve është e pasigurt, klorinimi i ujit të pijshëm dhe nivelet pasuese të trihalometanit që është potencialisht kancerogjen, dhe ekspozimi ndaj arsenikut në ujë të pijshëm rrit rrezikun e BCa (49).

Lidhja midis përdorimit personal të bojës së flokëve dhe rrezikut për BC mbetet e pasigurt (rritje e rrezikut është sugjeruar në përdoruesit e përhershëm të bojërave të flokëve me NAT2 fenotip acetilizues i ngadalshëm) (50).

Ekspozimi ndaj rrezatimit jonizues është e lidhur me rritjen e rrezikut të BC. Eshtë sugjeruar që kimioterapia me ciklofosfamide dhe pioglitazonet janë dobësisht të lidhur me rrezikun e BCa. Schistosomiasis, një cistit endemik kronik bazuar në infeksionet e përsëritura me një trematode parazitare, është shkak tjetër i kancerit të vezikës, veçanërisht për carcinomën me qeliza squamoze. Sëbashku me *S.haematobium* edhe *S.mansoni* dhe *S.japonicum* janë përgjegjëse për schistosomiazis në njerëz, vezët e tyre penetrojnë në pelvis e plexusin venoz mesenterik (51). Në vezikë ndodhin një sërë reaksionesh inflamatore. Ato penetrojnë laminën propria dhe në rastin e tumoreve infiltrative edhe në muskularis propria

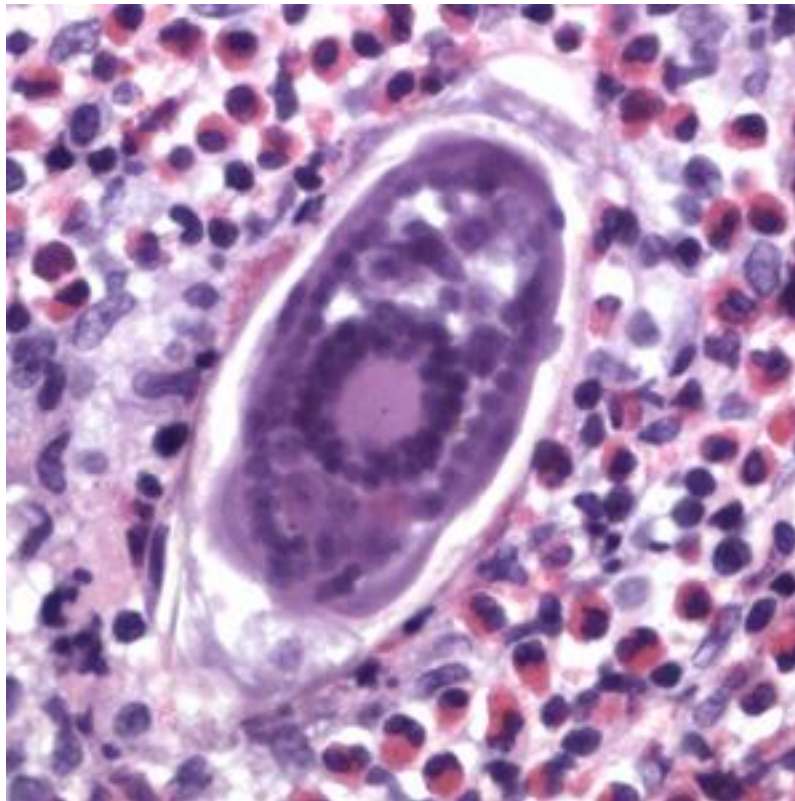


Figura 7. Qelizë tumorale uroteliale me potencial të lartë malinjiteti

Nga studimet e bëra rezulton gjithashtu se bacili Calmette-Guerin (BCG), në rastet e trajtimit për CIS mund të rrisi riskun për tu zhvilluar SCC (52).

Një rol të rëndësishëm luajnë edhe faktorët gjenetike. Mutacionet somatike në fibroblastet, receptorët e rritjes 3 (growth receptor3 FGRF-3) dhe proteina të tumorit (TP53) luajnë rol në shfaqjen e tumoreve si jo-infiltrative dhe infiltrative. Shumë ndryshime gjenomike janë kapur nga përdorimi i kariotipit dhe i analizave krahasuese gjenomike hibridizuese, në karcinomat uroteliale.

2.4.1 Përkufizimi i Tumorit Jo-Infiltrativ të Vezikës Urinare

-Një tumor papilar i vendosur në mukozë që klasifikohet si Ta sipas stadifikimit (TNM) tumor, limfonoduj, metastaza (53).

-Tumoret që kanë invaduar lamina propria, klasifikohen si faza T1. Tumoret Ta dhe T1 mund të hiqen me anë të rezeksionit transuretral (TUR), dhe për këtë arsye ata janë të grupuara nën titullin NMIBC (tumore të vezikës urinare që nuk infiltrojnë muskulin detrusor) për qëllime terapeutike (54).

-Gjithashtu përfshihen tumoret e klasifikuar si CIS TiS (karcinoma in situ) që përfshijnë mukozën dhe që kanë potencial të lartë malinjiteti. Megjithatë, teknikat biologjike molekulare dhe përvoja klinike kanë treguar potencial shumë malinj të lezioneve CIS dhe T1. Prandaj, termat NMIBC dhe BC sipërfaqësore janë përshkrime jo-optimale (55). Termi i fundit (sipërfaqësore) nuk duhet të përdoret më. Sa herë që terminologjia NMIBC është përdorur në raste të veçanta, faza dhe shkalla e tumorit duhet të përmenden.

2.4.2 Stadifikimi (TNM) Tumor, Limfonoduj, Metastaza

Klasifikimi i vitit 2002 TNM i miratuar nga Bashkimi Ndërkombëtar ``*Contre le Cancer*`` (UICC) ka qenë gjerësisht i pranuar. Ky version është përditësuar në vitin 2009, por nuk ka ndryshime për tumoret e fshikëzës (Tabela 2).

Tabela 2. Stadifikimi (TNM) Tumor, Limfonoduj, Metastaza

T – Tumori primar	
TX	Tumor primar nuk mund të vlerësohet
T0	Nuk ka prova të tumorit primar
Ta	Karcinome papilare jo-infiltrative
Tis	Karcinome in situ: “tumor i sheshtë“
T1	Tumori infiltron indin lidhor subepiteliale
T2	Tumori pushton muskujt
T2a	Tumori infiltron muskujt sipërfaqësore (gjysmë të brendshëm)
T2b	Tumori infiltron muskujt e thellë (gjysmë të jashtme)
T3	Tumori infiltron indet perivezikale:
T3a	Mikroskopikisht
T3b	Makroskopikisht (masë ekstrasvesikale)
T4	Tumori infiltron sa më poshtë: prostatën, uterusin, vaginën, murin e pelvisit, murin abdominal
T4a	Tumori infiltron prostatën, uterusin ose vaginën
T4b	Tumori infiltron murin e pelvisit ose murin abdominal
N - Nyjet limfatike	
NX	Nyjet limfatike rajonale nuk mund të vlerësohen
N0	Nuk ka metastazë te nyjeve limfatike rajonale
N1	Metastazë në një nyje të vetme limfatike në legenin e vërtetë (hipogastrik, obturator, iliak i jashtëm ose presacral)
N3	Metastazë në nyjat limfatike iliake të zakonshme
M - Metastazë distante (e largët)	
MX	Metastazat e largëta nuk mund të vlerësohen
M0	Metastazë jo e largët
M1	Metastazë e largët

2.4.3 Parametrat premtuese patologjike të mëtejshme

Disa parametra të bazuar në egzaminime patologjike të indeve të rezekuar janë vlerësuar dhe konsiderohen për nënklasifikime dhe qëllime parashikuese. Në pacientët me tumore T1, mund të vlerësohen thellësia dhe shtrirja e infiltrimit në lamina propria (stadi T1) (56) Prania e infiltrimit limfo-vaskular është raportuar si një faktor parashikues jo i favorshëm në tumoret T1. Ajo duhet të paraqitet në raportet patologjike (57).

Zbulimi i variantit mikropapillar të karcinomës uroteliale përfaqëson një faktor të dobët parashikues edhe nëse ajo është jo-infiltrative në kohën e diagnozës. Në tumoret mikropapillare uroteliale me infiltrim, T1 janë konfirmuar disa raste me metastaze të largët. Për më tepër, rreziku i nëngrupit në këto tumore është thelbesor.

Raste të rralla të qelizave kancerogjene jo-infiltrative në fshikëz janë përshkruar me prognozë të dobët. Shënjesit molekulare, sidomos mutacion FGFR3, janë premtuese, por duhet vlerësim i mëtejshëm (58).

2.4.4 Karakteri specifik i CIS dhe klasifikimi i saj klinik

CIS është një tumor urotelial jo-infiltrativ me potencial të lartë malinjiteti. Makroskopisht, CIS mund të mos zbulohet gjatë realizimit të cistoskopisë apo të konsiderohet si një plagë inflamatore në qoftë se nuk është bërë biopsia. Shpesh herë është multifokale dhe mund të ndodhë jo vetëm në vezikë por gjithashtu në traktin e sipërm urinar apo uretrën prostatike.

CIS është klasifikuar në një nga katër llojet e ndryshme klinike:

- Së pari: CIS i izoluar pa tumore papilare të mëparshme dhe pa CIS të mëparshme;
- Së dyti: CIS i zbuluar gjatë ndjekjes së pacientëve me tumor të mëparshëm që nuk ishte CIS;
- Njëkohësisht: CIS në prani të ndonjë tumori tjetër urotelial në fshikëz;
- Periodik: Dukuri përsëritëse e CIS të izoluar, pas reagimit fillestar të suksesshëm të trajtimit intravezikal.

2.5 Diagnoza

2.5.1 Historia e pacientit

Historia e pacientit duhet të merret dhe të regjistrohet i gjithë informacioni i rëndësishëm me lidhje të mundshme me BCa duke përfshirë faktorët e riskut dhe historinë e simptomave të dyshimta.

2.5.2 Simptomat

Hematuria makroskopike apo mikroskopike është gjetja më e zakonshme në NMIBC. Tumoret Ta, T1 nuk shkaktojnë dhimbje në vezike dhe rrallë paraqiten me simptoma më të ulët të traktit urinar (LUTS). Në pacientët që ankohen nga këto simptoma, sidomos në ato me LUTS irritues për trajtimin simptomatik, mund të dyshohet për CIS.

2.5.3 Ekzaminimi Fizik

Ekzaminimi fizik nuk zbulon NMIBC.

2.6 Imazheria

2.6.1 Urografia intravenoze dhe tomografia e kompjuterizuar

Urografia intravenoze (UIV) është përdorur për të zbuluar difektet në kalicet renale, në pelvisin renal, ureter, dhe hidronefrozen, të cilat mund të tregojnë praninë e një tumori në ureter apo kalice. Tumoret e mëdha mund të shihen si difekte mbushëse në fshikëz. Kur tumori në fshikëz është zbuluar, nevoja për të kryer rutinë UIV vihet në dyshim për shkak të incidencës së ulët të gjetjeve të rëndësishme të fituara me këtë metodë (59).

Incidenca e tumoreve të traktit urinar të sipërm është i ulët (1.8%), por rritet në 7.5% në tumore të vendosura në trigonum. Rreziku i përsëritjes të tumorit në traktin e sipërm urinar është më i lartë në tumoret e shumta (multiple) dhe me potencial të lartë malinjiteti (CIS, T1G3) (60).

Në shumicën e qendrave, tomografia e kompjuterizuar me injektim material kontrasti (CT-u, uroskaneri) është përdorur si një alternativë për urografië intra-venoze konvencionale (61). Sidomos në tumoret infiltrative të fshikëzës dhe tumoret e sipërme të traktit urinar. UroCT jep më shumë informacione se UIV (duke përfshirë statusin e nyjeve limfatike dhe organet fqinje). Megjithatë, Uro-CT ka disavantazhin e ekspozimit më të lartë të rrezatimit krahasuar me UIV (62).

2.6.2 Ekografia

Ekografia (apo Ultrasonografia, US) shpesh është përdorur si mjet fillestar për të vlerësuar traktin urinar. Ekografia trans-abdominale lejon shikimin e formacioneve në kalicet apo pelvis të veshkave, infiltrimin e parenkimës renale në rast të tumoreve të traktit të sipërm urinar, zbulimin e hidronefrozës, dhe vizualizimin e masave intraluminale në fshikëz (63). Prandaj ekografia është një mjet i dobishëm dhe i shpeshtë për zbulimin e formacioneve në pacientët me hematuri, megjithatë, ajo nuk mund të përjashtojë praninë e tumoreve të traktit të sipërm, sidomos atyre të vegjël. CIS nuk mund të diagnostikohet me metodat e imazheve (UIV, urography CT apo US) (64).

2.7 Citologjia Urinare

Ndjeshmëria e citologjisë për zbulimin e CIS është 28-100%. Pra, citologjia është e dobishme kur është e pranishme një karcinomë malinje e shkallës të lartë ose CIS. Megjithatë, shpesh citologjia urinare është negative në prani të kanceri me shkallë të ulët malinjiteti. Citologjia urinare pozitive mund të tregojnë një tumor urotelial kudo në traktin urinar, nga kalicet në ureter, fshikëz dhe uretren proksimale (65). Megjithatë citologjia negative nuk përjashton praninë e një tumori në traktin urinar. Citologjia duhet të kryhet në urinë të freskët me fiksimet e duhura. Urina e mëngjesit nuk është e përshtatshme për shkak të pranisë së shpeshtë të citolizës (66).

2.8 Testet Urinare dhe Shenjuesit Molekulare

Ka rregulla të përcaktuara mirë, për shënjesit e mirë të kancerit në vezikë:

- Testi duhet të jete sa më i thjeshtë teknikisht;
- Kosto e ulët;
- Besueshmëri dhe riprodhueshmëri të mirë;
- Për popullsinë individuale të pacientëve dhe situatat klinike, testi duhet të ketë një specificitet të lartë për të shmangur një punë të panevojshme për shkak të rezultateve fals- pozitive, dhe ndjeshmëri të lartë për të shmangur rrezikun e moszbulimit të një tumori.
- Për parametrat klinike, është me rëndësi të madhe për të zbuluar kancerin urotelial me rrezikshmëri të lartë para se të shpëtoje nga trajtimi kurativ.

Shtyrë nga ndjeshmëria e ulët e citologjisë, kërkime të gjera laboratorike kanë zhvilluar teste të shumta urinare për zbulimin e tumorit të vezikës. Duke patur parasysh frekuencën periodike të realizimit të cistoskopisë, shënjesit për ripërhapjen e kancerit urotelial do të jenë veçanërisht të dobishëm (67). Komente të shumta të shënjesve urinare janë shfaqur në vitet e fundit. Asnjë nga këto shënjes nuk janë pranuar si procedurë standarde diagnostike ose procedurë në vazhdim në praktiken urologjike rutine ose në udhëzimet (68). Disa teste të urinës që janë të vlerësuar në disa laboratorë/qendra dhe në studimet me numër të mjaftueshëm të pacientëve. Ndjeshmëria dhe specifikat duhet të përdoren për të krahasuar studime mbi testet e urinës, sepse ato mbeten konstante, ndërsa vlerat parashikuese pozitive dhe negative ndryshojnë midis popullatave me numra të ndryshëm të ngjarjeve pozitive dhe negative (69).

Patologjitë beninje dhe BCG ndikojnë shumë testet urinare. Ndjeshmëria dhe specifikat e një testi urinar shënjes varen nga konteksti klinik i pacientit (shfaqjen, zbulimin primar, vazhdimësia, rrezik i lartë dhe i ulët/rrezik i ndërmjetëm) (70). Për shembull, ndjeshmëria e një shënjesi të caktuar urinar është më i lartë për zbulimin e një lezioni primar sesa i një lezioni të përsëritur. Zgjedhja e pacientit shpjegon gamën e gjerë në kryerjen e shënjesve të listuara në tabelën 3. Ndryshe nga testet e tjera të urinës, disa rezultate të fals-pozitive të Urovizion (test diagnostik i cili zbulon ndryshimet kromozomale të cilat janë specifike për tumorin e vezikës urinare) dhe analiza mikrosatellite mund të atribuohen sëmundjeve të fshehta dhe kështu identifikohen ata pacientë të cilët kanë më shumë gjasa të shfaqin në të ardhmen përsëritje (recidive) tumorale (71). Ajo gjithashtu mund të jetë e dobishme për të parashikuar reagimin ndaj terapisë intravezikale.

Tabela 3. Përmbledhja e markuesve kryesore urinare.

Markuesit(specifikuesit e testit)	Ndjeshmëria në përgjithësi (%)	Specifikimi në përgjithësi (%)	Ndjeshmëria për tumoret e shkallës së lartë (%)	Testi-Point of care	Niveli i evidencave
UroVizion	30-86	63-95	66-70	Jo	3
Analizat mikrosatelite	58-92	73-100	90-92	Jo	1b
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-75	62-92	Jo	3
Proteina 22 e matriksit nuklear	47-100	55-98	75-83	Po	3
BAT sat	29-83	56-86	62-75	Po	3
BAT TRAK	53-91	28-83	74-77	Jo	3
Citokeratina	12-88	73-95	33-100	jo	3

Analiza mikrosatelite është më premtuesja nga metodat e listuara në tabelën 3.

2.9 Aplikimi praktik i Citologjisë Urinare dhe Markuesve

Objektivat e mëposhtme të citologjisë urinare ose testet molekulare duhet të meren në konsideratë për:

- Depistim (Screening) të popullatës në rrezik për BCa.

Aplikimi i matjes së hematurisë, NMP22 ose UroVizion në BC është raportuar në popullsi me rrezikshmeri të lartë. Incidenca e ulët e BC në popullatën e përgjithshme dhe koha e shkurtër dëmtojnë mundësinë dhe efikasitetin. Zbatimi rutinë i depistimit nuk është i rekomandueshem.

- Eksplorimi i pacientëve pas shfaqjes së hematurisë apo simptomave të tjera të BC (zbulimin primar).

Përgjithësisht është pranuar se asnjë nga testet nuk mund të zëvendësojë cistoskopinë (vizualizim nën drejtimin e shikimit, nëpërmjet një sistemi optik, të rrugëve të poshtme urinare). Megjithatë, citologjia urinare ose shënjesit mund të përdoren si një zëvendësues për cistoskopinë për zbulimin e tumoreve të padukshme, veçanërisht CIS (72).

Në këtë mjedis, ndjeshmëria për tumoret të shkallës së lartë dhe specifikat janë veçanërisht të rëndësishme. Citologjia urinare është shumë specifike por shënjesit urinare e ulin këtë specifitet të lartë dhe nuk janë të rekomanduara për zbulimin primar. Studimet e ardhshme duhet të shqyrtojnë mundësinë e shënjesve të urinës duke paraprirë/zëvendësuar cistoskopinë në pacientët me hematuri mikroskopike (73).

- Ndjekje jo-invasive e NMIBC.

a. Ndjekja e NMIBC me rrezik të lartë:

Tumoret me rrezik të lartë duhet të zbulohen herët në vazhdim, dhe përçindja e tumoreve të humbura duhet të jetë sa më i ulët (74). Prandaj, strategjia më e mirë e mbikqyrjes për këta pacientë do të vazhdojë të përfshijë cistoskopi dhe citologji urinare të shpeshta. Specifikimi është më i rëndësishëm se ndjeshmëria në këtë përmbledhjen e pacientëve, sepse shënjesit urinare janë përdorur si një zëvendësues për cistoskopinë. Një markues urinar nuk rekomandohet, i vetëm (pa shoqërimin me cistoskopinë), për mbikqyrjen NMIBC me rrezik të lartë (75).

b. Ndjekja e NMIBC me rrezik të ulët/të ndërmjetëm:

Për të zvogëluar numrin e procedurave cistoskopike, markuesi urinar duhet të jetë në gjendje për të zbuluar përsëritje të sëmundjes para se tumoret të jenë të mëdha dhe të shumta. Kufizimi i citologjisë urinare është ndjeshmëria e saj e ulët për përsëritje të rrezikut të shkallës së ulët. Disa shënjesit urinare janë më të mirë, por ata, nuk zbulojnë, gjysmën e tumoreve të shkallës së ulët që janë zbuluar nga cistoskopia (76).

Bazuar në praktikën urologjike të tanishme, asnje markues urinar nuk mund të zëvendësojë cistoskopinë gjatë ndjekjes ose të ndihmojë për të ulur numrin periodik të cistoskopive, të cilat realizohen në mënyrë rutinë. Një studim rastësor konfirmoi se njohja e rezultateve pozitive të testit (analiza mikrosatellite) mund të përmirësojë cilësinë e ndjekjes cistoskopike (77). Ajo mbështet rolin ndihmës të një testi jo-invaziv të urinës e kryer para realizimit të cistoskopisë së rradhës.

2.10 Cistoskopia

Diagnoza e BC papilare në fund të fundit varet nga egzaminimi cistoskopik i vezikës dhe vleresimit anatomo-patologjik të qelizave të cilat ndodhen në indet e rezekuara. CIS është diagnostikuar nga një kombinim i cistoskopisë, citologjisë urinare dhe vleresimit anatomo-patologjik të qelizave dhe të biopsive të shumta të fshikëzës (78).

Cistoskopia kryhet duke përdorur një instrument fleksibël, e cila futet nëpërmjet uretrës, pasi në të kemi injektuar një anestetik lubrifikues (si p.sh. xhel lidokaine). Kjo metodë është e preferueshme sidomos tek meshkujt, ku uretra është e gjatë dhe mundësia e dhimbjes shtohet nëse nuk përdoret cistoskopi fleksibel por ai rigid p.sh. Egzaminimi i kujdesshëm i të gjithë uroteliumit të vezikës urinare, duhet të kryhet për të parandaluar mundësinë e mos diagnostikimit të tumorit (79).

Nëse në studimet e mëparshme imazherike, është parë qartësisht një tumor vezikal, cistoskopia diagnostikuese mund të mos realizohet dhe pacienti do të nështrohet direkt TUR-Bt (80). Një përshkrim i kujdesshëm i asaj çfarë shihet gjatë ndërhyrjes është e nevojshme. Kjo mund të realizohet edhe nëpërmjet një vizatimi të thjeshtë. Ajo duhet të përfshijë vendin, madhësinë, numrin, dhe pamjen e tumoreve (tumore papilare apo solide), si edhe një përshkrim të anomalive të uroteliumit që ndodhet në kontakt të ngushtë me tumorin apo diku tjetër në vezikën urinare. Është i rekomanduar përdorimi i një diagrame të fshikëzës pas cistoskopisë diagnostikuese apo TUR-Bt (81).

2.11 Protokoll i Trajtimit të Tumoreve Jo-Infiltrative të Vezikës Urinare

Në tumoret jo-infiltrative të vezikës përfshihen tumoret Ta, T1, T1S.

