

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY  
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

**Др Раде Прелевић**

**ПРОГНОСТИЧКИ МОДЕЛИ У ПРЕДВИЂАЊУ ЛОКАЛНО-УЗНАПРЕДОВАЛОГ  
ТУМОРА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ**

**(докторска дисертација)**

**Ментор:**

**Доц др сц мед В.Банчевић**

**Крагујевац, 2014**

## **САДРЖАЈ**

1 УВОД.....	3
2 ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРНИХ ПОДАТАКА.....	5
2.1 Епидемиологија и етиологија карцинома мокраћне бешике.....	5
2.2 Генетска основа настанка карцинома мокраћне бешике.....	7
2.3 Клиничке и патохистолошке карактеристике карцинома мокраћне бешике .....	10
2.4 Терапијски приступ код карцинома мокраћне бешике.....	18
2.5 Деривација урина након радикалне цистектомије.....	20
2.6 Варијабле од прогностичког значаја код пацијената подрвгнутих радикалној цистектомији.....	21
2.7 Номограми.....	24
2.8 Очекивани резултати и значај студије.....	25
3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	26
3.1 Главни циљеви.....	26
3.2 Радне хипотезе испитивања.....	27
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	29
4.1 Врста студије.....	29
4.2 Популација која се истражује.....	29
4.3 Узорковање, снага студије и величина узорка.....	29
4.4 Варијабле које су праћене у студији.....	31

4.4.1 Предиктивне варијабле.....	31
4.4.2 Исходне варијабле.....	32
4.5 Статистичка обрада података .....	32
5.РЕЗУЛТАТИ.....	34
5.1 Прецистектомијске варијабле.....	34
5.2 Постцистектомисјке варијабле.....	35
5.3 Предиктивни модели у односу на исходне варијабле истраживања.....	37
5.3.1 Предиктивни модел за варијаблу:позитивни лимфни чворови након РЦ на ПХ прегледу.....	37
5.3.2 Предиктивни модел за варијаблу ширења тумора изван мишићног слоја зида МБ <i>pT34</i> тумор са/без метастаза на лимфним чворовима.....	46
5.3.3 Предиктивни модел за варијаблу критеријума <i>pT3-4</i> или <i>N 1-3</i> .....	52
6 ДИСКУСИЈА .....	62
7 ЗАКЉУЧЦИ.....	73
8 ЛИТЕРАТУРА.....	77
9 СПИСАК СКРАЋЕНИЦА.....	85
10 ПРИЛОЗИ .....	86

## **1 УВОД**

Тумор мокраћне бешике (МБ) је међу најчешћим туморима урогениталног тракта. У мушкој популацији заузима четврто место по учесталости чинећи 3% свих карцинома (1). Код 20%-30% новооткривених болесника утврђује се инфилтративна (T2-T4) или метастатска болест а око трећине болесника са површним туморима (Tа-T1-Tis) у даљем току прогредира (2). Радикална цистектомија (РЦ) је „златни стандард“, код тумора који инфилтрише мишићни слој зида МБ (3). Оптималан тренутак за овакву врсту операције је клинички стадијум тумора T2-T4, N0-Nx. Оперативно лечење укључује цистектомију са простатектомијом или хистеректомијом, лимфаденектомију и деривацију урина (4). Петогодишње преживљавање зависи од стадијума болести (35%-50%). Највеће је у pT2-65%, а најслабије код pT3 и pT4 те N+ и/или M+ (5).

Основу успешног планирања оперативног лечења и даље прогнозе болести представља поуздано преоперативно одређење стадијума развоја болести. Конвенционално клиничко одређивање степена узрапредовалости (стадирање) уротелних карцинома мокраћне бешике (МБ), која укључује интеграцију компјутеризоване томографије (ЦТ), бимануелну палпацију (БМП) и патолошко испитивање стадирајућа трансуретрална ресекција (ТУР), није довољно поуздано у разликовању стадијума орган-ограничене болести и екстравезикалне екстензије. Показана је значајна дискрепанца до у 60% случајева (6), између клиничког и патолошког стадијума након РЦ. Упркос усавршавању имиџинг процедура (нпр. магнетне резонанце), стадирање примарног тумора и/или метастаза у лимфне нодусе, и даље је неадекватно (7). Самим тим, недостатак оптималних стадирајућих процедура намеће потребу за додатним показатељима (предиктивним моделима) у предвиђању исхода (7,8).

Дискрепанцу у стадирању је покушало да превазиђе више аутора у својим истраживањима формирањем одговарајућих предиктивних модел (9,10,11).

Тако *Karakiewicz* са сарадницима(10) формира два модела од којих први намењен прогнози патолошког стадијума Т3-4 базира на годинама старости пацијента, стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у и преоперативном удруженом карциномом *in situ*, док други намењен прогнози патолошког стадијума N1-3 базира на стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у.

*Xie* и сарадници (11) формирају модел за предикцију проширеног уротелијалног карцинома који се базира на стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у, годинама старости пацијента, присутности лимфоваскуларне инвазије, присутности хидронефрозе, величини тумора и учесталости релапса.

Модел *Greena* и сарадника (9), формиран за предикцију проширеног уротелијалног карцинома базира се на стадијуму болести одређеном на ТУР-у, присутности лимфоваскуларне инвазије и преоперативних снимака који индикују присуство хидронефрозе, односно који сугеришу проширену болест.

Ови модели су формиран на узорцима из популација које се могу значајно разликовати од популације наших пацијената. Због тога се у у овом истраживању формирао предиктивни модел базиран на подацима који се регуларно прикупљају у праћењу болесника код нас( 12,13).

По формирању предиктивног модела, процени метријских карактеристика и валидацији, упоређене са предиктивне перформансе са моделима других аутора (14,15). Уколико се докаже предиктивна супериорност добијеног модела, смањиће се постојеће дискрепанце преоперативног и постоперативног одређивања стадијума болести и тиме унапредити планирање саме операције, избор деривације урина, прогноза тока болести и примена додатних начина лечења(16,17).

## **2 ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРНИХ ПОДАТАКА**

### **2.1 Епидемиологија и етиологија карцинома мокраћне бешике**

Карцином бешике представља седми најчешћи узрок смрти у развијеним земљама доминантно у популацији старијој од 50 година и доминантно код мушкараца. Инциденца обољевања се лагано повећава након 50. године живота, да би до наглог повећавања обољевања дошло након старосне границе од 65 година, при чему инциденца достиже свој врх у популацији старијих од 85 година. Према епидемиолошким истраживањима у земљама са највећим бројем становника Кине и САД, региструју се повећани трендови обољевања и умирања од карцинома мокраћне бешике. Према подацима Националног Института за рак из САД у 2013. години број новооболелих износио је 72,570, док је умрлих било 15,210. Петогодишње преживљавање за период 2003-2009 износило је 77 %. (18,19,20)

У патогенези карцинома мокраћне бешике нису идентификовани специфични фактори ризика који би се довели у везу са обољевањем. Према подацима из литературе најчешћи помињани фактор ризика је пушење и излагање хемијским канцерогенима пре свега ароматичним угљоводонцима. Дувански дим такође садржи хемијске канцерогене. Дувански дим садржи преко 4.000 хемијских материја од којих 70 директно утиче на канцерогенезу у процесу инхибиције активности антионкогена, промоције активности протоонкогена, инхибиције апоптозе и последичне промоције неконтролисаних целуларних пролиферација у склопу малигне алтерације. Анилинске боје и нафтиламини су идентификовани као хемијски канцерогени који при дуготрајној експозицији кумулативним дејством доводе до појаве карцинома бешике. (21,22)

Сви ови хемијски канцерогени, по уласку у организам, подлежу биотрансформацији. Обзиром да се ради о липосолубилним једињењима биотрансформација која се одиграва у хепатоцитима подразумева оксидацију и коњугацију како би се ова једињења учинила хидросолубилним и како би се омогућила њихова екскреција уринарним системом. Овако се природним путем елиминације хемијски канцерогени

концентришу у бешици и при чему се у контакту са слузницом мокраћне бешике испољава њихово карциногено дејство на ДНК уротелних ћелија. (23,24,25)

Такође, хронична инфламација уротела је идентификована као фактор ризика за малигну алтерацију у случају карцинома мокраћне бешике. У подручјима са ендемском шистозомијазом је повећана инциденца обољевања од карцинома бешике обзиром да животни циклус паразита *Schistosoma haematobium* подразумева акумулацију ларви у уринарном систему. Ларве продиру у зид мокраћне бешике и узрокују интензиван одговор имуног система на антигене паразита. У току имуног одговора долази до дегранулације полиморфонеуклераних леукоцита пре свега еозинофила и ослобађања ензима са паразитоцидним дејством. Такође ЦД4 Т посредован имунски одговор доводи до активације Б лимфоцита. На овај начин долази до појачаног оксидативног стреса стварањем слободних радикала и смањем антиоксидативних капацитета долази до оштећења ДНК и самим тим до активирања механизма обнове ДНК. Обзиром да је инфламација хроничног карактера, могућност настанка мутација је велика и временом акумулација мутација протонкогена у комбинацији са делецијама или дисфункцијом контроле ћелијског циклуса и инхибицијом апоптозе доводи до неконтролисане деобе ћелија.

Популација пацијената лечених алкилирајућим агенсима (ифосфамид, циклосфамид) показује повећану инциденцу обољевања од карцинома бешике. У савременој медицини је широко распрострањена употреба ових лекова не само због њиховог антинеопластичног дејства, већ и у виду пулсне имуносупресивне терапије за системске болести везивног ткива и аутоимуне гломерулонефритисе. Као честа и потенцијално фатална компликација употребе цитотоксичних доза ових алкилирајућих агенаса у се јавља хеморагијски циститис. Понављана употреба ових лекова изазива одређени степен инфламације уротела, који поменути механизмом оксидативног стреса доводи до оштећења ДНК. Поред инфламаторног дејства на слузницу мокраћне бешике алкилирајући агенси директно интерферирају са репликацијом ДНК формирањем метаболита који се интеркалира између ланаца хеликса ДНК на положај гуанин Н-7 и тиме зауставља репликацију ДНК и доводи до апоптозе(26,27).



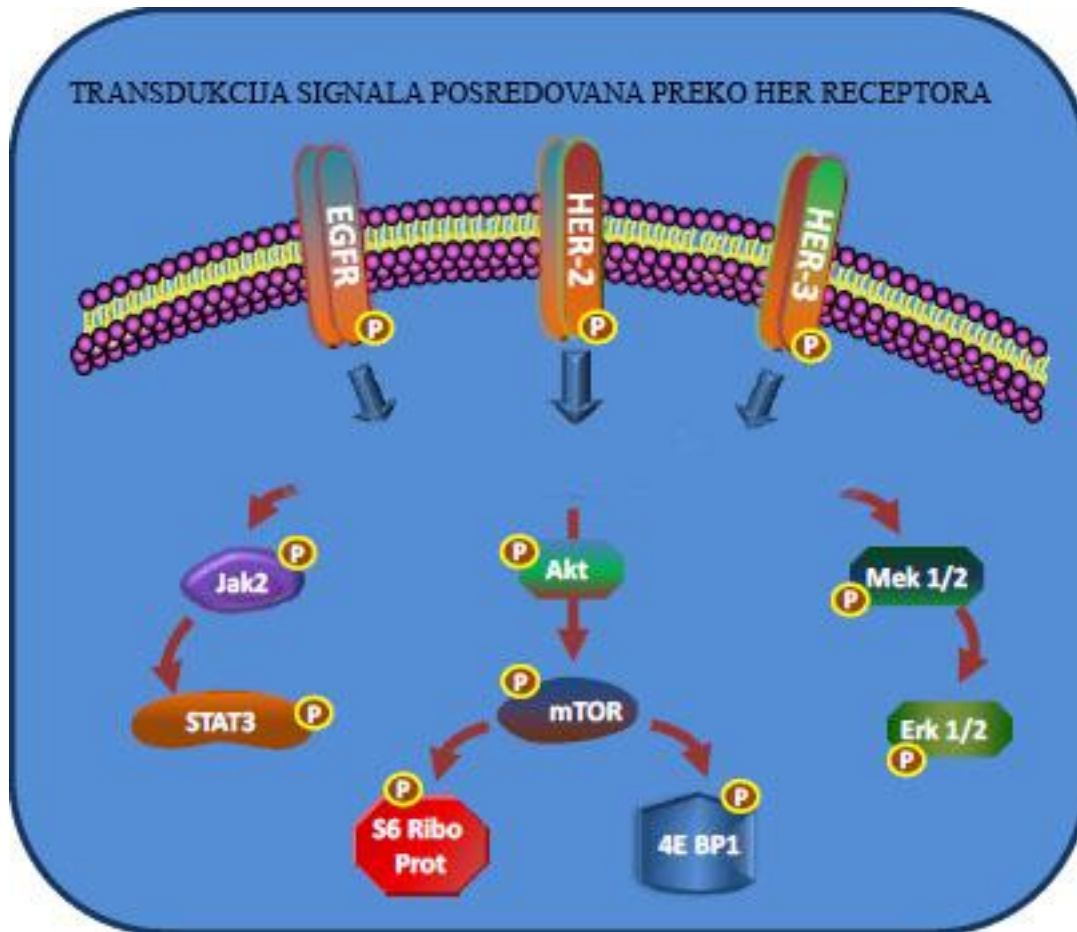
**ШЕМА: Мултифакторска етиологија карцинома мокраћне бешике**

**2.2 Генетска основа настанка карцинома мокраћне бешике**

Генске абнормалности које су уочене у карциному мокраћне бешике обухватају соматске мутације као што су делеције хромозома 9p,9q,11p,17p,13q,14q као и прекомерна експресија онкогена RAS фамилије и EGFR фамилије. Развој киназних инхибитора и моноклонских антитела у склопу циљане терапије има своју перспективу у третману карцинома мокраћне бешике код одабраних пацијената са повећаном експресијом наведених протоонкогена. Протоонкогени појачано експримирани у карциному мокраћне бешике кодирани су од стране гена ерб1 а трансмембрански експримирани као рецептор за епидермални фактор раста (EGFR).



Овај рецептор представља фамилију протеин киназа са два одвојена домена, интрацелуларним и екстрацелуларним. Након везивања лиганда за екстрацелуларни домен EGFR долази до хомодимеризације или хетеро димеризације рецептора и интрацелуларне трансдукције сигнала системом различитих интрацелуларних протеин киназа. Активирани EGFR доводи до фосфорилације сигналног система MAPK/ERK (митоген активирана протеин киназа и киназа регулисана екстрацелуларним сигналом). Фосфорилани ERK затим бива транслоциран у ћелијски нуклеус, где се понаша као регулатор транскрипције и стимулише транскрипцију нуклеарних протоонкогена *fos* и *jun* који убрзавају прогресију ћелијског циклуса, инхибирају апоптозу и убрзавају експресију инвазивног канцерског фенотипа. Активирање MAPK доводи до активирања фосфолипазе Ц која хидролизује 4,5 фосфатидил инозитол глицерат и 1,4,5 трифосфат инозитол и диацил глицерат. Диацил глицерат затим активира RAF1 сигнални пут. Паралелна интрацелуларна сигнализације преко активираниог EGFR одвија се преко фосфатидили-инозитол 3 киназе. Фосфатидил инозитол 3 киназа катализује фосфорилацију инозитол 2 фосфата у инозитол 3 фосфат који затим активира АКТ киназу која фосфорилише mTOR укључен у инхибицију апоптозе и стимулацију целуларне пролиферације(27,28,29).



СЛИКА 1 :ИНТРАЦЕЛУЛАРНИ ПРЕНОС СИГНАЛА ПОСРЕДСТВОМ ХЕР РЕЦЕПТОРА(Преузето са <http://www.theranosticshealth.com/physicians/>)

Са аспекта етиолошких фактора, који доводе до настанка карцинома бешике, пушење јесте један од превентивних узрока, али у питању је болест која јесте последица старења и кумулативне експозиције хемијским канцерогенима, од којих многи нису идентификовани, нити је разјашњена њихова егзактна улога у патогенези и малигној алтерацији. Обзиром и да су епидемиолошки малигне болести уопште чешће у старијој популацији, карцином мокраћне бешике јесте последица нестабилности генома, која се јавља са старењем, додатно убрзана експозицијом токсичним супстанцама и оксидативном стресу у склопу постојања хроничне инфламације бешике у неким случајевим, што је чини слабо превентабилном болешћу. Чињеница да се ради о старијој популацији додатно компликује

специфично онколошко лечење, пре свега хируршко, цитотоксично и имунотерапијско због опште инволуције организма и придружених коморбидитета многи пацијенти иницијално нису кандидати за радикалне методе лечења.

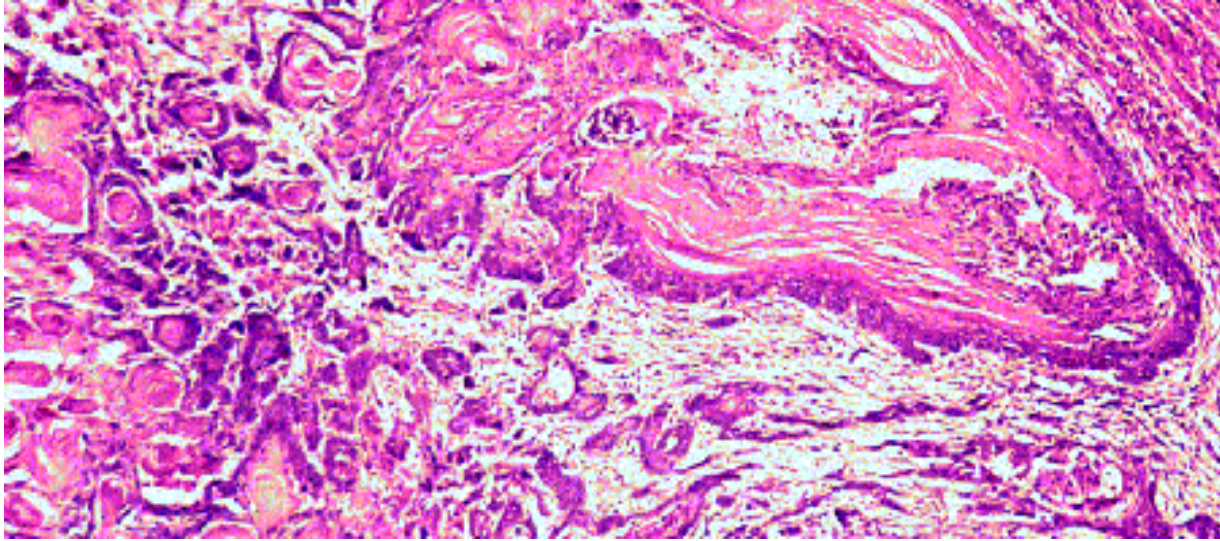
### **2.3 Клиничке и патохистолошке карактеристике карцинома мокраћне бешике**

Клиничка слика је неспецифична, а доминантан знак који мора да побуди сумњу на карцином мокраћне бешике код сваког пацијента старијег од 50 година је хематурија(9). Од хематурије узроковане уролитијазом разликује се јер није праћена болним сензацијама, обилна је и епизодична. Такође, поред хематурије, јављају се и дизуричне сензације. Посебан симптом су лажни позиви на мокрење обзиром да тумор расте интралуминално изазивајући дистензију зида бешике коју ЦНС лажно интерпретира као да је бешика пуна и даје сигнал за пражњење. Тумори који расту у пределу врата мокраћне бешике могу веома брзо затворити уретрални орифицијум и на тај начин симулирати субвезикалну опструкцију и испољити се ретенцијом урина. Раст тумора у близини уретералних орифицијуму изазива стазу у уретеру и акцидентно може бити откривена хидронефроза. Уколико карцином бешике не буде рано дијагностикован, може доћи до инфилтрације суседних структура: простате, утеруса, вагине и ректума . Шема метастазирања је различита и инвазивни карцином мокраћне бешике се може дисеминовати на три начина: лимфогено, хематогено и каналикуларно. Најчешћи фокуси метастаза су кости и плућа, док су јетра и перитонеум знатно ређе заступљени. Лимфонодалне метастазе најпре настају у регионалним лимфним чворовима: илијачним и обтураторним, одакле се даље шире у парааорталне лимфне нодусе. Обзиром да се бешичне вене дренирају у доњу шупљу вену, плућа су фокус у коме се јављају метастазе. Преко Батсоновог венског плексуса, чији венски судови не садрже валвуле, дубоке карличне вене комуницирају са унутрашњим вертебралним плексусом, тако да је аксијални скелет фокус у коме најчешће настају хематогене метастазе.

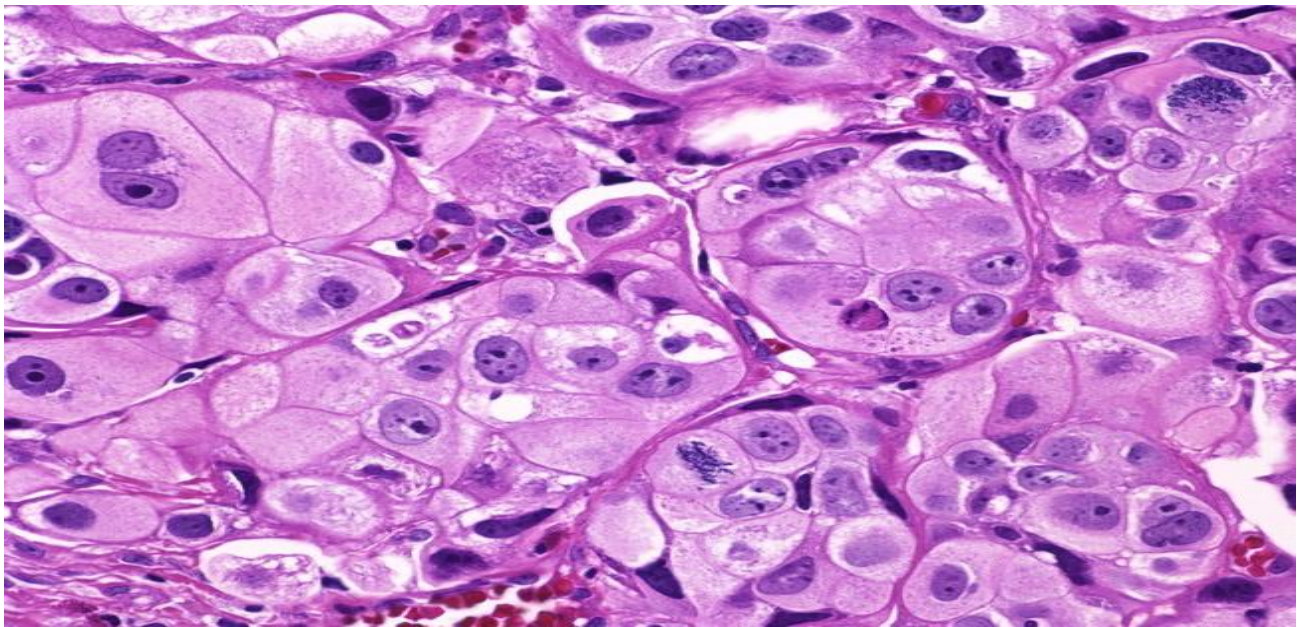
Основна клиничка карактеристика карцинома бешике је инвазивност и директно је пропорционална исходу болести и диктира избор методе лечења. Када се на основу анамнезе и прегледа посумња на карцином бешике, минимум обраде подразумева ултразвучни преглед, цистоскопију и компјутеризовану томографију или МР абдомена и мале карлице(30,31).