Ta janë leziona papilare jo-infiltrative që përshkojnë uroteliumin dhe nuk e penetrojnë membranën bazale (82).

T1S janë tumore invazive me displazi të rënda qelizore.

T1 janë tumore invazive që kanë penetruar në lamina propria por pa asnjë prekje të muskularis propria.

Trajtimi standart i tyre është TUR-Bt (rezeksioni trans-uretral i tumorit të vezikës urinare). Kimioterapia intravezikale zakonisht përdoret si terapi adjuvante pasi është bërë rezeksioni endoskopik (83).

2.12 Rezeksioni Transuretral i Tumoreve të Vezikës Ta, T1

Qëllimi i TUR-Bt në tumoret e vezikës të statdit Ta, T1 është për të dhënë një diagnozë të saktë dhe për të hequr të gjitha lezionet e dukshme. Kjo është një procedurë e rëndësishme në diagnostikimin dhe trajtimin e BC. Rezeksioni trans-uretral i tumorit të fshikëzës (TUR-Bt) duhet të kryhet në mënyrë sistematike si më poshtë:

- Procedura fillon me prekje të kujdesshme bimanuale nën anestezi të përgjithshme ose spinale;
- Futja e rezektoskopit tek meshkujt nën drejtimin e shikimit, me inspektimin e të gjithë uretrës;
- Inspektimi i gjithë mukozës vezikale;
- Biopsi nga uretra prostatike;
- Biopsi të vezikës;
- Heqje e tumorit; Strategjia e heqjes varet nga madhësia e lezionit. Tumoret e vogla (<1 cm) mund të hiqen njëherësh, duke përfshirë të gjithë tumorin dhe pjesë të m.detrusor të fshikëzës. Në rastet kur tumoret janë më të mëdhenj se 2 cm, duhet hequr veçmas pjesa ekzofitike e tumorit dhe veçmas pjesa e bazës së tumorit, kjo pjesë duhet të përfshijë detyrimisht muskulin detrusor, gjithashtu duhet hequr dhe mukoza (uroteliumi) përreth zonës ku ndodhet tumori. Kjo qasje siguron informacion të mirë për shtrirjen vertikale dhe horizontale të tumorit dhe ndihmon për të përmirësuar plotësisht heqjen (rezeksionin). Heqja e thellë nuk është e nevojshme në leziona me shkallë të ulët në dukje me një histori të mëparshme tumori të shkallës së ulët Ta.
- Në pacientët me leziona të dukshme para TUR-Bt, pas heqjes duhet të përsëritet prekje bimanuale.
- Protokollin konsiston në përshkrimin e të gjitha hapave e mëparshme të procedurës, si dhe masën dhe heqjen e plotë të saj;

•Është përgatitur një formular me informacionet për vlerësimin patologjik (këtu mund të përfshihet edhe një skicë e vezikës urinar, e cila përfshin, vendndodhjen, përmasat, formën e tumorit);

Ekzemplarët nga biopsi të ndryshme dhe fraksionet e hequra duhet t'i referohen mjekut patolog në kontenierë të veçantë dhe të etiketuar veç e veç, për t'i mundësuar atij/asaj bërjen e një diagnozë të saktë (84). Elektrokoagulimi duhet të shmangët sa më shumë të jetë e mundur gjatë TUR-Bt për të parandaluar shkatërrimin e indeve. TUR-Bt i plotë dhe i saktë është thelbësor për të arritur një prognozë të mirë (85). Është konfirmuar se mungesa e muskulit detrusor në mostër është i lidhur me një rrezik më të lartë të sëmundjes së mbetur dhe përsëritje të hershme të saj. Trajnimi i mjekëve të rinj apo specializanteve në metodat e TUR-Bt duhet të përfshihet në programet mësimore. Ajo ka treguar se përvoja kirurgjikale mund të përmirësojë rezultatet e TUR-Bt (86).

2.13 Fshikëza dhe Biopsia Prostatike Uretrale

CIS mund të paraqitet në ngjyrë të kadhite apo e kuqërremtë që është e padallueshme nga inflamacioni, ose nuk mund të jetë aspak e dukshme.

Kur shihen zona jonormale të uroteliumit, është e këshillueshme për të marrë biopsi të ftohte (cold-cup biopsy) apo biopsi me rezeksion me anë të anses së koagulimit (87). Biopsitë nga mukoza me pamje normale, të ashtuquajtura biopsi rastësore (random biopsy), duhet të kryhet në pacientët me citologji pozitive urinare dhe mungesë të tumorit të dukshëm të fshikëzës, përveç diagnostikimit së traktit të sipërm. Është e rekomandueshme për të marrë biopsi nga trigonumi, tavani i vezikës, muri i djathtë, i majtë, përparme dhe i pasëm i vezikës (88).

Në pacientët me tumore Ta,T1, biopsite rastësore nuk janë të rekomanduara në praktikën rutine. Gjasat për zbulimin e CIS, sidomos në tumoret me rrezik të ulët, janë shumë të ulëta (<2%). Materiale të marra nga biopsite rastësore ose direkte duhet të dërgohen për vlerësim patologjik në enë të veçanta si dhe të përcaktuara paraprakisht (89).

Në meshkuj me NMIBC është raportuar përfshirja e uretrës prostatike dhe kanalet. Rreziku i uretrës prostatike ose përfshirja e kanalit duket të jetë më i lartë nëse tumori është i vendosur në trigonum-in apo në qafën e vezikës. Kur dyshohet CIS në fshikëz, ose citologjia është pozitive pa asnjë të dhënë për tumor në fshikëz, ose anomalitë e uretrës prostatike janë të dukshme, rekomandohet biopsia prostatike uretrale (90). Në NMIBC primar kur përhapja stromale nuk dyshohet, mund të kryhet një biopsi e ftohtë (cold-cup biopsy).

2.14 Teknikat e Reja te TUR-Bt.

2.14.1 Teknikat e reja të heqjes së tumorit

Krahasuar me rezeksionin monopolar i cili është përdorur në 40 vitet e fundit, rezeksioni bipolar, i cili përdoret masivisht këto 15 vitet e fundit mund të zvogëlojë rrezikun e

komplikacioneve. Këto komplikacione përfshijnë, hemorragjinë intra dhe post operatore dhe sindromin e TUR në të cilin ndodh çrregullimi i elektroliteve (91).

2.14.2 Metodat e Reja të Vizualizimit të Tumorit

Si një procedurë standarde, cistoscopia dhe TUR realizohen duke përdorur dritë të bardhë. Megjithatë, përdorimi i dritës së bardhë mund të çojë në mos vizualizimin e disa lezioneve që janë të pranishme por jo të dukshme, e cila është arsyeja pse teknologjitë e reja janë duke u zhvilluar (92).

2.14.2.1 Diagnoza Fotodinamike (cistoscopia fluoreshente)

Diagnoza fotodinamike (PDD) realizohet duke përdorur nje dritë ngjyre vjollcë, e cila krijohet pas instilimit intravezikal të *acidit 5-aminolaevulinic* (ALA) ose *acidit hexaminolaevulinic* (HAL), një orë përpara ndërhyrjes. Është konfirmuar se biopsia nën drejtimin e fluoreshencës dhe rezeksioni janë më të ndjeshme se procedura konvencionale për zbulimin e tumoreve malinj, veçanërisht në rastin e CIS (93).

PDD ka specifikën më të ulët se endoscopia me dritë të bardhë (63% kundrejtë 81%). Të dhënat fals pozitive mund të jetë shkaktuar nga inflamacioni ose TUR të kohëve të fundit, dhe gjatë 3 muajve të parë pas instalimit të BCG (94).

Studimet e ardhshme duke vlerësuar ndikimin e ALA fluoreshente gjatë TUR-Bt mbi shkallën e përsëritjes së sëmundjes kanë treguar rezultate të diskutueshme.

Vlera e cistoskopisë fluoreshente për përmirësimin e rezultatit në lidhje me normën e progresit ose mbijetesën mbetet për t'u treguar. Në përmbledhje, PDD përmirëson shkallën e zbulimit të tumorit, veçanërisht në CIS. Kështu që përdorimi i saj nuk rekomandohet në rutinë (95).

Diagnoza fotodinamike është rekomanduar në pacientët të cilët janë të dyshuar për praninë e një tumori të shkallës së lartë, për shembull, për realizimin e biopsisë në pacientët me citologji pozitive ose me një histori të tumorit të shkallës së lartë. Duhet të merren parasysh kostot shtesë të pajisjeve dhe instalacionit për PDD-në (96).

2.14.3 Rezeksioni i Dytë

Një rrezik i lartë për tumor të mbetur pas rezeksionit të parë për stadin Ta përbëjnë tumoret e stadi T1. Sëmundje persistente pas heqjes të tumoreve T1 është vënë re në 33-53% të pacientëve (97).

Për më tepër, shpesh tumori është i nënvlerësuar pas rezeksionit fillestar (pra stadi Ta por që në fakt ka qenë T1). Gjasat që një T1 tumor ka qenë i nënvlerësuar dhe të ketë sëmundje të muskul-infiltrative të zbuluar nga rezeksioni i dytë shkon nga 4-25%. Ky rrezik është rritur deri në 50% në disa seri me cistektomi radikale edhe pse këto studime kanë regjistruar vetëm pacientët e zgjedhur (98). Trajtimi i një tumori të shkallës së lartë

Ta, T1 dhe një tumor T2 është plotësisht i ndryshëm. Prandaj përcaktimi i saktë i stadi është e rëndësishme (99).

Është treguar se është një TUR-Bt i dytë mund të risë mbijetesën.

Një TUR-Bt i dytë rekomandohet në situatat e mëposhtme:

- Pas TUR-Bt fillestar jo të plotë (pra në fund të rezeksionit shihen akoma masa tumorale në vezikë);
- Nëse nuk ka prani të muskulit detrusor në mostrën pas heqjes fillestare, me përjashtim të tumoreve G1, TA dhe CIS primare;
- Në të gjitha tumoret T1;
- Në të gjitha tumoret G3, përveç CIS primar.

Nuk ka konsensus në lidhje me strategjinë dhe kohën e TUR-Bt të dytë. Shumica e autorëve rekomandojë operimin 2-6 javë pas TUR-Bt fillestar. Procedura duhet të përfshijë rezeksionin në vendin primar të tumorit (100).

2.14.4 Raporti patologjik

Analizimi patologjik i mostrës i marrë nga TUR-Bt dhe biopsia është një hap thelbësor në diagnozën dhe vendimmarrjen e trajtimit të kancerit të fshikëzës. Cilësia e lartë e indeve të hequr dhe të paraqitur është thelbësore për vlerësimin e saktë patologjik. Prania e muskulit detrusor, të mjaftueshëm është e nevojshme për caktimin e saktë të stadi, pT. Biopsi individuale dhe pjesë të tumorit duhet të dorëzohen në kontenierë të veçantë, dhe të etiketuar në mënyrë individuale. Patologët duhet të marrin nga urologët formularë me informata të mjaftueshme klinike lidhur me çdo mostër, duke përfshirë vendndodhjen e çdo mostre (101).

Raporti patologjik duhet të përcaktojë:

- Vendin e mostrës së vlerësuar (informacioni merret nga formulari i urologut);
- Shkallën e çdo plaje;
- Thellësinë e përhapjes së tumorit (faza);
- Pranimë e CIS;
- Pranimë e muskulit detrusor në mostër;
- Pranimë e përhapjes limfovaskulare (LVI);
- Pranimë e histologjisë anormale.

Është i rekomanduar bashkëpunimi i ngushtë mes urologëve dhe patologëve.

2.15 Parashikimi i Rishfaqjes së Sëmundjes dhe Progresioni

2.15.1 Tumoret Ta, T1

Mënyra klasike për të kategorizuar pacientët me tumoret Ta, T1 me ose pa shoqërues CIS është ti ndash ato në grupe rreziku në bazë të faktorëve të parashikimit që rrjedhin nga analizat multivariate (102). Duke përdorur një teknikë të tillë, është propozuar ndarja e pacientëve në grupe me rrezik të ulët, të ndërmjetëm dhe me rrezik të lartë. Megjithatë, kur përdoren këto grupe rreziku, nuk ka dallim midis rrezikut të përsëritjes së sëmundjes dhe përparimit të saj (103). Edhe pse faktorët prognostike mund të tregojnë një rrezik të

lartë për përsëritje, rreziku i përparimit mund të vazhdojë të jetë i ulët, ndërsa tumoret e tjere mund të kenë një rrezik të lartë të të dyjave, përsëritjes dhe përparimit.

Për të parashikuar më vete rreziqet afatshkurtra dhe afatgjata të përsëritjes së sëmundjes dhe përparimit në pacientët individual, Organizata Evropiane për Kërkime dhe Trajtimin e Kancerit (EORTC) (104), Grupi Genito-Urinar i Kancerit (GUCC) ka zhvilluar një sistem pikësh dhe tabela të rrezikut. Baza për këto tabela është baza e të dhënave EORTC, i cili jep të dhëna individuale të pacientit për 2,596 pacientë të diagnostikuar me Tumoret Ta,T1, të cilët ishin të rastesishëm në shtatë gjykimet EORTC-GUCC (105). Pacientët të cilët kanë vetëm CIS të pranishëm, nuk janë përfshirë.

Sistemi i pikëve është i bazuar në gjashtë faktorët më të rëndësishëm klinike dhe patologjike:

- Numri i tumoreve;
- Madhësia e tumorit;
- Shkalla e parë e përsëritjes;
- Kategoria T;
- Prania e CIS bashkëveprues;
- Shkallën e tumorit.

Një model pikësh për pacientët e trajtuar me BCG që parashikon rrezikun e përsëritjes dhe përparimit afatshkurtër dhe afatgjatë është botuar nga klubi Cueto (Grupi Spanjoll Urologjik për trajtimin Onkologjik). Ajo është e bazuar në një analizë të 1,062 pacientëve nga katër vëzhgimet CUETO që krahasoi trajtime të ndryshme intravezikale BCG (106). Pacientët u trajtuan me 12 instilime intra-vezikale gjatë 5-6 muajve. Nuk u bë asnjë aplikim, postoperativ ose TUR i dytë në këta pacientë (107). Sistemi i pikëve është i bazuar në vlerësimin e shtatë faktorëve parashikuese:

- Seksi;
- Moshë;
- Statusi para përsëritjes;
- Numri i tumoreve;
- Kategoria T;
- CIS i pranishëm në të njëjtën kohë me tumorin;
- Shkalla e tumorit.

Duke përdorur këto tabela, rreziku i përlogaritur i përsëritjes është më e ulët se ajo e marrë nga tabelat EORTC. Për përparimin, probabiliteti është më i ulët vetëm në pacientët me rrezik të lartë. Rreziqet më të ulëta në tabelat CUETO mund t'i atribuohet përdorimit të BCG, e cila është një terapi më efektive instilimi (108).

Vlefshmëritë e sistemit të pikëve EORTC duke përdorur pacientët Cueto të trajtuar me BCG dhe në një popullsi të pavarur pacientësh me një ndjekje afat-gjatë ka konfirmuar vlerën e tij paralajmëruese (109).

Faktorë e tjerë parashikues janë përshkruar në popullatat e zgjedhura të pacientëve. Seksi femëror dhe CIS në uretrën prostatike janë faktorë të rëndësishëm parashikues në pacientet T1G3 e trajtuar me një cikël fillestar (6 instilime javore) të BCG (110). Përsëritja në 3 muaj ishte parashikuesi më i rëndësishëm i progresit në tumoret T1G2 të trajtuar me TUR-Bt. Është e nevojshme më shumë punë për të përcaktuar rolin e shënjesve molekulare në përmirësimin e saktësisë parashikuese të tabelave të rrezikut aktualisht ekzistuese (111).

2.15.2 Karcinoma In Situ

Pa ndonjë trajtim, përafërsisht 54% e pacientëve me CIS përparojnë në tumore malinje. Për fat të keq, nuk ka faktorë të besueshem parashikues që mund të përdoren për të përcaktuar rrjedhën e sëmundjes dhe të përcaktojë rastet më të rrezikshme. Publikimet janë të bazuara në analizat retrospektive të një grupi të vogël pacientësh, dhe përfundimet e tyre nuk janë homogjene (112). Disa studime kanë raportuar një prognozë më të keqe në CIS dhe tumoret T1 krahasuar me CIS-in primar, në CIS-in e zgjatur dhe në CIS në uretrën prostatike.

Publikime të ndryshme kanë treguar se reagimi ndaj trajtimit intravezikal me BCG ose kimioterapi është një faktor i rëndësishëm paralajmërues për përparimin dhe vdekjen shkaktuar nga tumori në fshikëz (113).

2.15.3 Rekomandimi për Ndarjen e Pacientëve në Grupet e Rrezikuara

Bazuar në faktorët e mundshëm parashikues rekomandohet ndarja e pacientëve në tre grupe të rrezikut që do të lehtësojnë rekomandimet e trajtimit (114). Përkufizimi i tyre, i cili merr parasysh tabelën e rrezikut EORTC shanset e përsëritjes dhe veçanërisht përparimit, mund të gjenden në tabelën 4. Rekomandimi është i ngjashëm, por jo identik me atë të dhënë nga Grupi Ndërkombëtar i Tumorit Vezikal (115).

Për parashikim individual të rrezikut të përsëritjes të tumorit dhe përparimit në intervale të ndryshme pas TUR-Bt, rekomandohet patjetër zbatimi i tabelave të rrezikut EORTC dhe llogaritja (116).

Tabela 4: Ndarja në grupe të rrezikut

Tumoret me rrezik të ulët	Primar, i vetëm, Ta, G1(shkalla e ulët), <3 cm, pa CIS
Tumoret me rrezik të ndërmjetëm	Të gjithë tumoret të pa përcaktuar në dy kategoritë (midis kategorisë me rrezik të ulët dhe të lartë.
Tumoret me rrezik të lartë	Si më poshtë: <ul style="list-style-type: none"> • tumori T1 •tumori G3 (shkalla e ulët) • CIS • Të shumta, të përsëritura dhe të mëdha (> 3 cm) tumoret TA G1G2 (të gjitha kushtet duhet të paraqiten në këtë pikë)

2.16.Trajtimi Adjuvant

2.16.1 Kimioterapia Intravezikale

Edhe pse TUR në vetvete mund të heqë plotësisht një tumor Ta, T1, këto tumore zakonisht përsëriten dhe mund të përparojnë në MIBC (tumore invazive të vezikës urinare). Ndryshueshmëria e lartë në normën e përsëritjes 3-mujore tregon se TUR është i paplotë ose provokon përsëritje në një përqindje të lartë të pacientëve. Prandaj është e nevojshme të marrin në konsideratë terapinë *adjuvante* (ndihmëse) në të gjithë pacientët (117).

Një dozë e vetme kimio preparati (single shot chemotherapy) 6 orë pas rezeksionit, mund të jetë shumë efikase. Ajo ul ripërsëritjen por jo përparimin e sëmundjes. Përdoret:

- Mytomicine 40 mg;
- Epirubicine 50 mg;
- Thiotepa 30 mg;
- Doxorubicine 50 mg.

2.16.2 Përdorimi i menjëhershëm post-operator i kimioterapisë intravezikale

Përdorimi i hershëm ka treguar se funksionon duke shkatërruar qelizat qarkulluese të tumorit, të cilat mund të mbillen gjatë apo pas TUR-Bt në vendin e rezeksionit dhe në tumoret e vogla të cilat nuk janë zbuluar gjatë saj (118).

Në një studim të 1,476 pacientëve, një aplikim i menjëhershëm i kimioterapisë pas TUR-Bt në mënyrë të konsiderueshme redukton normën e përsëritjes prej 11.7% në krahasim me vetëm TUR. Shumica e pacientëve (> 80%) në studim kishin një tumor të vetëm.

Një efikasitet i ngjashëm është transmetuar në dy studimet e fundit, me nëngrupe analizash duke sugjeruar se aplikimi i menjëhershëm është më efektiv në llojet e tumorit me tendencë më të ulëta drejt përsëritjes, që është në tumoret primare apo të vogla. Mitomicina C, epirubicina, dhe doksorubicina kanë treguar një efekt të dobishëm, pa krahasime efikasiteti të bëra mes ilaceve (119).

Në të kundërt, një numër i mjaftueshëm instilimesh të vonuara kimioterapisë mund të zvogëlojë përsëritjet që rrjedhin nga implantimi i qelizave tumorale. Megjithatë, ka të ngjarë që instilimi i menjëhershëm është më efektiv në parandalimin e përsëritjes së ndonjë nga instilimet individuale që pasojnë aplikimin e menjëhershëm (120).

Në mënyrë të qartë, janë të nevojshme shumë studime duke krahasuar regjimet të menjëhershme dhe të vonuara. Parandalimi i implantimit të qelizave të tumorit duhet të fillohet brenda orëve të para (brenda 6 h) pas mbjelljes së qelizës. Brenda pak orësh, qelizat janë futur në mënyrë të vendosur dhe janë të mbuluara nga matrice ekstraqelizore. Në të gjitha studimet e instilimit të vetëm (single shot chemotherapy), instilimi është administruar brenda 24 h. Për të maksimizuar efikasitetin e instilimit të menjëhershëm, duhet të hartojnë praktika fleksibile që lejojnë dhënien e instilimit sa më shpejtë të jetë e mundur, në sallën e operacionit apo në pavion. Udhëzime të qarta duhet të jepen për personelin e infermieror për të kontrolluar rrjedhjen e lirë të kateterit urinar në fund të instilimit vezikal (121). Personeli i mesëm duhet mesuar gjithashtu të njohë hematurinë (praninë masive të gjakut në urinë) postoperatore apo perforacionin vezikal (dhimbje post-operatore apo sasi e pakët e urinës në qesen urinare) në mënyrë që mos të realizohet instilimi në këto raste.

2.16.3 Përdorimet shitesë të Kimioterapisë Intravezikale

Nevoja për terapi të mëtejshme ndihmëse intravezikale varet nga prognoza. Në pacientët me rrezik të ulët, një përdorim i vetëm i menjëhershëm zvogëlon rrezikun e përsëritjes dhe konsiderohet si trajtim standard. Në këta pacientë nuk duhet dhënë asnjë trajtim i mëtejshëm para përsëritjes të mëvonshme. Megjithatë për pacientët e tjerë, një përdorim i vetëm i menjëhershëm mbetet një trajtim jo i plotë për shkak të mundësisë së konsiderueshme të përsëritjes dhe/ose progresionit (122).

Një studim 3.703 pacientëve nga 11 gjykimet rastësore tregoi një reduktim të rëndësishëm 44% në shanset e përsëritjes në 1 vit në favor të kimioterapisë vetëm mbi TUR-Bt. Kjo korrespondon me një diferencë absolute prej 13-14% të numrit të

pacientëve me përsëritje. Në kundërshtim me kimioterapinë, dy studime kanë treguar se terapia me BCG mund të zvogëlojë rrezikun e progresionit të tumorit. Për më tepër, terapia e mirëmbajtjes me BCG duket të jetë më e mirë në parandalimin e përsëritjes sesa regjimet me mitomicine C (MMC) ose epirubicine. Megjithatë, BCG shkakton në mënyrë të konsiderueshme më shumë efekte anësore se kimioterapia intravezikale. Provat në dispozicion nuk mbështesin ndonjë trajtim më të gjatë se 1 vit (123).

2.17 Imunoterapia Intravezikale Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

2.17.1 Efikasiteti i BCG

Pesë studime kanë konfirmuar se BCG pas TUR-Bt është efikase për parandalimin e përsëritjes së tumoreve jo-infiltrative. Janë kryer tre RCT-te e fundit të tumoreve të ndërmjetme dhe me rrezik të lartë. BCG është krahasuar me kombinimin e epirubicinës dhe interferon, MMC ose vetëm epiubicine (124). Të gjitha këto studime kanë konfirmuar superioritetin e BCG-së për parandalimin e përsëritjes të tumorit. Është treguar se efekti është i gjatë dhe gjithashtu u vu re edhe në një analizë të veçantë të pacientëve me tumore me rrezikshmeri të ndërmjetme.

Një studim i vlerësuar nga të dhënat individuale të 2.820 pacientë të regjistruar në nëntë RCT-te që e kanë krahasuar MMC kundrejt BCG. Në provat për mirëmbajtjen BCG, u gjend një reduktim 32% në rrezikun e përsëritjes për BCG krahasuar me MMC ($P < 0.0001$), ndërsa ka pasur një rritje 28% në rrezik përsëritje ($P = 0.006$) për pacientët e trajtuar me BCG në provat pa mirëmbajtjen BCG (125).

Dy studime kanë treguar se terapia BCG parandalon, ose në vonesa të vogla, rrezikun e progresit të tumorit. Një studim i kryer nga EORTC-GUCG ka vlerësuar të dhënat e 4,863 pacientëve (81.6% me tumore papilare dhe 18.4% me CIS primare apo të njëkohshme) të regjistruar në 24 RCT-te. Janë përdorur pesë variacione të ndryshme BCG, dhe në 20 të provave, janë përdorur disa forma të mirëmbajtjes BCG.

Bazuar në një ndjekje mesatare prej 2.5 vjet, në 260 prej 2,658 pacientëve (9,8%) të trajtuar me BCG, tumoret përparuan në krahasim me 304 nga 2,205 (13.8%) në grupet e kontrollit (vetëm TUR-Bt, TUR-Bt plus kimioterapia intravezikale, ose TUR plus imunoterapi të tjera). Kjo tregon një ulje prej 27% në shanset e përparimit me trajtimin e mirëmbajtjes BCG ($P = 0,0001$). Madhësia e reduktimit ishte e ngjashme në pacientët me tumore papilare TaT1 dhe në ato me CIS (126). Një RCT e fundit me vëzhgimin afatgjatë ka treguar në mënyrë të konsiderueshme metastaza më pak të largëta dhe mbijetesë më të mirë në pacientët e trajtuar me BCG krahasuar me epirubicinën. Në të kundërtën, një meta-analizë e të dhënave individuale të pacientit nuk ishte në gjendje për të konfirmuar ndonjë dallim të rëndësishëm statistikor mes MMC dhe BCG për progresion, mbijetesë dhe shkakun e vdekjes (127).

Rezultatet kontradiktore në rezultatet e studimeve mund të shpjegohet nga karakteristikat të ndryshme të pacientit, kohëzgjatja e ndjekjes, metodologjisë dhe fuqisë statistikore.

Megjithatë shumica e studimeve kanë qenë në gjendje të tregojnë një reduktim në rrezikun e përparimit të tumoreve me rrezik të lartë dhe të ndërmjetëm në qoftë se BCG është aplikuar duke përfshirë një datë të instilimit periodik (128).

2.17.2 Mënyra e duhur e përdorimit të BCG

Mënyra e duhur e përdorimit të BCG është empirike, 6-javore. Është prezantuar nga Morales në vitin 1976. Për efikasitet optimal, BCG duhet të jepet sipas një rregulli të caktuar. Në një studim të EORTC-GU, përfituan vetëm pacientët që morën siç duhet BCG. Janë përdorur shumë mënyra të ndryshme të dhënies së BCG, duke filluar nga një total prej 10 përdorime në 18 javë, në 27 më shumë se 3 vjet. Studimet nuk janë në gjendje për të përcaktuar se cila është BCG ishte më efektive (129). Në studimin e tyre, BOHLE arriti në përfundimin se është e nevojshme të paktën 1 vit aplikim i BCG për të marrë superioritetin e BCG mbi MMC për parandalimin e përsëritjes ose progresionit.

Numri optimal i përdorimit, frekuenca optimale dhe kohëzgjatja mbeten të panjohura. Megjithatë, në një RCT prej 1.355 pacientësh, EORTC kohët e fundit ka treguar se kur BCG jepet në dozë të plotë, 3 vjet, ul normën e përsëritjes në krahasim me 1 vit në ata me rrezik të lartë, por jo në pacientët me rrezik të ndërmjetëm. Nuk ka dallime në progresion apo mbijetesën e përgjithshme (130).

2.17.3 Toksiciteti i BCG-terapisë

Trajtimi intravezikal BCG shoqërohet me shumë efekte anësore krahasuar me kimioterapinë intravezikale.

Megjithatë efektet e rënda anësore hasen në <5% e pacientëve dhe mund të trajtohen në mënyrë efektive në pothuajse të gjitha rastet. Ajo ka treguar se mënyra e dhënies nuk është shoqëruar me rritjen e rrezikut të efekteve anësore.

Komplikime të mëdha mund të shfaqen pas marrjes sistematike të ilaçit. Kështu, kundraindikacionet e përdorimit të kimioterapisë intravezikale, BCG duhet të respektohen.

BCG nuk duhet të administrohet (kundraindikim absolut):

- gjatë 2 javëve të para pas TUR-Bt;
- në pacientët me hematuri makroskopike;
- pas kateterizimeve traumatike;
- në pacientët me infeksion simptomatik të traktit urinar.

Prania e leukociturisë ose bakteriurisë asimptomatike nuk është një kundëraindikacion për aplikim të BCG-terapisë dhe profilaksia antibiotike nuk është e nevojshëm në këto raste.

BCG duhet të përdoret me kujdes (kunderindikacion relativ) në pacientët me imunitet të ulur (imunosupresioni, HIV)) edhe pse disa studime të vogla kanë treguar efikasitet të

ngjashëm dhe nuk ka rritje të komplikacioneve krahasuar me pacientët pa imunitet të komprometuar (131).

Menaxhimin e efekteve anësore pas BCG duhet të pasqyrojnë llojin dhe shkallën e tyre. Rekomandimet për situata individuale janë siguruar nga Grupi Ndërkombëtar i Kancerit të Vezikës (IBCG) dhe nga një grup Spanjoll (132).

2.17.4 Doza optimale e BCG

Për të reduktuar toksicitetin BCG është propozuar një përdorim me një dozë të reduktuar. Është sugjeruar se një dozë të plotë BCG është më efektive në tumoret multifokale. Edhe pse më pak pacientë kanë raportuar toksicitet me dozë të reduktuar, incidenca e toksicitetit të rëndë sistematik ishte i ngjashëm në grupet me dozë standarde dhe të reduktuar. I njëjti grup spanjoll ka treguar në një RCT te ardhshme që një e treta e dozës standarde të BCG mund të jetë doza minimale efektive për tumore të ndërmjetme të rrezikut (133). Një ulje të mëtejshme të një të gjashtë e dozës rezultoi në një rënie në efikasitetin për parandalimin e përsëritjes pa rënie në toksicitet. EORTC nuk ka gjetur asnjë ndryshim në toksicitet midis një të tretës dhe dozës të plotë BCG, megjithatë, e para u shoqërua me një normë më të lartë përsëritje, sidomos kur ajo është dhënë vetëm për 1 vit (134).

2.17.5 Indikacionet për BCG

Edhe pse BCG është një trajtim shumë efektiv, ka një konsensus se jo të gjithë pacientët me NMIBC duhet të trajtohen me BCG për shkak të rrezikut të toksicitetit. Në fund të fundit, zgjedhja e trajtimit varet nga rreziku i pacientit:

- BCG nuk ndryshon rrjedhën natyrore të tumoreve me rrezik të ulët dhe mund të konsiderohet si mbitrajtim për këtë kategori pacientësh (135).
- Në pacientët me tumore me rrezik të lartë, për të cilët nuk është kryer cistektomia radikale, indikohet një dozë e plotë 1-3 vjet BCG . Efekti shtesë i dobishëm për vitin e dytë dhe të tretë të trajnimit në përsëritje në pacientët me rrezik të lartë duhet të peshohen kundër kostove të saj shtesë dhe efekteve anësore (136).
- Në pacientët me rrezik të ndërmjetëm, BCG me dozë të plotë me 1 vit zgjatje është më efektive se kimioterapia për parandalimin e përsëritjes; megjithatë, ajo ka më shumë efekte anësore se sa kimioterapia. Për këtë arsye të dyja, BCG dhe kimioterapia intravezikale mbeten një opsion. Zgjedhja përfundimtare duhet të reflektojë rrezikun individual të pacientit e përsëritjes dhe përparimit si dhe efikasitetin dhe efektet anësore të çdo modalitet trajtimi (137).

2.18 Aspekte të Veçanta të Trajtimit të CIS

2.18.1 Strategjia e Trajtimit

Në CIS-in e pranishëm njëkohësisht me tumorin vezikal, është gjetur një asocim me MIBC, terapia përcaktohet sipas tumorit invaziv. Zbulimin e CIS me tumoret TaT1 rrit

rrezikun e përsëritjes dhe përparimin e tumoreve TaT1 dhe më tej trajtimi është i detyrueshëm. CIS nuk mund të shërohet vetëm nga një procedurë endoskopike. Diagnoza histologjike e CIS duhet të pasohet nga trajtime të mëtejshme, qoftë përdorimi i BCG ose cistektomi radikale. Asnje konsensus nuk ekziston nëse terapia konservative (instilime BCG intravezikale) ose terapia agresive (cistektomia radikale) duhet të bëhet (138). Ka pasur një mungesë të provave rastësore të terapisë instiluese dhe cistektomise radikale të hershme si trajtim të menjëhershëm primar. Norma specifike të mbijetesës tumorale, pas cistektomise radikale të hershme për CIS janë të shkëlqyera, por më shumë se 40-50% e pacientëve mund të mbitrajtohen (139).

2.18.2 Trajtimi i CIS Ekstravesikal

Pacientët me CIS janë në rrezik të lartë për përfshirjen ekstravesikale: në traktin e sipërm urinar dhe në uretrën prostatike. Pacientët me përfshirje ekstravesikale kanë mbijetesë më të ulët se ata me vetëm tumorin në fshikëz (140).

Në prostatë, CIS mund të jetë i pranishëm vetëm në indin epitelial të uretrës prostatike ose në kanalet prostatike. Këto situata duhet të dallohen nga përhapja e tumorit në stromen prostatike e cila paraqitet si T4a dhe për të cilat është e detyrueshme cisto-prostatektomi radikale e menjëhershme. Pacientët me CIS në indin epitelial të uretrës prostatike mund të trajtohen nga aplikimi intravezikal i BCG. TUR i prostatës mund të përmirësojë kontaktin e BCG me uretrën prostatike (141).

Në pacientët me përfshirjen e kanalit prostatik, ka rezultate premtuese, por vetëm nga seri të shkurtra, kështu që të dhënat janë të pamjaftueshme për të dhënë rekomandime të qarta të trajtimit. Asnjë rezultat përfundimtar nuk është marrë nga terapitë konservative, pra duhet të konsiderohet operacioni radikal (142).

2.19 Trajtimi i Dështimit të Terapisë Intravezikale

2.19.1 Dështimi i Kimioterapisë Intravezikale

Pacientët me përsëritje jo-infiltrative të tumorit vezikal pas regjimit të kimioterapisë mund të përfitojnë nga aplikimi i BCG.

2.19.2 Përsëritje dhe Dështim pas Imunoterapise Intravezikale BCG

Tabela 5: Kategoritë e trajtimit të pasuksesshme me BCG intravezikal

Dështimi BCG
Sa herë që një tumor muskul-invaziv është zbuluar gjatë ndjekjes (follow-up).
Tumori rezistent ndaj “pabindur“ BCG
1. Nëse tumori papilar i shkallës së lartë jo-invaziv është i pranishëm në 3 muaj. Më tej trajtimi konservativ me BCG është i lidhur me rritjen e rrezikut të përparimit.
2 Nëse CIS (pa tumor shoqërues papilar) është i pranishëm në 3 dhe 6 muaj. Në pacientët me praninë e CIS në 3 muaj, një cikël shtesë BCG mund të arrijë një përgjigje të plotë në > 50% të rasteve.
3 Nëse tumori i shkallës të lartë shfaqet gjatë terapisë BCG. *
Përsëritje të shkallës së lartë pas BCG. Përsëritje të shkallës së lartë/shkallën e 3 (OBSH 2004/1973) tumori pas Përfundimit të përkrahjes BCG, pavarësisht një përgjigjeje fillestare (187) (LE: 3). *
Intoleranca ndaj BCG
Efekte të rënda anësore që parandalojnë instilimin e mëtejshëm BCG para përfundimit të induksionit (170).

* Pacientët me përsëritje të shkallës së ulët gjatë ose pas trajtimit BCG nuk konsiderohen si dështim BCG.

2.19.3 Trajtimi i Dështimit BCG dhe Përsëritjes pas BCG

Pacientët me dështim BCG nuk kanë gjasa për t'iu përgjigjur më tej terapisë BCG; Prandaj, cistektomia radikale është opsioni i preferuar. Rezultatet e studimeve të ndryshme sugjerojnë se terapia e përsëritur BCG është e përshtatshme për shkallën jo të lartë dhe madje edhe për disa tumore të shkallës së lartë të përsëritura (143).

Përveç kësaj, tani ka disa strategji për ruajtjen e fshikëzës në dispozicion që mund të kategorizohen si imunoterapi, kimioterapi, terapi me pajisje të asistuar, dhe terapisë së kombinuar. Ndryshimi nga BCG për këto opsione mund të japë përgjigje në raste të përzgjedhura me dështimin e trajtimit BCG për NMIBC (144).

2.20 Cistektomia Radikale për Tumorin jo-infiltrativ të Vezikës Urinare

Nëse cistektomia realizohet para progresionit patologjikisht të konfirmuar në tumorin invaziv, mund të dallohen cistektomi radikale të menjëhershme (menjëherë pas diagnostikimit të NMIBC) ose të hershme (pas dështimit BCG). Ka disa arsye për të konsideruar cistektomi radikale për pacientët e zgjedhur me NMIBC:

- Saktësia e stadifikimit për tumoret T1 nga TURB është i ulët me 27-51% e pacientëve duke u rritur në stadifikim të tumorit infiltrativ (T2) pas cistektomisë radikale.
- Disa pacientë me tumor jo-infiltrativ përjetojnë progresionin në sëmundjet infiltrative.
- Ajo ka treguar në mënyrë retrospektive se pacientët me rrezik të lartë NMIBC që i nënshtrohen herët cistektomisë për rishfaqje të tumorit pas trajtimit fillestar me TUR-Bt dhe BCG kanë një shkallë më të mirë mbijetese (145).

Përfitimi i mundshëm i cistektomisë radikale duhet të peshohet kundër rrezikut, sëmundshmërisë, dhe ndikimi në cilësinë e jetës pas cistektomisë radikale. Është e arsyeshme të propozosh cistektomi të menjëhershme radikale për ata pacientë me tumor jo-infiltrativ të cilët janë në rrezik më të lartë të përparimit (146). Këto janë:

- Tumore të shumta dhe/ose të mëdha (> 3 cm) T1, tumore të shkallës së lartë (G3) ;
- T1(G3) me prani të CIS;
- T1 të përsëritshëm, tumoret e shkallës së lartë (G3) ;
- T1G3 dhe CIS në uretrën prostatike;
- variant mikropapilar i karcinomës uroteliale.

Është e rekomanduar për të diskutuar cistektomi të menjëhershme radikale dhe trajtimin konservativ me instilim të BCG. Pacientët duhet të informohen në lidhje me përfitimet dhe rreziqet e të dy trajtimeve. Faktorët individual si gjinia dhe mosha e pacientit duhet të konsiderohen si shkaqe të prognozës më të keqe mes femrave dhe të rrezikut të jetëgjatësisë të progresionit pas BCG në tumoret me rrezik të lartë (147).

Cistektomia radikale është rekomanduar në pacientët me tumor rezistent ndaj BCG-terapise, siç u përmend më sipër. Vonesa e cistektomisë radikale mund të çojë në rëni të mbijetesës të sëmundjeve-specifike (148). Në pacientët në të cilët cistektomia radikale është kryer në kohën e sëmundjes patologjike jo-infiltrative, shkalla e mbijetesës në 5 vjet tejkalon 80%.

Tabela 6: Rekomandimet për mjekim në tumoret TaT1 sipas stratifikimit të rrezikut

Kategoria e rrezikut	Përkufizimi	Rekomandimi i trajtimit
Tumoret me rrezikshmëri të ulët	Primar, i vetëm, Ta, G1, <3 cm, pa CIS	Nje instilim i menjehershëm i kimioterapisë
Tumoret me rrezikshmëri të ndërmjetëm	Të gjitha rastet midis kategorive të rrezikut të ulët dhe të lartë	Nje instilim i menjehershëm i kimioterapisë duke u ndjekur nga aplikime të tjera, ose kimioterapi maksimumi një vit ose një vit BCG dozë e plotë
Tumoret me rrezikshmëri të lartë	Ndonjë si më poshtë: <ul style="list-style-type: none"> • tumoret T1 • tumoret G3 • CIS • të shumta dhe të përsëritura dhe të medha (> 3 cm), tumoret Ta G1G2 (të gjitha këto kushte duhet të paraqiten) 	Aplikimi intravezikal, dozë e plotë BCG për një vit ose istektomi (në tumoret me rrezik më të lartë)
Nëngrupi i tumoreve me rrezikshmëri më të lartë	T1G3 me prani të CIS të fshikëzës, T1G3 të shumta dhe / ose të medha, dhe / ose T1G3 të përsëritur, T1G3 me CIS në uretrën prostatike, Variant mikropapilar të kancerogjenit urotelial Tumoret BCG rezistente	Duhet të merret parasysh cistektomia Rekomandohet cistektomia

2.21 Ndjekja e pacientëve me Tumor Jo-infiltrativ të Vezikës Urinare

Si rezultat i rrezikut të përsëritjes dhe të përparimit, pacientët me tumore Ta,T1 dhe me CIS duhet të ndiqen megjithatë shpeshtësia dhe kohëzgjatja e cistoskopisë dhe imazherisë duhet të reflektojë shkallën e rrezikut individual të pacientit (149). Kur planifikojmë menyrën e ndjekjes dhe metodat duhet të merren parasysh aspektet në vijim:

- zbulimi në kohë i përsëritjes është vendimtare për shkak se një vonesë në diagnostikimin dhe terapi mund të jetë e rrezikshme për jetën;
- përsëritja e tumourit në grupin me rrezik të ulët është pothuajse gjithmonë në stad të ulët dhe gradë të ulët;

Përsëritje e shkallës së ulët papilare, (Ta) jo-infiltrative, nuk paraqet një rrezik të menjëhershëm për pacientin, dhe zbulimi i hershëm nuk është thelbësor për terapi. Disa autorë kanë mbrojtur edhe mbikqyrjen e përkohshme në rastet e zgjedhura (150).

- cistoscopia e parë pas TUR në 3 muaj është një tregues shumë i rëndësishëm paralajmërues për përsëritje dhe progres. Në këtë mënyrë cistoscopia e parë duhet të kryhet gjithmonë 3 muaj pas TUR në të gjithë pacientët me TaT1, në tumoret e vezikës.

- Në tumoret në rrezik të ulët, rreziku i përsëritjes pas 5 vjetësh është i ulët.

Mund të konsiderohet ndërprerja e cistoskopisë ose zëvendësimin e saj me metoda më pak-invazive (151).

- Në tumoret me rrezik të ndërmjetëm ose të lartë, përsëritja pas 10 vjetësh nuk është e pazakontë, prandaj rekomandohet një ndjekje për gjithë jetën.

- Rreziku i përsëritjes së traktit të sipërm urinar rritet në pacientët me tumore me rrezik të lartë dhe të shumta në numër.

- Rezultatet pozitive të testit të urinës kanë një ndikim pozitiv në cilësinë e cistoskopisë.

Asnjë metodë jo-invazive nuk është propozuar që mund të zëvendësojë endoskopinë, pra ndjekja është bazuar në cistoskopinë e rregullt (152).

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi i Studimit

Qëllimi i këtij studimi është parashikimi i recidivës dhe progresionit në tumoret jo-infiltrative të vezikës urinare.

2.2 Objektivat e Studimit

Vlerësimi i rezultateve të ndjekjes së pacientëve në kohë

- Vlerësimi i frekuencës së recidivës dhe progresionit dhe shoqërimi i tyre me karakteristikat sociodemografike dhe klinike
- Vlerësimi i mbijetesës 5 vjeçare pa recidiva të pacientëve
- Vlerësimi i mbijetesës 5 vjeçare pa progresion të sëmundjes
- Përcaktimi i faktorëve të pavarur të riskut për recidiva dhe progresion
- Parashikimi i recidives dhe progresionit

2.3 Materiali dhe Metodologjia e Studimit

Studimi është i tipit prospektiv, në të cilin përfshihen elementë analitikë dhe deskriptivë. Në këtë studim janë përfshirë 111 pacientë. Studimi është kryer gjatë periudhës kohore 2011-2016 në Shërbimin e Urologjisë të Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

Mbledhja e të dhënave u bazua në një formular dhe databaze për mbledhjen e variablave sociodemografike dhe klinike.

Kriteret e përfshirjes në studim

Pacientët u përfshinë në studim nëse plotësonin të gjitha kriteret e mëposhtme:

- pacientët Ta,T1;
- pacientët që iu nënshtuan ndërhyrjes kirurgjikale endoskopike
- kishin të dhëna të plota dhe të detajuara klinike, patologjike
- të paktën një cistoskopi postoperatore

Kriteret e përjashtimit nga studimi

Pacientët që plotësonin ndonjë nga kriteret e mëposhtme u përjashtuan:

- Kanceri metastatik i vezikës ose bashkimi me tumore të tjerë
- pacientët që nuk i janë nënshtuar ndërhyrjes kirurgjikale endoskopike
- të dhëna jo të plota klinike, patologjike ose të ndjekjes

Rezultatet dhe Projekti i Studimit

Të gjithë subjektet u diagnostikuan me kancer të vezikës Ta,T1 nga ekzaminimi anatomo-patologjik.