Разликују се два основна типа карцинома бешике: површни и инвазивни. Хистолошки се најчешће ради о карциному прелазног епитела док у случајевима када карцином настаје на подлози хроничне инфламације у питању је сквамозни карцином. Карцином се испољава у три градуса у зависности од карактеристика малигних ћелија: анизоцитоза, анизокариоза, хиперхромазија једара, присуство и број патолошких митоза. Површни карциноми мокраћне бешике расту у виду папиларним проминенција у лумен и не показују тенденцију инфилтративног раста, обзиром да је базална мембрана интактна, малигне ћелије нису у контакту са субмукозним крвним судовима и лимфатицима те самим тим не постоји опасност од системске дисеминације. Са друге стране инвазивни карцином мокраћне бешике показује локално агресиван раст и инфилтрује субмукозно ткиво бешике и мишићни зид бешике и самим тим има велики потенцијал за системску дисеминацију. (32).

Сквамозна диференцијација је најчешћа придружена варијанта уротелног карцинома, присутна у у 16,8% до 22,1% случајева( 6,4,3). Карактерише је присуство кератинизације, или интерцелуларних мостова.

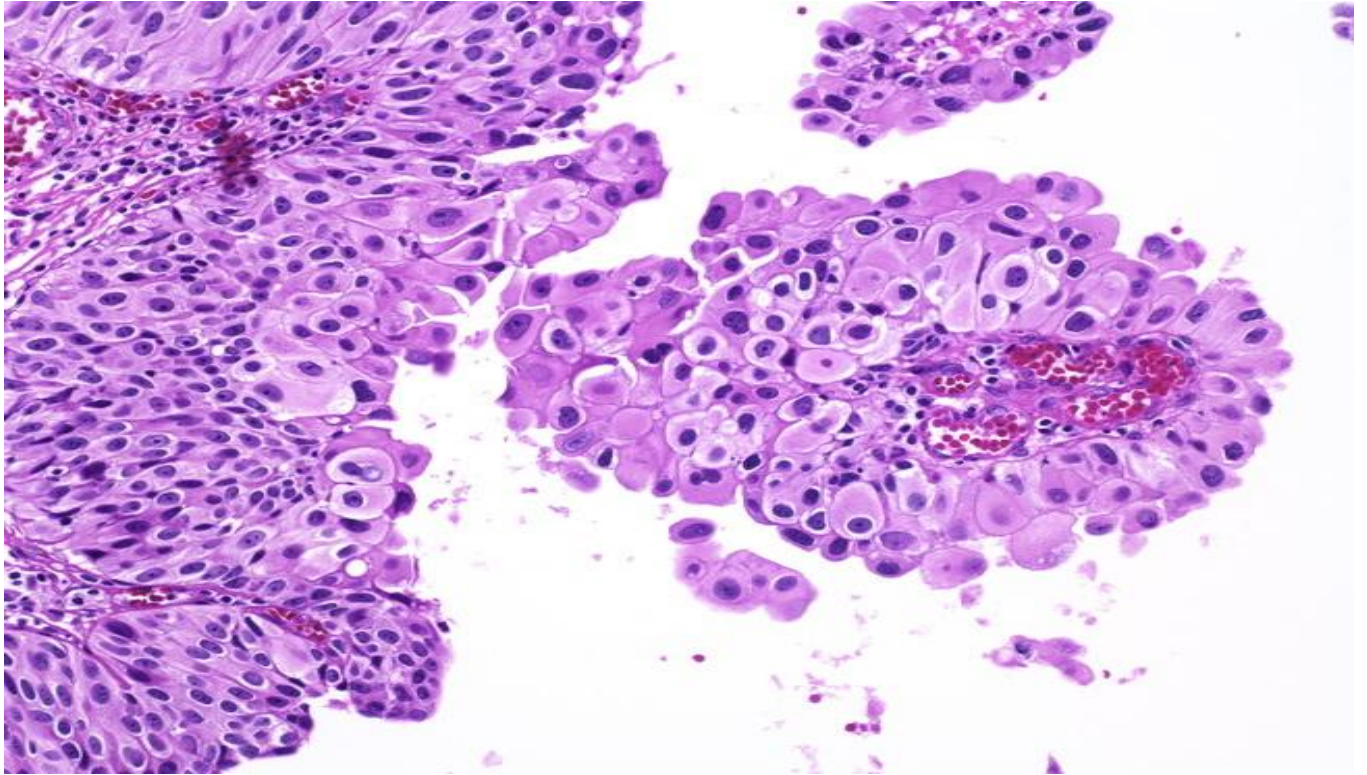


СЛИКА 2: Сквамозни карцином мокраћне бешике.Присутни су фокуси кератинизације (Оригинална микрофотографија)

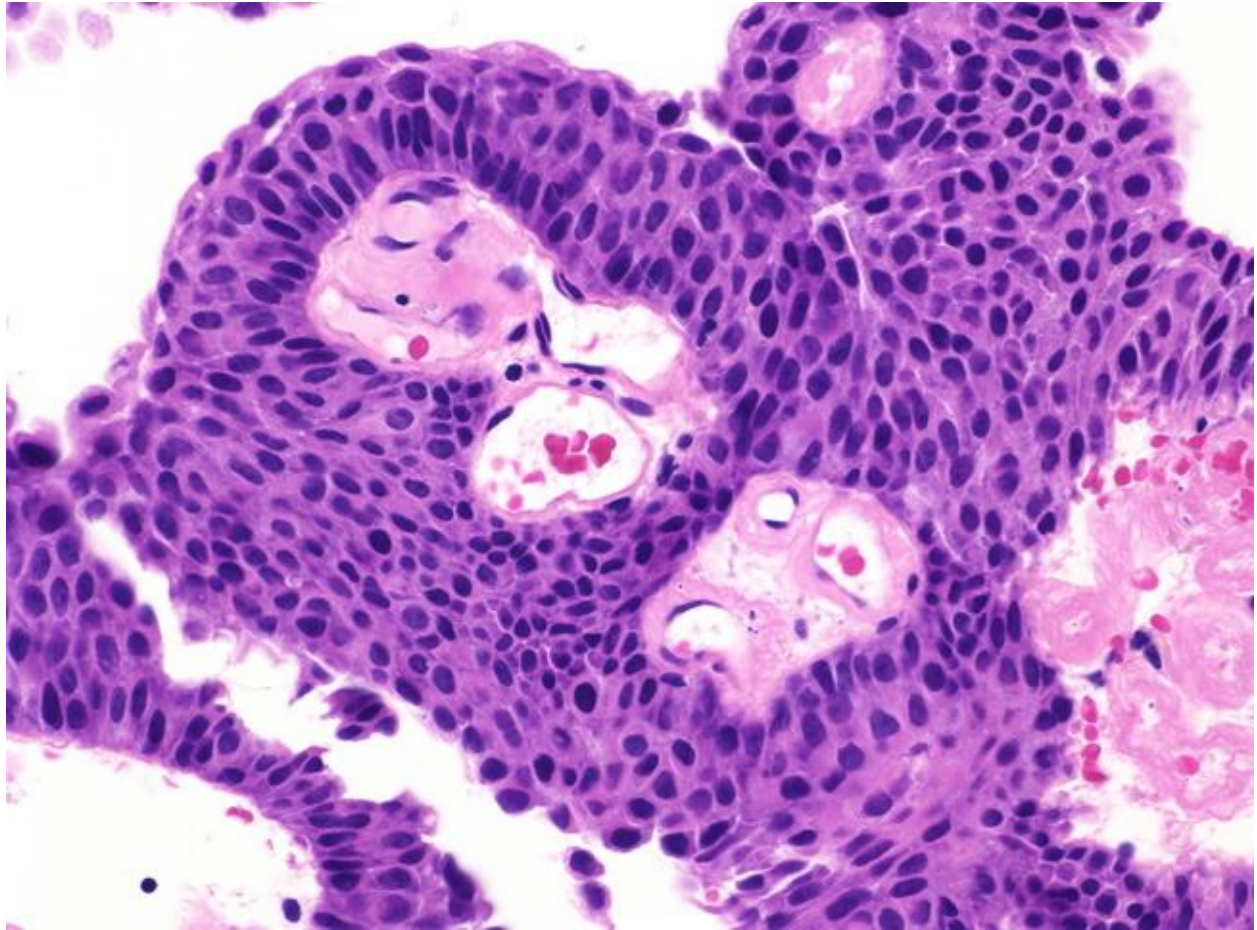


Слика 3: Карцином мокраћне бешике градус 3. Уочава се комплетна нарушеност псеудослојевите епителне архитектонике. Маркантно је формирање нодуларних формација. Ћелије су гигантске уз повећан нуклео -цитоплазматски однос, анизоцитозу и анизокариозу. У ћелијама се уочавају проминентни нуклеолуси. (Оригинална микрофотографија)





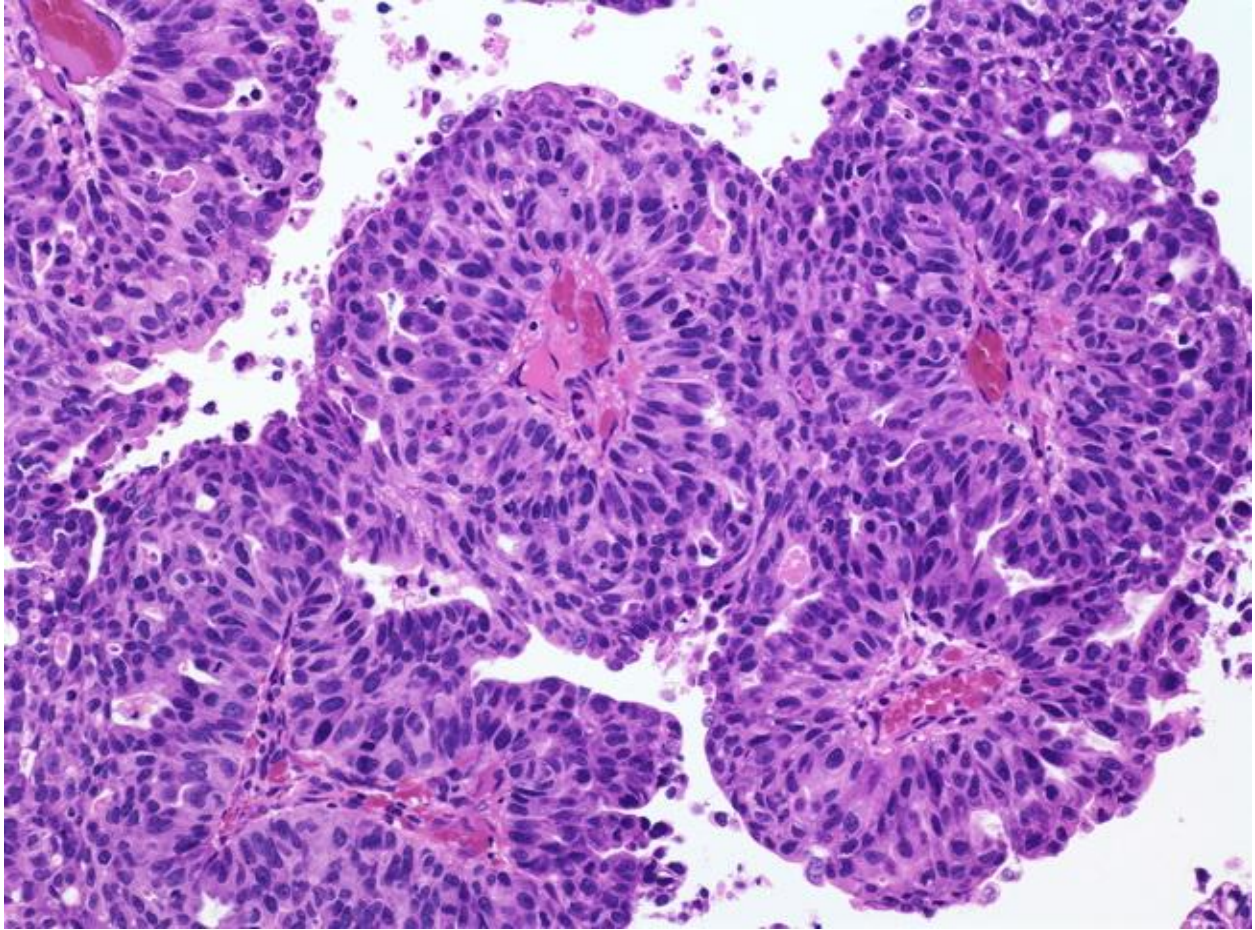
Слика 4: Карцином мокраћне бешике градус 3: Присутна је васкуларна инвазија и патолошке митозе. (Оригинална микрофотографија)



Слика 5: Карцином мокраћне бешике градус 1. Очувана је слојевита архитектура уз присутну хиперхромазију нуклеуса и измењен нуклеоцитоплазматски однос. (Оригинална микрофотографија)



Анизоцитоза и анизокариоза су слабије изражене него код градус 3



Слика 6: Карцином мокраћне бешике градус 1 (Оригинална микрофотографија)

Одређивање степена проширености карцинома мокраћне бешике врши се по *TNM* класификацији (2009) у зависности од степена инфилтрације зида бешике, захваћености лимфних чворова и постојања системских метастаза. (33)

Примарни тумор (*T*) класификује као:

*T<sub>X</sub>* Примарни тумор не може да се процени

*T<sub>0</sub>* Нема трага примарном тумору

*T<sub>a</sub>* неинвазивни папиларни карцином

*T<sub>is</sub>* *Carcinoma in situ* "раван тумор"



- T1* Тумор захвата субепителијално везивно ткиво
- T2* Тумор захвата мишић
  - T2a* Тумор захвата површински мишић (унутрашња половина)
  - T2b* Тумор захвата дубоки мишић (спољна половина)
- T3* Тумор захвата перивезикално ткиво
  - T3a* Микроскопски
  - T3b* Макроскопски (екстравезикална маса)
- T4* Тумор захвата простату, утерус, вагину, карлични зид или абдоминални зид
  - T4a* Тумор захвата простату, утерус, или вагину
  - T4b* Тумор захвата карлични или абдоминални зид

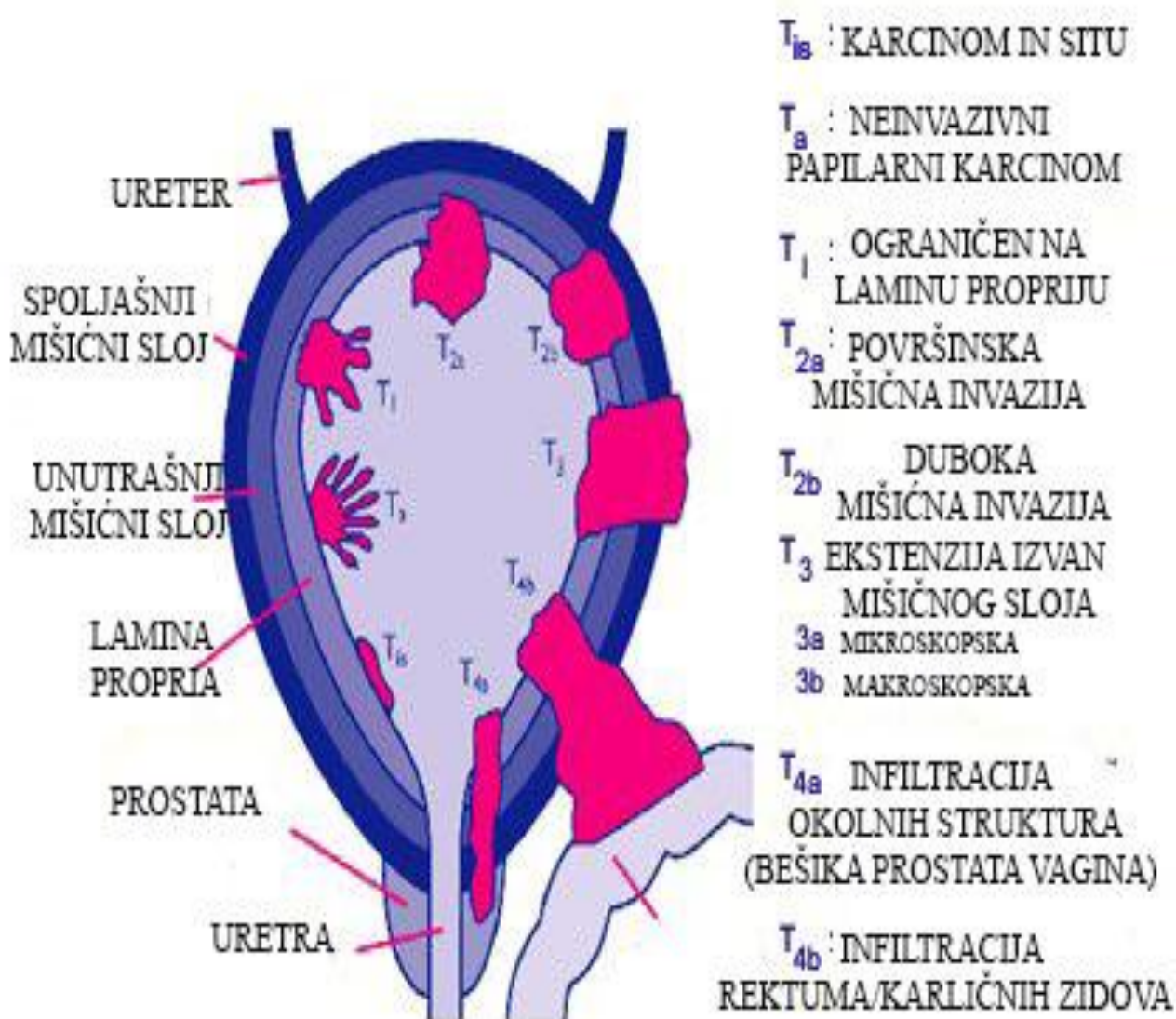
Регионални лимфни чворови (*N*) класификују као:

- NX* Регионални лимфни чворови не могу да се процене
- N0* Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима
- N1* Метастазе у појединачним лимфним чворовима мале карлице (хипогастрично, обтураторно, изван илијачно, или пресакрално)
- N2* Метастазе у више лимфних чворова мале карлице (хипогастрично, обтураторно, изван илијачно, или пресакрално)
- N3* Метастазе у најмање једном лимфном чвору у великој карлици

Удаљене метастазе (*M*) класификују као:

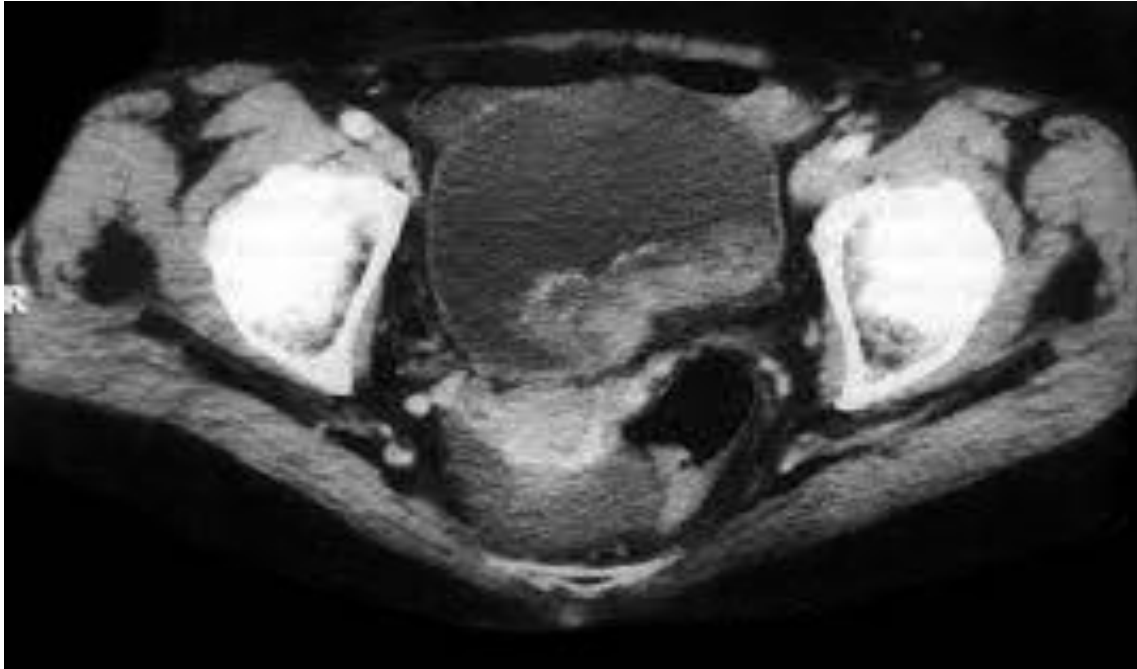
- MX* Удаљене метастазе не могу да се процене
- M0* Без удаљених метастаза
- M1* Присутне удаљене метастазе

,



Слика 7: Одређеивање T стадијума тумора мокраћне бешике у односу на захваћеност зида мокраћнебешике.

(Преузето са <http://www.fpnotebook.com/legacy/Uro/HemeOnc/BldrCncrStgng.htm>)



**Слика 8: Магнетна резонанца мале карлице . Присутан је тумор задњег зида бешике са екстравезикалном екстензијом и инфилтрацијом ректума**

#### **2.4 Терапијски приступ код карцинома мокраћне бешике**

Терапијски приступ лечењу карцинома бешике је мултимодалан и базира се на примени 4 модалитета лечења: хируршко, хемиотерапија, имунотерапија и радиотерапија. У зависности од типа карцинома (суперфицијални, или инвазивни ) примењује се одговарајући начин лечења. Метода избора је свакако трансуретрална ендоскопска ресекција тумора(34,35,36). Хируршка техника се састоји у томе да се у општој анестезији ресектоскопом приступи лумену мокраћне бешике и да се тумор ресецира. ТУР такође има и дијагностичку вредност за одређивање степена проширености тумора мокраћне бешике, јер се на овај начин стиче увид у захваћеност зида мокраћне бешике. Иако знатно повољнијег биолошког понашања, суперфицијални карциноми мокраћне бешике су често мултифокалног карактера и у зависности од хистолошког градуса склони су рецидивирању. Генетски материјал ових ћелија је нестабилан, тако да са временом долази до додатне акумулације мутација у њима, при чему код појаве кардиналних мутација суперфицијални карциноми могу задобити способност инвазивног раста и метастазирања, што

начелно погоршава прогнозу. У циљу превенције рецидива и што дужег преживљавања уз одсуство болести (*Disease free survival*), након ресекције суперфицијалног карцинома мокраћне бешике, примењује се интравезикалан адјувантна терапија инстилацијом *BCG* вакцине у мокраћну бешику једном недељно у трајању од 6 недеља. *BCG* је потентан стимулатор целуларног имуног одговора, који у зиду мокраћне бешике изазива контролисану грануломатозну инфламацију, На овај начин стимулисани *CD8+* цитотоксични лимфоцити и макрофази препознају малигне ћелије и елиминишу превенирајући на тај начин рецидив. (37)

Поред имуноterapiје у употреби је интравезикална хемиотерапија, која се састоји у инстилацији доксорубицина, митомицина, или тиотепе у мокраћну бешику. (38)

Радиотерапија се користи код пацијената код којих није могуће извести цистектомију због лошег општег стања, степена прогресије карцинома мокраћне бешике, или одбијања радикалне цистектомије од стране пацијента. Укупна препоручена доза зрачења је 60-66 Gy у укупно 30-32 сеансе (39). Може се спровести као палијативна метода код изражене хематурије код великих тумора мокраћне бешике (40,41). Брахитерапија се примењује код пацијената са солитарним тумором *T1/T2* мањег од 5 cm. (69)

У случају учесталог рецидивирања прогресије и резистенције на овај комбиновани хируршко-имуноterapiјски модалитет лечења, примењује се радикална цистектомија са диверзијом урина.