Rezultatet e studimit janë recidivat dhe/ose progresioni brenda periudhës 5 vjeçare të ndjekjes postoperatore.

Përsëritja dhe përparimi u përcaktuan me cistoskopinë e kontrollit dhe ekzaminimi patologjik.

"Recidiva" u përkufizua si rishfaqja e tumoreve të fshikëzës pas rezeksionit të tumorit parësor.

"Progresioni" u përcaktua që tumori i shfaqur rishtas ishte më malinj përsa i përket stadiit klinik (T) ose gradës së mëparshme.

❖ Janë studiuar karakteristikat sociodemografike dhe të sjelljes klinike:

- Gjinia
- Moshë
- Statusi i punësimit
- Duhanpirje

❖ Karakteristikat klinike

- Lokalizimi i tumorit
- Madhësia e tumorit (cm)
- Numri i tumoreve
- Stadi
- Grada
- CIS
- Historia e kaluar mjekësore
- Terapi intravezikale
- Teknika operatore

2. 4 Metodologjia e analizës statistikore

Për analizimin e të dhënave u përdor programi statistikor *STATA 17. 0*

Variablat kategorike u paraqitën sipas frekuencës absolute dhe relative të tyre të shprehur në përqindje dhe u përdor testi statistikor i *Hi-katrorit* (χ^2) dhe testi ekzakt i *Fisher* për krahasimin e tyre.

Të dhënat e vazhduara janë paraqitur me mesataren (M) dhe deviacionin standard (SD) dhe është estuar normaliteti i shpërndarjes nëpërmjet testi Shapiro-Wilk.

Është përdorur *testi i studentit t* për krahasimin e mesatares së variableve të vazhduar. Është përdorur analiza multivariate e regresionit Cox për përcaktimin e faktorëve të riskut për recidiva dhe progresion të tumorit.

Është përdorur analiza e kurbave ROC për parashikimin e recidivës dhe progresionit

Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$.

Testet statistikore janë të dyanshme.

Janë përdorur tabela dhe grafike për vizualizimin e të dhënave.

III REZULTATE

Tabela 3. 1 Karakteristikat Sociodemografike të Pacientëve (n=111)

Variablat	N	%	P
Gjinia, n (%)			<0.01
Meshkuj	93	83.8	
Femra	18	16.2	
Mosha M (SD) (Rangu)	68.13±10.36	40-94	<0.01
Grupmosha, vite			
<60	18	16.2	
60-69	37	33.3	
70-79	43	38.7	
≥80	13	11.7	
Statusi i punësimit			<0.01
Punësuar	25	22.5	
Papunë	14	12.6	
Pension	72	64.9	
Duhanpirje, n (%)			<0.01
Jo	23	20.7	
Po	88	79.3	

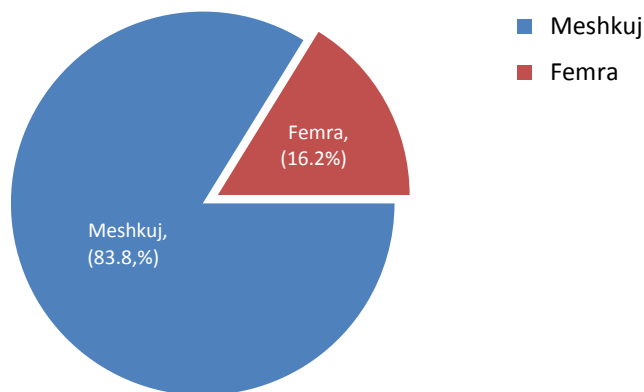


Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë

Në studim u përfshinë 111 pacientë me moshë mesatare 68.13 ± 10.36 vjeç që varion nga 40-94 vjeç. Moshë mediane: 69 vjeç (largësia interkuartile: 61-75 vjeç)

93 (83.8%) e pacientëve ishin meshkuj dhe 18 (16.2%) femra ($p < 0.01$).

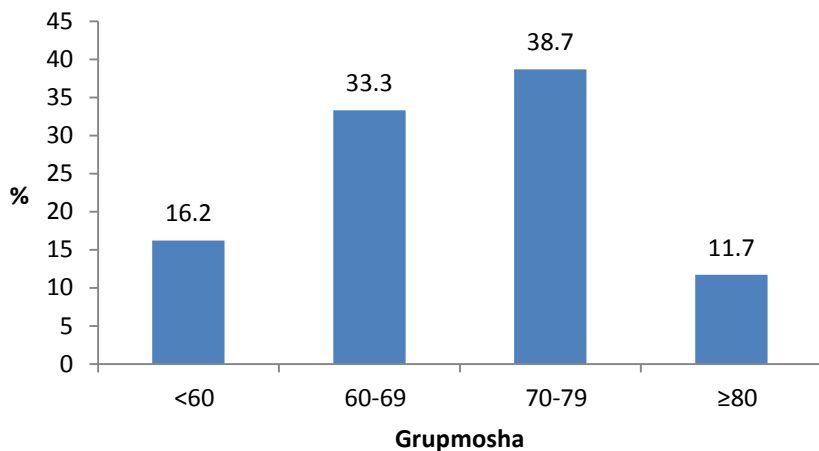


Figura 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës

Në studim mbizotëron grupmosha 60-69 vjeç dhe 70-79 vjeç. Në shpërndarjen sipas moshës u gjet që 16.2% janë në grupmoshën <60 vjeç, ndjekur nga 33.3% në grupmoshën 60-69 vjeç (33.3%), grupmosha 70-79 vjeç (38.7%) dhe grupmosha ≥ 80 vjeç (11.7%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p < 0.01$).

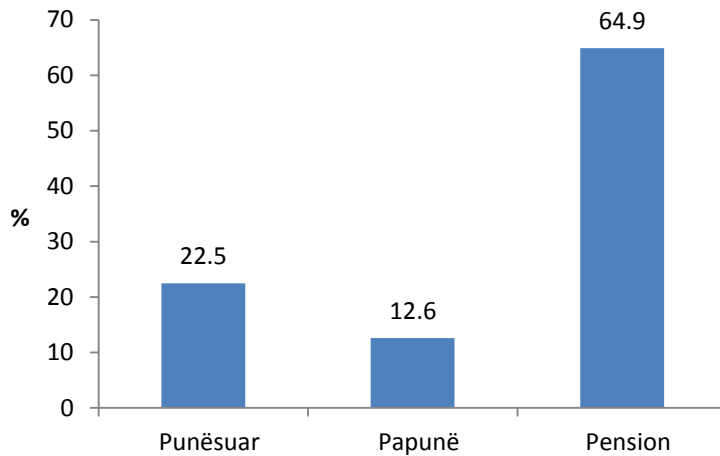


Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas statusit të punësimit

Të punësuar janë 22.5% e pacientëve, papunë janë 12.6% ndërsa shumica e tyre (64.9%) janë pensionistë ($p < 0.01$).

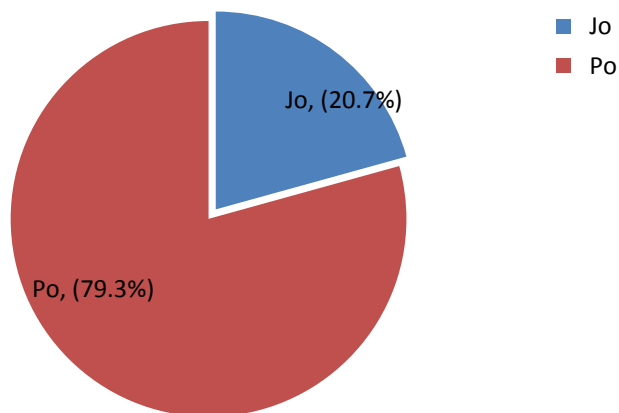


Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas statusit të duhanpirjes

Duhanpirje referojnë shumica e pacientëve, (79.3%) e tyre ndërsa 20.7% nuk janë duhanpirës ($p < 0.01$).

Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike të pacientëve

Variablat	N	%	P
Lokalizimi i tumorit			<0.01
Trigonomi vezikal	40	36.0	
Muri lateral	46	41.4	
Muri anterior dhe posterior	15	13.5	
Tjetër	10	9.0	
Madhësia e tumorit (cm)			0.6
<1	36	32.4	
1-3	42	37.8	
≥3	33	29.7	
Numri i tumoreve			<0.01
I vetëm	68	61.3	
I Shumëfishtë	43	38.7	
Stadi			<0.01
T1	100	90.1	
Ta	11	9.9	
Grada			0.5
G1	40	36.0	
G2	40	36.0	
G3	31	27.9	
CIS			<0.01
Jo	103	92.8	
Po	8	7.2	
Historia e kaluar mjekësore			<0.01
Fillestar	94	84.7	
I rishfaqur	17	15.3	
Terapi intravezikale			<0.01
Jo	95	85.6	
Po	16	14.4	
Teknika operatore			-
TUR-Bt	111	100.0	

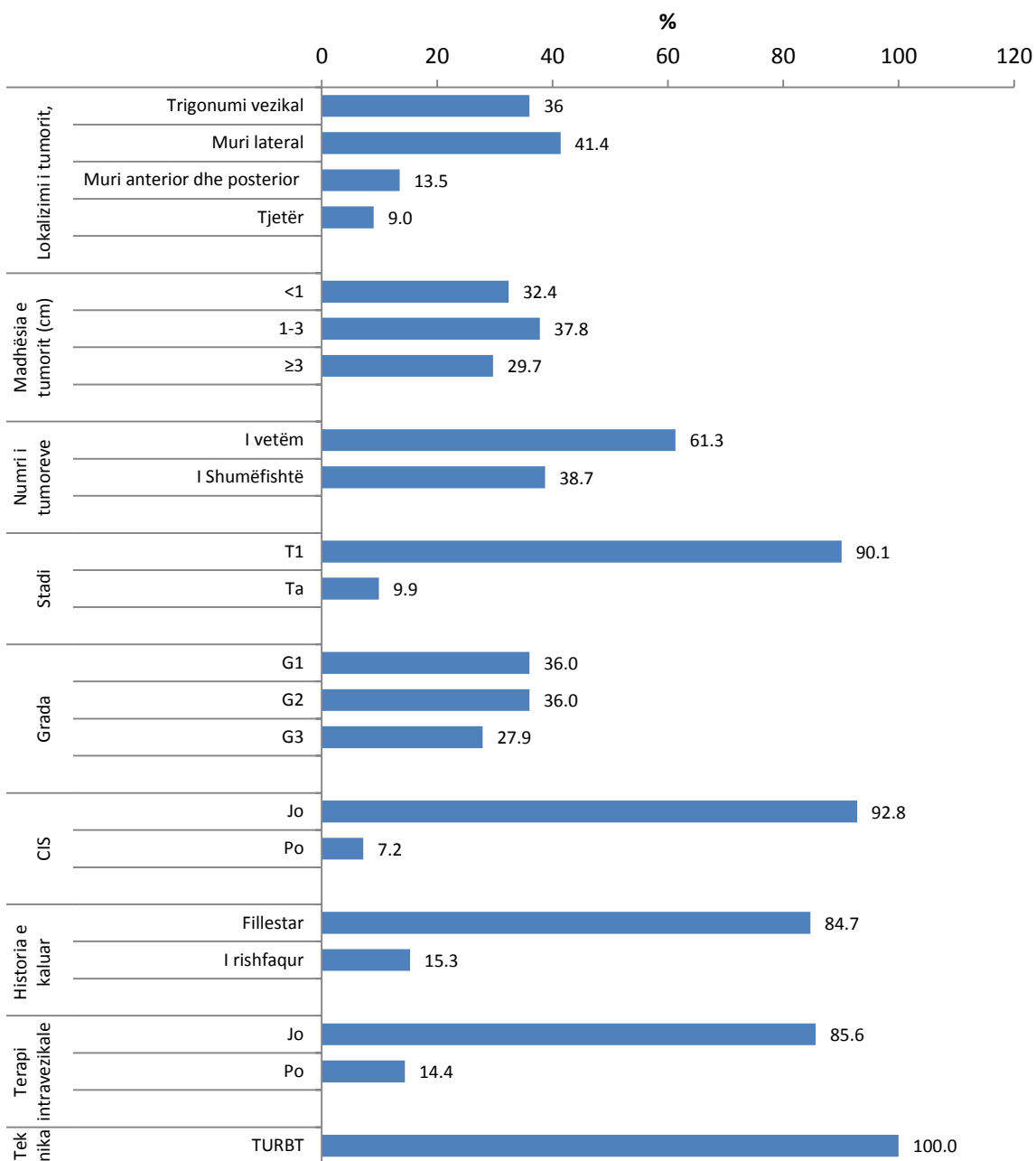


Figura 3. 5 Karakteristikat klinike të pacientëve

Në lidhje me karakteristikat klinike në studim u gjet ndryshim sinjifikant sipas lokalizimit, madhësisë dhe numrit të tumorit, stadi, CIS, historisë së kaluar mjekësore dhe aplikimit të terapisë intravezikale.

Lokalizimi i tumorit, në trigonumin vezikal u gjet në 36% të pacientëve, në murin lateral në 41.4% të tyre dhe në muri anterior dhe posterior në 13.5%, me ndryshim sinjifikant ($p<0.01$).

Në 32.4% të pacientëve tumori ishte <1 cm, në 37.8% ishte 1-3 cm dhe në 29.7% ishte ≥ 3 cm, ($p<0.01$).

Tumori ishte i vetëm në shumicën e rasteve (61.3%) ndërsa i shumëfishtë në (38.7%) të rasteve ($p<0.01$).

Mbizotëron stadi T1 (90.1%) kundrejt stadi Ta (9.9%) ($p<0.01$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket gradës së tumorit: G1 dhe G2 janë përkatësisht nga 36% e pacientëve ndërsa G3 janë 27.9% e tyre ($p=0.5$).

CIS konkomitant (i pranishëm në të njëjtën kohë me tumorin vezikal) kanë 7.2% e pacientëve ndërsa shumica e tyre (92.8%) jo ($p<0.01$).

Në lidhje me historinë e kaluar mjekësore rezulton që në shumicën e pacientëve (84.7%) tumori është fillestar ndërsa në 15.3% të tyre është i rishfaqur ($p<0.01$).

Terapia intravezikale është aplikuar në 14.4% të pacientëve ndërsa në 85.6% të tyre nuk është aplikuar ($p<0.01$).

Tek të gjithë pacientët (100%) është aplikuar teknika operatore TUR-Bt.

Tabela 3. 3 Rezultati i ndjekjes së pacientëve në kohë

Variablat	N	%	P
Recidiva			<0.01
Jo	87	78.4	
Po	24	21.6	
Koha e recidivës së parë (n=24)			<0.01
≤12 muaj	8	33.3	
>12 muaj	16	66.7	
Numri i recidivave (n=24)			<0.01
Një herë	18	75.0	
Shumë herë	6	25.0	
Progresion			<0.01
Jo	101	91.0	
Po	10	9.0	
Koha e progresionit, muaj (n=10)			<0.01
≤12	3	30.0	
>12	7	70.0	
Vdekje			<0.01
Jo	99	89.2	
Po	12	10.8	
Koha e vdekjes, muaj(n=12)			<0.01
≤24	3	25.0	
>24	9	75.0	

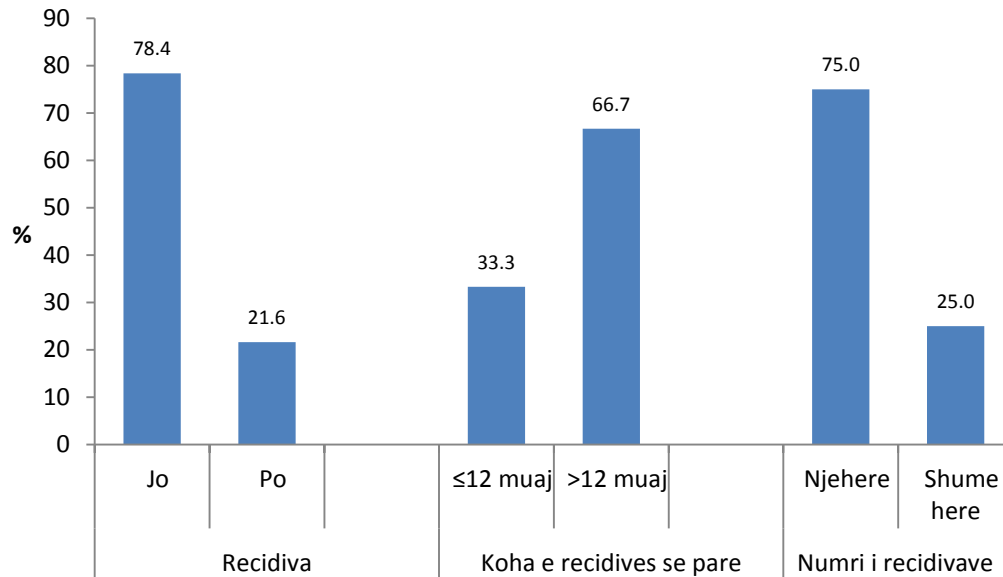


Figura 3. 6 Frekuenca e recidives

Gjatë ndjekjes në kohë të pacientëve recidiva u gjetën në 24 (21.6%) të tyre.

Koha e recidivës së parë në 8 (33.3%) pacientë ishte ≤12 muaj ndërsa në 16 (66.7%) të pacientëve ishte > 12 muaj (p<0.01).

Në studim mbizotëron nje recidive e vetme. 18 (75%) e pacientëve shfaqen vetëm një herë recidive ndërsa 6 (25%) e tyre më shumë se një herë (p<0.01).

Porgresion manifestuan 10 (9%) e pacientëve.

Në 3 (30%) pacientë koha e progresionit ishte ≤12 muaj ndërsa në shumicën e tyre, 7 (70%) të tyre ishte > 12 muaj (p<0.01).

Në exitus përfunduan 12 (10.8%) e pacientëve (p<0.01).

Koha e vdekjes ishte ≤24 muaj në 3 (25%) të pacientëve ndërsa në shumicën e tyre 9 (75%) ishte > 24 muaj (p<0.01).

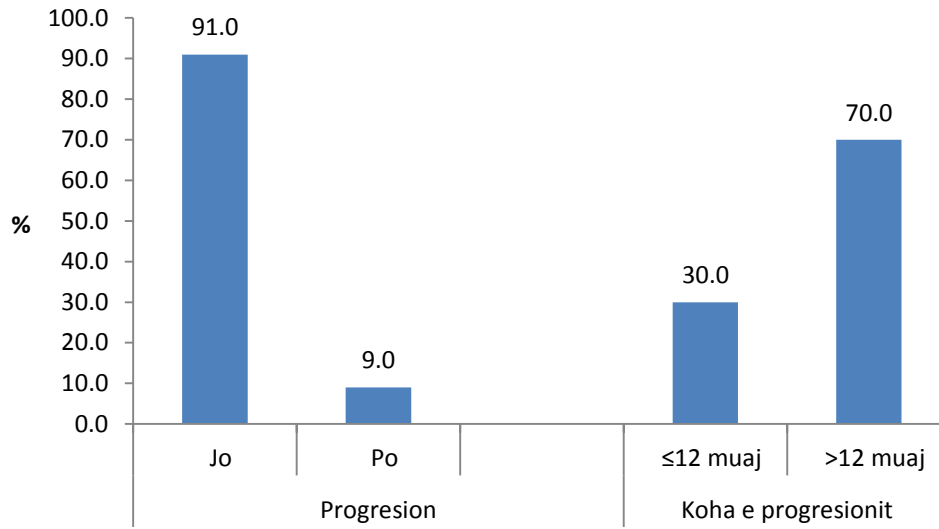


Figura 3. 7 Frekuenca dhe koha e progresionit

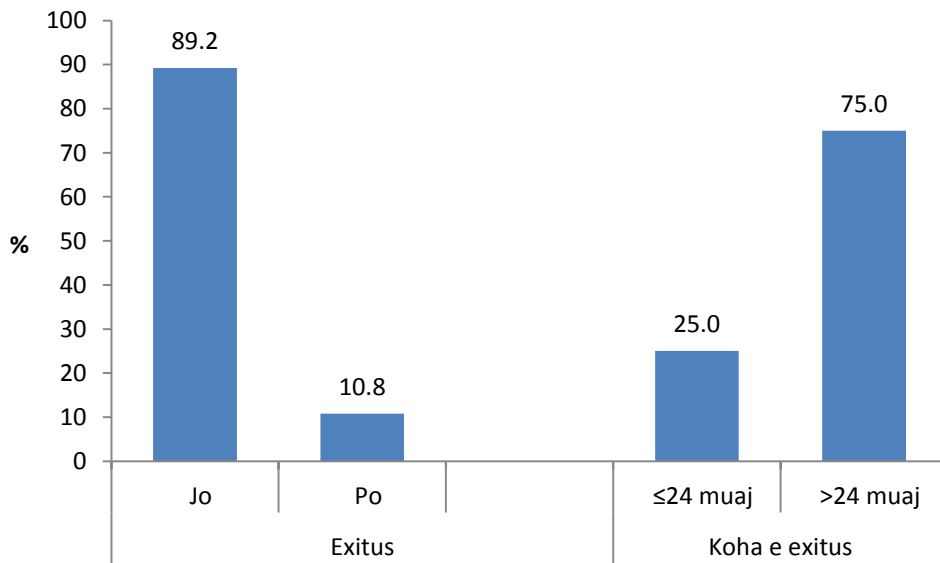


Figura 3. 8 Frekuenca dhe koha e exitus

Tabela 3. 4 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve me recidiva

Variablat	Recidiva		P
	Po (n=24)	Jo (n=87)	
	n (%)	n (%)	
Gjinia			0.01
Meshkuj	16 (66.7)	77 (88.5)	
Femra	8 (33.3)	10 (11.5)	
Grupmosha, vite			0.7
<60	5 (20.8)	13 (14.9)	
60-69	7 (29.2)	30 (34.5)	
70-79	8 (33.3)	35 (40.2)	
≥80	4 (16.7)	9 (10.3)	
Statusi i punësimit			0.7
Punësuar	6 (25.0)	19 (21.8)	
Papunë	4 (16.7)	10 (11.5)	
Pension	14 (58.3)	58 (66.7)	
Duhanpirje			0.02
Jo	9 (37.5)	14 (16.1)	
Po	15 (62.5)	73 (83.9)	

Pacientët me recidivat ishin më shumë meshkuj (66.7%) krahasuar me femrat (33.3%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p < 0.01$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së recidivave sipas grupmoshës ($p = 0.7$). (27.8%) e pacientëve me recidiva janë në grupmoshën <60 vjeç, (29.2%) në grupmoshën 60-79 vjeç, (33.3%) në grupmoshën 70-79 vjeç, dhe (16.7%) në grupmoshën ≥80 vjeç.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së recidivave sipas statusit të punësimit ($p = 0.7$).