Радикална цистектомија представља опсежан и мутилантан оперативни захват. Код мушкараца обухвата уклањање мокраћне бешике, простате и семених кесица као и регионалних лимфних чворова. Код жена се уклања мокраћна бешика, евентуално материца са јајницима и регионални лимфни чворови. Уклањање лимфних чворова подразумева пелвичну лимфаденектомију, којом се уклањају лимфни чворови дуж илијачних крвних судова и бифуркације аорте, латерално до циркумфлексне илијачне вене и постериорно дуж хипогастричних судова. Проксимално, лимфаденектомија се може проширити до одвајања доње мезентеричне артерије. Подаци из литературе подржавају улогу лимфаденектомије као прогностичке и

терапијске варијабле код инвазивног карцинома мокраћне бешике. Као прогностичка варијабла користи се *nodes ratio* који представља однос између позитивних и свих уклоњених лимфних чворова. Уколико је овај однос већи од 20% прогноза је значајно лошија и петогодишње преживљавање опада са 64% на 8% (42).

## **2.5 Деривација урина након радикалне цистектомије**

Након радикалне цистектомије потребно је обезбедити деривацију урина. За деривацију урина могу се користити уретери као и делови гастроинтестиналног система: желудац, илеум, илеоцекални део црева, колон и апендикс. (43)

Уринарне деривације могу бити инконтинентне (у форми спроводника – *conduit*) и континентне (у форми резервоара – *pouch*). Инконтинентне деривације су уретерокутанонеостомије као и илеални, јејунални, колон и илеоцекални кондуити. (44)

Уретерокутанонеостомије представљају најједноставнију форму инконтинентне деривације урина. Ова метода деривације се користи код ограничене групе пацијената код којих стадијум болести, пратећа коморбидна стања као и стање гастроинтестиналног система не дозвољавају друге методе деривације.

Деривација урина у форми спроводника (*conduit*) подразумева употребу одређеног сегмента интестиналног тракта као спроводника урина од места анастомозе уретера са делом црева до коже. Сегменти илеума, колона, јејунума и илеоцекалног дела интестиналног тракта могу се употребити за спровођење урина. Илеални кондуит представља најчешћи и најједноставнији кондуит са најмање интраоперативних и раних постоперативних компликација. (43) За његово формирање користи се 10-15 цм терминалног илеума 10-15 цм од илеоцекалне валвуле. Најчешће методе уретероентералне рефуксне анастомозе су по *Bricker*-у и по *Wallace*-у (45).

Континентне уринарне деривације подразумевају формирање резервоара за урин који ће омогућити континенцију урина, вољно пражњење. Оне могу бити хетеротопне и ортотопне. (45)

Различити број оперативних метода омогућило је формирање уринарних резервоара ниског притиска и доброг капацитета са могућношћу континенције и вољне контроле мокрења. Континенција зависи од очувања функције спољашњег сфинктера који резултира дневном континенцијом код мушкараца око 95% са сличним вредностима и у женској популацији(46). Висок степен континенције у мушкој популацији се постиже захваљујући побољшаној идентификацији апекса простате што има за последицу бољу идентификацију и презервацију сфинктерног механизма. Ноћна инконтиненција је чешћа код свих ортотопних процедура из два разлога: спинални рефлекс недостаје тако да изостаје укључење спољашњег сфинктерног механизма искључиво под вољном контролом и као последица формирања необешике од дела црева постоји значајна реапсорпција састојака урина што резултира већом производњом урина(47).

Примена неoadјувантне хемиотерапије је контроверзна. Неoadјувантна хемиотерапија се не користи рутински као преоперативни третман код карцинома мокраћне бешике већ само код системски проширене болести у циљу продужетка преживљавања. Хемиотерапијски режим, који је био први у употреби, састојао се од 4 цитостатика: Метотрексат, Винбластин, Доксорубицин и Цисплатин. Чињеница да се карцином бешике јавља у старијој популацији са коморбидитетима ограничења примену овог токсичног режима. У новије време у клиничку праксу уведен је режим који се састоји у примени Гемцитабин и Цисплатина са знатно бољом толеранцијом и ефикасношћу имајући у виду фармаколошки профил Гемцитабин, који након интрацелуларне акумулације и активације испољава своје цитотоксично дејство.

## **2.6 Варијабле од прогностичког значаја код пацијената подрвгнутих радикалној цистектомији**

Када се примене сви савремени методи дијагностике и лечења карцинома мокраћне бешике укупни резултати нису задовољавајући. Пацијенти који се подрвгну радикалној цистектомији имају ризик 50 % од појаве системских метастаза у првих 5 година(9,10). Такође, фактор који није могуће проценити је присуство

микростаза у карличним лимфним жлездама и екстравезикалну екстензију на микроскопском нивоу, иако је интраоперативни макроскопски налаз уредан, нити је могуће направити ову процену у току преоперативног одређивања стадијума. Неуклањање структура са присутним микростазама компромитује онколошку радикалност оперативног захвата и води у локални и системски релапс (48).

Тренутно се у фази испитивања на анималним моделима налази мапирање сентинел лимфних нодуса помоћу флуоресцентних материја, чиме би се омогућило одређивање првог дренажног лимфног чвора и његово уклањање (41).

Хидронефроза представља дилатацију пијелокаликсног дренажног система услед постојања опструкције. Утврђен је висок степен корелације између хидронефрозе и локалне узнапредовалости карцинома мокраћне бешике, при чему хидронефроза представља неповољан прогностички знак, који сугерише екстензивну екстравезикалну пропацију тумора и показује висок степен корелације са нижим петогодишњим преживљавањем. (49)

Бимануелна палпација представља рутински део уролошког прегледа ,и обухвата палпацију мокраћне бешике преко предњег трбушног зида , вагине код жена и ректума код мушкараца . Потребно је обратити пажњу на присуство резистенција , њихову конзистенцију као и болну осетљивост као и фиксираност мокраћне бешике за зидове мале карлице . Палпабилан тумор сугерише инфилтрацију мишићног слоја. Недостаци овог модалитета прегледа огледају се у томе да су тумори локализовани на задњем зиду у пределу тригонума и врата мокраћне бешике недоступни овом прегледу и да не дају довољно информација.Такође овај преглед захтева сарадњу пацијента ,иако је по својој природи непријатан.Бимануелна палпација може бити корисна при оријентацији о захваћености бешике тумором уколико је изведена и након ТУР-а бешике а у општој анестезији .

Кључни моменат у дијагностици карцинома мокраћне бешике, поред цистоскопије са биопсијом, представља компјутеризована томографија или нуклерна магнетна резонанца мале карлице, или целог тела, које су круцијалне методе за одређивање стадијума болести. Њима се стиче увид у интрамуралну и екстрамуралну

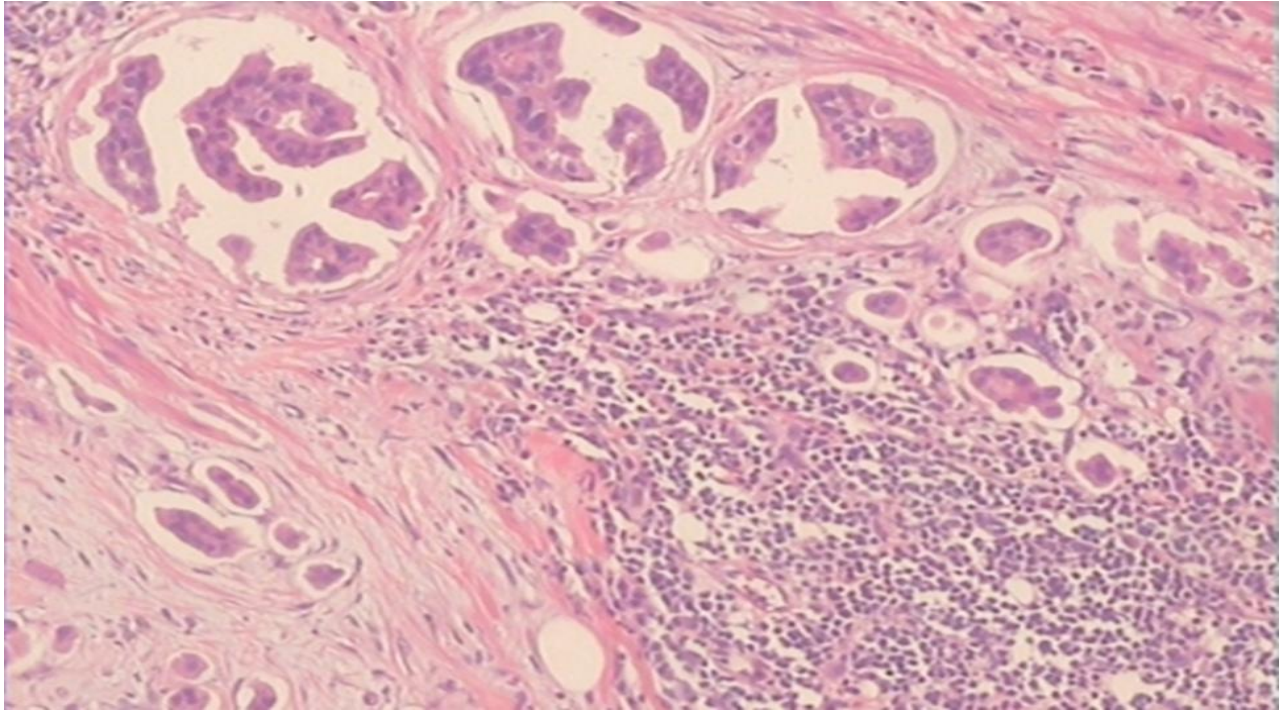
пенетрацију. Тумори *T2* односно *T3* и *T4* код којих постоји инфилтрација мишићног зида, односно перивезикалног масног ткива и зидова карлице, лимфонодална проширеност, хематогене метастазе (плућа, јетра, скелет) и постојање хидронефрозе, директно указују на раширеност болести.

Инцијално, за преоперативно степена проширености тумора, користе се два битна модалитета: Трансуретрална ресекција тумора бешике и *MSCТ* мале карлице које имају за циљ откривање више прогностичких варијабли од прогностичког значаја: градус *T* стадијум по *TNM* класификацији, присуство мултиплих тумора, лимфоваскуларна инвазија откривени у току ТУРБТ, величина тумора, ширина основе тумора, присуство патолошких карличних лимфних чворова дефинисаних као лимфни чворови дијаметра  $\geq 10-20$  мм у најдужем пресеку.

Градирање тумора врши се у три степена на основу следећих патохистолошких карактеристика: анизоцитоза, анизокариоза, хиперхромазија једара, патолошке митозе, целуларни и нуклеарни плеоморфизам и сличност туморске цитоархитектонике са нормалном цитоархитектоником прелазног епитела.(32,47) На основу наведених микроскопских параметара тумори бешике су подељени у три градуса малигнитета: ниски, умерени и високи, при чему је градус директно пропорционалан агресивнијем биолошком понашању.(32,50) У току ТУРБТ-а могуће је извршити ресекцију мускуларног слоја бешике и утврдити инвазију мускуларног зида бешике, што у овом случају представља кардиналан знак инвазивности и агресивног биолошког понашања са пуним потенцијалом за системску дисеминацију. Уротелне карциноме карактерише мултицентричан раст тако да је могуће присуство синхроних тумора бешике при чему сваки од њих може имати различит потанцијал за инвазивни раст и агресивно биолошко понашање.(40)

Лимфоваскуларна инвазија се дефинише као присуство малигнух ћелија у просторима обложеним ендотелом без мишићног зида (капилари) и представља битан прогностички знак, јер емпиријски сугерише финални степен дедиференцијације малигнух ћелија у којој оне почињу да експримирају адхезионе молекуле који им омогућавају миграцију и улазак у васкуларне структуре(9,10).





СЛИКА 9:Лимфовакуларна инвазија. Конгломерати малигних ћелија у васкуларним просторима. (Оригинална микрофотографија)

## 2.7 НОМОГРАМИ

Номограми представљају графичке калкулаторе који на основу две или више варијабли омогућавају приближно графичко израчунавање функције(8).Улазне варијабле су исказане на скалама које у зависности од функције могу бити линеарног,логаритамског ,експоненцијалног карактера или могу бити исказане у виду комплекснијих функцији . Иницијално су ушли у употребу у техничким наукама (електроници , термодинамици ) , мада у последњих десет година бележе експанзију у онкологији у виду предиктивних модела који обједињавају више улазних варијабли у односу на неки исходни критеријум (постоперативни налаз,укупно преживљавање ,предикција неповољног исхода) и циљу предвиђања исхода са одређеним степеном вероватноће а све у циљу клиничког доношења одлуке о најадекватнијем третману.

У конкретном случају карцинома мокраћне бешике уочена је неконзистентност између преоперативног и постоперативног стадијума удружена са реално вишим

стадијумом болести који са собом носи озбиљне прогностичке утицаје . Ово произилази из недовољне дискриминаторске способности доступних дијагностичких метода. Због овога је наметнута потреба за предвиђањем тачног стадијума преоперативно, а све у циљу планирања адекватног модалитета лечења. Номограми су нашли широку примену у медицини за предикцију исхода и код других карцинома пре свега простате и дојке(51,52).

## **2.8 Очекивани резултати и значај студије**

Проблем преоперативног одређивања стадијума као фактор успешног хируршког и постоперативног третмана пацијената, који су подвргнути радикалној цистектомији због локално узрапредовалог тумора мокраћне бешике захтева да се овој проблематици посвети посебна пажња. Из тог разлога су истраживачи у свету покушали да на основу преоперативно прикупљених података формирају валидне и поуздане прогностичке моделе проширености болести. Обзиром да су се поменута истраживања спроводила на популацијама пацијената који су истраживачима биле доступне, за очекивати је да се добијени резултати не могу некритички и без додатних испитивања применити и на нашој популацији пацијената. Посебности популација на којима су формиран ови модели, захтевају да се на узорку екстрахованом из наше популације пацијената испита валидност ових модела и да се покуша формирање модела који би у нашим условима био супериоран у односу на предложене. Ова претпоставка је заснована на чињеници да предиктивни модели приказују највише нивое валидности и поузданости управо на узорцима на којима су и формиран. Уколико би се успело у конструкцији новог предиктивног модела и уколико би се доказала његова супериорност у односу на постојеће моделе, клиничка пракса код нас би се унапредила за значајан дијагностичко прогностички алат који би омогућио боље планирање саме операције, избор деривације урина, поузданију прогнозу тока болести и ефикаснију примену додатних начина лечења.

Тачније клиничко одређивање степена раширености болести омогућило би селекцију болесника који би вероватно имали корист неoadјувантне хемотерапије и њеној широј примени, са потенцијалом побољшања преживљавања. Осим тога, побољшала би се

селекција болесника за проширену лимфаденектомију и супротно, болесници би били усмерени ка конзервативном лечењу. Узимајући у обзир горе поменуто, примарни циљ студије је поређење преоперативних номограма (предиктивних модела) који интегришу клиничке, патолошке и "имицинг" студије у идентификацији болесника са тумором ограниченим на мокраћну бешику који су повишеног ризика за локално узнатредовалу болест. Претходни модели и наш предложени модел претстављају још један корак ка тачнијој процени индивидуалног ризика присуства локално узнатредовалог карцинома МБ код болесника којима недостају оптималне процедуре за одређивање просширености болести.

### **3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ**

#### **3.1 Главни циљеви студије**

1. Извршити дескрипцију пре и постоперативног стадијума болести у болесника код којих је учињена радикална цистектомија на Клиници за урологију ВМА у Београду, због локално узнатредовалог тумора мокраћне бешике, преко скупа показатеља који се користе у стандардној клиничкој пракси код нас.
2. Утврдити релевантне прогностичке предикторе и одредити њихов релативни значај и узајамну интеракцију, пре свега са становишта повољног односно неповољног терапијског исхода, са посебним освртом на недовољно испитиване потенцијалне предикторе и оне за које постоје контраверзни литературни подаци о повезаности са постоперативно одређеним стадијумом болести.
3. Формирање предиктивног модела који би требао да поуздано предвиди локалну узнатредовалост тумора бешике, на основу испитиваних варијабли.
4. Формирање номограма за примену резултата истраживања у клиничкој пракси.
5. Компаративно испитивање перформанси добијеног модела са моделима других истраживача доступних у релевантној литератури.

### **3.2 Радне хипотезе испитивања**

1. Одређене преоперативне карактеристике болесника значајно су повезане са стадијумом развоја тумора утврђеног након радикалне цистектомије.
2. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа екстравезикалну фазу боље од појединачних клиничких параметара или случајности.
3. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа метастазе у лимфним нодусима боље од појединачних клиничких параметара или случајности.
4. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа локално унапредовалу фазу болести предвиђају боље од појединачних клиничких параметара или случајности.
5. Могуће је формирати предиктивни модел који на основу преоперативно прикупљених података, предвиђа локално унапредовалу фазу болести тумора м. бешике, са, или без присуства метастатских промена у лимфним нодусима у хируршком узорку.
6. Метријске карактеристике предикционог модела који на основу преоперативно прикупљених података о пацијенту, омогућавају поуздану предикцију присуства карактеристика локално унапредовалог карцинома мокраћне бешике, са или без присуства метастаза у лимфним нодусима у хируршком узорку.
7. На основу добијеног предиктивног модела могуће је формирати номограм за клиничку примену.
8. Формирани предикциони модел има боље метријске карактеристике у односу на изабране моделе које су други истраживачи ове проблематике објавили у релевантној научној литератури.



## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

### **4.1 Врста студије**

Истраживање је спроведено као ретроспективна студија пресека (серије случајева). За истраживање је добијена сагласност Етичког одбора ВМА од 19.09.2013.

### **4.2 Популација која се истражује**

Студија укључује пунолетне болеснике оба пола са тумором МБ лечене у периоду од јануара 2002 године до децембра 2013 године, код којих је учињена РЦ са карличном лимфаденектомијом. У студију је укључен 182 болесник оперисан у клиници за Урологију ВМА.

### **4.3 Узорковање, снага студије и величина узорка**

Студија обухвата болеснике са уротелним карциномом МБ. Искључени су оболели са другим врстама тумора МБ, болесници са дуплим карциномом.

#### **1. Критеријуми укључења:**

- Особе старије од 18 година
- Особе код којих је учињена РЦ
- Особе са потпуним подацима испитиваних варијабли.
- Особе код којих је уклоњено бар 9 лимфних нодуса у испитивању статуса лимфних чворова.

#### **2. Критеријуми искључења:**

- Присуство других хистолошких типова тумора, осим transition cell carcinoma (ТЦЦ)
- Претходна зрачна терапија

- Претходна хемотерапија
- Претходна зрачна и хемотерапија
- Присуство других тумора осим тумора МБ

Након добијања одобрења институционалног Одбора за ревизију, ретроспективно је прегледана медицинска документација 248 болесника, који су били подвргнути радикалној хируршкој интервенцији за карцином бешике на Војномедицинској академији, током периода од 12 година трајања студије од јануара 2002. Године закључно са децембром 2013 године.

За сваког пацијента сакупљене су свеобухватне клиничке и патолошке информације које се тичу процене пре цистектомије. Пацијенти су подвргнути рутинским цитоскопским прегледима и проценама горњег уринарног тракта, физичком прегледу, трансуреталној ресекцији тумора бешике (ТУРБТ), абдоминалној и карличној компјутерској томографији (СТ) и радиографији плућа.

Након спроведене логичке контроле испуњености критеријума за формирање основног узорка истраживања, број испитаника је сведен на 181 пацијента, што испуњава методолошке критеријуме за релевантно закључивање по постављеним хипотезама истраживања. Наиме, предикциона валидност новоформираног и постојећих предикционих модела је извршена упоређивањем површине испод *AUROC* одређених на испитиваном узорку болесника. Уз захтев да: грешке закључивања типа I ( $\alpha$ ) и типа II ( $\beta$ ) буду  $\leq 0.05$  и  $\leq 0.20$  респективно; *AUROC* код испитиваног предиктивног модела износи најмање 0.85, а одговарајућа површина код постојећег предиктивног модела износи највише 0.80 (32); коефицијенти корелације ранга болесника са и без локално узрапредовалог карцинома, износе 0.80 и 0.70 респективно, долази се до броја испитаника од најмање 178 пацијената за релевантно закључивање по постављеним хипотезама. Потребан ефектив узорка је израчунат уз помоћ програмског пакета MedCalc© Version 12.2.1.0 - 64-bit фирме MedCalc Software.

#### **4.4 Варијабле које су праћене у студији**

Коришћене варијабле се могу дефинисати и као прецистектомијске и постцистектомијске. Прецистектомијске обухватају дијагностичке и ТУР методе са патолошко хистолошком анализом учињене до РЦ, а постцистектомијске су дефинисане патолошко хистолошким налазом препарата добијеног радикалном цистектомијом и регионалном лимфаденектомијом. Прецистектомијске варијабле се користе у одређивању клиничког стадијума болести док патолошко хистолошка анализа препарата након РЦ и регионалне лимфаденектомије дефинише постоперативни стадијум болести.

##### **4.4.1 Предиктивне варијабле:**

- Година у којој је извршена интервенција
- Године старости
- Пол
- Примарна или рецидивна појава тумора (неуспех интравезикалног лечења)
- Учесталост релапса - примарни или један релапс /> од једног релапса годишње
- Учињена ТУР или биопсија тумора мокраћне бешике
- Број ТУР МБ - укупан број захвата
- Величина тумора на задњој ТУР – интраоперативни ТУР налаз.
- Број тумора – интраоперативни ТУР налаз.
- Градус малигнитета на задњој ТУР - ПХ налаз након ТУР.
- Стадијум на задњој ТУР - ПХ налаз након ТУР.
- Присуство лимфо васкуларне инвазије - присуство ћелија тумора у оквиру ендотелијумом обложеног простора.
- Хидронефроза - евалуација према стандардној методологији.
- Бимануелна палпација - не / палпабилан тумор.
- Клинички стадијум
- Статус лимфних нодуса - преоперативни ЦТ налаз.
- Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз
- Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз



- Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз (Hanley and Najian-Tilaki, 1997)
- Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз
- Локализација тумора на ЦТ - ЦТ налаз
- База тумора на ЦТ - ЦТ налаз
- Дебљина зида бешике над базом тумора - ЦТ налаз
- Перивезикални статус на - ЦТ налаз
- Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецима

#### **4.4.2 Исходне варијабле:**

- Ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ – пТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима
- Позитивни лимфни нодуси након РЦ на ПХ прегледу.
- Екстравезикално ширење тумора (ширење тумор изван мишићног слоја зида МБ и/или позитивни лимфни нодуси) након радикалне цистектомије.

У истраживању се користити стандардна ТНМ класификација (33) .

Праћени су пацијенти у периоду од 2002-2013 оперисани у клиници за урологију ВМА. Након спроведен линеарне регресионе анализе добијени су номограми за предвиђање три постицистектомијска модалитета по методи бодовног система.

#### **4.5 Статистичка обрада података**

Статистичка обрада резултата обухватила је методе дескриптивне статистике и тестирања хипотеза. Врста статистичког теста била је условљена карактером прикупљених података (категоријалне, или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле (степен слагања са нормалном расподелом).

У оквиру дескриптивне статистичке анализе су за сваку од варијабли истраживања, која се исказује на сразмерним скалама и скалама ранга, одређене мере централне

тенденције (средња вредност, медијана и модус), мере расипања (минимална, максимална вредност, стандардна девијација, горњи и доњи квартил, као и интервал поузданости), као и степен слагања резултата са нормалном дистрибуцијом. За варијабле чији се резултати исказују на номиналним скалама извршена је класификација према регистрованим модалитетима, као и одређивање апсолутних и релативних мера учесталости. Инференцијална статистичка анализа је утврдила биваријатне функционалне везе између варијабли истраживања методама прилагођеним природи варијабли (корелациона анализа, Mann-Whitey-ев тест и Kruskal-Wallis-ова анализа варијансе). У домену мултиваријатне анализе спроведена је бинарна логистичка регресиона анализа са циљем добијања предиктивног модела, чија је снага одређена Hosmer-Lemeshow тестом, а интерна валидност bootstrap методом. Предиктивна валидност добијеног модела је утврђена степеном слагања са моделима других истраживача присутних у релевантној научној периодици, али и преко степена слагања преоперативно и постоперативно одређеног стадијума у овом истраживању. Метријске карактеристике добијеног предиктивног модела су испитане утврђивањем дискриминационе валидности процењене преко ROC криве, као и одређивањем показатеља сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности. Клиничка корисност предиктивног модела утврђена је анализом криве одлучивања (енгл. Decision curve analysis).

Дискриминациона вредност три номограма квантификована је Harrell-овим индексом слагања, Brier скором и исказана пољем испод ROC криве. Поузданост модела је процењена калибрацијом која означава повезаност предвиђене и уочене вероватноће појаве локално узнапредовалог карцинома и приказана је калибрационом кривом. Слагање између опажене учесталости и предвиђене вероватноће статистички се тестирала Hosmer-Lemeshow (H-L) goodness-of-fit тестом. Употребом анализе криве одлуке процењена је нето корист добијена применом три модела.

За статистичку обраду користили би се одговарајући програмски пакети (Statistica data analysis software system version 10, SPSS Statistics 17.0, R version 3.0.1.).

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1 Прецистектомијске варијабле

Просечна старост пацијената укључених у студију износила је 63.1 год са стандардном девијацијом 9.1. Најстарији пацијент има је 86 година, најмлађи 42 године. Минималан број ТУР захвата износио је 1 а максималан 17, са средњом вредношћу и припадајућом стандардном девијацијом од  $2.569 \pm 2.524$  при чему је максимум дистрибуције био лоциран изразито у домену нижих вредности. Величина тумора на задњој ТУР (интраоперативни ТУР налаз): резултати су се кретали у распону од 1 до 12 цм са средњом вредношћу и припадајућом стандардном девијацијом од  $4.586 \pm 2.145$ . Максималан број лимфних жлезда откривен ЦТ-ом био је 15 при чему је максималан број жлезда мањих од 1 цм износио 10, жлезда између 1 цм и 2 цм 4 и преко 2 цм 3. Максимум дистрибуције за варијабле које се тичу лимфних жлезда на ЦТ-у кретала се доминантно у пределу нижих вредности. База тумора МБ и величина тумора на компјутеризованој томографији варирале су у опсегу од 1 цм до 10 цм за базу са средњом вредношћу и припадајућом стандардном девијацијом од  $3.386 \pm 1.767$  и 1 цм до 5 цм за дебљину тумора, са средњом вредношћу и припадајућом стандардном девијацијом од  $2.333 \pm 1.031$ .

Медијана величине тумора на задњем ТУР-у износила је 4 цм са максималном вредношћу 12 цм на ТУР-у обзиром да је максимум дистрибуције био лоциран у пределу нижих вредности. Медијана стадијуму одређеног помоћу ПХ налаза на задњој ТУР износила је 2 што сугерише преоперативни стадијум *T2*.

80 пацијената је имало унилатералну хидронефрозу, док је 38 имало билатералну хидронефрозу. 124 пацијента имала су позитиван налаз бимануелне палпације. 91 пацијент је имао одређен клинички стадијум *T2*. Медијана базе тумора на ЦТ-у износила је 3 цм, док је медијана дебљине зида мокраћне бешике над базом тумора износила 2 цм.

## 5.2 Постцистектомијске варијабле

Постоперативни стадијум одређен је патохистолошким прегледом оперативног препарата који је обухватао мокраћну бешику са регионалним лимфним жлездама при чему је егзактно утврђена екстензија туморског ткива у мишићни слој или изван њега (стадијум Т3 и виши) и присуство метастатски измењених лимфних жлезда . Највећи уклоњени број свих лимфних жлезда износио је 25 док је најмање уклоњено две жлезде (12.691+/-4.565). Највећи број позитивних лимфних жлезда износио је 11 (1.972+/-2.572). На основу овога су дефинисани критеријуми за три постцистектомијске варијабле које су коришћене за стартификацију и испитивање разлике у две групе пацијената. Медијана стадијума износила је 3 што значи да је највећи број пацијента имао мускуларно инвазиван карцином бешике .

ТАБЕЛА 1

ПРИСУСТВО МЕТАСТАЗА У ЛИМФНИМ НОДУСИМА НАКОН РАДИКАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ( Н 1- Н3)			
	позитивни	негативни	р
СТАРОСТ	63.857+/- 7.965	62.433+/- 10.174	0.29
БРОЈ ТУР	2.539+/- 2.609	2.600+/- 2.449	0.664079
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА НА ЗАДЊЕМ ТУР	5.055+/- 1.785	4.111+/- 2.374	0.000191
КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ	2.813+/- 0.631	2.100+/- 0.601	0
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	3.044+/- 0.773	2.156+/- 0.652	0
УКУПАН БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ	4.758+/- 3.277	1.456+/- 2.575	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 1 ЦМ	3.539+/- 2.437	1.167+/- 2.127	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 2 ЦМ	0.802+/- 0.922	0.156+/- 0.495	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ >= 2 ЦМ	0.078+/- 0.308	0.385+/- 0.663	0
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	3.813+/- 1.374	2.953+/- 2.007	0.00006
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА	2.868+/- 0.872	1.792+/- 0.891	0.000018

ИНТЕРВАЛ ОД ПОСЛЕДЊЕГ ТУР ДО ЦИСТЕКТОМИЈЕ	2.099+/- 1.904	2.211+/- 1.963	0
---	-------------------	-------------------	---

ТАБЕЛА 2

ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА (Т3-Т4)			
	ПОЗИТИВНИ	НЕГАТИВНИ	р
СТАРОСТ	64.029+/- 8.697	61.934+/- 9.628	0.110297
БРОЈ ТУР	2.362+/- 2.485	2.855+/- 2.565	0.018647
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА НА ЗАДЊЕМ ТУР	5.176+/- 1.850	3.770+/- 2.266	0
КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ	2.886+/- 0.593	1.868+/- 0.340	0
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	3.114+/- 0.711	1.895+/- 0.349	0
УКУПАН БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ	4.448+/- 3.322	1.276+/- 2.474	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 1 ЦМ	3.400+/- 2.514	0.921+/- 1.874	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 2 ЦМ	0.695+/- 0.911	0.184+/- 0.509	0.000005
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ >= 2 ЦМ	0.324+/- 0.612	0.105+/- 0.386	0.002629
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	3.886+/- 1.559	2.695+/- 1.814	0
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА	2.781+/- 0.855	1.715+/- 0.933	0
ИНТЕРВАЛ ОД ПОСЛЕДЊЕГ ТУР ДО ЦИСТЕКТОМИЈЕ	2.114+/- 1.788	2.211+/- 2.119	0.841414

ТАБЕЛА 3

ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ (Т3-Т4/Н1-Н3)			
	позитивни	негативни	р
СТАРОСТ	63.548+/- 8.659	62.455+/- 9.934	0.430004
БРОЈ ТУР	2.391+/- 2.423	2.879+/- 2.681	0.051149
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА НА ЗАДЊЕМ ТУР	5.065+/- 1.882	3.750+/- 2.328	0.000003
КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ	2.800+/- 0.638	1.864+/- 0.346	0
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	3.000+/- 0.784	1.909+/- 0.339	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ	4.322+/- 3.350	1.015+/- 2.194	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 1 ЦМ	3.287+/- 2.530	0.742+/- 1.712	0
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ < 2 ЦМ	0.687+/- 0.902	0.121+/- 0.412	0.000001
БРОЈ ЛГЛ НА ЦТ >= 2 ЦМ	0.322+/- 0.615	0.076+/- 0.319	0.001424
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	3.800+/- 1.540	2.664+/- 1.911	0.000001
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА	2.739+/- 0.889	1.626+/- 0.870	0
ИНТЕРВАЛ ОД ПОСЛЕДЊЕГ ТУР ДО ЦИСТЕКТОМИЈЕ	2.026+/- 1.734	2.379+/- 2.224	0.144296

### 5.3 ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ У ОДНОСУ НА ИСХОДНЕ ВАРИЈАБЛЕ ИСТРАЖИВАЊА

#### 5.3.1 Предиктивни модел за варијаблу: позитивни лимфни чворови након РЦ на ПХ прегледу

Значајност униваријатних веза је одређена серијом бинарних логистичких регресионих анализа у којима је вероватноћа исхода стављана у функцију сваке од потенцијалних варијабли предиктора. У случају критеријумске варијабле Позитивни лимфни нодуси након РЦ на ПХ прегледу статистички значајне везе су регистроване са следећим предикторским варијаблама:

ТАБЕЛА 4

УНИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО МЕТАСТАЗА НАКОН РЦ				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	95% CI	
СТАРОСТ	1.017416	0.294	0.985104	1.05079
ПОЛ	1.127848	0.26	4536569	2.80397
БРОЈ ТУР	0.990326	0.869	0.8819723	1.11199
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА	1.240266	0.004	1.070586	1.43684
БРОЈ ТУМОРА	1.156373	0.463	0.7848085	1.70386
ГРАДУС	3.79108	0.007	1.436524	10.0049
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР ЛИМФОВАСКУЛАРНА	10.9375	0	5.413771	22.0972
ИНВАЗИЈА	2.580808	0.005	1.323846	5.03123
ХИДРОНЕФРОЗА	3.971623	0	2.474108	6.37555
БИМАНУЕЛНА ПАЛПАЦИЈА	29.98684	0	10.12617	88.8007
КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ	6.552741	0	3.571058	12.024
СТАТУС ЛИМФНИХ НОДУСА	2.467947	0	1.556738	3.91252
БРОЈ ЛИМФНИХ НОДУСА ЦТ	1.458839	0	1.29245	1.64665
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм	1.544419	0	1.331029	1.79202
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ	4.111186	0	2.293495	7.36947
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм	4.137771	0.001	1.833278	9.33909
ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА ЦТ	3.425481	0	1.730478	6.78074
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	1.345323	0.002	1.119821	1.61623
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА - ЦТ	3.705704	0	2.438926	5.63045
ПЕРИВЕЗИКАЛНИ СТАДИЈУМ	13.26579	0	6.529568	26.9514

Мултиваријатни допринос предиктивних варијабли је одређен биномном логистичком регресионом анализом у којој је у функцији предиктора био уврштен скуп варијабли које су униваријатним анализама приказале значајну везу са варијаблом критеријума. Од модалитета анализе коришћена је Backward Wald Stepwise варијанта елиминације варијабли предиктора са најнижим доприносом објашњену варијансе критеријума.

Резултати указују на значајан допринос објашњену критеријумске варијабле следећих предикторских варијабли:

ТАБЕЛА 5

МУЛТИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО МЕТАСТАЗА НАКОН РЦ-А				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	CI	95%
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА	0.764383	0.03	0.599711	0.97427
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	3.937358	0.005	1.529117	10.1384
БИМАНУЕЛНА ПАЛПАЦИЈА	7.953075	0.005	1.887337	33.5136
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ	2.985066	0.002	1.50186	5.93306
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА - ЦТ	1.860252	0.022	1.09473	3.16109

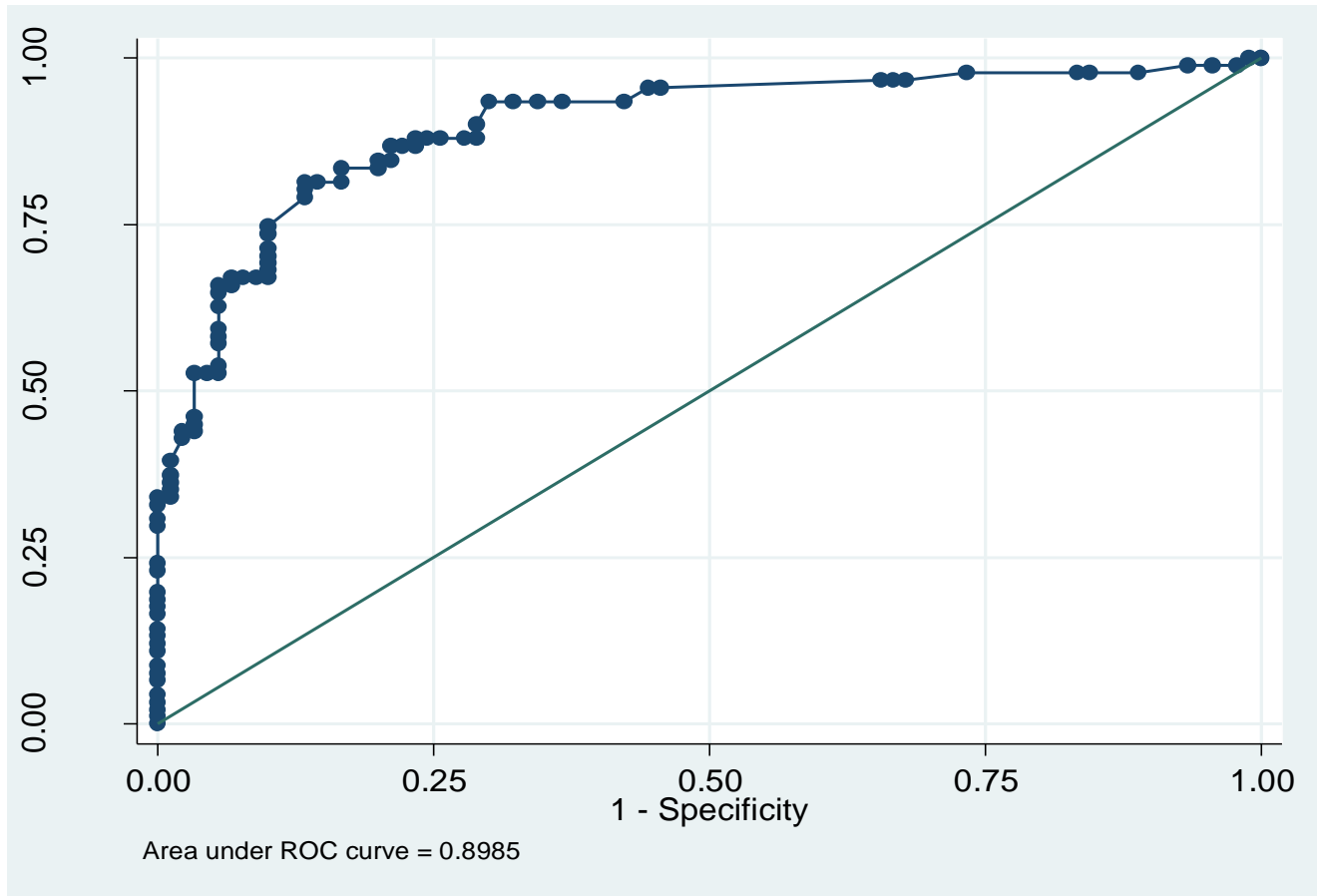
Ова табела приказује најупотребљивије варијабле за предвиђање присуства метастаза у лимфним чворовима након радикалне цистектомије.

Модел приказује добре предиктивне карактеристике ( $NagelkerkeR^2 = .581$ ;  $p = 0.0000$ ). Ово потврђује и *Hosmer-Lemeshow* тест прилагођености регресионог модела ( $p = .342$ ).

Поузданост прогнозе исхода је процењена преко степена интерне конзистенције базиране на корелацији са критеријумом. Вредност *Cronbach* алфа коефицијента од 0.7916 говори о високом степену поузданости прогнозе.

*Brierov* скор, као збирна мера неслагања између предвиђања и критеријума, износио је 0.1281, што говори у прилог квалитетној прогнози исхода на основу добијеног регресионог модела.



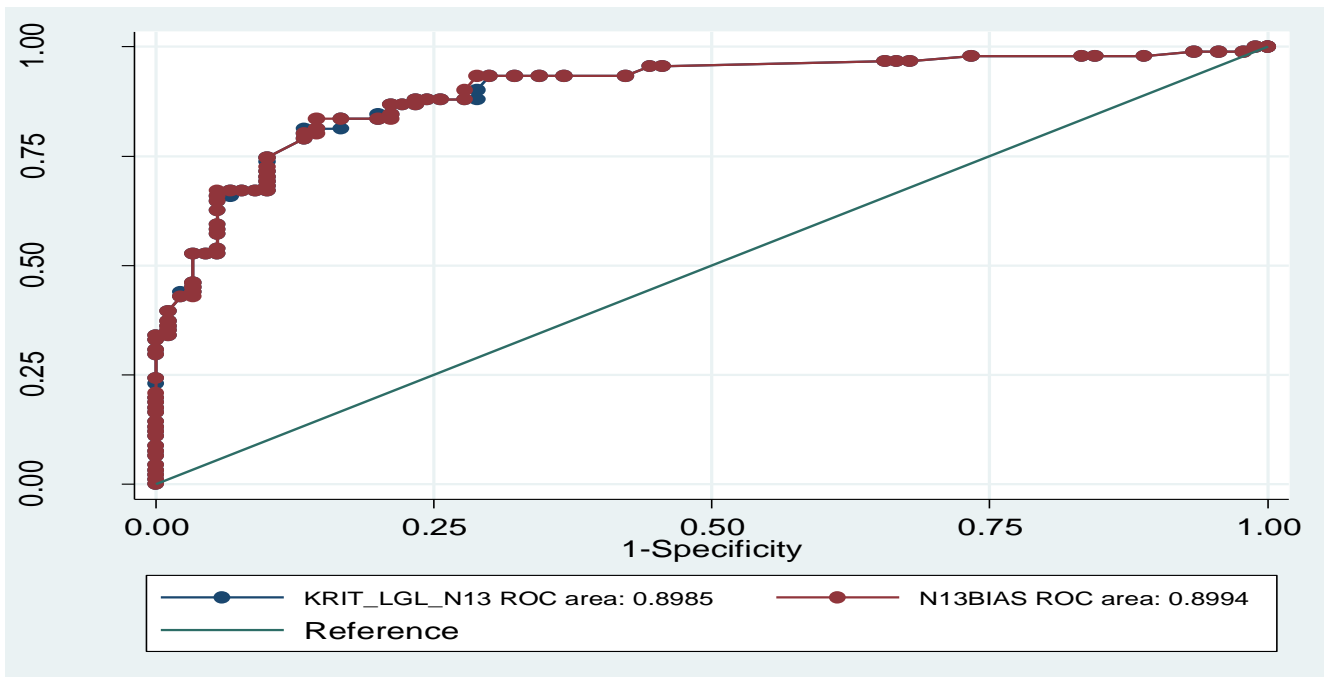


ROC КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ НОДУСИ НАКОН РЦ-А(N1-N3)

ГРАФИКОН 1

*AUROC* је износила 0.8985 (95% CI 0.85211-0.94496) ( $p = 0.0000$ ), што говори у прилог доброј дискриминационој валидности прогностичког модела.

Интерна валидација модела је спроведена *bootstrap* методом, када је у 1.000 репликација основне базе података спроведена бинарна логистичка регресиона анализа са циљем процењивања популационих параметара регресионог модела. Параметри регресионог модела кориговани за биас добијен *bootstrap* методом, продуковали су *AUROC* од 0.8994 (95% CI 0.85307-0.94571) ( $p = 0.0000$ ).

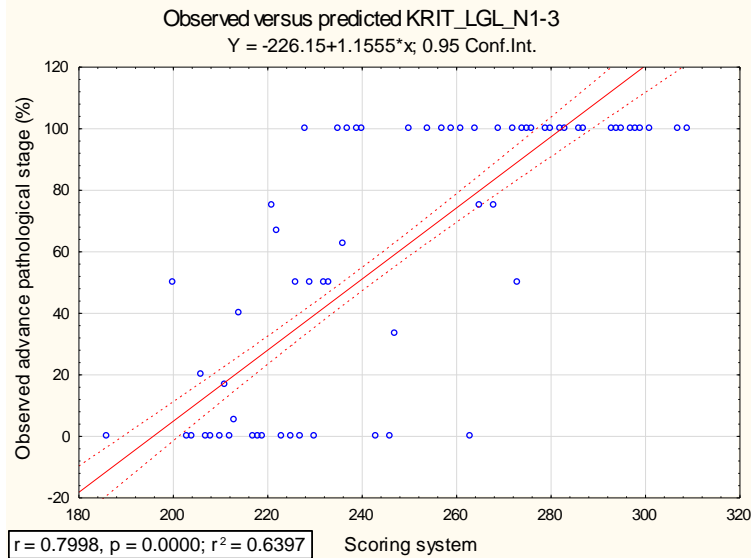


ROC КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ ЧВОРОВИ НАКОН РЦ-А(N1-N3) НАКОН ИНТЕРНЕ ВАЛИДАЦИЈЕ

## ГРАФИКОН 2

Разлика *ROC* оригиналне *ROC* криве и *ROC* криве кориговане за bias добијен *bootstrap* методом након тестирања није била значајна ( $p = 0.3386$ ) што значи да не постоји пристрасност у добијеним резултатима.

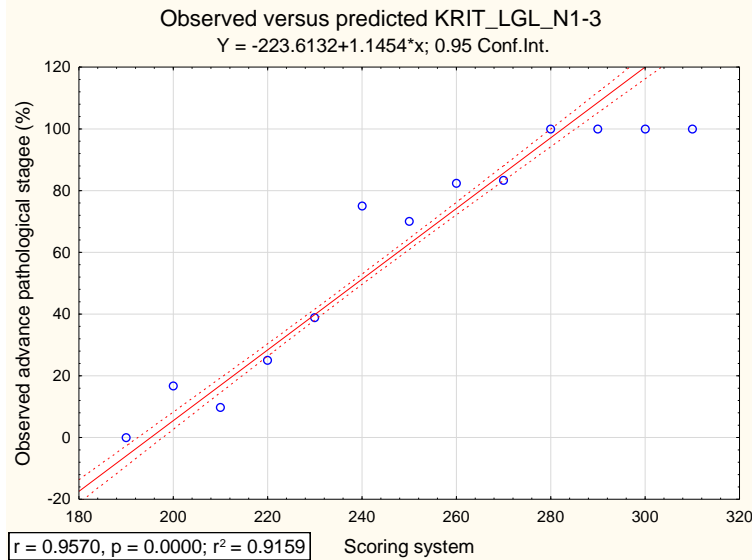
Добијени предикциони модел је коректно класификовао 83.43% пацијената у основном узорку истраживања. Сензитивност модела је износила 80.22%, специфичност 86.67%, позитивна предиктивна вредност 85.88%, док је негативна предиктивна вредност износила 81.25% за постцистектомисјки параметар позитивни лимфни чворови након радикалне цистектомије.



### ГРАФИКОН 3

КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА МОДЕЛ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ НОДУСИ НАКОН РЦ-А(N1-N3)(слика урађена у софтверу за статистичку обраду подататка)

Калибрација модела је била добра, што се може закључити на основу коефицијента корелације између пондерисаних вредности критеријума и предикције вероватноће који је износио 0.7998 ( $p = 0.0000$ ), што значи да је 63.97% варијабилитета критеријума описано варијабилитетом предикторског модела. Када је калибрација изведена класификацијом пацијената у одговарајуће разреде, добијене су још више вредности калибрационих параметара ( $r = 0.9570$  и  $r^2 = 0.9159$ ) што иде у прилог поузданог превиђања за постцистектомијски критеријум позитивности лимфних нодуса.