(25%) e pacientëve me recidiva janë të punësuar, (16.7%) të papunëve dhe (58.3%) janë pensionistë.

Shumica e pacientëve me recidiva (62.5%) janë duhanpirës me ndryshim sinjifikant me 37.5% që nuk pijnë duhan ($p = 0.02$).

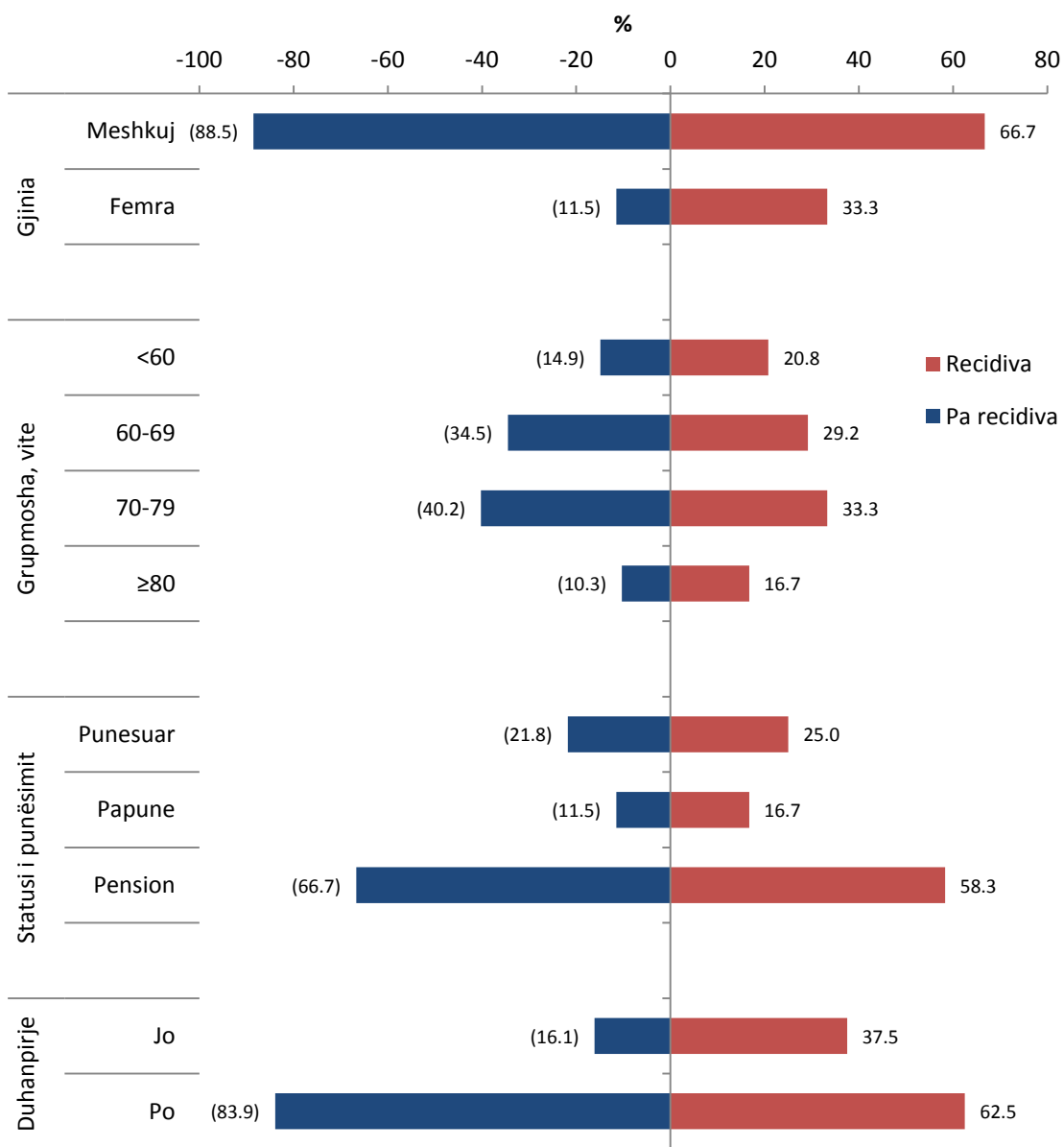


Figura 3. 9 Karakteristikat Sociodemografike të Pacientëve me Recidiva

Tabela 3. 5 Karakteristikat Klinike të Pacientëve me Recidiva

Variablat	Recidiva		P
	Po (n=24)	Jo (n=87)	
	n (%)	n (%)	
Lokalizimi i tumorit			0.9
Trekendëshi vezikal	9 (37.5)	31 (35.6)	
Muri lateral	10 (41.7)	36 (41.4)	
Muri anterior dhe posterior	3 (12.5)	12 (13.8)	
Tjetër	2 (8.3)	8 (9.2)	
Madhësia e tumorit (cm)			0.03
<1	5 (20.8)	31 (35.6)	
1-3	7 (29.2)	35 (40.2)	
≥3	12 (50.0)	21 (24.1)	
Numri i tumorëve			<0.01
I vetëm	7 (29.2)	61 (70.1)	
I Shumfishtë	17 (70.8)	26 (29.9)	
Stadi			0.6
T1	21 (87.5)	79 (90.8)	
Ta	3 (12.5)	8 (9.2)	
Grada			0.9
G1	9 (37.5)	31 (36.8)	
G2	8 (33.3)	32 (35.6)	
G3	7 (29.2)	24 (27.6)	
CIS			0.2
Jo	21 (87.5)	82 (94.3)	
Po	3 (12.5)	5 (5.7)	
Historia e kaluar mjekësore			0.8
Fillestar	20 (83.3)	74 (85.1)	
I rishfaqur	4 (16.7)	13 (14.9)	
Terapi intravezikale			0.7
Jo	20 (83.3)	75 (86.2)	
Po	4 (16.7)	12 (13.8)	

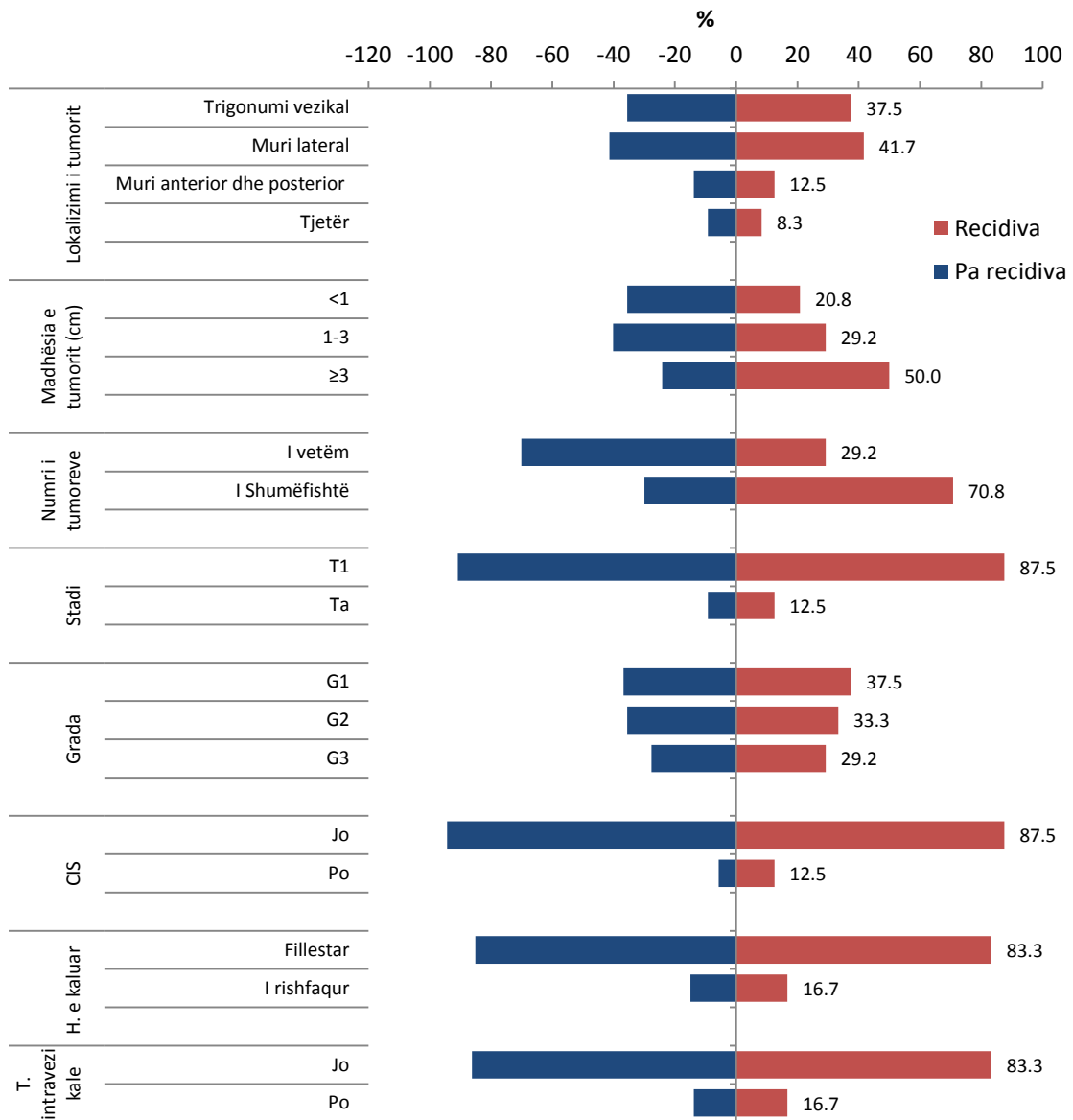


Figura 3. 10 Karakteristikat Klinike të Pacientëve me Recidiva

Karakteristikat klinike të pacientëve me recidiva

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket lokalizimit të tumorit dhe stadi, gradës, CIS, historisë së kaluar mjekësore dhe terapisë intravezikale.

37.5% e pacientëve me recidiva kishin lokalizimin e tumorit në trekëndëshin vezikal, 41.7% e tyre në murin lateral, 12.5% në murin anterior dhe posterior dhe 8.3% tjetër, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.9$).

U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket madhësisë së tumorit. Në 20.8% e pacientëve me recidiva madhësia e tumorit është $< 1\text{cm}$, 29.2% të tyre është 1-3 cm dhe në 50% të tyre është $\geq 3\text{ cm}$, me ndryshim sinjifikant ($p=0.03$).

Në 70.8% të pacientëve me recidiva tumori ishte i shumëfishtë (multifokal) ndërsa në 29.2% të tyre ishte i vetëm ($p<0.01$).

Në 87.5% të pacientëve me recidiva tumori është i stadi T1 ndërsa në 12.5% të pacientëve i stadi Ta, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.6$).

Në 37.5% të pacientëve me recidiva tumori është në gradën G1, në 33.3% në gradën G2 dhe në 29.2% në gradën G3 ($p=0.9$).

Në 87.5% të pacientëve me recidiva tumori është CIS ndërsa në 12.5% nuk është CIS ($p=0.2$).

Në lidhje me historinë e kaluar mjekësore në 83.3% të pacientëve tumori është fillestar ndërsa në 16.7% është i përsëritur, ($p=0.8$).

Terapia intravezikale është aplikuar në 16.7% të pacientëve me recidiva ndërsa në 83.3% të tyre nuk është aplikuar ($p=0.7$).

Tabela 3. 6 Karakteristikat Sociodemografike dhe Klinike të Pacientëve me Progresion

Variablat	Progression		P
	Po (n=10)	Jo (n=101)	
	n (%)	n (%)	
Gjinia			0.7
Meshkuj	8 (80.0)	85 (84.2)	
Femra	2 (20.0)	16 (15.8)	
Grupmosha, vite			0.5
<60	2 (20.0)	16 (15.8)	
60-69	4 (40.0)	33 (32.7)	
70-79	3 (30.0)	40 (39.6)	
≥80	1 (10.0)	12 (11.9)	
Statusi i punësimit			0.6
Punësuar	3 (30.0)	22 (21.8)	
Papunë	2 (20.0)	12 (11.9)	
Pension	5 (50.0)	67 (66.3)	
Duhanpirje	7 (70.0)	81 (80.2)	0.4
Lokalizimi i tumorit			0.9
Trekëndëshi vezikal	4 (40.0)	37 (35.6)	
Muri lateral	4 (40.0)	42 (41.6)	
Muri anterior dhe posterior	1 (10.0)	14 (13.9)	
Tjetër	1 (10.0)	9 (8.9)	
Madhësia e tumorit (cm)			0.07
<1	1 (10.0)	35 (34.7)	
1-3	3 (30.0)	39 (38.6)	
≥3	6 (60.0)	27 (26.7)	
Numri i tumoreve			0.03
I vetëm	3 (30.0)	65 (64.4)	
I Shumfishtë	7 (70.0)	36 (35.6)	
Stadi			<0.01
T1	4 (40.0)	95 (94.1)	
Ta	5 (50.0)	6 (5.9)	
Grada			0.9
G1	3 (30.0)	37 (36.6)	
G2	4 (40.0)	36 (35.6)	
G3	3 (30.0)	28 (27.7)	
CIS			<0.01
Jo	4 (40.0)	99 (98.0)	
Po	6 (60.0)	2 (2.0)	
Historia e kaluar mjekësore			0.2
Fillestar	7 (70.0)	87 (86.1)	
I përsëritur	3 (30.0)	14(13.9)	
Terapi intravezikale			0.1
Jo	7 (70.0)	88 (87.1)	
Po	3 (30.0)	13(12.9)	

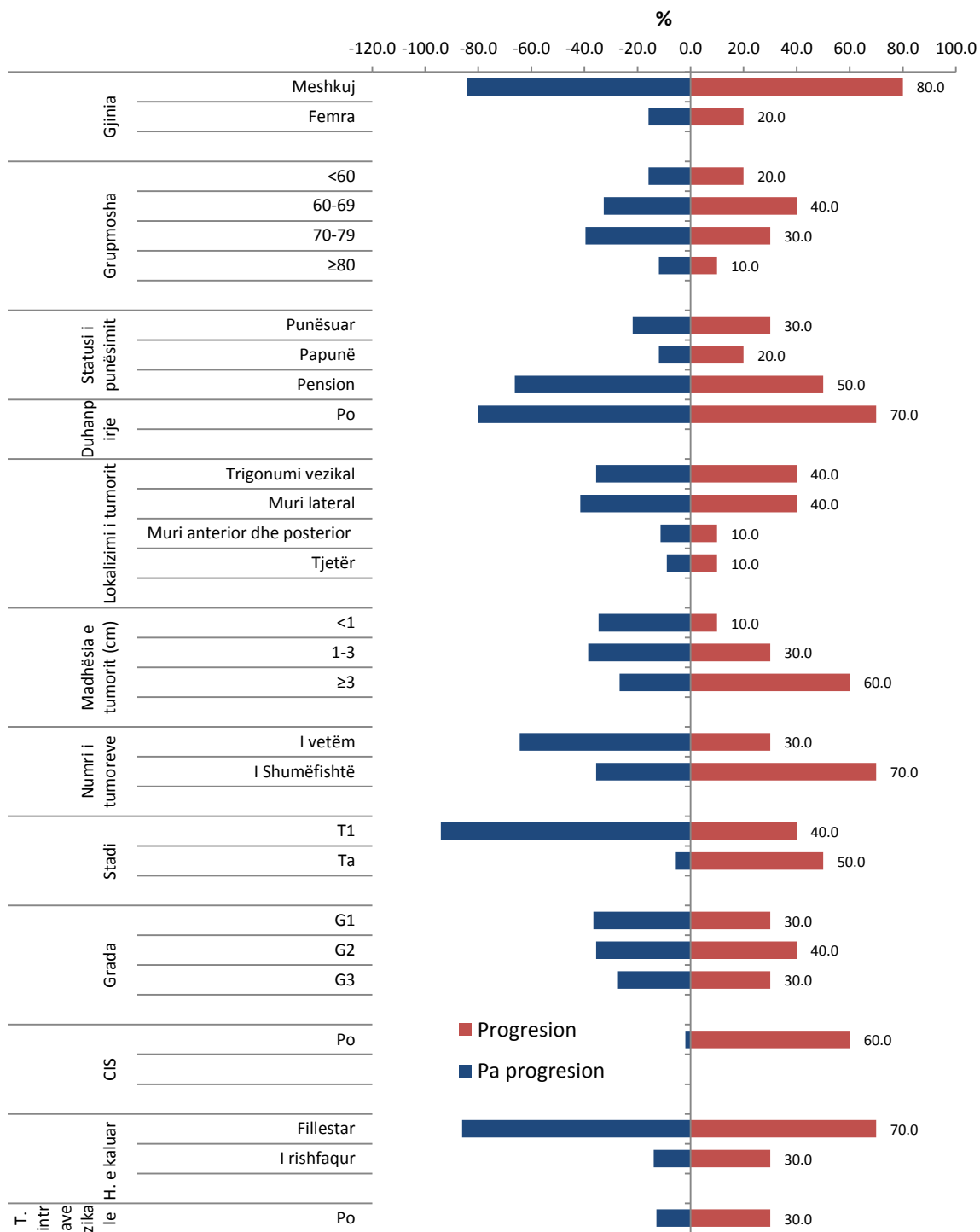


Figura 3. 11 Karakteristikat Sociodemografike dhe Klinike të pacientëve me Progresion

Ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së pacientëve sipas progresionit të sëmundjes u gjet për numrin e tumoreve, gradën, stadin dhe CIS, ndërsa nuk u gjet ndryshim sinjifikant

përsa i përket gjinisë, grupmoshës, statusit të punësimit, duhanpirjes, lokalizimit të tumorit, historisë së kaluar mjeksore dhe terapisë intravezikale.

Pacientët me progresion ishin më shumë meshkuj (80%) krahasuar me femrat (20%), pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.7$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së progresionit sipas grupmoshës ($p=0.5$). (20%) e pacientëve me progresion janë në grupmoshën <60 vjeç, (40%) në grupmoshën 60-79 vjeç, (30%) në grupmoshën 70-79 vjeç, dhe (10%) në grupmoshën ≥ 80 vjeç.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së progresioneve sipas statusit të punësimit ($p=0.6$).

(30%) e pacientëve me progresion janë të punësuar, (20%) të papunëve dhe (50%) janë pensioniste.

Shumica e pacientëve me progresion (70%) janë duhanpirës ndërsa 30% që nuk pijnë duhan ($p=0.4$).

30% e pacientëve me progresion kishin lokalizimin e tumorit në trekëndëshin vezikal, 40% e tyre në murin lateral, 10% në murin anterior dhe posterior dhe 10% tjetër, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.9$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket madhësisë së tumorit. Në 10% e pacientëve me progresion madhësia e tumorit është < 1cm, në 30% të tyre është 1-3 cm dhe në 60% të tyre është ≥ 3 cm, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.07$).

Në 70% të pacientëve me progresion tumori ishte i shumfishtë ndërsa në 30% të tyre ishte i vetëm, me ndryshim sinjifikant ($p=0.03$).

Në 40% të pacientëve me progresion tumori është i stadi T1 ndërsa në 50% të pacientëve i stadi Ta, me ndryshim sinjifikant ($p<0.01$).

Në 30% të pacientëve me progresion tumori është në gradën G1, në 40% në gradën G2 dhe në 30% në gradën G3 ($p=0.9$).

Në 60% të pacientëve me progresion tumori është CIS ndërsa në 40% nuk është CIS me ndryshim sinjifikant ($p<0.01$).

Në lidhje me historinë e kaluar mjeksore në 70% të pacientëve tumori është fillestar ndërsa në 30% është i rishfaqur, ($p=0.1$).

Terapia intravezikale është aplikuar në 30 të pacientëve me progresion ndërsa në 70% të tyre nuk është aplikuar ($p=0.1$).

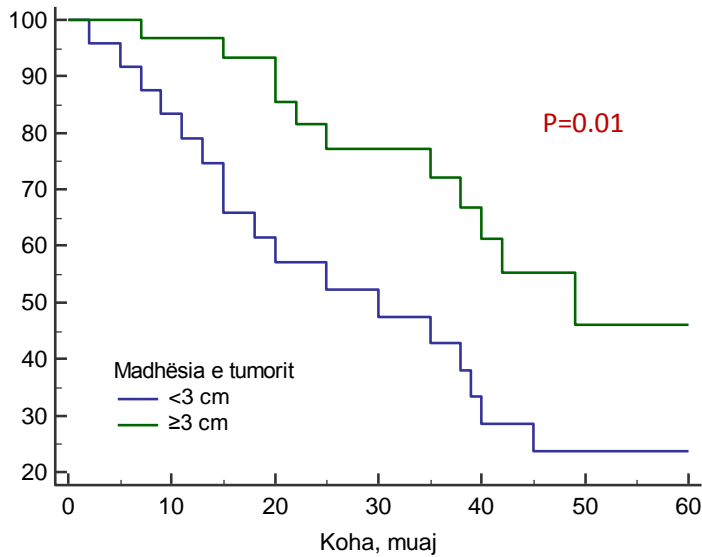


Figura 3. 12 Mbijetesë pa Recidivë sipas madhësisë së Tumorit

Mbijetesë pa recidivë sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret <3 cm me ndryshim sinjifikant me tumoret ≥3 cm (HR= 2.59 95%CI 1.20 - 5.61) (Kaplan-Meier p=0.01).

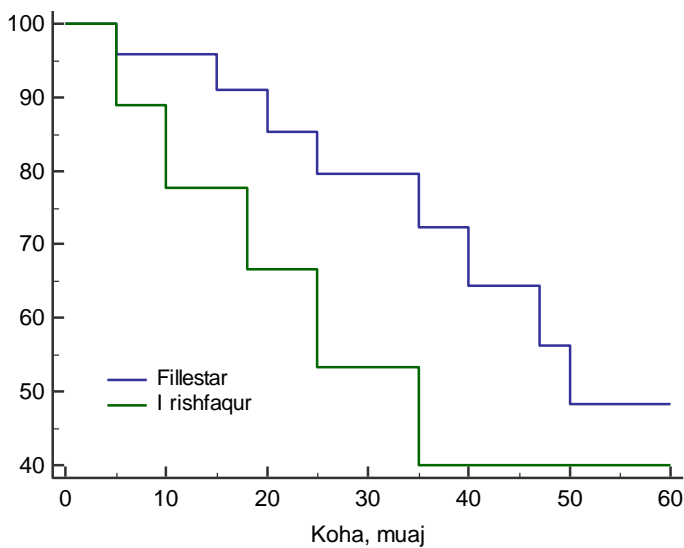


Figura 3. 13 Mbijetesë pa Recidivë për Tumor Fillestar dhe të Rishfaqur

Mbijetesë pa recidivë sipas tipit të tumorit është më e lartë për tumoret fillestare por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (HR=1.97 95%CI 0.56 – 6.95) (Kaplan-Meier p=0.2).