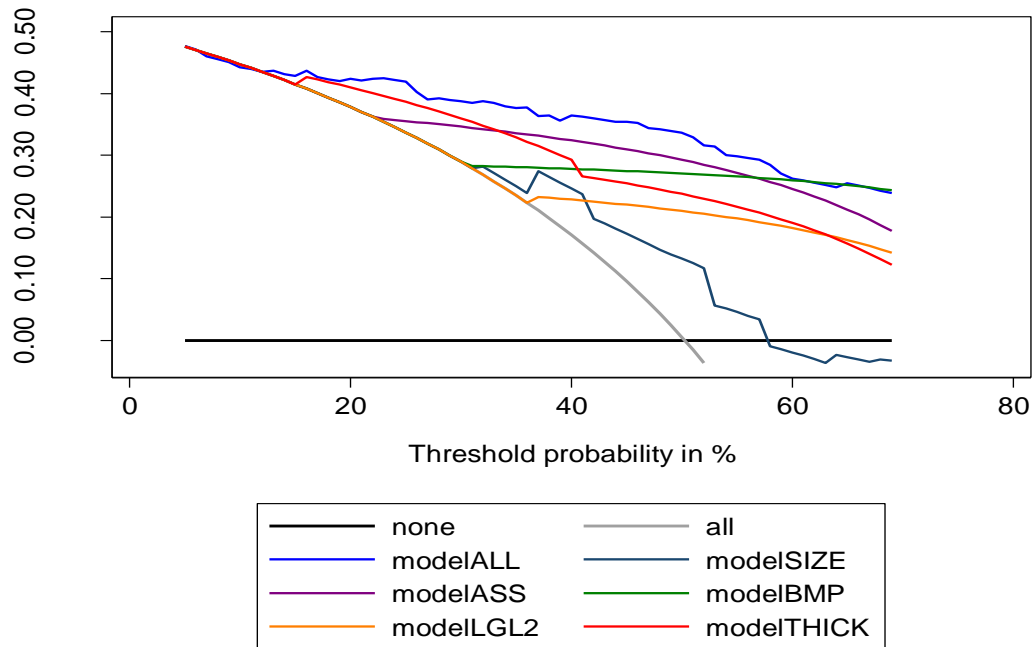


КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА МОДЕЛ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ НОДУСИ НАКОН РЦ-А(Н1-Н3) НАКОН КЛАСИФИКАЦИЈЕ ПАЦИЈЕНАТА У РАЗРЕДЕ

#### ГРАФИКОН 4

Анализа криве одлука у распону вероватноћа релевантном за класификацију, указује на супериорност моделског предвиђања исхода у критеријумској варијабли у односу на предвидњања базирана на било којој од појединачних варијабли критеријума.

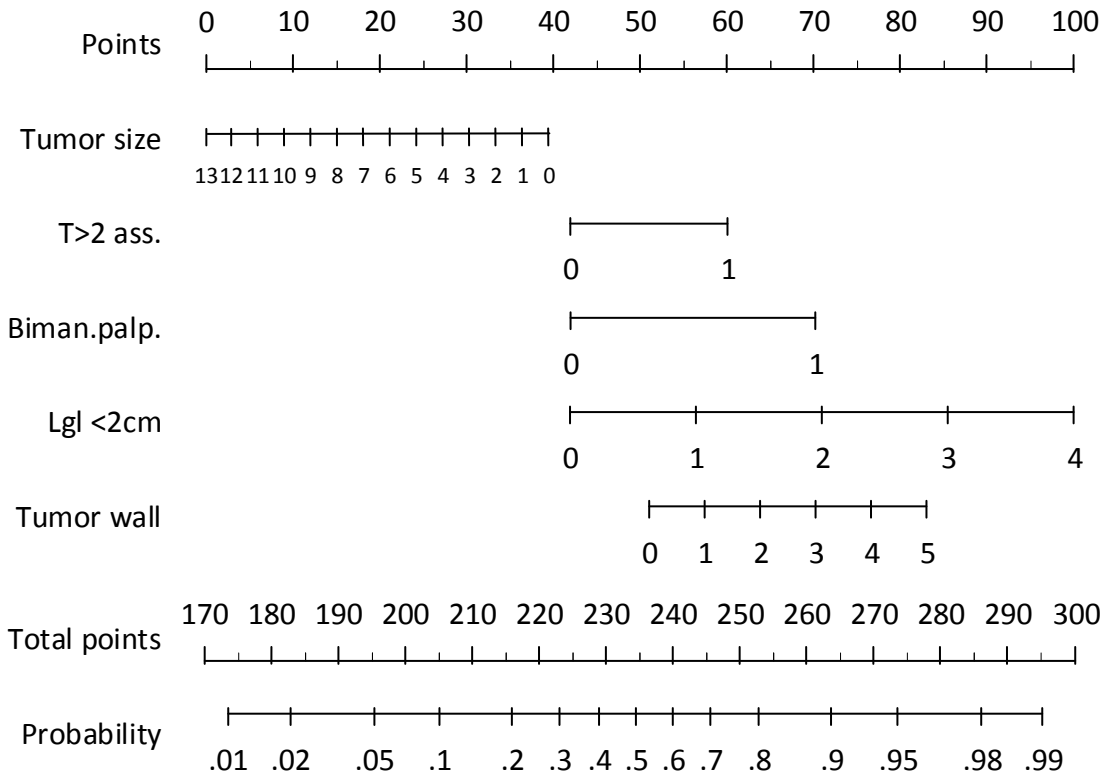
Плава крива означава предвиђање базирано на свим варијаблама које су се показале сигнификатне у мултиваријантној регресионој анализи у односу на предвиђање помоћу појединачних варијабли.



DCA (DECISION CURVE ANALYSIS) ЗА МОДЕЛ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ НОДУСИ НАКОН РЦ-А(Н1-Н3)

ГРАФИКОН 5

Коначно је могуће закључити да параметри прогностичке валидности добијеног модела дозвољавају да се формира номограм за графичко одређивање вероватноће присуства депозита у извађеним лимфним чворовима.



НОМОГРАМ ЗА КРИТЕРИЈУМ ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ ЧВОРОВИ НАКОН РЦ-А(N1-N3)

ГРАФИКОН 6

Номограм формиран на основу мултиваријатне регресионе анализе у софтверу за статистичку обраду података. Предвиђање вероватноће постицтектомијске варијабле позитивних лимфних чворова врши се по бодовном систему ,где се збир бодова добијених од сваке појединачне прецистектомијске варијабле преноси на заједничку праву(*total points*), на основу којег се израчунава вероватноћа позитивности лимфних чворова од 0.01-0.99(*probability*).

**5.3.2: Предиктивни модел за варијаблу ширења тумора изван мишићног слоја зида МБ-рТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима.**

У случају критеријумске варијабле ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ - рТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима статистички значајне везе су регистроване са следећим предикторским варијаблама:

ТАБЕЛА 6

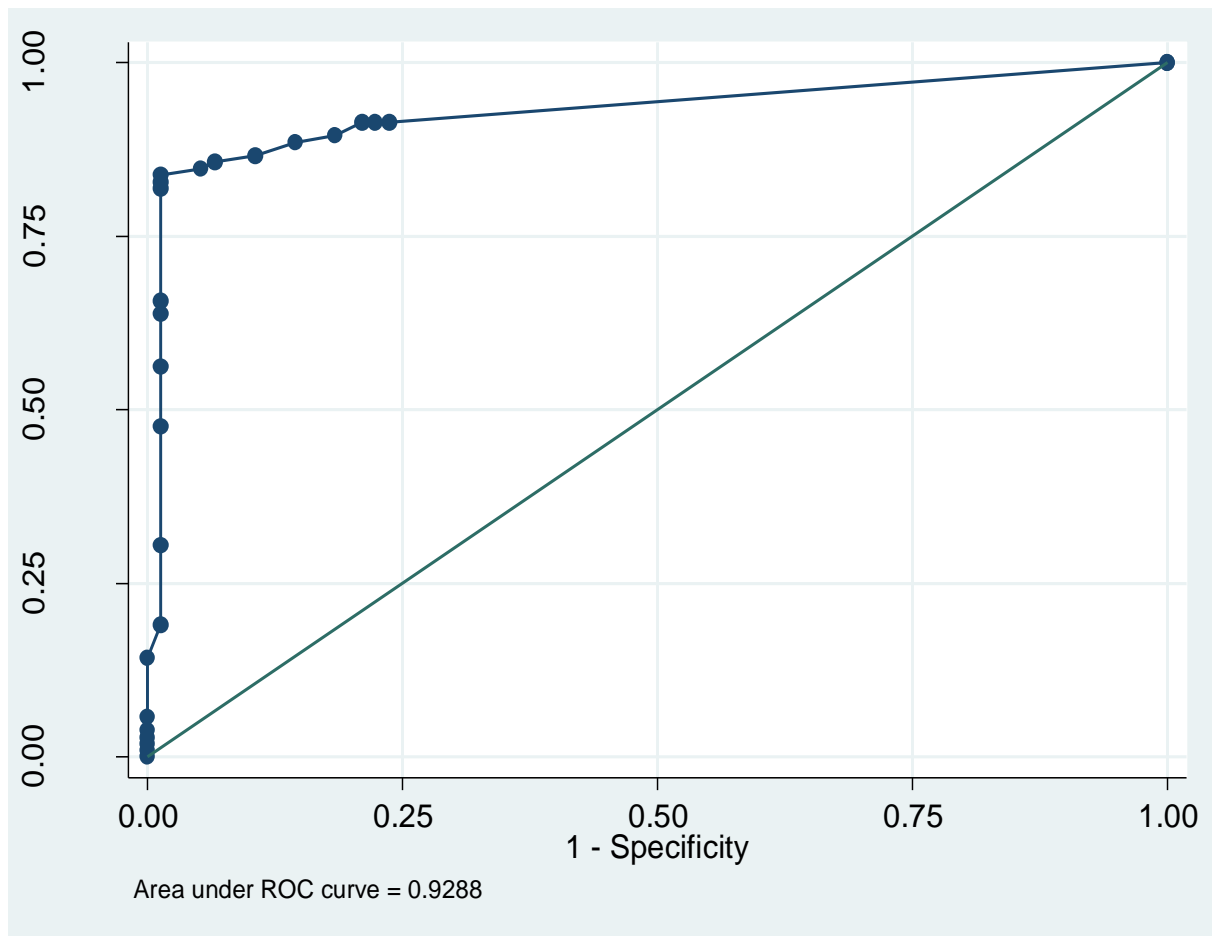
УНИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА Т3-Т4				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	95% CI	
СТАРОСТ	1.02587	0.129	0.9925812	1.0603
ПОЛ	1.29477	0.579	0.5199349	3.2243
БРОЈ ТУР	0.92534	0.203	0.821224	1.0427
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА	1.42977	0	1.208307	1.6918
БРОЈ ТУР	0.86152	0.462	0.5790797	1.2817
ГРАДУС	9.64091	0	3.150175	29.505
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	46.7077	0	19.31647	112.94
ЛИМФОВАСКУЛАРНА				
ИНВАЗИЈА	3.66416	0	1.871635	7.1734
ХИДРОНЕФРОЗА	5.24712	0	3.064363	8.9846
СТАТУС ЛИМФНИХ НОДУСА	3.41433	0	2.043555	5.7046
БРОЈ ЛИМФНИХ НОДУСА ЦТ	1.44655	0	1.27673	1.639
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм	1.6438	0	1.390513	1.9432
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ	2.96386	0	1.705646	5.1502
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм	2.60387	0.011	1.241416	5.4616
ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА ЦТ	5.5625	0	2.771297	11.165
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	1.5773	0	1.278442	1.946
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА - ЦТ	3.7428	0	2.438628	5.7444
ПЕРИВЕЗИКАЛНИ				
СТАДИЈУМ	37.1883	0	14.99187	92.248

Вредности  $p < 0.05$  сугеришу значајну повезаност прецистектомијске варијабле у предвиђању присуства мишићно инвезивног тумора бешике.

Резултати указују на значајан допринос објашњену критеријумске варијабле следећих предикторских варијабли:

ТАБЕЛА 7

МУЛТИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	95% CI	
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	238.029	0	30.77754	1840.9
БРОЈ ЛИМФНИХ НОДУСА ЦТ	1.22857	0	1.050423	1.4369



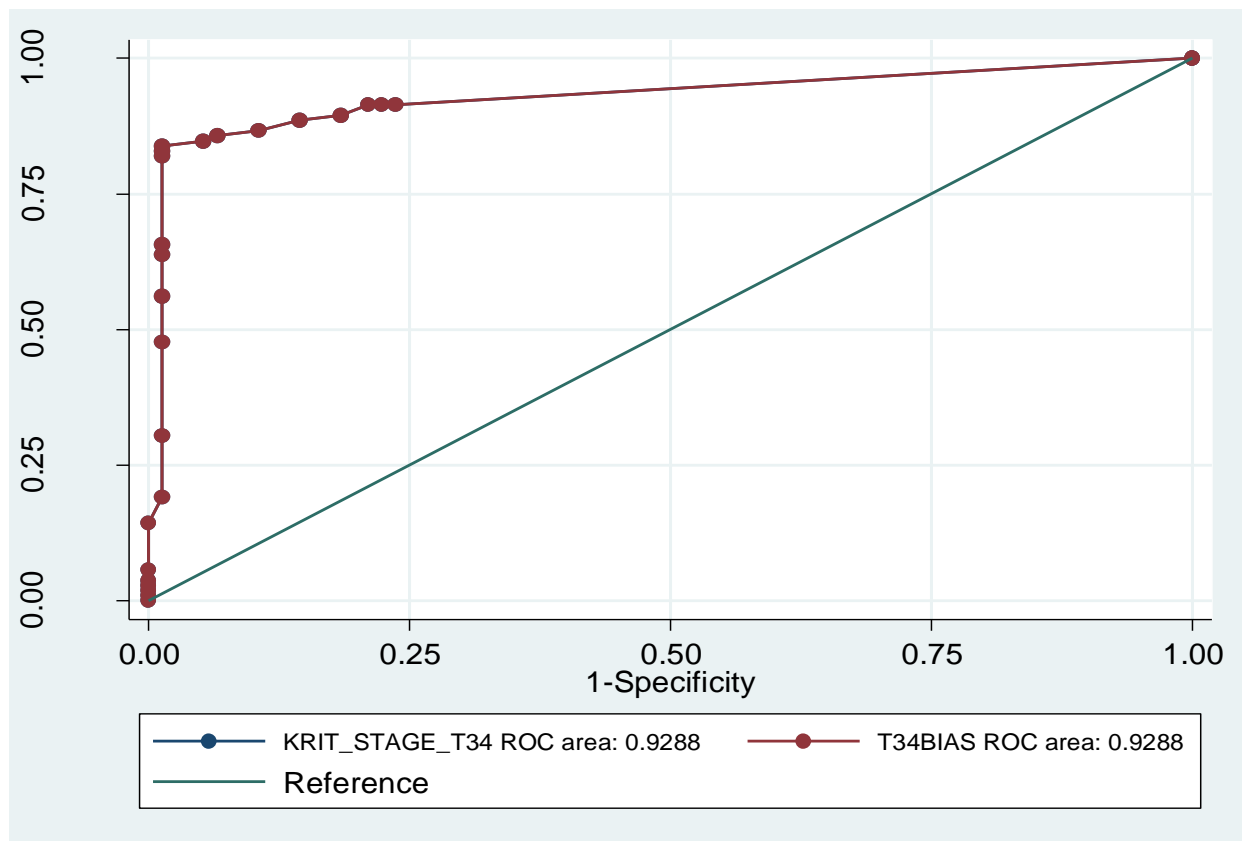
ROC КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА T3-T4

ГРАФИКОН 7



*AUROC* је износила 0.9288 (95% CI 0.88952-0.96800) ( $p = 0.0000$ ), што говори у прилог доброј дискриминационој валидности прогностичког модела. Овако добијен резултат мултиваријатне анализе сугерише адекватно предвиђање присуства мишићно инвазивног тумора мокрасне бешике на основу две прецистетктомијске варијабле:стадијум на задњем ТУР-у и број приказаних лимфних чворорва на ЦТ-у.

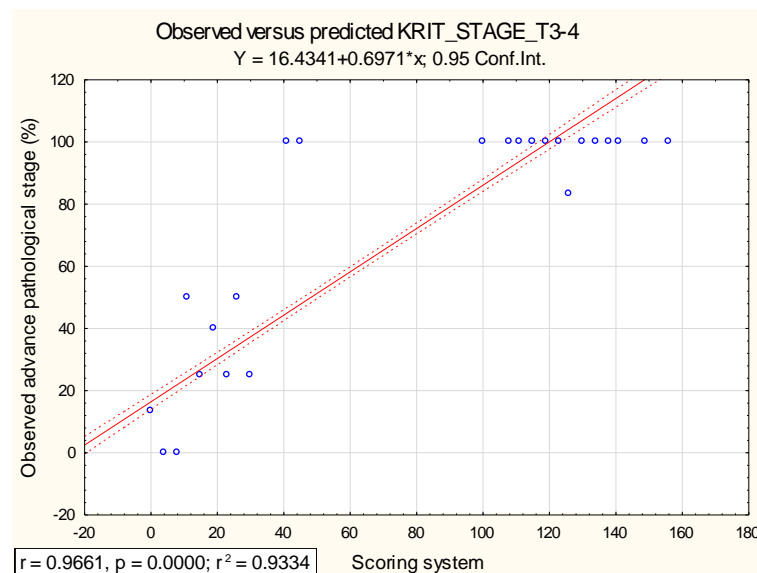
Интерна валидација модела је спроведена *bootstrap* методом, када је у 1.000 репликација основне базе података спроведена бинарна логистичка регресиона анализа са циљем процењивања популационих параметара регресионог модела. Параметри регресионог модела кориговани за bias добијен *bootstrap* методом, продуковали су *AUROC* идентичну оригиналној.



ROC КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА T3-T4 НАКОН ИНТЕРНЕ ВАЛИДАЦИЈЕ ГРАФИКОН 8

Након спроведене интерне валидације *bootstrap* методом могуће је извршити предвиђање присуства мишићно инвазивног тумора без пристрасности.

Добијени предикциони модел је коректно класификовао 90.06% пацијената у основном узорку истраживања. Сензитивност модела је износила 83.81%, специфичност 98.68%, позитивна предиктивна вредност 98.88%, док је негативна предиктивна вредност износила 81.52%.

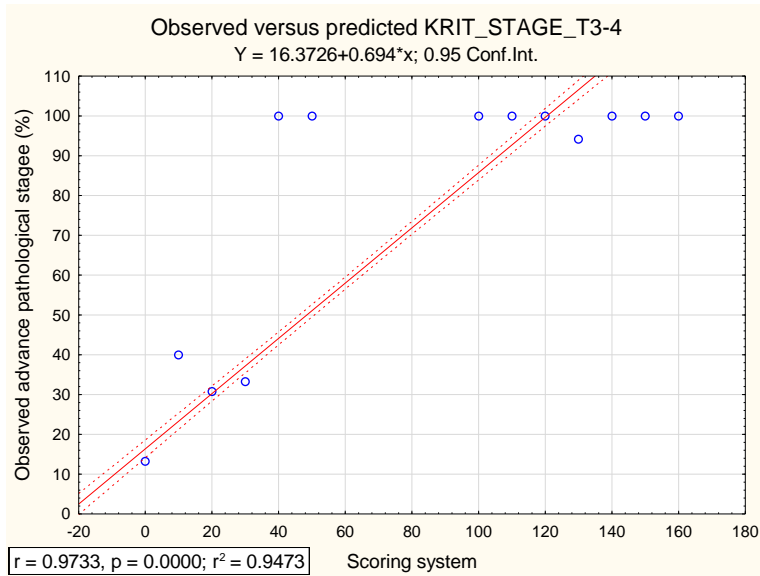


#### КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА Т3-Т4

#### ГРАФИКОН 9

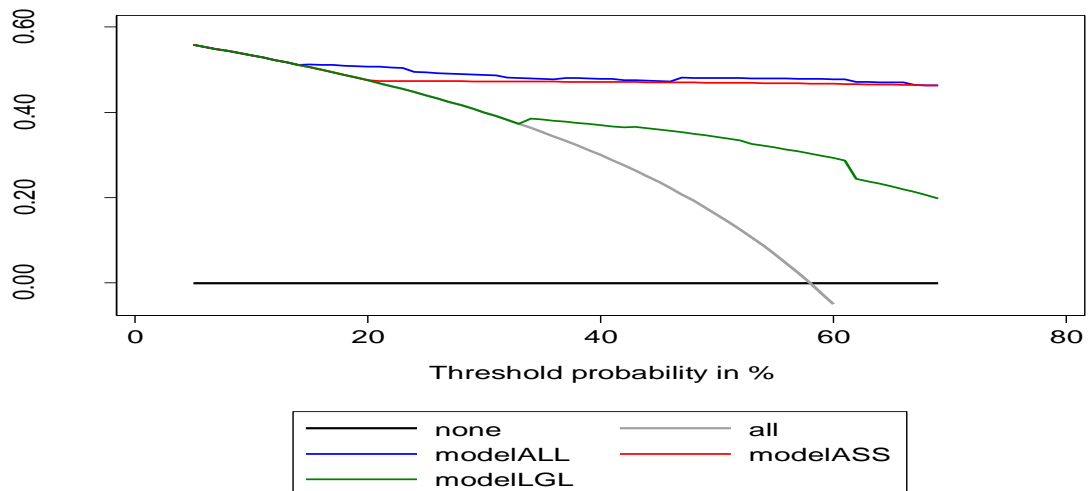
Калибрација модела је била добра, што се може закључити на основу коефицијента корелације између пондерисаних вредности критеријума и предикције вероватноће који је износио 0.9661 ( $p = 0.0000$ ), што значи да је 93.34% варијабилитета критеријума описано варијабилитетом предикторског модела. Када је калибрација изведена класификацијом пацијената у одговарајуће разреде, добијене су незнатно више вредности калибрационих параметара ( $r = 0.9733$  и  $r^2 = 0.9473$ ).

На основу калибрационих кривих може се на адекватан начин проценити објективност номограма за присуство инфилтративног тумора мокраћне бешике.



КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА Т3-Т4 НАКОН КЛАСИФИКАЦИЈЕ ПАЦИЈЕНАТА У РАЗРЕДЕ

ГРАФИКОН 10

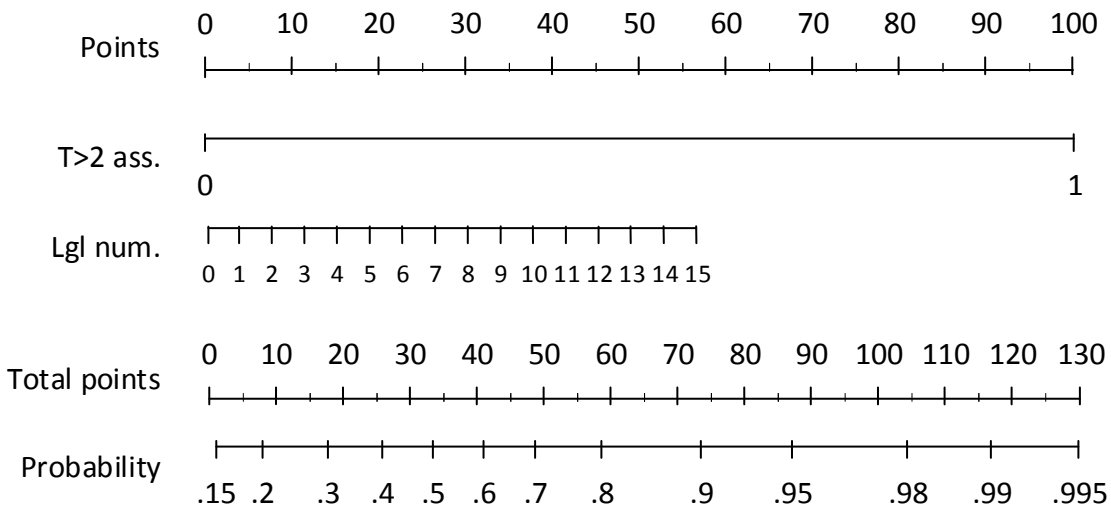


DCA(DECISION CURVE ANALYSIS ) ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА Т3-Т4 ГРАФИКОН 11

Анализа криве одлука у распону вероватноћа релевантном за класификацију, указује на супериорност моделског предвиђања исхода у критеријумској варијабли у односу на предвиђања базирана на било којој од појединачних варијабли критеријума.

Плава крива означава предвиђање базирано на свим варијаблама које су се показале сигнификатне у мултиваријантној регресионој анализи у односу на предвиђање помоћу појединачних варијабли.

Коначно је могуће закључити да параметри прогностичке валидности добијеног модела дозвољавају да се формира номограм за графичко одређивање вероватноће Т3 и Т4 стадијума.



НОМОГРАМ ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ИНВАЗИВНОГ ТУМОРА Т3-Т4

ГРАФИКОН 12

### 5.3.3 Предиктивни модел за варијаблу критеријума *pT3-4* или *N 1-3*

Значајност униваријатних веза је одређена серијом бинарних логистичких регресионих анализа у којима је вероватноћа исхода стављана у функцију сваке од потенцијалних варијабли предиктора. У случају критеријумске варијабле критеријум *pT3-4* или *N1-3* статистички значајне везе су регистроване са следећим предикторским варијаблам

ТАБЕЛА 7

УНИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	95%	
			CI	
СТАРОСТ	1.013298	0.438	0.9800501	1.047675
ПОЛ	1.355263	0.519	0.5385646	3.410432
БРОЈ ТУР	0.9285656	0.219	0.8250853	1.045024
ВЕЛИЧИНА ТУМОРА ТУР	1.397008	0	1.176997	1.658145
БРОЈ ТУР	0.8423624	0.415	0.5577943	1.272108
ГРАДУС	5.785714	0	2.267063	14.76557
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР ЛИМФОВАСКУЛАРНА	32.45237	0	13.49284	78.05301
ИНВАЗИЈА	3.333333	0	1.712564	6.487997
ХИДРОНЕФРОЗА	4.789817	0	2.762025	8.30635
СТАТУС ЛИМФНИХ НОДУСА	3.851935	0	2.218213	6.688898
БРОЈ ЛИМФНИХ НОДУСА ЦТ	1.5162	0	1.317301	1.74513
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм	1.737774	0	1.437866	2.100235
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ	4.312353	0	2.105968	8.830327
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм	3.518891	0.007	1.412652	8.765498
ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА ЦТ	2.821622	0.002	1.461651	5.446955
БАЗА ТУМОРА НА ЦТ	1.549532	0	1.249388	1.92178
ДЕБЉИНА ЗИДА ТУМОРА - ЦТ	4.22922	0	2.65947	6.725514
ПЕРИВЕЗИКАЛНИ СТАДИЈУМ	27.09677	0	10.63956	69.0099

Мултиваријатни допринос предиктивних варијабли је одређен биномном логистичком регресионом анализом у којој је у функцији предиктора био уврштен скуп варијабли које су униваријатним анализама приказале значајну везу са варијаблом критеријума. Од модалитета анализе коришћена је Backward Wald

Stepwise варијанта елиминације варијабли предиктора са најнижим доприносом објашњену варијансе критеријума.

Резултати указују на значајан допринос објашњену критеријумске(постцистектомијске) варијабле следећих предикторских варијабли:

ТАБЕЛА 8

---

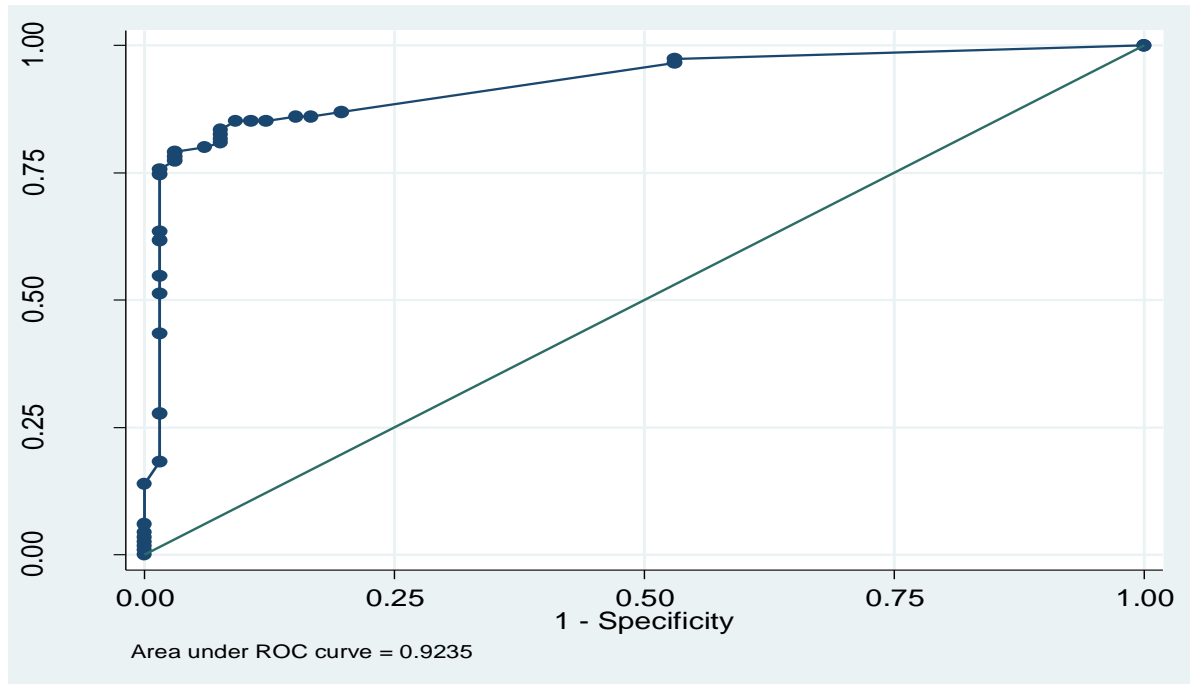
МУЛТИВАРИЈАТНА АНАЛИЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ				
ВАРИЈАБЛА	OR	P	95% CI	
СТАДИЈУМ НА ЗАДЊЕМ ТУР	205.4444	0 0.00	24.82012	1700.532
БРОЈ ЛИМФНИХ НОДУСА ЦТ	1.303722 0.350886	2 0.03	1.104811	1.538445 0.942570
ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА ЦТ		1 8	0.1306227	7

---

Модел приказује добре предиктивне карактеристике (*Nagelkerke*  $R^2 = .689$ ;  $p = 0.0000$ ). Ово потврђује и *Hosmer -Lemeshow* тест прилагођености регресионог модела ( $p = .141$ ).

Поузданост прогнозе исхода је процењена преко степена интерне конзистенције базиране на корелацији са критеријумом. Вредност *Cronbach* алфа коефицијента од 0.8489 говори о високом степену поузданости прогнозе.

*Brier-ov* скор, као збирна мера неслагања измедју предвиђања и критеријума, износио је 0.0960, што говори у прилог квалитетној прогнози исхода на основу добијеног регресионог модела.

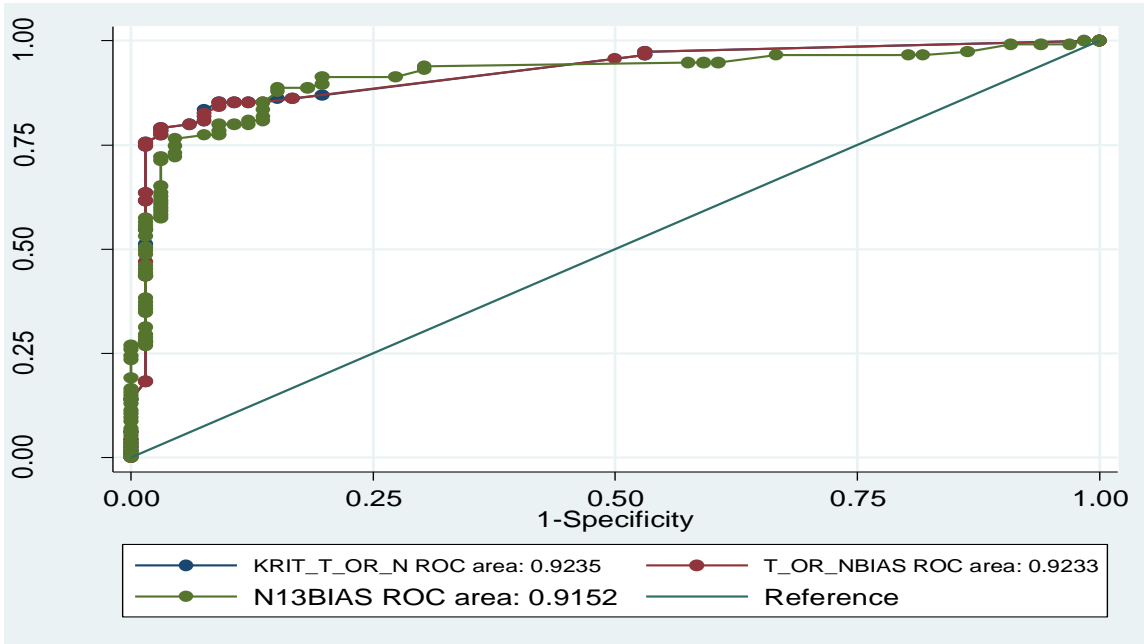


ROC КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ T3-T4/N+

ГРАФИКОН 13

*AUROC* је износила 0.9235 (95% CI 0.88367-0.94496) ( $p = 0.0000$ ), што говори у прилог доброј дискриминационој валидности прогностичког модела.

Интерна валидација модела је спроведена *bootstrap* методом, када је у 1.000 репликација основне базе података спроведена бинарна логистичка регресиона анализа са циљем процењивања популационих параметара регресионог модела. Параметри регресионог модела кориговани за биас добијен *bootstrap* методом, продуковали су *AUROC* 0 од 0.9233 (95% CI 0.88337-0.96314) ( $p = 0.0000$ ).

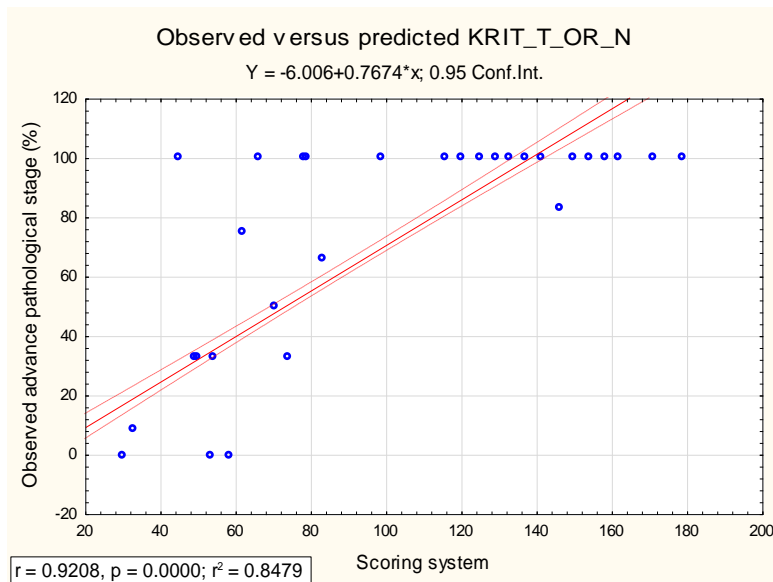


ГРАФИКОН 14

КРИВА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ Т3-Т4/Н+ НАКОН ИНТЕРНЕ ВАЛИДАЦИЈЕ

Разлика *ROC* оригиналне *ROC* криве и *ROC* криве кориговане за bias добијен bootstrap методом након тестирања није била значајна ( $p = 0.8465$ ) класификовао 86.19% пацијената у основном узорку истраживања. Сензитивност модела је износила 82.61%, специфичност 92.42%, позитивна предиктивна вредност 95.00%, док је негативна предиктивна вредност износила 75.31%.

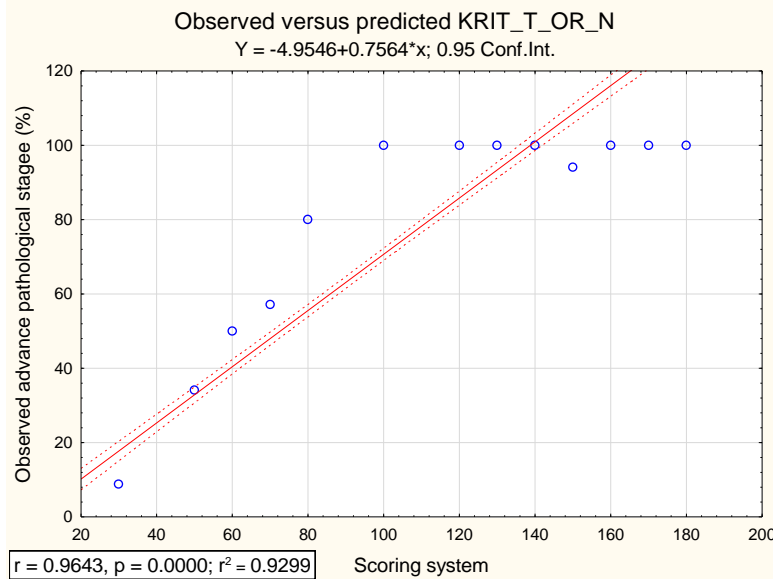




ГРАФИКОН 15

### КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ Т3-Т4/Н+

Калибрација модела је била добра, што се може закључити на основу коефицијента корелације између пондерисаних вредности критеријума и предикције вероватноће који је износио 0.9208 ( $p = 0.0000$ ), што значи да је 84.79% варијабилитета критеријума описано варијабилитетом предикторског модела. Када је калибрација изведена класификацијом пацијената у одговарајуће разреде, добијене су још више вредности калибрационих параметара ( $r = 0.9643$  и  $r^2 = 0.9299$ ).

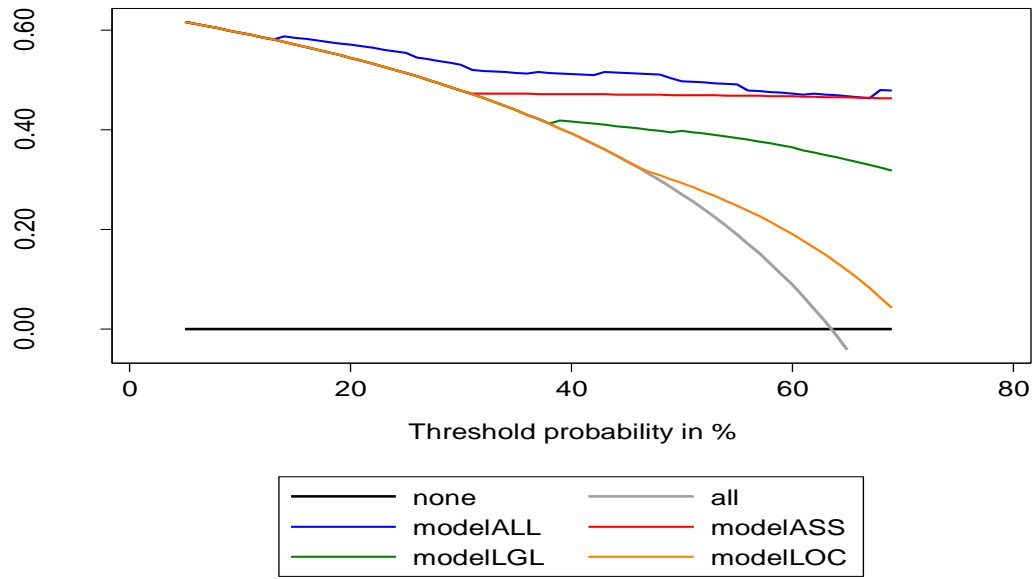


КАЛИБРАЦИОНА КРИВА ЗА ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ T3-T4/N+ НАКОН КЛАСИФИКАЦИЈЕ ПАЦИЈЕНАТА У РАЗРЕДЕ

ГРАФИКОН 16

Анализа криве одлука у распону вероватноћа релевантном за класификацију, указује на супериорност моделског предвиђања исхода у критеријумској варијабли у односу на предвиђања базирана на било којој од појединачних варијабли критеријума.

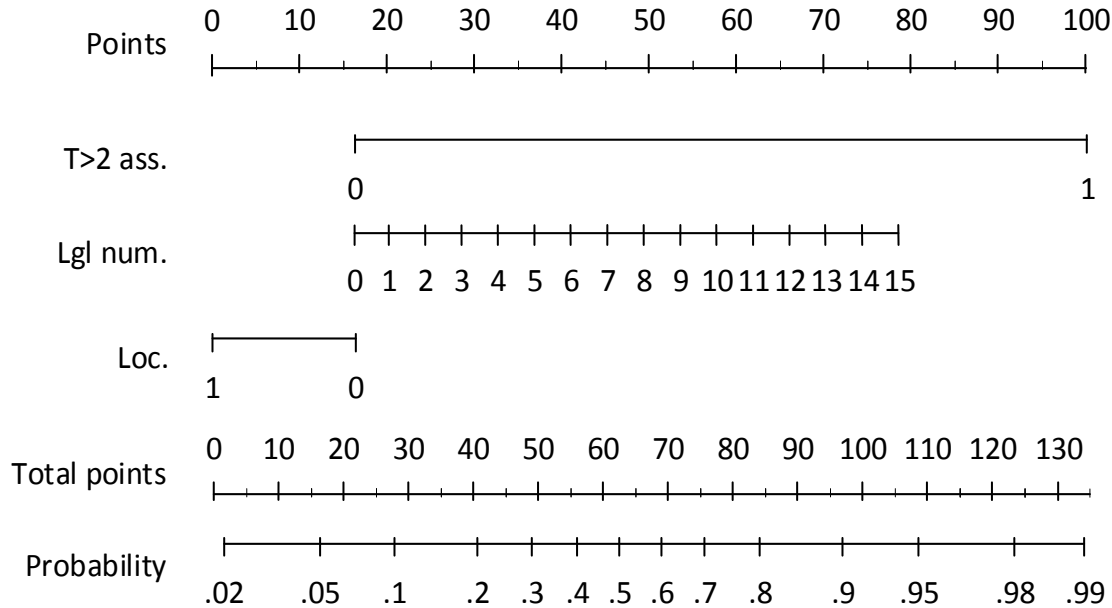
Плава крива означава предвиђање базирано на свим варијаблама које су се показале сигнификатне у мултиваријантној регресионој анализи у односу на предвиђање помоћу појединачних варијабли.



*DCA(DECISION CURVE ANALYSIS)* ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ T3-T4/N+

ГРАФИКОН 17

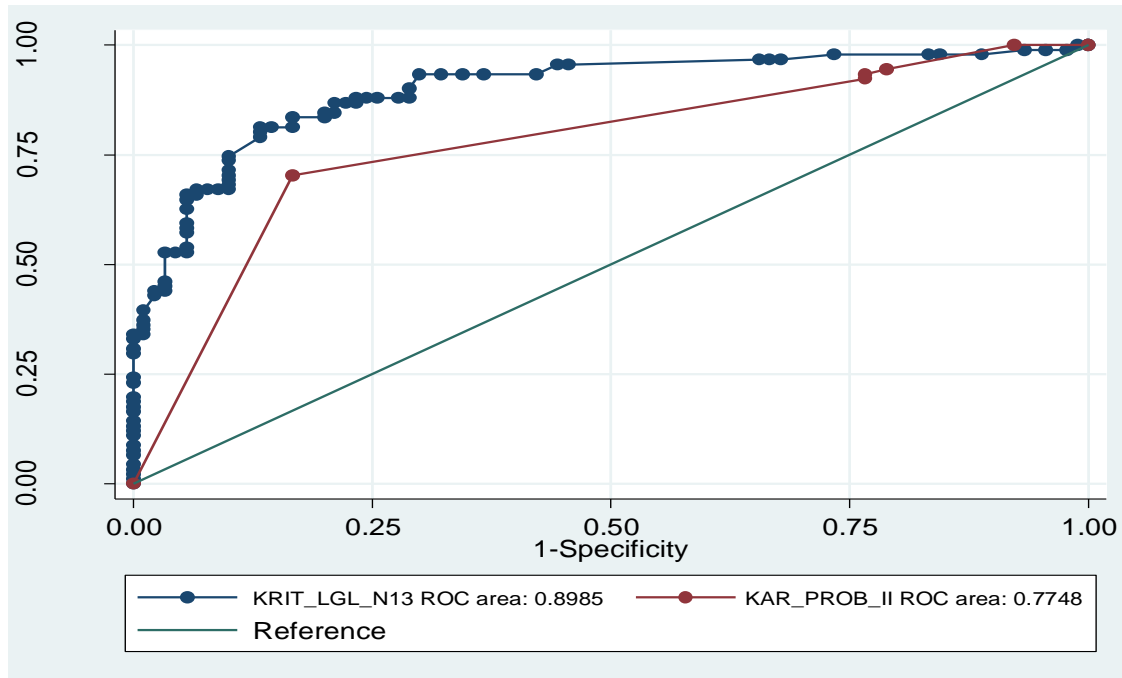
Коначно је могуће закључити да параметри прогностичке валидности добијеног модела дозвољавају да се формира номограм за графичко одређивање вероватноће присуства проширене болести.



НОМОГРАМ ЗА КРИТЕРИЈУМ ПРИСУСТВО ПРОШИРЕНЕ БОЛЕСТИ T3-T4/N+

ГРАФИКОН 18

Упоредивањем прогностичке валидности добијеног модела са моделом којег је предложио *Karakiewicz* са сарадницима добијене су *AUROC* од 0.8985 (95% *CI* 0.85211-0.94496) за новоформирану модел и 0.7748 (95% *CI* 0.71073-0.83897) за модел *Karakiewicza*. Разлике су биле високо статистички значајне ( $p = 0.0000$ ). Израчунавањем *Harrellov*-ог *c*-индекса добијене су вредности од 0.8985348 (95% *CI* .8519801-.9450895) и .7748474 (95% *CI* .7105491-.8391457) за новоформирану и *Karakiewicz*-ев модел респективно. Разлика индекса од .1236874 је након тестирања била високо значајна ( $p = 0.000$ ).