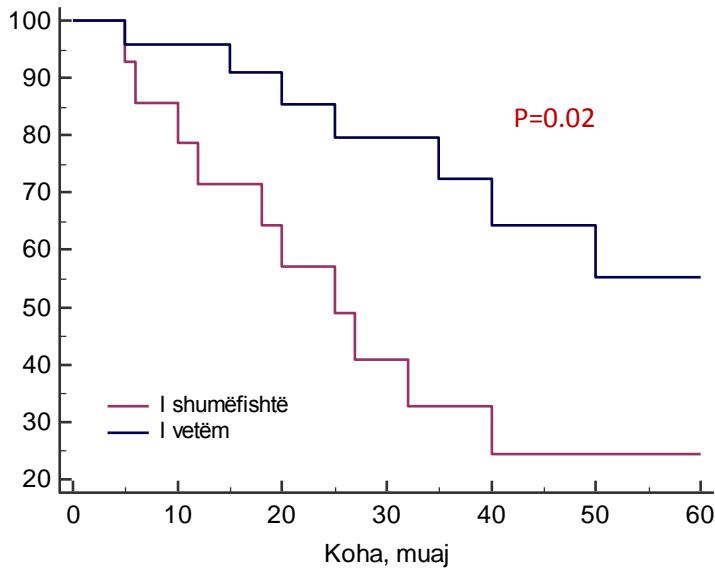


Figura 3. 14 Mbijetesa pa Recidiva për Tumor të Vetëm dhe të Shumëfishtë

Mbijetesa pa recidiva sipas numrit të tumoreve është më e lartë për tumoret solitare ndryshim sinjifikant me tumoret e shumëfishta (HR= 3.29 95%CI 1.18 – 9.19) (Kaplan-Meier p=0.02).

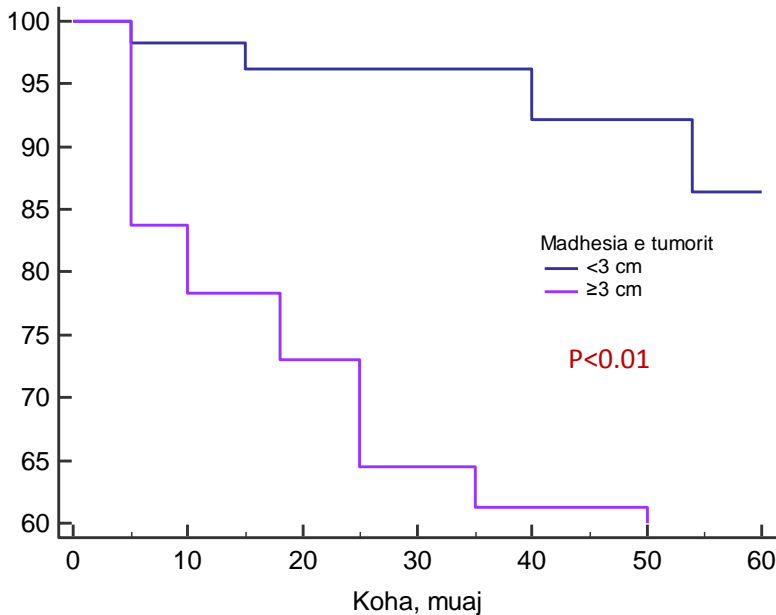


Figura 3. 15 Mbijetesa pa Progression sipas Madhësisë së Tumorit

Mbijetesa pa progresion sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret <3 cm me ndryshim sinjifikant me tumoret ≥3 cm (HR= 3.77 95%CI 1.51 – 9.43) (Kaplan-Meier p<0.01).

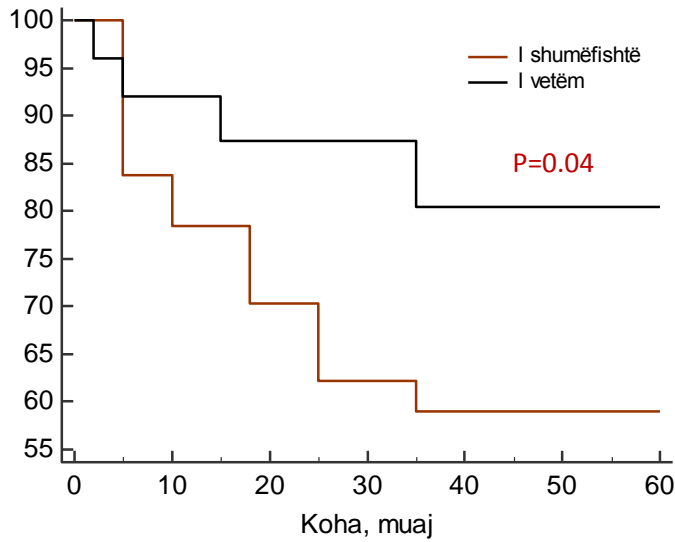


Figura 3. 16 Mbijetesë pa Progression për Tumor të Vetëm dhe të Shumëfishtë

Mbijetesë pa progresion sipas numrit të tumoreve është më e lartë për tumoret solitare ndryshim sinjifikant me tumoret e shumëfishta (HR= 2.42 95%CI 1.04 – 5.64) (Kaplan-Meier p=0.02).

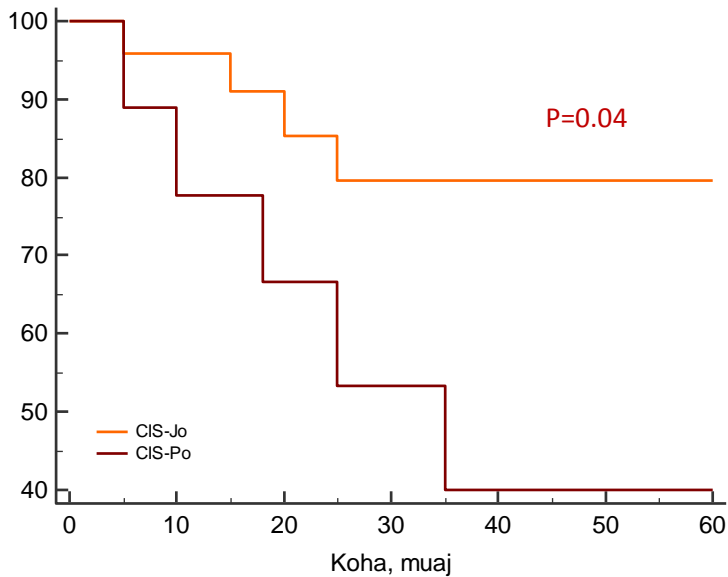


Figura 3. 17 Mbijetesë pa Progression dhe në prani së CIS

Mbijetesë pa progresion sipas është më e lartë për tumoret jo CIS me ndryshim sinjifikant me tumoret CIS (HR= 4.44 95%CI 1.03 – 19.7) (Kaplan-Meier p=0.04).

Analizat multivariate të Cox janë kryer për të përcaktuar faktorët e pavarur e riskut të recidivës dhe progresionit.

Tabela 3. 7 Analiza Multivariate e Faktorëve të Riskut të Recidivës. Regresioni Cox

Variablat	HR multivariat	95% CI	P
Gjinia: Meshkuj	0.94	0.822 - 1.016	0.1
Mosha	1.14	0.861 - 1.443	0.4
Duhanpirje	1.05	0.974 - 1.201	0.2
Lokalizimi tumorit (t. vezikal/të tjetër)	1.01	0.868 - 1.136	0.8
Madhësia e tumorit (cm)	2.46	1.412 - 3.868	0.01
I shumëfishtë	2.52	1.328 - 4.210	0.03
Historia e kaluar (i rishfaqur)	3.10	1.237 - 5.058	0.04
CIS (po/jo)	1.25	0.895 - 1.714	0.1
Terapi intravezikale	0.77	0.341 -1.522	0.2

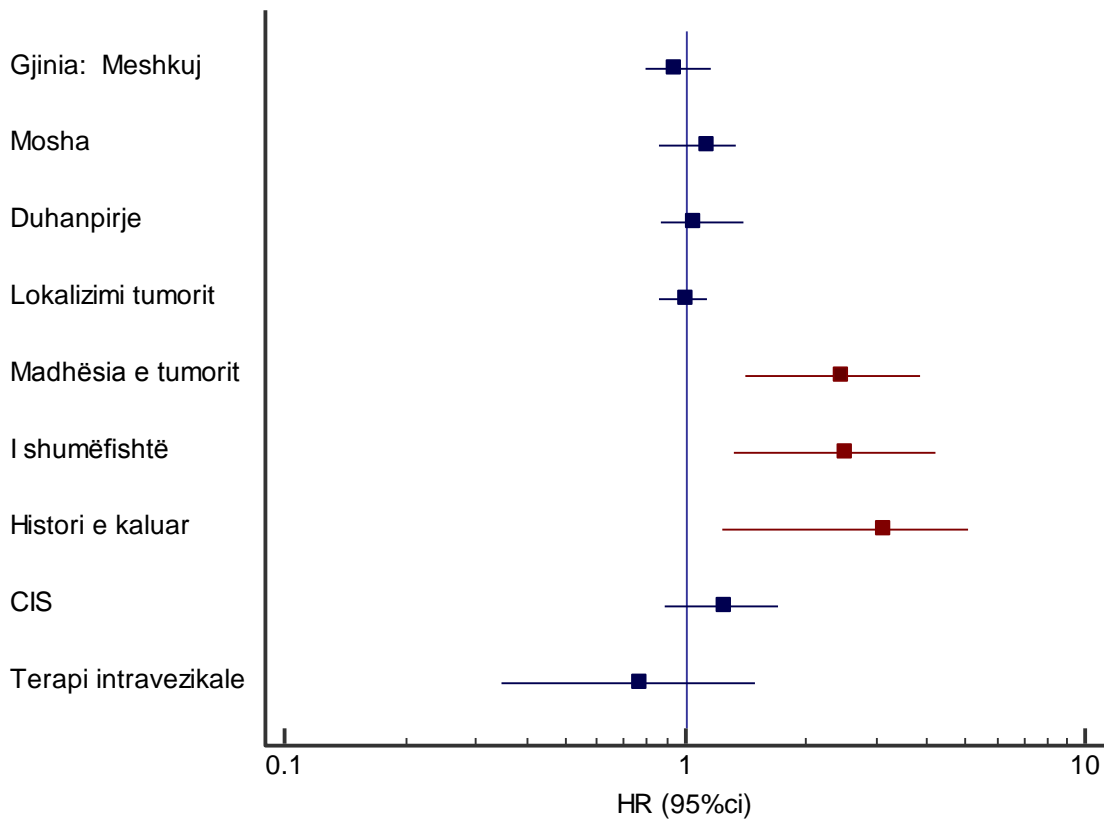


Figura 3. 18 Analiza Multivariate e Parashikimit të Recidivës. Regresioni Cox

Faktorë risku të pavarur për recidiva rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868 p=0.01), tumor i shumëfishtë (HR=2.52 95%CI 1.328 - 4.210 p=0.03) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058 p=0.04).

Tabela 3. 8 Analiza Multivariate e Faktorëve të Riskut të Progresionit. Regresioni Cox

Variablat	HR multivariat	95% CI	P
Gjinia: Meshkuj	0.95	0.675 - 1.458	0.4
Mosha	1.12	0.749 - 1.689	0.4
Duhanpirje	1.26	0.808 - 1.751	0.3
Lokalizimi tumorit (t. vezikal/ tjetër)	1.11	0.781 - 1.457	0.9
Madhësia e tumorit (cm)	1.25	1.093 - 3.185	0.02
I shumëfishtë	1.58	1.196 - 2.604	0.03
Historia e kaluar (i rishfaqur)	3.35	1.207 - 6.082	0.03
CIS (po/jo)	2.56	1.202 - 4.954	0.01
Terapi intravezikale	0.82	0.405 - 1.233	0.2

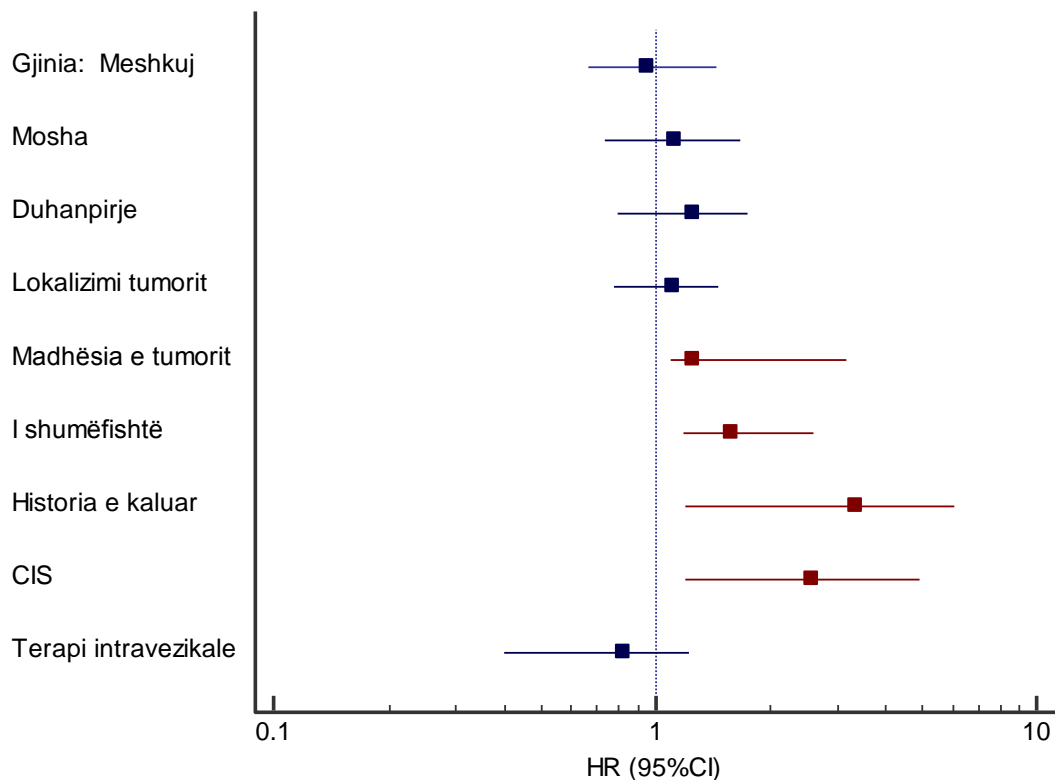


Figura 3. 19 Analiza Multivariate e Parashikimit të Progresionit. Regresioni Cox

Faktorë risku të pavarur për progresion rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.09 - 3.185 p=0.02), tumor i shumëfishtë (HR=1.58 95%CI 1.196 – 2.604 p=0.03) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.35 95%CI 1.207 – 6.082 p=0.03) dhe CIS (HR=2.56 95%CI 1.202-4.954 p=0.01).

U krye analiza e kurbave ROC për parashikimin e recidivës dhe progresionit.

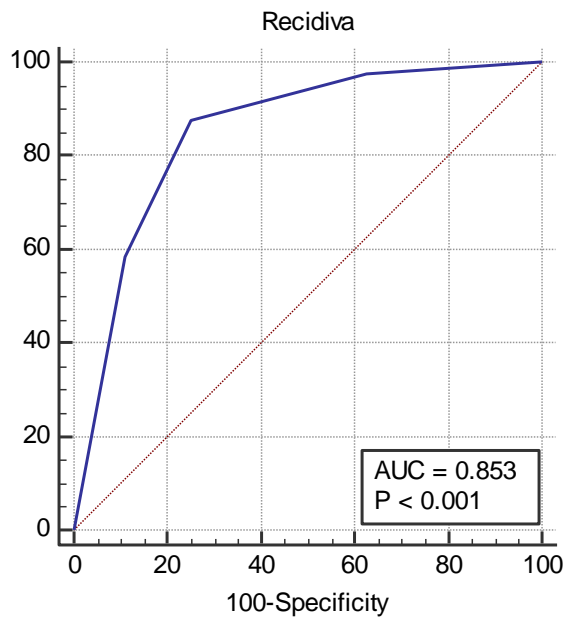


Figura 3. 20 Kurba ROC për Parashikimin e Recidivës

Aftësia parashikuese e recidivës 5-vjeçare është 87.8%, specificitetet 75% me AUC =0.853 dhe 95%CI 73.8 - 95.9

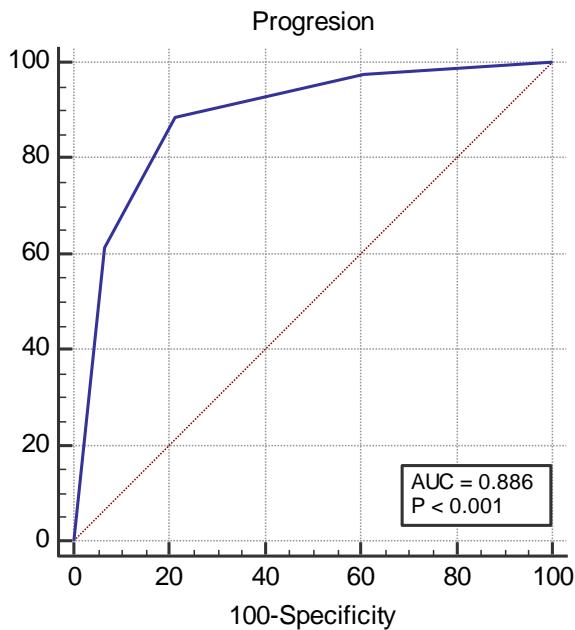


Figura 3. 21 Kurba ROC për Parashikimin e Progresionit

Aftësia parashikuese e progresionit 5-vjeçar është 88.4%, specificitetet 78.7% me AUC =0.886 dhe 95%CI 75.4 - 96.2

IV DISKUTIM

Ky studim u krye për parashikimi i recidivës dhe progresionit në tumoret jo-infiltrative të vezikës urinare. Në studim u përfshinë 111 pacientë me moshë mesatare 68.13 ± 10.36 vjeç që varion nga 40-94 vjeç. Moshë mediana: 69 vjeç. Në studim mbizotërojnë pacientët meshkuj. 93 (83.8%) e pacientëve ishin meshkuj dhe 18 (16.2%) femra.

Në studim mbizotëron grupmosha 60-69 vjeç dhe 70-79 vjeç. Në shpërndarjen sipas moshës u gjet që 16.2% janë në grupmoshën <60 vjeç, ndjekur nga 33.3% në grupmoshën 60-69 vjeç (33.3%), grupmosha 70-79 vjeç (38.7%) dhe grupmosha ≥ 80 vjeç (11.7%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Të punësuar janë 22.5% e pacientëve, papunë janë 12.6% ndërsa shumica e tyre (64.9%) janë pesnioniste. Një rol të veçantë në studim ka marr gjithashtu edhe përdorimi i duhanit. Ka rezultuar se pjesa më e madhe e personave me tumore jo-invaziv të vezikës janë përdorues të rregullt të duhanit.

Duhanpirje referojnë shumica e pacientëve (79.3%) e tyre ndërsa 20.7% nuk janë duhanpirës. Në lidhje me karakteristikat klinike në studim u gjet ndryshim sinjifikant sipas lokalizimit, madhësisë dhe numrit të tumorit, stadi, CIS, historisë së kaluar mjekësore dhe aplikimit të terapisë intravezikale.

Lokalizimi i tumorit, në trekëndëshin vezikal u gjet në 36% të pacientëve, në murin lateral në 41.4% të tyre dhe në murin anterior dhe posterior në 13.5%, me ndryshim sinjifikant ($p < 0.01$).

Në 32.4% të pacientëve tumori ishte <1cm, në 37.8% ishte 1-3 cm dhe në 29.7% ishte ≥ 3 cm. Tumori ishte i vetëm në shumicën e rasteve (61.3%) ndërsa i shumëfishtë në (38.7%) të rasteve. Mbizotëron stadi T1 (90.1%) kundrejt stadi Ta (9.9%). Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për sa i përket gradës së tumorit: G1 dhe G2 janë përkatësisht nga 36% e pacientëve ndërsa G3 janë 27.9% e tyre.

CIS konkomitant kanë 7.2% e pacientëve ndërsa shumica e tyre (92.8%) jo.

Në lidhje me historinë e kaluar mjekësore rezulton që në shumicën e pacientëve (84.7%) tumori është fillestar ndërsa në 15.3% të tyre është i rishfaqur ($p < 0.01$).

Terapia intravezikale është aplikuar në 14.4% të pacientëve ndërsa në 85.6% të tyre nuk është aplikuar.

Tek të gjithë pacientët (100%) është aplikuar teknika operatore TURBT.

Gjatë ndjekjes në kohë të pacientëve recidiva u gjetën në 24 (21.6%) të tyre.

Koha e recidives së parë në 8 (33.3%) pacientë ishte ≤ 12 muaj ndërsa në 16 (66.7%) të pacientëve ishte > 12 muaj.

Në studim mbizotëron një recidive e vetme. 18 (75%) e pacientëve shfaqen vetëm një herë recidive ndërsa 6 (25%) e tyre më shumë se një herë.

Pogresion manifestuan 10 (9%) e pacientëve.

Në 3 (30%) pacientë koha e progresionit ishte ≤ 12 muaj ndërsa në shumicën e tyre, 7 (70%) të tyre ishte > 12 muaj.

Në exitus përfunduan 12 (10.8%) e pacientëve.

Koha e vdekjes ishte ≤ 24 muaj në 3 (25%) të pacientëve ndërsa në shumicën e tyre 9 (75%) ishte > 24 muaj ($p < 0.01$).

Pacientët me recidivat ishin më shumë meshkuj (66.7%) krahasuar me femrat (33.3%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së recidivave sipas grupmoshës. (27.8%) e pacientëve me recidiva janë në grupmoshën <60 vjeç, (29.2%) në grupmoshën 60-79 vjeç, (33.3%) në grupmoshën 70-79 vjeç, dhe (16.7%) në grupmoshën ≥80 vjeç.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së recidivave sipas statusit të punësimit. (25%) e pacientëve me recidiva janë të punësuar, (16.7%) të papunëve dhe (58.3%) janë pensionistë.

Shumica e pacientëve me recidiva (62.5%) janë duhanpirës me ndryshim sinjifikant me 37.5% që nuk pijnë duhan.