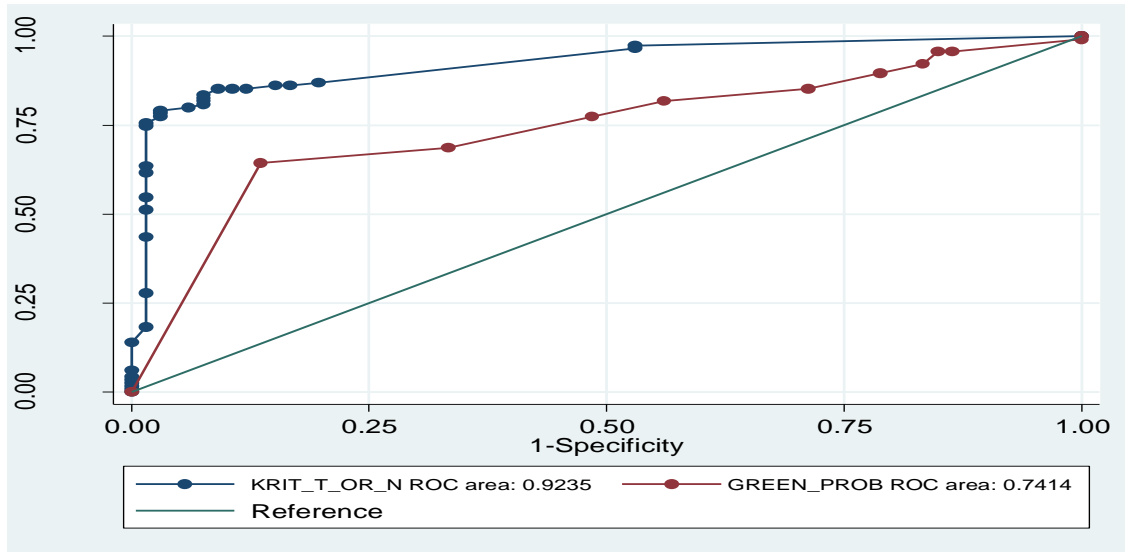


ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ЗА КРИТЕРИЈУМ  $T3-T4/ N+VS$  Karakiewicz –ev МОДЕЛ

ГРАФИКОН 19

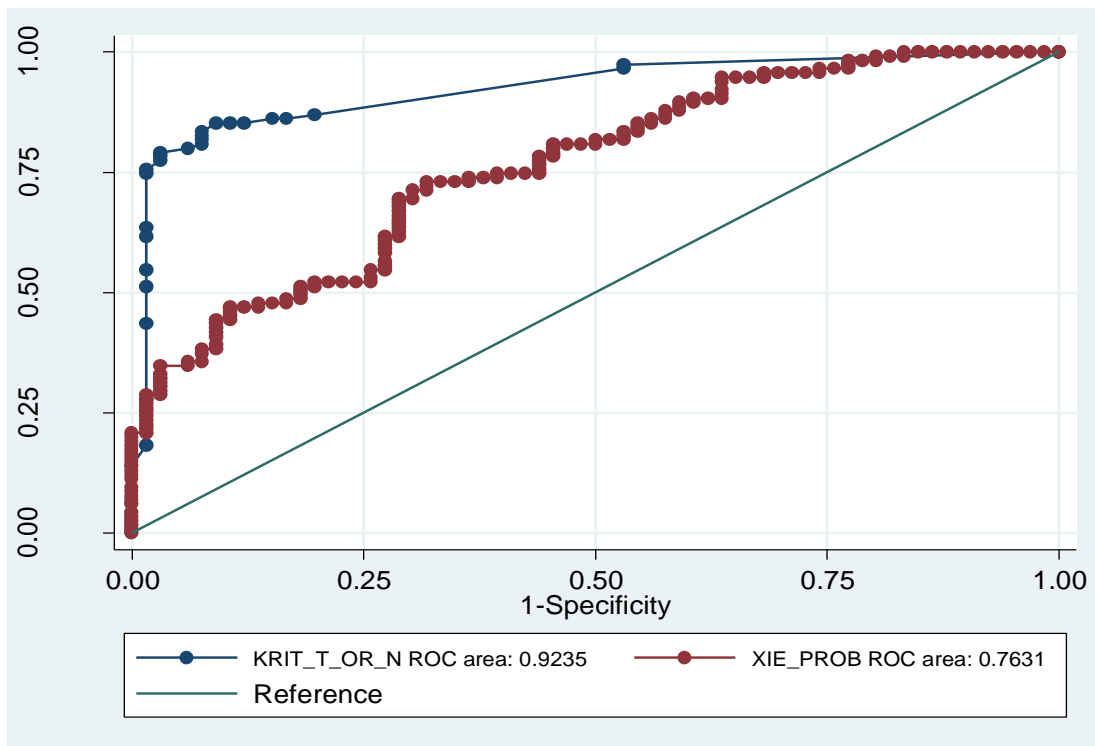
Упоредивањем прогностичке валидности добијеног модела са моделима које су предложили *Green* са сарадницима и *Xie* са сарадницима добијене су *AUROC* од 0.9233 (95% *CI* 0.88337-0.96314) за новоформирано модел, 0.7414 (95% *CI* 0.67010-0.81264) за модел *Green*-а и 0.7631 (95% *CI* 0.69321-0.83301) за модел *Xie*-а. Разлике у дискриминационој вредности новоформираног модела у односу на анализирани моделе других аутора су биле високо статистички значајне ( $p = 0.0000$ ).

Израчунавањем *Harrelvog* *C*-индекса добијене су вредности од 0.9235178 (95% *CI* 0.8835702-0.9634654), 0.7413702 (95% *CI* 0.6699198-0.8128207) и 0.7631094 (95% *CI* 0.6930745-0.8331442) за новоформирано, *Green*-ов и *Xie*-ов модел респективно. Разлике индекса су након тестирања биле високо значајне ( $p = 0.000$ ).



ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ЗА КРИТЕРИЈУМ  $T_3$ - $T_4$ / $N+$  VS *Green* МОДЕЛ

ГРАФИКОН 20



ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ЗА КРИТЕРИЈУМ  $T_3$ - $T_4$ / $N+$  VS *Xie* МОДЕЛ

ГРАФИКОН 21

МОДЕЛ	<i>N1-N3</i>	<i>T3-T4</i>	<i>T3-T4/N+</i>
СЕНЗИТИВНОСТ	80.22%	83.81%	82.61%
СПЕЦИФИЧНОСТ	86.67%	98.68%	92.42%
ПОЗИТИВНА ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ	85.88%	98.88%	95.00%
НЕГАТИВНА ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ	81.25%	81.52%	75.31%
BRIER СКОР	0.1281	0.0809	0.096
AUROC	0.8985*	0.9288*	0.9235*

\*  $P < 0.0000$

ПРИКАЗ МЕРА ДИЈАГНОСТИЧКЕ ТАЧНОСТИ ЗА ДОБИЈЕНЕ  
ПРЕДИКТИВНЕ МОДЕЛЕ

ТАБЕЛА 9

Ова табела приказује мере дијагностичке тачности за формиране номограме за три постцистектомијска модалитета: присуство метастаза у лимфним чворовима (*N1-N3*), присуство мишићно инвазивног тумора (*T3-T4*), и присуство проширене болести (*T3-T4/N+*)

## 6. ДИСКУСИЈА

Статистичка анализа стадијума тумора указује на то да када се одреди *Hazard ratio* међу субгрупама пацијената у односу на *T* стадијум тумора, стадијум *T3* тумора узима се као варијабла са високим степеном ризика за локорегионални релапс обзиром да је *hazard ratio* већи у односу на *T4* стадијум (3.47 vs 3.12, респективно; оба  $P < .001$ ). Потребно је уклонити најмање 10 лимфних нодуса у току пелвичне лимфаденектомије како би варијабла регионалне проширености била валидна као предиктор локалног релапса (2). *Subhazard ratio* у групи код које је уклоњено 10 нодуса показује супериорност у односу на групу којој је уклоњено 15 нодуса (2.71 vs 1.93, респективно; оба  $P < .01$ ). Ове две варијабле су се показале статистички сигнификантним на мултиваријантној анализи, при чему је извршена стратификација у односу на стадијум локалне инвазије и број уклоњених лимфних

нодуса у току пелвичне лимфаденектомије у 4 групе, при чему су варијабле  $T3$  стадијум тумора и 10 уклоњених лимфних нодуса узете као *cut-off* варијабле:  $T \leq pT2$  и  $N \geq 10$  нодуса;  $T \leq pT2$  и  $N < 10$  нодуса;  $T \geq pT3$  и  $N \geq 10$  нодуса; and  $T \geq pT3$  и  $N < 10$  нодуса. Међу овим групама на петогодишњем нивоу(3) констатоване су следеће стопе пелвичног релапса 7%, 15%, 23%, и 42%, мада у групи где је  $T < pT2$  ризик за локални релапс не показује статистички сигнификантну разлику у односу на број уклоњених лимфних нодуса ( $P=.17$ ) (2).

У мултицентричној студији у 8 канадских уролошких центара анализирано је 1.180 пацијената у периоду од 1993-2008, који су подвргнути радикалној цистектомији са, или без пелвичне лимфаденектомије због карцинома мокраћне бешике, без претходне примене неoadјуванте хемиотерапије. Дијагностиковано је 85% пацијената у стадијум  $T3-T4$ , при чему је иницијално код 75% пацијената одређен клинички стадијум  $T2$ . Патохистолошким испитивањима постоперативно код 34% пацијената је одређена варијабилна лимфонидална захваћеност од  $N1$  до  $N3$ , иако је клиничким стадирањем само код 3% пацијента констатована лимфонодална дисеминација. Такође је сугерисан значај стандардне или проширене пелвичне лимфаденектомије која нема само прогностички него и куративни значај обзиром да су пацијенти подвргнути једној од варијанти лимфаденектомије имали боље укупно преживљавање, преживљавање без знакова болести(*DFS*) и преживљавање без релапса(*RFS*) у односу на пацијенте код којих није учињена лимфаденектомија (*log-rank p* = 0.0035, 0.0241 и 0.0383, респективно)(53).

Сватек у мултицентричној серији на 3.393 пацијената наводи високи степен дискрепанце приликом клиничког о постцистектомијског страдирања где нешто мање од 50 % пацијената има стадијум са инвазијом мускуларног слоја, чак иницијално клинички стадирани према ТНМ-у као ТисНОМ0 постицистектомијски бивају стадирани као  $T3$  и виши степен локорегионалне проширености. Према наведеној студији од 3.166 пацијента са орган ограниченом болешћу чак 42.9% има постцистектомијски стадијум код кога постоји екстравезикална екстензија тумора.



Овакви литературни подаци сугеришу неконзистентност између клиничког и патохистолошког стадијума, што објашњава незадовољавајуће резултате лечења који се огледају у високој стопи локалног релапса уз развој системских метастаза код високог процента оперисаних болесника. Лимфонодална проширеност је такође значајан фактор ризик за релапс, при чему подаци из литературе сугеришу уклањање најмање 10 нодуса у току стандардне, или проширене пелвичне лимфаденектомије у циљу исправног постоперативног прогностичког валидирања. Висок ризик за релапс представља и виши градус тумора, присуство синхроних тумора, док хидронефроза и лимфоваскуларна инвазија представљају независне прогностичке факторе лошег исхода(6).

Нухн и сарадници у својој интернационалној серији на 1.738 пацијената оперисаних у периоду од 1989-2008 године, анализирали су *DFS* у 2. и 3. години након радикалне цистектомије уз укупно преживљавање (*OS*) након 5. године на основу већ поменутих варијабли (старост, пол, патохистолошки стадијум лимфоваскуларна инвазија), при чему су присутна значајна поклапања од преко 80% у свим групама. Једини изузетак је био између поклапања *DFS* 2 и *OS* 5 у групи пацијената који су примили адјувантну хемиотерапије које је показало само умерено поклапање(7).

Један од могућих начина предвиђања неповољног исхода код оперисаних пацијената представља примена математичких предиктивних модела-номограма насталих синтезом свих поменутих прогностичких варијабли (преоперативних и постоперативних). На овај начин могуће је извршити статистичку калкулацију и предвиђање за одређење групе пацијената, стратификовати их у различите групе према степену ризика за локални и системски релапс. Овакав приступ постоперативном надзору диктирао би неoadјувантне и адјувантне начине лечења који до сад нису рутински уведени у онколошку праксу. Не постоји консензус у вези промене постоперативне хемиотерапије и/или радиотерапије у групама са високим ризиком за релапс.

Поједини аутори су на основу варијабли неповољног исхода формирали алгоритам састављен од више преоперативних варијабли у односу на морфологију тумора, присутну хидронефрозу, мускуларну инвазију, старост и шему раста тумора код

пацијената код којих је иницијално одређен T2N0M0 клинички стадијум тумора. Након одређивања дефинитивног патохистолошког стадијума тумора након операције неконзистентности између клиничког T2N0M0 стадијума у односу на T3 и виши патохистолошки стадијум локалне узнапредовалости тумора или присуства лимфонодалних метастаза N1 формиран је алгоритам као претеча статистичког предвиђања на основу номограма. На основу алгоритма пацијенти су сврстани у три групе са ниским, умереним и високим ризиком за релапс и краће укупно преживљавање. Као најснажнији индикатор за стратификацију по овом алгоритму узето је присуство хидронефрозе ( $P < 0.001$ ); 70.6% који аутоматски сврстава пацијенте у трећу групу са највећим ризиком за системски релапс и краће укупно преживљавање, остале варијабле које су утицале на нетачно одређивање стадијуму бил је шема раста тумора, инфилтрација мишићног зида и старост.(17,54).

*Green* и сарадници пријављују предикцију на основу три параметра који обухватају лимфоваскуларну инвазију, инвазију мишићног слоја и присуство абнормалног налаза имицинг(*MSCT*) налаза у кохорти пацијената са клиничким стадијумом T2 као предиктора болести која није ограничена на бешику (T3 стадијум или виши) односно предикцију лимфонодалне проширености (N1 и виши стадијум). На овај начин развијен је предиктивни номограм са максималном девијацијом 7.7% (AUC 0.828), који са минималним одступањима од идеалног модела, предвиђа проширену болест у односу на нижи клинички стадијум. *Green* такође наводи клиничке импликације предвиђања на основу номограма које се односе на примену неoadјувантне хемиотерапије(9).

Нухн и сарадници у својој мултицентричној серији на 2.404 пацијената узимају у обзир знатно више параметара у односу на претходне ауторе који обухватају старост, пол, стадијум ТНМ , хистолошки градус тумора, ЛВИ, број метастатски измењених лимфних нодуса, неoadјувантну и адјувантну хемиотерапију и адјувантну радиотерапију, као варијабле за предвиђање вероватноће морталитета од свих узрока, канцер специфичног морталитета и вероватноће релапса. Тачност дискриминације номограма на основу наведених варијабли у периоду од 2,5 и 8 година за морталитет од свих узрока и специфични морталитет од карцинома

мокраћне бешике била је 71.0%, 69.1%, и 68.2%, 74.9%, 73.1%, и 72.4%, респективно. Тачност предвиђања за релапс према наведеним варијаблама за дате временске периоде износила је 76.5%, 75.3%, и 74.9% респективно, при чему постоји минимално статистичко одступање између посматраних и предвиђених вероватноћа(7,48).

Једна од најстаријих метода за одређивање стадијума је бимануелна палпација иако субјективна и базирана на клиничком искуству представља стандардни метод за одређивање преоперативне проширености карцинома мокраћне бешике. У студији холандских аутора на великој серији од 738 пацијената испитивана је дијагностичка вредност бимануелне палпације у односу на постоперативни стадијум карцинома бешике одређен након радикалне цистектомије. Коректно одређен стадијум виђен је код 57.6% пацијента . Нетачно одређен стадијум у смислу вишег клиничког стадијум одређен је код 11,3% пацијената ,а нетачан нижи стадијум одређен је код 31.1% пацијената.(55).У нашој студији налаз бимануелне палпације је био позитиван код 57 а негативан код 124 болесника.

У литератури се хидронефроза и лимфоваскуларна инвазија појављују као независни предиктори туморске инвазивности и лимфонодалне проширености. *Stimson* је у својој студији испитивао повезаност преоперативног налаза хидронефрозе у односу на постоперативно одређен стадијум на основу патохистолошког прегледа при чему је доказано да је хидронефроза јак предиктор инвазивности ( $OR\ 2.01, 95\% CI\ 1.37\ to\ 2.96, p < 0.001$ ) и лимфонодалне проширености ( $OR\ 1.94, 95\% CI\ 1.29\ to\ 2.91, p = 0.001$ ). Такође присуство лимфоваскуларне инвазије у препарату након ТУР сугерише и присуство лимфонодалне проширености (48.3% vs 25.0%,  $P < 0.001$ ). (30,56,57)

Компјутеризована томографија представља рутинску методу у одређивању висцералних метастаза код карцинома мокраћне бешике и поседује вишеструке предности у односу на субјективне методе процене проширености (ТУР, бимануелна палпација) обзиром да је могуће извршити мерења димензија примарног тумора, добити информације о лимфонодалној и системској проширености тумора, као и контрастним снимањем индиректно добити информације о васкуларизацији туморских промена или о екскреционој функцији бубрега. У истраживању шпанских

аутора испитивана је корелација налаза компјутеризоване томографије у односу на постоперативни стадијум након радикалне цистектомије при чему су добијени контроверзни резултати . За T2 тумор добијена је ниска специфичност од 42% у односу на високу специфичност од 94% за T4 туморе. Нешто боља дијагностичка тачност добијена је за одређивање проширености болести у лимфне чворове при чему је код око 30% пацијента нетачно одређен преоперативни стадијум. Сензитивност , специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност износили су 28%, 93%, 68%, 72% респективно, што сугерише мали допринос клиничком одређивању преоперативног стадијума при чему некритички приступ налазима компјутеризоване томографије резултира неадекватним хируршким третманом. У другој студији у којој је рађена евалуација дијагностичких метода за процену преоперативног стадијума сензитивност и специфичност компјутеризоване томографије је била још нижа (42% и 70%) .(31,57)

Значајан моменат у лечењу карцинома мокраћне бешике представља исправно одређивање преоперативног стадијума који диктира избор адекватних модалитета лечења. У пракси се често среће проблем неадекватне процене у смислу прецењивања или подцењивања проширености болести. У употреби је више дијагностичких поступака за одређивање стадијума из којих произилази више варијабли анализираних у овој студији.

Униваријантна бинарна логистичка регресија је показала да је више варијабли од прогностичког значаја за процену стадијума карцинома бешике будући да су све варијабле експресија биолошке еволуције малигног процеса на генетском нивоу. Многе варијабле које су статистички високо сигнификантно повезане са присуством позитивних лимфних нодуса након радикалне цистектомије са лимфаденектомијом су одраз велике туморске запремине као што је бимануелна палпације или хидронефроза настале као последица неповољне анатомске локализације тумора у пределу тригонума или врата бешике што је повезано са инфилтрацијом орифицијума уретера и последичном хидронефрозом због велике туморске масе у лумену бешике. Такође пик инциденце у старијој популацији асоциран је са присуством хроничних незаразних болести уролошке природе (бенигна

хиперплазија простате) или других хроничних незаразних болести повезаних са функционалним поремећајима микције (неурогена бешика ) које доводе до немогућности нормалне микције и резултују ретенцијом урина и хидронефрозом. Самим тим намеће се питање прогностичке валидности хидронефрозе у овој популацији пацијената обзиром на присуство парцијалне или комплетне ретенције урина као фреквентног проблема. Конкомитатантно присуство карцинома мокраћне бешике додатно повећава интралуминални притисак доводећи до последичне хидронефрозе, при чему је испољавање хидронефрозе директна последица два синергистична фактора која доводе до повећања интралуминалног притиска: туморског оптерећења и смањене комплијансе мокраћне бешике услед неурогене дисфункције. У поменутих студијама није анализирано присуство ових коморбидитета и њихов утицај на испољавање клиничке слике карцинома мокраћне бешике. Локализација у пределу врата бешике , тригонума и уретералних орифицијума знатно отежава ресекцију што за резултат има рецидив. Такође поступност туморске еволуције огледа се у расту градуса малигнитета код рецидивних суперфицијалних карцинома између два ТУР-а, при чему са акумулацијом генетских мутација и хромозомских аберација расте и малигни потенцијал до момента када тумор добија способности инфилтративног раста .

Међутим од свих варијабли издваја се пет варијабли које репрезентују степен туморског оптерећења и пре свега се односе на величину тумора (величина тумора на задњем ТУР-у, бимануелна палпација, дебљина зида тумора ) и повећање градуса малигнитета тумора на последњем ТУР-у у вези са рецидивним суперфицијелним карциномима. Број лимфних жлезда на преоперативном ЦТ налазу испод 2 цм је битан дискриминаторни фактор јер иако величина не сугерише јасно присуство регионалних лимфонодалних метастаза (обзиром да лимфаденопатија може бити последица реактивне синус хистиоцитозе као одговор имуног система на туморске антигене који се дренирају лимфатицима) у нашем случају се показало да пелвична лимфаденопатија код великих тумора сугерише присуство лимфонодалних пелвичних микрометастаза.

На овај начин могуће је извршити предвиђање са сензитивношћу 83.43% и специфичношћу 86,6%.

Универзитетном анализом за постцистектомијску варијаблу присуство Т3 –Т4 тумора такође је уочена повезаност са више варијабли које настају као последица великог туморског оптерећења као и присуства пелвичне лимфаденопатије, мада у формирању номограма фигурирају само две варијабле а то је стадијум тумора већи од Т2 на ЦТ-у као и број лимфних жлезда виђених на ЦТ чиме је могуће извршити предвиђање са сензитивношћу 83.81% и специфичношћу 98.68%.

У случају збирне варијабле која се односи на инавазивност тумора као и присуство пелвичних лимфонодалних метастаза као варијабле које доприносе проширености болести идентификован је стадијум на задњем ТУР-у, број лимфних чворова на ЦТ –у као и локализација тумора на ЦТ-у.

Имајући у виду резултате статистичке анализе евидентно је да велико туморско оптерећење сугерише и инвазиван раст са присуством више субпопулација малигнух клонова који имају варијабилан метастатски потенцијал и да присуство субклиничке и радиолошке пелвичне лимфаденопатије испод 2 цм више сугерише присуство микрометастаза у лимфним чворовима и виши стадијум који се тек може утврдити на цистектомији. Ово указује на неопходност радикалности у отклањању пелвичних лимфних чворова и поред минимума датог на 10 лимфних чворова.

Стиче се утисак да величина тумора нема утицаја у односу на туморе неповољне локализације пре свега туморе локализоване у пределу тригоному и врата бешике и да је хидронефроза која представља неповољан прогностички знак у више студија настаје као последице ове неповољне локализације. Такође имајући у виду оперативну технику ТУР комплетно и радикално уклањање тумора ове локализације је изузетно отежано јер није могуће постићи радикалну ресекцију у току ТУР тако да обично није могуће радикално odstrанити ни суперфицијалне карциноме што резултира резидуумом малигнуог ткива и напред наведеним механизмом генетске нестабилности води у повећање хистолошког градуса и трансформацију у инвазиван карцином са пуним потенцијалом за системску дисеминацију.

У предиктивном моделу Karakiewiczа анализирана је неподударност између ТУР стадијума и постцистектомијског стадијума који често није валидан за исправно стадирање које диктира друге радикалне модалитете лечења.

У наведеном истраживању као фактори који сугеришу виши постцистектомијски стадијум наводе се хистолошки градус на ТУР-у као и ТУР стадијум који у предиктивном моделу за одређивање инвазивног карцинома (*pT3-T4*) заједно са старошћу пацијента и присуством карцинома *in situ*, сугеришу присуство инвазивне болести док ексклузивно стадијум и градус тумора на ТУР-у фигурирају као предиктори лимфонодалне проширености.

У нашој студији старост, стадијум и градус тумора се нису показали као релевантне предиктивне варијабле.

Као посебан проблем у одређивању плана лечења наводи се коректно преоперативно одређивање стадијума при чему *Karakiewicz* наводи нетачно одређен преоперативни стадијум код 42 % пацијената. Објашњење супериорности нашег предиктивног модела лежи у укључивању варијабли са ЦТ налаза које су статистички високо сигнификантно повезане у униваријатној анализи за сва три постцистектомијска модалитета док у мултиваријатној анализи број лимфних жлезда и величина лимфних жлезда фигурирају као битан предиктивни фактор.

У предиктивном моделу *Green-a* као предиктивна прецистектомијска варијабла појављује се абнормалан имиџинг што заправо подразумева синтезу два параметра : присуство хидронефрозе и постојања тумора бешике са екстравезикалном екстензијом и/или присуством пелвичних лимфонодалних метастаза при чему аутор наводи да су ове визуализационе методе снажан предиктор проширености, иако аутор не наводи која је визуализациона метода коришћена за процену ове две варијабле (ултразвук, ЦТ). Поред ове варијабле појављују се као предиктори инвазивног карцинома односно лимфонодалне проширености стадијум на ТУР-у и присуство лимфоваскуларне инвазије на ТУР-у, чинећи овај модел ближим нашем предиктивном моделу, при чему је доказана супериорност нашег предиктивног модела што се види из поређења *ROC* кривих у нашој и *Green-ovoj* студији.

Модел који је предложио *Xie* у мултиваријантној анализи неколико предиктивних варијабли указује на присуство проширене болести. Учесталост рецидивирања, величина тумора, хидронефроза, и три ТУР варијабле (ТУР Т стадијум, градус тумора и лимфоваскуларна инвазија) сугеришу присуство проширене болести. У нашој

студији добијени су слични резултати као код *Xie-a* у односу на величину тумора као и стадијум на ТУР-у и величину тумора ,док хидронефроза нема значаја за предикцију у мултиваријантној анализи обзиром да је манифестација туморског оптерећења или специфичне локализације тумора(11).