Karakteristikat klinike të pacientëve me recidiva.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket lokalizimit të tumorit dhe stadi, gradës, CIS, historisë së kaluar mjekësore dhe terapisë intravezikale.

37.5% e pacientëve me recidiva kishin lokalizimin e tumorit në trekëndëshin vezikal, 41.7% e tyre në murin lateral, 12.5% në murin anterior dhe posterior dhe 8.3% tjetër, pa ndryshim sinjifikant.

U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket madhësisë së tumorit. Në 20.8% e pacientëve me recidiva madhësia e tumorit është < 1cm, 29.2% të tyre është 1-3 cm dhe në 50% të tyre është ≥3 cm, me ndryshim sinjifikant.

Në 70.8% të pacientëve me recidiva tumori ishte i shumëfishtë ndërsa në 29.2% të tyre ishte i vetëm.

Në 87.5% të pacientëve me recidiva tumori është i stadi T1 ndërsa në 12.5% të pacientëve i stadi Ta, pa ndryshim sinjifikant.

Në 37.5% të pacientëve me recidiva tumori është në gradën G1, në 33.3% në gradën G2 dhe në 29.2% në gradën G3.

Në 87.5% të pacientëve me recidiva tumori është CIS ndërsa në 12.5% nuk është CIS.

Në lidhje me historinë e kaluar mjekësore në 83.3% të pacientëve tumori është fillestar ndërsa në 16.7% është i përsëritur.

Terapia intravezikale është aplikuar në 16.7% të pacientëve me recidiva ndërsa në 83.3% të tyre nuk është aplikuar.

Ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së pacientëve sipas progresionit të sëmundjes u gjet për numrin e tumoreve, stadin dhe CIS, ndërsa nuk u gjet ndryshim sinjifikant. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket gjinisë, grupmoshës, statusit të punësimit, duhanpirjes, lokalizimit të tumorit gradës, historisë së kaluar mjekësore dhe terapisë intravezikale.

Pacientët me progresion ishin më shumë meshkuj (80%) krahasuar me femrat (20%), pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së progresionit sipas grupmoshës (p=0.5). (20%) e pacientëve me progresion janë në grupmoshën <60 vjeç, (40%) në grupmoshën 60-79 vjeç, (30%) në grupmoshën 70-79 vjeç, dhe (10%) në grupmoshën ≥80 vjeç.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së progresioneve sipas statusit të punësimit.

(30%) e pacientëve me progresion janë të punësuar, (20%) të papunëve dhe (50%) janë pensionistë.

Shumica e pacientëve me progresion (70%) janë duhanpirës ndërsa 30% që nuk pijnë duhan.

30% e pacientëve me progresion kishin lokalizimin e tumorit në trekëndëshin vezikal, 40% e tyre në murin lateral, 10% në murin anterior dhe posterior dhe 10% tjetër, pa ndryshim sinjifikant.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për sa i përket madhësisë së tumorit. Në 10% e pacientëve me progresion madhësia e tumorit është < 1 cm, në 30% të tyre është 1-3 cm dhe në 60% të tyre është ≥ 3 cm, pa ndryshim sinjifikant.

Në 70% të pacientëve me progresion tumori ishte i shumëfishtë ndërsa në 30% të tyre ishte i vetëm, me ndryshim sinjifikant.

Në 40% të pacientëve me progresion tumori është i stadi T1 ndërsa në 50% të pacientëve i stadi Ta, me ndryshim sinjifikant ($p < 0.01$).

Në 30% të pacientëve me progresion tumori është në gradën G1, në 40% në gradën G2 dhe në 30% në gradën G3.

Në 60% të pacientëve me progresion tumori është CIS ndërsa në 40% nuk është CIS me ndryshim sinjifikant.

Në lidhje me historinë e kaluar mjekësore në 70% të pacientëve tumori është fillestar ndërsa në 30% është i përsëritur.

Terapia intravezikale është aplikuar në 30% të pacientëve me progresion ndërsa në 70% të tyre nuk është aplikuar.

Mbijetesa pa recidiva sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret < 3 cm me ndryshim sinjifikant me tumoret ≥ 3 cm (HR= 2.59 95%CI 1.20 - 5.61).

Mbijetesa pa recidiva sipas tipit të tumorit është më e lartë për tumoret fillestare por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (HR=1.97 95%CI 0.56 – 6.95).

Mbijetesa pa recidiva sipas numrit të tumoreve është më e lartë për tumoret solitare, ndryshim sinjifikant me tumoret e shumëfishta (HR= 3.29 95%CI 1.18 – 9.19). Mbijetesa pa progresion sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret < 3 cm me ndryshim sinjifikant me tumoret ≥ 3 cm (HR= 3.77 95%CI 1.51 – 9.43) (Kaplan-Meier $p < 0.01$).

Mbijetesa pa progresion sipas numrit të tumoreve është më e lartë për tumoret solitare ndryshim sinjifikant me tumoret e shumëfishta (HR= 2.42 95%CI 1.04 – 5.64). Mbijetesa pa progresion është më e lartë për tumoret jo CIS me ndryshim sinjifikant me tumoret CIS (HR= 4.44 95%CI 1.03 – 19.7).

Analizat multivariate të Cox janë kryer për të përcaktuar faktorët e pavarur e riskut të recidivës dhe progresionit.

Faktorë risku të pavarur për recidiva rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868), tumor i shumëfishtë (HR=2.52 95%CI 1.328 – 4.210 dhe tumor i rishfaqur (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058).

Faktorë risku të pavarur për progresion rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.0.9 - 3.185), tumor i shumëfishtë (HR=1.58 95%CI 1.196 – 2.604) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.35 95%CI 1.207 – 6.082) dhe CIS (HR=2.56 95%CI 1.202-4.954).

U krye analiza e kurbave ROC për parashikimin e recidivës dhe progresionit.

Aftësia parashikuese e recidivës 5-vjeçare është 87.8%, specificitet 75% me AUC =0.853 dhe 95%CI 73.8 - 95.9

Aftësia parashikuese e progresionit 5-vjeçar është 88.4%, specificitet 78.7% me AUC =0.886 dhe 95%CI 75.4 - 96.2.

Gjetjet e studimit tonë janë plotësisht të përputhshme me gjetjet e studimeve të tjera të raportuara në literaturë.

Ndjekja e pacientëve me kancer të vezikës:

Cistoskopia fillestare duhet të caktohet gjithmonë 3 muaj pas TURBT parësore në të gjithë pacientët me kancer të fshikëzës Ta/T1, sepse rezultatet e atij ekzaminimi shërbejnë si një tregues i rëndësishëm i recidives dhe progresionit (153,154). Pacientët me sëmundjen TaG1, të cilët janë pa përsëritje për 5 vjet, mund të dalin në mënyrë të sigurt (155). Për pacientët me tumore Ta të shkallës së ulët, të cilët u zbuluan se janë pa tumor në cistoskopinë e parë pasuese, mund të mjaftojë kryerja rutinë e ndjekjes me cistoskopi në 12 dhe 24 muaj pas operacionit. Pacientët me tumore të shkallës së lartë dhe/ose T1 duhet t'i nënshtrohen rezeksionit dhe më pas cistoskopisë çdo të tretën muaj për 2 vjet, më pas ekzaminimet përcjellëse çdo 6 muaj për 1-2 vjet të tjera, dhe më pas ndjekja vjetore gjatë gjithë jetës (156).

Më poshtë është një përmbledhje e shkallës së recidivës dhe progresionit të kancerit të fshikëzës Ta/T1 të raportuar në literaturë. Recidiva e një sëmundjeje të tillë ishte 60% në 5 vjet pas trajtimit në një grup të bazuar në popullatë, me nivele që varionin nga 37% për tumoret e gradës Ta 1 në 77% për tumoret e shumëfishtë të mëdhenj T1 (157). Studime të tjera treguan një shkallë të përsëritjes 3-mujore deri në 36% për tumoret e vetme dhe deri në 75% për tumoret e shumëfishta (158) dhe 61% përsëritje të tumoreve primare Ta me një ndjekje mesatare prej 84 muaj (159). Gjithashtu, (160) u vërejt një shkallë e recidives prej 80% për tumoret T1 në një studim të bazuar në popullatë.

Ri-rezektimi i tumorit brenda 4 deri në 6 javë rekomandohet në rastet që përfshijnë tumore të shkallës së lartë Ta dhe T1. Përsëritja ose indi i mbetur i tumorit në fshikëz është vërejtur në rezeksionet e hershme në 44% të pacientëve me tumore T1 në një studim nordik (161) dhe në 52% të pacientëve me tumore të fazës T1 në një seri tjetër të nënshtuar për të ri-rezeksionin 4 deri në 6 javë pas rezeksionit parësor (162,163) studiuesit përshkruan shkallën e përsëritjes deri në 83% në një seri pacientësh që iu nënshtuan rerezeksionit dhe gjetën një nivel prej 76% të recidives pas rerezeksioneve (164) Megjithatë, studiues të tjerë (165) gjetën nivele më të ulëta të recidives në rezeksione me një total prej 33%, duke variuar nga 27% për kategorinë e tumorit Ta në 53% për fazën T1 në një studim kohorte prospektiv me një ndjekje prej 5 vitesh. Autorët arritën në përfundimin e një efekti reduktues të përsëritjes dhe progresionit të rezeksioneve që bëhet i dukshëm gjatë ndjekjes së mëtejshme, veçanërisht në rastet e tumoreve me rrezik të lartë. Në literaturë kanë raportuar se shkalla e recidives në cistoskopinë e parë pasuese ndryshon në mënyrë të konsiderueshme, dhe ata sugjeruan se kjo mund të jetë për shkak të cilësisë së TUR-B të kryer nga kirurgët individualë (166). Studiues të tjerë gjetën një nivel prej 13% për progresionin e sëmundjes invazive të muskujve në pacientët me kancer të vezikës urinare Ta/T1 (167,168).

Autorë të tjerë (169) që studiuuan pacientët me tumore primare Ta zbuluan progresion në tumoret T1 në nivel prej 19% dhe në sëmundje invazive të muskujve në 11%. Për më tepër, një autor tjetër observoi një shkallë progresi prej 44% në pacientët me sëmundje

primare të tumorit T1,- dhe një autor tjetër gjeti një shkallë përkatëse të progresionit prej 39% në pacientët me një kategori të tillë tumori në një grup të bazuar në popullatë (171). Po ashtu, autore të tjerë gjetën nivel të recidives prej 80% për pacientët që marrin mitomicinë C krahasuar me 59% për ata që marrin BCG për kancerin e vezikës Ta/T1 në një provë klinike të randomizuar me një ndjekje mesatare prej 8.5 vjetësh. Nivelet përkatëse të progresionit ishin 22% në grupin e mitomicinës C dhe 9% në grupin BCG (170). Në një studim meta-analitik duke krahasuar terapinë e mirëmbajtjes me mitomicin C dhe BCG për kancerin e fshikëzës sipërfaqësore Ta/T1 me një kohë mesatare të ndjekjes prej 26 muajsh u raportua se të dy strategjitë e trajtimit çuan në shkallë progresioni prej 9.4% dhe 7.7%. përkatësisht (164). Në një tjetër meta-analizë duke përdorur një qasje të ngjashme (165) u përshkrua një shkallë progresi prej 7.0% për mitomicin C dhe 5.4% për BCG në pacientët me një ndjekje mesatare prej 4.4 vjetësh. Megjithatë, ndikimi i trajtimit BCG në progresionin e tumoreve papilare nuk është ende i qartë (171).

U vlerësuan tabelat e riskut për parashikimin e recidives dhe progresionit në kancerin e vezikës Ta/T1 nga shtatë prova të EORTC duke përfshirë 2596 pacientë. Faktorët e rrezikut të mëposhtëm u treguan se kontribuojnë në recidive dhe / ose progresionin në këtë studim në 1 dhe 5 vjet: numri i tumoreve (1, 2-7, ose ≥ 8), diametri i tumorit (prej 3 cm), tumori primar ose i rishfaqur (≤ 1 ose > 1 recidive/vit), kategoria e tumorit (Ta ose T1), CIS njëkohësisht (po ose jo) dhe klasifikimi i tumorit sipas OBSH 1973 (shkalla 1, 2 ose 3) (172). Nuk u gjet asnjë ndikim për gjininë ose moshën.

Faktorët e identifikuar nga këta autorë mund të përdoren për të llogaritur rrezikun për recidiven dhe progresionin në 1 dhe 5 vjet, dhe vlera prognostike e këtij sistemi pikëzimi ishte konfirmuar në një popullatë të pavarur pacientësh (173). Megjithatë, autore të tjerë (174) kanë propozuar një mjet tjetër për parashikimin e recidives dhe progresionit në pacientët që marrin trajtim BCG, i cili, ndryshe nga rezultatet e provave klinike të EORTC (175), tregoi një ndikim negativ të moshës 60-70 dhe > 70 vjeç, si dhe gjinisë femërore.

V PËRFUNDIME

Gjatë ndjekjes në kohë të pacientëve recidiva u gjetën në 24 (21.6%) të tyre.

Koha e recidivës së parë në 8 (33.3%) pacientë ishte ≤ 12 muaj ndërsa në 16 (66.7%) të pacientëve ishte > 12 muaj.

Në studim mbizotëron një recidive e vetme. 18 (75%) e pacientëve shfaqen vetëm një herë recidive ndërsa 6 (25%) e tyre me shumë se një herë.

Progresion manifestuan 10 (9%) e pacientëve.

Në 3 (30%) paciente koha e progresionit ishte ≤ 12 muaj ndërsa në shumicën e tyre, 7 (70%) të tyre ishte > 12 muaj.

Në exitus përfunduan 12 (10.8%) e pacientëve.

Koha e vdekjes ishte ≤ 24 muaj në 3 (25%) të pacientëve ndërsa në shumicën e tyre 9 (75%) ishte > 24 muaj ($p < 0.01$).

Pacientët me recidiva ishin më shumë meshkuj (66.7%) duhanpirës (62.5%), me madhësi të tumorit ≥ 3 cm (50%), me tumor të shumfishtë (70.8%), stadi T1 (87.5%), CIS (87.5%).

Ndryshim sinjifikant i shpërndarjes së pacientëve sipas progresionit të sëmundjes u gjet për numrin e tumoreve, stadin dhe CIS.

Pacientët me progresion ishin më shumë meshkuj (80%), duhanpirës (70%), tumori ishte i shumfishtë (70%), stadi T1 (50%), CIS (60%).

Mbijetesa pa recidiva sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret < 3 cm, dhe për tumoret solitare.

Mbijetesa pa progresion është më e lartë për tumoret < 3 cm, për tumoret solitare, për tumoret jo CIS.

Faktorë risku të pavarur për recidiva rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868), tumor i shumfishtë (HR=2.52 95%CI 1.328 – 4.210 dhe tumor i rishfaqur (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058).

Faktorë risku të pavarur për progresion rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.0.9 - 3.185), tumor i shumfishtë (HR=1.58 95%CI 1.196 – 2.604) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.35 95%CI 1.207 – 6.082) dhe CIS (HR=2.56 95%CI 1.202-4.954).

Aftësia parashikuese e recidives 5-vjeçare është 87.8%, specificitet 75% me AUC =0.853 dhe 95%CI 73.8 - 95.9

Aftësia parashikuese e progresionit 5-vjeçar është 88.4%, specificitet 78.7% me AUC =0.886 dhe 95%CI 75.4 - 96.2.

VI REKOMANDIME

Kirurgjia mbetet një element kritik në trajtimin e kancerit të vezikës.

Cistoskopia dhe TUR-Bt shërbejnë për diagnostikimin, stadifikimin dhe trajtimin e kancerit të vezikës. Tek meshkujt duhet përdorur cistoskopia fleksibël, nën anestezi lokale (xhel lidokaine e injektuar intra-uretral) sa herë që është e mundur, për të ulur në këtë mënyrë dhimbjen e shkaktuar gjatë këtij egzaminimi endoskopik. Cilësia e indeve të rezekuara është shumë e rëndësishme në rezultatin përfundimtar anato-patologjik. Për këtë arsye rekomandohet sa më pak elektro-koagulim gjatë rezeksionit.

Në rast të pranishmë së uroteliumit jo-normal duhen marrë biopsi. Në rast se mukoza paraqitet normale këto biopsi duhen marrë në mënyrë rastësore (mapping biopsy), në trigonum, tavani, faqja laterale e djathtë, faqja laterale e majtë dhe muri posterior i vezikës urinare.

Nëse në institucionin ku punoni është e pranishme pajisja, realizoni biopsi nën drejtimin e dritës fluoeshente (PDD).

Trajtimi bashkëkohor i kancerit të vezikës urinare varet nga grada dhe stadi i sëmundjes. TUR-Bt në kombinim me terapinë intra-vesikale trajton në mënyrë efektive shumicën e kancereve jo-infiltrative të vezikës (Ta/T1).

Megjithëse ndjekja e tumorit të vezikës, stadi Ta/T1 është një sfidë për urologun, përmirësimet në teknikën kirurgjikale, rikonstruktimin e aparatit urinar dhe terapinë multimodale vazhdojnë të përmirësojnë prognozën dhe cilësinë e jetës së pacientëve.

Identifikimi i tumoreve me risk në diagnozën parësore ndihmon në parandalimin e recidives dhe progresionit nëpërmjet përdorimit të terapisë plotësuese të instilimit intra-vesikal dhe cistoskopive periodike gjatë ndjekjes në intervale të shkurtra.

Mekanizmat e recidives duhet të trajtohen në një mënyrë gjithëpërfshirëse në mënyrë që të optimizohen rezultatet onkologjike të NMIBC.

Klasifikimi molekular i NMIBC si dhe trajtimi me imunoterapi dhe agjentë të tjerë terapeutikë të rinj mund të kenë implikime të rëndësishme në menaxhimin e ardhshëm të NMIBC.

Në pacientët me tumorë me rrezik të lartë duhet përdorur një dozë e plotë intra-vesikale e bacilit Calmette-Guerin (BCG) për një deri në tre vjet (instilim induksioni, një në javë për gjashtë javë, dhe një, një javë për tre javë në 3,6,12,18,24,30 dhe 36 muaj).

Efekti benefik i terapisë mbajtëse në vitin e dytë dhe të tretë duhet peshuar kundrejtë koston, efekteve anësore dhe mungesës së BCG-terapisë.

Cistektomia e menjëhershme duhet diskutuar me pacientët në rast të tumoreve me rrezik malinjiteti të lartë apo BCG rezistente.

Tek pacientët që refuzojnë cistektominë radikale apo ata që për shkak të sëmundjeve bashkëshoqëruese nuk mund t'i nënshtrohen asaj, duhet përdorur instilim intra-vezikal, me dozë të plotë BCG-terapi, për një deri në tre vjet.

VII BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359-86.
2. Garg M. Urothelial cancer stem cells and epithelial plasticity: current concepts and therapeutic implications in bladder cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34: 691-701.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 271-89.
4. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol*. 2004; 172: 70-5.
5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006; 49: 466-5; discussion 475-7.
6. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol*. 2004; 45: 730-5; discussion 735-6.
7. Palou J, Pisano F, Sylvester R, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*. 2018; 36: 1621-7.
8. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology*. 2002; 59: 227-31. Studer UE. Radical cystectomy--often too late? Yes, but... *Eur Urol*. 2006; 50: 1129-38.
9. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol*. 2003; 169: 96-100.
10. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012; 62: 1088-96.
11. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013; 66: 639-53.
12. Yates DR. T1G3 bladder cancer and Bacillus Calmette-Guerin: tell me something we don't know. *Eur Urol*. 2015; 67: 83-4.
13. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle-invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009; 182: 2195-203.

14. van de Putte EEF, Bosschieter J. The World Health Organization 1973 classification system for grade is an important prognosticator in T1 non-muscle-invasive bladder cancer. 2018;122(6):978-985.
15. Chen Z, Ding W, Xu K, et al. The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One*. 2012;7(10): e47199.
16. Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(5):801-813.
17. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 115-32.
18. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*. 1997; 158: 62-7.
19. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1993;149(4):749-752.
20. Naya Y, Mikami K, Takaha N, et al. Randomized study of intravesical pirarubicin chemotherapy with low and intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparison of a single immediate postoperative intravesical instillation with short-term adjuvant intravesical instillations after transurethral resection. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12740.
21. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guerin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. *J Urol*. 2013;190(3):857-862.
22. Gontero P, Casetta G, Maso G, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol*. 2004;46(3):339-343.
23. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int*. 2012;109(4):496-505.
24. Bachir BG, Kassouf W. Cause-effect? Understanding the risk factors associated with bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12: 1499-502.
25. Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011; 59: 1026-31.
26. Shiota M, Takeuchi A, Yokomizo A, et al. Androgen receptor signaling regulates cell growth and vulnerability to doxorubicin in bladder cancer. *J Urol*. 2012; 188: 276-86.

27. Williams SB, Huo J, Kosarek CD, et al. Population-based assessment of racial/ethnic differences in utilization of radical cystectomy for patients diagnosed with bladder cancer. *Cancer Causes Control*.2017; 28: 755-66.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
29. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *EurUrol* 2017;71:447-61.
30. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *EurUrol* 2006;49:466-5; discussion 475-7.
31. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H, et al. *Histological Typing of Urinary Bladder Tumours*. Geneva: World Health Organization, 1973.
32. Xylinas E, Kent M, Kluth L, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelialcarcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109:1460-6.
33. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillusCalmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *EurUrol* 2011;60:423-30.
34. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance bacillusCalmette-Guérin. *EurUrol* 2016;69:60-9.
35. Vedder MM, Márquez M, Bekker-Grob EW de, et al. Risk prediction scores for re-currence and progression of nonmuscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9:e96849.
36. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic Factors for Recurrence and Followup Policies in the Treatment of Superficial Bladder Cancer: Report from the British Medical Research Council Subgroup On Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989;142:284-8.
37. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, SalvadorBayarri J, et al. Primary superfi-cial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-4.
38. Moschini M, Bianchi M, Gandaglia G, et al. The Impact of Perioperative Blood Transfusion on Survival of Bladder Cancer Patients Submitted to Radical Cystec-tomy: Role of Anemia Status. *EurUrol Focus* 2016;2:86-91.
39. Xia L, Guzzo TJ. Preoperative Anemia and Low Hemoglobin Level Are Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Bladder Cancer

- Undergoing Radi-cal Cystectomy: A Meta-Analysis. *ClinGenitourin Cancer* 2017;15:263-72.e4.
40. Soria F, Moschini M, Abufaraj M, et al. Preoperative anemia is associated with disease recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *UrolOncol* 2017;35:113.e9-14.
 41. Shariat SF, Zippe C, Ludecke G, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or cis transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173:1518-25.
 42. Hong SJ, Cho KS, Han M, et al. Nomograms for Prediction of Disease Recurrence in Patients with Primary Ta, T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J Korean Med Sci* 2008;23:428-33.
 43. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Constructing prognostic model incorporating the 2004 WHO/ISUP classification for patients with non-muscle-invasive urothelial tumours of the urinary bladder. *J ClinPathol* 2010;63:910-5.
 44. Yamada T, Tsuchiya K, Kato S, et al. A pretreatment nomogram predicting recurrence- and progression-free survival for nonmuscle invasive bladder cancer in Japanese patients. *Int J ClinOncol* 2010;15:271-9.
 45. Kamat AM, Willis DL, Dickstein RJ, et al. A novel FISHbased definition of BCG failure to enhance recruitment into clinical trials of intravesical therapies. *BJU Int* 2016;117:754-60.
 46. Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F, et al. Use of Fluorescence in situ Hybridization to Predict Patient Response to BCG Therapy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Trial. *J Urol* 2012;187:862-7.
 47. Schmitz-Dräger BJ, Goebell PJ, Ebert T, et al. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. *Playground for urology scientists? EurUrol* 2000;38:691-9;discussion 700.
 48. Cormio L, Tolve I, Annese P, et al. Retinoblastoma protein expression predicts response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with T1G3 bladder cancer. *UrolOncol* 2010;28:285-9.
 49. Esuvaranathan K, Chiong E, Thamboo TP, et al. Predictive value of p53 and pRb expression in superficial bladder cancer patients treated with BCG and interferon-alpha. *Cancer* 2007;109:1097-105.
 50. Hausladen DA, Wheeler MA, Altieri DC, et al. Effect of intravesical treatment of transitional cell carcinoma with bacillus Calmette-Guerin and mitomycin C on urinary survivin levels and outcome. *J Urol* 2003;170:230-4.
 51. Saint F, Kurth N, Maille P, et al. Urinary IL-2 assay for monitoring intravesical bacillus Calmette-Guérin response of superficial bladder cancer during induction course and maintenance therapy. *Int J Cancer* 2003;107:434-40.

52. Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, et al. Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2000;164:2129-33.
53. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, et al. Interleukin-6/10 ratio as a prognostic marker of recurrence in patients with intermediate risk urothelial bladder carcinoma. *J Urol* 2007;178:1906-11; discussion 1911-2.
54. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, et al. Prediction of response to bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle invasive bladder cancer patients through interleukin-6 and interleukin-10 ratio. *ExpTher Med* 2012;4:459-64.
55. Shintani Y, Sawada Y, Inagaki T, et al. Intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: study of the mechanism of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Int J Urol* 2007;14:140-6.
56. Pichler R, Gruenbacher G, Culig Z, et al. Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer. *Cancer ImmunolImmunother* 2017;66:427-40.
57. Ludwig AT, Moore JM, Luo Y, et al. Tumor necrosis factor-relatedapopto-sis-inducing ligand: a novel mechanism for bacillus Calmette-Guérin-induced antitumor activity. *Cancer Res* 2004;64:3386-90.
58. Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, et al. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to bacillus Calmette-Guérin. *EurUrol* 2016;69:197-200.
59. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelialcarci-noma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* 2007;109:1499-505.
60. Wankowicz SAM, Werner L, Orsola A, et al. Differential Expression of PD-L1 in High Grade T1 vs Muscle Invasive Bladder Carcinoma and its Prognostic Implications. *J Urol* 2017;198:817-23.
61. Desgrandchamps F, LeMaout J, Goujon A, et al. Prediction of non-muscle-invasive bladder cancer recurrence by measurement of checkpoint HLAG's receptor ILT2 on peripheral CD8+ T cells. *Oncotarget* 2018;9:33160-9.
62. Pichler R, Fritz J, Zavadil C, et al. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget* 2016;7:39916-30.
63. Chevalier MF, TrabANELLI S, Racle J, et al. ILC2-modulated T cell-to-MDSC balance is associated with bladder cancer recurrence. *J Clin Invest* 2017;127:2916-29.
64. Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, et al. Predicting response to bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *UrolOncol* 2014;32:45.e23-30.

65. Dyrskjøt L, Reinert T, Algaba F, et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *EurUrol* 2017;72:461-9.
66. Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets. *EurUrol* 2017;72:952-9.
67. Gu J. Nucleotide Excision Repair Gene Polymorphisms and Recurrence after Treatment for Superficial Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1408-15.
68. Deng X, Yang X, Cheng Y, et al. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep* 2015;5:14000.
69. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *EurUrol* 2010;58:433-41.
70. Passoni N, Gayed B, Kapur P, et al. Cell-cycle markers do not improve discrimination of EORTC and CUETO risk models in predicting recurrence and progression of nonmuscle-invasive high-grade bladder cancer. *UrolOncol* 2016;34:485.e7-1.
71. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Suppl.* 2008(218):79-84
72. Adiyat KT, Katkooi D, Soloway CT, De Los Santos R, Manoharan M et al. "Complete transurethral resection of the bladder tumor": are the guidelines being followed? *J Urol* 2010;75(2):365-367.
73. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumour pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70(4):758-62.
74. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology* 1995;45(1):47-53.
6. Babjuk M, Oosterlink W, Sylvester R et al. EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *EurUrol* 2008; 54: 303-314.
75. Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *EurUrolSuppl* 2009; 8(7): 542-48.
76. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer*. 1987; 60(7): 1423-1427.
77. Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol* 2005;174:2260-63

78. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogenous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-7.
79. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998;77(7):1186-9.
80. Bergkvist A, Ljungkvist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on a cellular pattern. *ActaChirScand* 1965, 130: 371-8.
81. Berrum-Svennung. Carcinoma of the urinary bladder, aspects of treatment, costs and follow-up routines. In Thesis 2007, p29-30.
82. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of Epirubicin after transurethral resection of bladder tumours prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101-106.
83. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M et al. Tobacco smoke and bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2006; 119(10):2412-6
84. Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003;169(4):1291-4
85. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol*. 2002; 167: 80-83.
86. Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, et al. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol*. 2002; 168: 1955-1959.
87. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-294 Brausi M, Collete L, Kurth K et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *EurUrol* 2002; 41: 523-531.
88. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, Viola M, Gilberto GL et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscleinvasive bladder tumors (NMIBT): experience of asingle institution. *EurUrolSuppl* 2008;7(3):180.
89. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002;441:105-108.
90. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-7.

91. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000;82(7):1364-9
92. Cauberg ECC, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. How to improve the effectiveness of transurethral resection in nonmuscle invasive bladder cancer. *CurrOpinUrol* 2009;19:504-10.
93. Cheng L, Davidsson DD, Maclellan GT, Williamson SR, Zhang S et al. The origins of urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(6):865-80.
94. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182(6):2625-30.
95. Collado A, Chechile GE, Salvador J, et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol* 2000;164:1529-1532.
96. Cox DR. Regression models and life tables. *J. Roy. Stat. Soc. B.* 1972; 34: 187-220.
97. Danilchenko DI, Riedl CR, Sachs MD et al. Long-term benefit of 5- aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129-33.
98. Denzinger S, Burger M, Walter B et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-79.
99. Dorin RP, Skinner EC. Extended lymphadenectomy in bladder cancer. *CurrOpinUrol* 2010;20(5):414-20.
100. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *EurUrol* 2010 Apr;57(4):655-60.
101. Duchek M, Johansson R, Jahnsen S, et al. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, nordic study. *EurUrol* 2010 Jan;57(1):25-31.
102. Duggan BJ, Gray SB, McKnight JJ, Watson CJ, Johnston SR et al. Oligoclonality in bladder cancer: the implication for molecular therapies. *J Urol* 2004;171(1):419-25.
103. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. IARCC Press, 2004; pp 29-34.
104. Fazlioglu A, Tandogdu Z, Kurtulus FO et al. Perivesical inflammation and necrosis due to mitomycin C instillation after transurethral resection of bladder tumor: we must be vigilant. *UrolInt* 2009;83(3):362-3.

105. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. Globocan 2002, Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide, IARC CancerBase No.5, version 2.0. Lyon:IARCC Press, 2004.
106. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU int* 2008; 101(1):11-19
107. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203.
108. Gandini S, Botteri E, Iodice S et al. Tobacco smoking and cancer: a metaanalysis. *Int J Cancer* 2008;122(1):155-64
109. Gilbert SM, Veltri RW, Sawczuk A, et al. Evaluation of DD23 as a marker for detection of recurrent transitional cell carcinoma of the bladder in patients with a history of bladder cancer. *Urology* 2003; 61(3): 539-543.
110. Gontero P, Bohle A, Malmström PU et al. The role of Bacillus CalmetteGuerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer.*EurUrol* 2010;57:410-429.
111. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washing follow-up for bladder tumors. *J Urol.* 1997; 157(5): 1660-1664.
112. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-7.
113. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002;41(4):440-8.
114. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with nonmuscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *EurUrol* 2009 Apr;55(4):773-80.
115. Gupta SK, Parr G, Parr NJ. Outcome of very large superficial tumours: a 10 year experience.*Scand J UrolNephrol* 2008;42(3):243-248.
116. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
117. Hautmann RE, Abol_enein H, Hafez K, et al. Urinary diversion. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):17-49.
118. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74-76.
119. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumors. *BJU int* 2008; 102: 1242-46.

120. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999 Nov;86(9):1818-26.
121. Holmäng S, Andius P, Hedelin H et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumour markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001;165(4):1124-8
122. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167(4):1634-7.
123. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21(1B):765-9.
124. IARC (1994). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to human. Lyon, 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 1994;61:1-241
125. IARC (2004). Tobacco smoking and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*; 83, 1-1438.
126. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M et al. Results of second-look after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol* 2005; 39: 206-10.
127. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG treatment in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *EurUrol* 2001;40(2):144-50.
128. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state of the art. *EurUrol* 2008;53:1138-50.
129. Jones TD, Wang M, Elbe JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6512-9.
130. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *EurUrol* 2009 Aug;56(2):260-5.
131. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *EurUrol* 2002 Aug;42(2):167-74.
132. Kleinerman RA, Boice JD, Storm HH, Sparen P, Andersen A et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76(3):442-52

133. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Statistical Methods for Censored and Truncated Data*. Springer, 2nd edition, 2003.
134. Kibar Y, Goktas S, Kilic S, et al. Prognostic value of cytology, nuclear matrix protein 22 (NMP22) test, and urinary bladder cancer II (UBC II) test in early recurrent transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Clin Lab Sci*.2006; 36: 31-38.
135. Kiemeny LALM, Witjes JA, Heijbroek RP et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1993, 150: 60-4.
136. Kiemeny LALM, Witjes JA, Verbeek ALM et al. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. *Br J Cancer* 1993;67:806-812.
137. Knowles MA, Platt FM, Ross RL, Hurst CD. Phosphatidylinositol 3- kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:305-316
138. Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 2003;14(10):907-14
139. Kolozsy Z. Histopathological “self control” in transurethral resection of bladder tumors. *Br J Urol* 1991; 67: 162-4.
140. Kriegmair M, Zaag D, Rothenberger KH et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002;168:475-8.
141. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA A Cancer J Clin*. 2021;71:209–49. [CrossRef]
142. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784–95. [CrossRef]
143. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, et al. *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*. New York: Springer Science & Business Media; 2002. [CrossRef]
144. Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *TherAdvUrol* 2012;4:13– 32. [CrossRef]
145. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC guidelines panel. *EurUrol* 2021;79:480– 8. [CrossRef]
146. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *EurUrol* 2006;49:466–5; discussion 475–7.

147. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscleinvasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195–203. [CrossRef]
148. Fahmy N, Lazo-Langner A, Iansavichene AE, Pautler SE. Effect of anticoagulants and antiplatelet agents on the efficacy of intravesical BCG treatment of bladder cancer: A systematic review. *Can UrolAssoc J* 2013;7:E740–9. [CrossRef]
149. Xu T, Zhu Z, Zhang X, Wang X, Zhong S, Zhang M, et al. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models. *Urology* 2013;82:387–93.
150. Vedder MM, Márquez M, de Bekker-Grob EW, Calle ML, Dyrskjøt L, Kogevinas M, et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9:e96849. [CrossRef]
151. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeckt K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *EurUrol* 2015;67:74–82.
152. Garg M. Urothelial cancer stem cells and epithelial plasticity: current concepts and therapeutic implications in bladder cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34:691–701. [CrossRef]
153. Dovey Z, Pfail J, Martini A, Steineck G, Dey L, Renström L, et al. Bladder Cancer (NMIBC) in a population-based cohort from Stockholm County with long-term follow-up; A comparative analysis of prediction models for recurrence and progression, including external validation of the updated 2021 E.A.U. model. *UrolOncol* 2022;40:106.e1–106.e10. [CrossRef]
154. Holz S, Albisinni S, Gilsoul J, Pirson M, Duthie V, Quackels T, et al. Risk factor assessment in high-risk, bacillus CalmetteGuérin-treated, non-muscle-invasive bladder cancer. *Res Rep Urol* 2017;9:195–202.
155. BusatoJúnior WFS, Almeida GL, Ribas CAPM, RibasFilho JM, De Cobelli O. EORTC risk model to predict progression in patients with non–muscle-invasive bladder cancer: is it safe to use in clinical practice? *Clinical Genitourinary Cancer* 2016;14:176–82. [CrossRef]
156. Almeida GL, Busato WF Jr, Ribas CM, Ribas JM Filho, De Cobelli O. External validation of EORTC risk scores to predict recurrence after transurethral resection of brazilian patients with non -muscle invasive bladder cancer stages Ta and T1. *IntBraz J Urol* 2016;42:932–41. [CrossRef]
157. van Rhijn BWG, Zuiverloon TCM, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJLH, Ooms BCM, et al. Molecular grade (FGFR3/ MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *EurUrol* 2010;58:433–4.

158. Altieri VM, Castellucci R, Palumbo P, Verratti V, Sut M, Olivieri R, et al. Recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC risk tables. *UrolInt* 2012;89:61–6.
159. Dalkilic A, Bayar G, Kilinc MF. A comparison of EORTC and CUETO risk tables in terms of the prediction of recurrence and progression in all non-muscle-invasive bladder cancer patients. *Urol J* 2019;16:37–43.
160. Chung JW, Kim JW, Lee EH, Chun SY, Park DJ, Byeon KH, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus calmette-guérin and the relationship with the CUETO scoring model. *Urol J*. 2021 Oct 16. Doi: 10.22037/uj.v18i.6765. [Epub ahead of print].
161. Zhang G, Steinbach D, Grimm MO, Horstmann M. Utility of the EORTC risk tables and CUETO scoring model for predicting recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with routine second transurethral resection. *World J Urol* 2019;37:2699–705..
162. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9. doi: 10.1097/00005392-200009010-00016. PMID: 10953125.
163. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):1823-6; discussion 1826-7. PMID: 7752327
164. Mariappan P, Smith G, Lamb AD, Grigor KM, Tolley DA. Pattern of recurrence changes in noninvasive bladder tumors observed during 2 decades. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):867-75; discussion 875. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.048. PMID: 17296362.
165. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):101-5; discussion 105-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.166. Epub 2007 Nov 12.
166. Zieger K. High throughput molecular diagnostics in bladder cancer - on the brink of clinical utility. *Mol Oncol*. 2008 Apr;1(4):384-94. doi: 10.1016/j.molonc.2007.11.002. Epub 2007 Dec 8. PMID: 19383312; PMCID: PMC5543843.
167. Olsson Hans, Per Hultman, Nastaran Monsef, Johan Rosell, Staffan Jahnsen, "Immunohistochemical Evaluation of Cell Cycle Regulators: Impact on Predicting Prognosis in Stage T1 Urinary Bladder Cancer", *International Scholarly Research Notices*, vol. 2012, Article ID 379081, 7 pages, 2012.

168. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1199-201. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06144.x. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16566814.
169. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003 Mar;43(3):241-5. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00040-x. PMID: 12600426.
170. Cheol Kwak, Ja Hyeon Ku, Jae-Young Park, Eunsik Lee, Sang Eun Lee, Chongwook Lee, Initial Tumor Stage and Grade as a Predictive Factor for Recurrence in Patients With Stage T1 Grade 3 Bladder Cancer, *The Journal of Urology*, Volume 171, Issue 1, 2004, Pages 149-152, ISSN 0022-5347, <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000099825.98542.a8>.
171. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):247-56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19409692.
172. Järvinen R, Marttila T, Kaasinen E, Rintala E, Aaltomaa S, Kallio J, Liukkonen T, Puolakka VM, Seppänen M, Tuhkanen K, Vaarala M, Viitanen J, Boström PJ; FinnBladder Group. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guérin (BCG) or alternating BCG and interferon- α 2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. *Eur Urol.* 2015 Oct;68(4):611-7. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.022. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25748117.
173. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
174. Vedder MM, Márquez M, Bekker-Grob EW de, et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of nonmuscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9:e96849.
175. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-5; discussion 475-7.

Abstrakt

Hyrje: Pavarësisht përparimeve në onkologjinë mjekësore, terapinë me rrezatim dhe biologjinë molekulare dhe qelizore, shtylla kryesore në menaxhimin e kancerit të vezikës vazhdon të jetë kirurgjia.. Qëllimi i këtij studimi është parashikimi i recidivës dhe progresionit në tumoret jo-infiltrative të vezikës urinare.

Materiali dhe metoda: Studimi është i tipit prospektiv, në të cilin përfshihen elementë analitikë dhe deskriptivë. Në këtë studim janë përfshirë 111 pacientë. Studimi është kryer gjatë periudhës kohore 2011-2016 në Shërbimin e Urologjisë të Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

Mbledhja e të dhënave u bazua në një formular dhe databaze për mbledhjen e variablave sociodemografike dhe klinike. U krye analiza multivariate të Cox për të përcaktuar faktorët e pavarur e riskut të recidivës dhe progresionit dhe e kurbave ROC për parashikimin e recidivës dhe progresionit.

Rezultate: Në studim u përfshinë 111 pacientë me moshë mesatare 68.13 ± 10.36 vjeç që varion nga 40-94 vjeç. Në studim mbizotërojnë pacientët meshkuj. 93 (83.8%) e pacientëve ishin meshkuj dhe 18 (16.2%) femra ($p < 0.01$). Gjatë ndjekjes në kohë të pacientëve recidiva u gjetën në 24 (21.6%) të tyre. Progresion manifestuan 10 (9%) e pacientëve. Në exitus përfunduan 12 (10.8%) e pacientëve. Mbijetesa pa recidiva sipas madhësisë së tumorit është më e lartë për tumoret < 3 cm ($p = 0.01$), dhe për tumoret solitare ($p = 0.02$). Pacientët me recidiva ishin më shumë meshkuj (66.7%) duhanpirës (62.5%), me madhësi të tumorit ≥ 3 cm (50%), me tumor të shumëfishtë (70.8%), stadit T1 (87.5%), CIS (87.5%). Mbijetesa pa progresion është më e lartë për tumoret < 3 cm ($p < 0.01$), për tumoret solitare ($p = 0.04$), për tumoret jo CIS ($p = 0.04$). Faktorë risku të pavarur për recidiva rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868), tumor i shumëfishtë (HR=2.52 95%CI 1.328 - 4.210 dhe tumor i rishfaqur (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058). Faktorë risku të pavarur për progresion rezultuan: Madhësia e tumorit ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.0.9 - 3.185), tumor i shumëfishtë (HR=1.58 95%CI 1.196 - 2.604) dhe tumor i rishfaqur (HR=3.35 95%CI 1.207 - 6.082) dhe CIS (HR=2.56 95%CI 1.202-4.954). Aftësia parashikuese e recidivës 5-vjeçare është 87.8%, specificitetet 75% me AUC =0.853 dhe 95%CI 73.8 - 95.9 ($p < 0.01$). Aftësia parashikuese e progresionit 5-vjeçar është 88.4%, specificitetet 78.7% me AUC =0.886 dhe 95%CI 75.4 - 96.2 ($p < 0.01$).

Konkluzion: Identifikimi i tumoreve me risk në diagnozën parësore ndihmon në parandalimin e recidivës dhe progresionit nëpërmjet përdorimit të terapisë plotësuese të instilimit intra-vesikal dhe cistoskopive periodike gjate ndjekjes në intervale të shkurtra.

Fjale kyç: vezikë, tumor, recidivë, progresion, intervent kirurgjikal

Abstract

Introduction: Despite advances in medical oncology, radiation therapy, and molecular and cellular biology, the mainstay in the management of bladder cancer continues to be surgery. The purpose of this study is to predict recurrence and progression in non-infiltrative bladder tumors.

Material and method: This is a prospective study, which includes analytical and descriptive features. The study was conducted during the period 2011-2016 at the Urology Service of the "Mother Teresa" University Hospital Center including 111 patients. Sociodemographic and clinical variables were collected from each patients using a standardized file. Multivariate Cox analysis was performed to determine independent risk factors for relapse and progression and ROC curves for predicting relapse and progression.

Results: The mean age of patients was 68.13 ± 10.36 years, ranging from 40-94 years. 93 (83.8%) of the patients were males and 18 (16.2%) females ($p < 0.01$). Recurrence was found in 24 (21.6%) during the follow-up period, 10 (9%) of the patients manifested progression whereas 12 (10.8%) of the patients ended up in exitus. Recurrence-free survival is higher for tumors < 3 cm ($p = 0.01$), and for solitary tumors ($p = 0.02$). recurrence predominates among males (66.7%), smokers (62.5%), those with tumor size ≥ 3 cm (50%), with multiple tumors (70.8%), stage T1 (87.5%) and CIS (87.5%). Progression-free survival is higher for tumors < 3 cm ($p < 0.01$), for solitary tumors ($p = 0.04$), for non-CIS tumors ($p = 0.04$). Independent risk factors for recurrence were: tumor size ≥ 3 cm (HR=2.46 95%CI 1.412 - 3.868), multiple tumor (HR=2.52 95%CI 1.328 - 4.210) and recrudescent tumor (HR=3.10 95%CI 1.237 - 5.058). Independent risk factors for progression were: tumor size ≥ 3 cm (HR=1.25 95%CI 1.0.9 - 3.185), multiple tumor (HR=1.58 95%CI 1.196 - 2.604) and recrudescent tumor (HR=3.35 95%CI 1.207 - 6.082) and CIS (HR=2.56 95%CI

1.202-4.954). Predictive ability of 5-year recurrence is 87.8%, specificity 75% with AUC =0.853 and 95%CI 73.8 - 95.9 (The predictive ability of 5-year progression is 88.4%, specificity 78.7% with AUC =0.886 and 95%CI 75.4 - 96.2 (p<0.01).

Conclusion: The identification of high-risk tumors in the primary diagnosis helps to prevent relapse and progression through the use of complementary therapy of intra-vesical instillation and periodic cystoscopies during follow-up at short intervals.

Key words: bladder, tumor, relapse, progression, surgical intervention