Лимфоваскуларна инвазија у препарату након ТУР-а је контроверзна варијабла обзиром да се у литератури помиње као независан прогностички фактор чије присуство корелира са нижим преживљавањем као и са већом стопом релапса те варијаблу од предиктивног значаја за виши стадијум након радикалне цистектомије (9,65). У нашој студији иако је показано да је лимфоваскуларна инвазија сигнификантан фактор у униваријантној анализи. У мултиваријантној анализи се показала као фактор који не доприноси предикцији инфилтративног карцинома бешике односно присуства метастаза у лимфним жлездама, јер лимфоваскуларна инвазија представља одраз више комплексних процеса на молекуларном нивоу, асоциран са процесом метастазирања. Метастатски потенцијал не мора нужно бити присутан симултано са способношћу инфилтративног раста , чак код агресивних тумора тумор може бити дисеминован иако је је туморско оптерећење мало а клиничка слика може бити одсутна(35) .

Пацијенти са инфилтративним карциномом мокраћне бешике имају повишен ризик од појаве метастаза тако да се поставља питање да ли је радикална цистектомија адекватан метод лечења и да ли је непходно увести неoadјувантне модалитете лечења(58). У студији Grossman-а пацијенти стратификовани у две групе лечени су хируршким и комбинованим методом лечења при чему су пацијенти који су добијали хемиотерапију пре радикалне цистектомије имали сигнификантно мањи степен резидуалне болести у односу на пацијенте који нису подвргнути овим модалитетом лечења. (38 %t vs. 15 %, P<0.001).(58)

У студији урађеној у периоду од новембра 2000 до децембра 2006 у *MSC Hospital New York* испитиван је утицај хемиотерапије на смањење инцијално високог, преоперативно одређеног клиничког стадијума (Т3-Т4) тумора при чему је циљ студије било одређивање ефикасности хемиотерапијског одговора након радикалне цистектомија пре чему је код 26% пацијената констатовано одсуство резидуалне



болести док је код 36% пацијената констатована резидуална болест нижа од стадијума T2.(59)

*Green* у својој студији сугерише да се на основу предиктивног модела може извршити селекција пацијената који би били кандидати за примену неoadјувантне терапије при чему се поставља питање критеријума на основу којих се врши селекција пацијената који су кандидати за комбиновани модалитет лечења, а као недостатке наводи нестандардизованост метода, непостојање протокола и примену дијагностичких метода у складу са индивидуалном проценом уролога. Такође недостатак појединих метода лежи у томе да су оне елементи субјективне процене или последица неадекватности узорка. Ово доводи у питање валидност варијабли добијених у току ТУР обзиром да се њоме не добија узорак пуне дебљине као код класичне хируршке биопсије. Такође овако добијен прецистектомијски препарат може да има висок проценат лажно негативних налаза лимфоваскуларне инвазије (обзиром да је ТУР ресекција површна а крвни судови и лимфатици су локализовани испод базалне мембране). Процена градуса малигнитета представља индивидуалну процену патолога и у функцији је искуства, те је подложна субјективности.

Имајући у виду ефикасност неoadјувантне терапије могуће је направити селекцију пацијената на основу предиктивних модела, који су у високом ризику за постојање инфилтративног тумора и лимфонодалне проширености и тиме побољшати резултате лечења.

Иако се наши резултати по питању дијагностичке тачности разликују од литературних података из сличних студија у којима је испитивана валидност компјутеризоване томографије, у нашој студији су се варијабле показале као снажни предиктори инвазивности и регионалне проширености при чему су интеграцијом ових варијабли у предиктивне моделе добијени номограми са вишом сензитивношћу и специфичношћу у односу на изоловане варијабле добијене визуализационим методама.

Обзиром да су до сада формирани предиктивни модели базирани на основу варијабли ТУР и ПХ прегледа након ТУР као и других варијабли добијених на основу субјективне процене (бимануелна палпација) или им је дискриминаторна вредност дискутабилна (хидронефроза, туморско оптерећење vs локализација vs парцијална /комплетна ретенција урина) поставља се питање истинске вредности овако добијених варијабли. Њихову вредност поредимо у односу на варијабле добијене визуализационим методама приликом којих је на објективан и поуздан начин извршено мерење као што су дебљина и величина базе тумора, као и статус илијачних и обтураторних лимфних жлезди које фигурирају као значајне предиктивне варијабле у нашој студији. Превазилажење недостатака ПХ прегледа након ТУР постигло би се применом имунохистохемијских метода којом би се објективизовала експресија молекула укључених у процес метастазирања.(60) Такође одређивање пролиферативних маркера (Ки-67) би био објективнији показатељ малигног потенцијала у односу на градус одређен на основу цитоархитектонике, целуларних и нуклерних карактеристика тумора.(61) Такође неадекватност стадирања у току ТУР може бити превазиђена применом других дијагностичких метода које би биле уведене у протокол а резервисане за групу селекционисаних пацијената на основу предиктивних модела. Таква метода је лапароскопска експоларација. Имајући у виду да она представља рутинску методу за одређивање стадијума других неоплазми трбушне дупље (желудац, панкреас) са циљем да се утврди постојање хепатичне односно перитонеалне дисеминације уз могућност вршења биопсије.На основу претходно локализованог тумора у току цистоскопије могуће је извршити његово обележавање а затим добити биопсију пуне дебљине зида за процену мускуларне инвазије и уколико буде утврђено присуство инфилтративног тумора/лимфонодалне проширености у овој групи болесника били би примењени неки од модалитета неoadјувантне терапије.

## **7 ЗАКЉУЧЦИ**

У истраживању које је имало карактер ретроспективне студије пресека (серије случајева), на узорку од 181 пацијента оба пола, код којих је због тумора МБ извршена РЦ на ВМА у интервалу 2002.-2014 године, посматрано је 25 дескриптивних и предиктивних варијабли, као и три исходне варијабле, које су пружале информације о проширености малигне болести утврђеној након радикалне цистектомије.

Основни циљ истраживања је био везан за проблем преоперативног одређивања стадијума болести, као предуслова успешног хируршког и постоперативног третмана пацијената. Овај циљ је генерисао пет задатака операционализованих кроз осам хипотеза, чија се заснованост испитивала у истраживању.

Закључивање по постављених хипотезама је извршено на основу примењене статистичке методологије која је испунила све предуслове за релевантно закључивање.

У погледу прве хипотезе истраживања којом је било претпостављено да ће одређене преоперативне карактеристике болесника значајно бити повезане са стадијумом развоја тумора утврђеног након радикалне цистектомије, могуће је закључити да на основу сва три добијена номограма могуће је извршити предвиђање реалног стадијума болести са напред наведеним степеном вероватноће обзиром да се у клиничкој пракси често виђа нетачно одређивање стадијума што све резултира избором неадекватног метода лечења. Такође учестали рецидиви сугеришу да ТУР није адекватан метод за радикално лечење карцинома мокраћне бешике и да би извођење радикалне цистектомије иако мутилантно у одабраној групи пацијената имало потенцијално куративан ефекат.

Другом хипотезом истраживања је било претпостављено да ће дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљеним подацима, предвидети екстравезикалну фазу боље од појединачних клиничких

параметара , наведених као прецистектомијске варијабле, или случајности. Добијени резултати указују да су поједини методи за преоперативно одређивање стадијума супериорнији у односу на друге при чему долази до изражаја дијагностичка вредност компјутеризоване томографије обзиром да је могуће одредити више релевантних варијабли за преоперативну предикцију стадијума. ЦТ прегледом мале карлице требало би дефинисати пре свега димензије тумора и статус пелвичних лимфних нодуса. На основу наших резултата ове две предиктивне варијабле су значајно учествовале у предвиђању проширености и инвазивности карцинома у нашој серији. Резултати показују да величине лимфних жлезди изнад 1 цм а мање од 2цм, сугеришу присуство метастатске болести што намеће питање примене неког од модалитета неoadјувантне терапије у одабраној групи болесника ( хемиотерапија ,радиотерапија,биолошка терапија).

Такође би требало обратити пажњу на детаље каква је локализација тумора и да би суперфицијални карциноми иако по својој биолошкој природи мање агресивни ,у случају одређених неповољних локализација (врат,тригонума) можда захтевали модификацију оперативне технике (ТУР vs отворена ексцизија/парцијална ресекција vs радикална цистектомија).

Добијени предиктивни модели су генерално доказали своју успешност и супериорност у односу на анализирани моделе других аутора који су истраживали ову проблематику.

У њиховим резултатима појављују се варијабле које они наводе као битан предиктивни фактор а које се у нашој студији нису показале релевантним(хидронефроза,лимфоваскуларна инвазија,старост ,пол).

Ипак, могућности екстраполације добијених резултата на популације изван испитиване треба ставити под знак питања док се екстерном валидацијом у одговарајућим мултицентричним студијама не потврди њихова валидност. До тада је могуће добијене резултате користити са значајним степеном поузданости, јер је спроведена интерна валидација добијених модела, током које је задржан њихов висок предиктивни ниво.

Добијени резултати су од значаја за клиничку праксу јер је на основу предиктивних модела могуће направити селекцију пацијената који имају висок ризик за нетачно одређивање стадијума и који би били кандидати за прецизније методе допунске дијагностике (магнетна резонанца) односно радикалне методе лечења или примену неoadјувантне терапије.

Екстерна валидација у мултицентричном амбијенту представља следећи корак јер би се на тај начин обезбедио ниво доказа IA који би верификовао пуну вредност предиктивних модела а имајући у виду све недостатке приликом одређивања преоперативног стадијума насталих на основу недостатака постојећих варијабли, све у циљу максимално могуће елиминације субјективности.

Из досадашњег клиничког искуства јасно се види потреба индивидуалног приступа сваком болеснику. Такође, од пресудног је значаја максимално избегавње субјективизма у процесу доношења одлуке о моменту приступања радикалној цистектомији. Последњих година тренд у истраживању је покушај увођења метријских метода у циљу процене момента када приступити радикалној операцији те предвидети даљи ток болести. Иако све бројнији још увек не постоје довољно прецизни предиктивни модели. Овај рад је доказао супериорност у односу на постојеће и допринос је успешнијем лечењу карцинома мокраћне бешике.

## 8 ЛИТЕРАТУРА

1. GREENLEE, R. T., HILL-HARMON, M. B., MURRAY, T. & THUN, M. 2001. Cancer Statistics, 2001. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, 51, 15-36.
2. 2001. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, 51, 15-36.
3. BAUMANN, B. C., GUZZO, T. J., HE, J., KEEFE, S. M., TUCKER, K., BEKELMAN, J. E., HWANG, W. T., VAUGHN, D. J., MALKOWICZ, S. B. & CHRISTODOULEAS, J. P.. A novel risk stratification to predict local-regional failures in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2013 85, 81-88
4. TURKER, P., BOSTROM, P. J., WROCLAWSKI, M. L., VAN RHIJN, B., KORTEKANGAS, H., KUK, C., MIRTTI, T., FLESHNER, N. E., JEWETT, M. A., FINELLI, A., KWAST, T. V., EVANS, A., SWEET, J., LAATO, M. & ZLOTTA, A. R.. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: Factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU International*, 2012 ,110, 804-811.

5. TAYLOR, J. M., FEIFER, A., SAVAGE, C. J., MASCHINO, A. C., BERNSTEIN, M., HERR, H. W. & DONAT, S. M.. Evaluating the utility of a preoperative nomogram for predicting 90-day mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *BJU International*, 2012,109, 855-859.
6. ZAAK, D., BURGER, M., OTTO, W., BASTIAN, P. J., DENZINGER, S., STIEF, C. G., BUCHNER, H., HARTMANN, A., WIELAND, W. F., SHARIAT, S. F. & FRITSCHKE, H. M.. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: An external validation of current nomograms. *BJU International*, 2010,106, 342-348.
7. SVATEK, R. S., SHARIAT, S. F., NOVARA, G., SKINNER, E. C., FRADET, Y., BASTIAN, P. J., KAMAT, A. M., KASSOUF, W., KARAKIEWICZ, P. I., FRITSCHKE, H. M., IZAWA, J. I., TILKI, D., FICARRA, V., VOLKMER, B. G., ISBARN, H. & DINNEY, C. P.. Discrepancy between clinical and pathological stage: External validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU International*, 2011,107, 898-904.
8. NUHN, P., MAY, M., SUN, M., FRITSCHKE, H. M., BROOKMAN-MAY, S., BUCHNER, A., BOLENZ, C., MORITZ, R., HERRMANN, E., BURGER, M., TILKI, D., TROJAN, L., PERROTTE, P., HAFERKAMP, A., HOHENFELLNER, M., WIELAND, W. F., MÜLLER, S. C., KARAKIEWICZ, P. I. & BASTIAN, P. J. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *European Urology*, 2012 ,61, 58-64.
9. BASSI, P. F., BONGIOVANNI, L., RACIOPPI, M., VOLPE, A., D'AGOSTINO, D. & GARDI, M.. Postoperative nomogram for invasive bladder cancer: Does it really work? A

- multicenter cohort study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2011;29, 698-702.
10. GREEN, D. A., RINK, M., HANSEN, J., CHA, E. K., ROBINSON, B., TIAN, Z., CHUN, F. K., TAGAWA, S., KARAKIEWICZ, P. I., FISCH, M., SCHERR, D. S. & SHARIAT, S. F.. Accurate preoperative prediction of non-organ-confined bladder urothelial carcinoma at cystectomy. *BJU International*, 2013,111, 404-411.
11. KARAKIEWICZ, P. I., SHARIAT, S. F., PALAPATTU, G. S., PERROTTE, P., LOTAN, Y., ROGERS, C. G., AMIEL, G. E., VAZINA, A., GUPTA, A., BASTIAN, P. J., SAGALOWSKY, A. I., SCHOENBERG, M. & LERNER, S. P.. Precystectomy Nomogram for Prediction of Advanced Bladder Cancer Stage{A figure is presented}. *European Urology*, 2006,50, 1254-1262.
12. XIE, H. Y., ZHU, Y., YAO, X. D., ZHANG, S. L., DAI, B., ZHANG, H. L., SHEN, Y. J., WANG, C. F., ZHANG, H. Z. & YE, D. W.. Development of a nomogram to predict non-organ-confined bladder urothelial cancer before radical cystectomy. *International Urology and Nephrology*, 2012,44, 1711-1719.
13. MARGEL, D., HAREL, A., YOSSEPOWITCH, O. & BANIEL, J.. A novel algorithm to improve pathologic stage prediction of clinically organ-confined muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2009,115, 1459-1464.
14. MCLAUGHLIN, S., SHEPHARD, J., WALLEN, E., MAYGARDEN, S., CARSON, C. C. & PRUTHI, R. S.. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *International Braz J Urol*, 2007 33, 25-31.



15. BOSTROM, P. J., VAN RHIJN, B. W. G., FLESHNER, N., FINELLI, A., JEWETT, M., THOMS, J., HANNA, S., KUK, C. & ZLOTTA, A. R. 2010. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *European Urology, Supplements*, 2010, 9, 2-9.
16. EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J.. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 2009, 45, 228-247.
17. AL-DAGHMIN, A., ENGLISH, S., KAUFFMAN, E. C., DIN, R., KHAN, A., SYED, J. R., SZTORC, J., MEHEDINT, D., SHARIF, M., SHI, Y., WILDING, G. & GURU, K. A.. External Validation of Preoperative and Postoperative Nomograms for Prediction of Cancer-Specific Survival, Overall Survival and Recurrence after Robot-assisted Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. 2013, *BJU International*.
18. GAKIS, G.. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU International*, 2013, 111, 186-187.
19. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*; 2005;55:10.
20. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
21. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3:327.
22. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL. Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969; 221:255.
23. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:603.
24. Soll-Johanning H, Bach E. Occupational exposure to air pollution and cancer risk among Danish urban mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:351.

25. Sontag JM. Experimental identification of genitourinary carcinogens. *Urol Clin North Am* 1980; 7:803.
26. Mommsen S, Aagaard J, Sell A. An epidemiological case-control study of bladder cancer in males from a predominantly rural district. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18:1205.
27. Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Hansen VL, et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988; 318:1028.
28. Hartmann A, Schlake G, Zaak D, et al. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. *Cancer Res* 2002; 62:809.
29. Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, et al. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1014.
30. Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 1991; 252:706.
31. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA, Clark PE, Humphrey JE, Patel SG, et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010; 183(5): 1732-7
32. Blanco Díez A1, Ruibal Moldes M, Suárez Pascual G, Fernández Rosado E, Gómez Veiga F Staging of infiltrating bladder cancer. Role of C.T. scan *Arch Esp Urol*. 2003 Jan-Feb;56(1):23-9
33. CHALASANI, V., CHIN, J. L. & IZAWA, J. I.. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Journal of the Canadian Urological Association*, 3, 2009 S193-S198.
34. SOBIN, L. H., GOSPODARIWICZ, M. & WITTEKIND, C.. TNM classification of bladder cancer. In: SOBIN, L. H., GOSPODARIWICZ, M. & WITTEKIND, C. (eds.) *TNM classification of malignant tumors 7th edn: UICC International Union Against Cancer*, Wiley-Blackwell. 2009
35. Lutzeyer W, Rübber H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127:250.
36. Torti FM, Lum BL, Aston D, et al. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 1987; 5:125.
37. Jackson A, Alexandroff A, Fleming D, et al. Bacillus-calmette-guerin (bcg) organisms directly alter the growth of bladder-tumor cells. *Int J Oncol* 1994; 5:697.
38. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52:1123.
39. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007; 178:807.

40. SPEIGHT, J. & ROACH, M.. Radiotherapy of urologic tumor. In: TANAGHO, E. A. & MCANINCH, J. W. (eds.) *Smith's General Urology*. 2004 16th Ed. New York: Lange/McGraw-Hill.
41. NISHIYAMA, H., HABUCHI, T., WATANABE, J., TERAMUKAI, S., TADA, H., ONO, Y., OHSHIMA, S., FUJIMOTO, K., HIRAO, Y., FUKUSHIMA, M. & OGAWA, O.. Clinical Outcome of a Large-Scale Multi-Institutional Retrospective Study for Locally Advanced Bladder Cancer: A Survey Including 1131 Patients Treated during 1990-2000 in Japan. *European Urology*, 2004 45, 176-181.
42. ZHANG, F., NIU, G., LU, G. & CHEN, X Preclinical lymphatic imaging. *Molecular Imaging and Biology*, 13, . 2011. 599-612.
43. HERR, H. W.. The Concept of Lymph Node Density-Is it Ready for Clinical Practice? *Journal of Urology*, 177, 2007 1273-1276.
44. CAMEY, M.. Detubularized U-shaped cystoplasty (Camey 2). *Curr Surg tech Urol*, 3, 1990 1-8.
45. HAMDY, F. C.. Technical aspects of radical cystectomy. *EAU Update Series*, 2005 3, 117.
46. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 1998; 51:951.
47. Madersbacher S, Möhrle K, Burkhard F, Studer UE. Long-term voiding pattern of patients with ileal orthotopic bladder substitutes. *J Urol* 2002; 167:2052.
48. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007; 70:69.
49. NUHN, P., MAY, M., FRITSCH, H. M., BUCHNER, A., BROOKMAN-MAY, S., BOLENZ, C., MORITZ, R., HERRMANN, E., BURGER, M., HÖFNER, T., ELLINGER, J., TILKI, D., ROIGAS, J., ZACHARIAS, M., TROJAN, L., WÜLFING, C., MAY, F., MELCHIOR, S., HAFERKAMP, A., GILFRICH, C., HOHENFELLNER, M., WIELAND, W. F., MÜLLER, S. C., STIEF, C. G. & BASTIAN, P. J. External validation of disease-free survival at 2 or 3 years as a surrogate and new primary endpoint for patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *European Journal of Surgical Oncology*, 2012 38, 637-642.
50. Haleblan GE, Skinner EC, Dickinson MG, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG (Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. *J Urol* ; 1998 ;160 (6 Pt 1):2011-4.
51. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, et al. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1528.
52. KATTAN M, STPLETON A, WHEELER T, SCARDINO P Evaluation of a Nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma *Cancer* 1997 79,3; 528-537 Kimberly J. Van Zee MS, Donna-Marie E. Manasseh, Jose L. B. Bevilacqua, Susan K. Boolbol, Jane V. Fey, Lee K. Tan, Patrick I. Borgen, Hiram S. Cody

- III, Michael W. Kattan A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy, *Annals of Surgical Oncology* 2003, 10; 10, 1140-1151
53. POWER, N. E., KASSOUF, W., BELL, D., APRIKIAN, A. G., FRADET, Y., LACOMBE, L., CHIN, J., IZAWA, J., ESTEY, E., FAIREY, A., CAGIANNOS, I., LATTOUF, J. B., DRACHENBERG, D. & RENDON, R. A.. Natural history of pT3-4 or node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and no neoadjuvant chemotherapy in a contemporary North-American multi-institutional cohort. *Journal of the Canadian Urological Association*, 6, 2012 E217-E223.
54. MITRA, A. P., SKINNER, E. C., MIRANDA, G. & DANESHMAND, S. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU International*, . 2013 111, 240-248.
55. Ploeg M, Kiemeney LA, Smits GA, Vergunst H, Viddeleer AC, Geboers AD, et al Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012; 30(3): 247-251.
56. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L, Tomaszewski JE, Malkowicz BS, Guzzo TJ. Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. *BJU Int* 2011;107(1): 46-52
57. Mehrsai A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand GH. A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer *Urol J*. 2004 Spring;1(2):85-9
58. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859-66
59. Dash A1, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2471-7
60. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:668.
61. Amin MB, Murphy WM, Reuter VE. Controversies in the pathology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Part II. In: *Reviews of Pathology*, Rosen PP, Flechner RE (Eds), ASCP Press, Chicago 1997. p.72.
62. HANLEY, J. A. & HAJIAN-TILAKI, K. O. Sampling Variability of Nonparametric Estimates of the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves: An Update. *Academic Radiology*, 1997 4, 49-58.
63. PAGANO, F., ARTIBANI, W., LIGATO, P., PIAZZA, R., GARBEGLIO, A. & PASSERINI, G.. Vescica Ileale Padovana: A technique for total bladder replacement. *European Urology*, 1990 17, 149-154.

64. RINK, M., HANSEN, J., CHA, E. K., GREEN, D. A., BABJUK, M., SVATEK, R. S., XYLINAS, E., TAGAWA, S. T., FAISON, T., NOVARA, G., KARAKIEWICZ, P. I., DANESHMAND, S., LOTAN, Y., KASSOUF, W., FRITSCH, H. M., PYCHA, A., COMPLOJ, E., TILKI, D., BASTIAN, P. J., CHUN, F. K., DAHLEM, R., SCHERR, D. S. & SHARIAT, S. F.. Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy. *BJU International*, 2013 111, 74-84.
65. SHARIAT, S. F., TOKUNAGA, H., ZHOU, J., KIM, J., AYALA, G. E., BENEDICT, W. F. & LERNER, S. P. 2004. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome
66. STUDER, U. E., ACKERMANN, D., CASANOVA, G. A. & ZINGG, E. J.. Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *British Journal of Urology*, 1989,63, 43-52.
67. Stenzl A, Cowan HC, deSantis M et al. EAU guideline: Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder; 2010:2-64
68. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130:1083.
69. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, Månsson W. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002; 90:386.

Литературни подаци су наведени према Vancouver стандарду коришћењем програмског пакета Endnote© X7 Bld 7072 фирме Thomson Reuters.

**9 СПИСАК СКРАЋЕНИЦА:**

ТУР- ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА

ТУРБТ-ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА ТУМОРА БЕШИКЕ

ТНМ-ТУМОР НОДУС МЕТАСТАЗА КЛАСИФИКАЦИЈА

ХЕР-ХУМАНИ ЕПИДЕРМАЛНИ РЕЦЕПТОР

ЦТ-КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА

*AUROC*-ПОВРШИНА ИСПОД РОС КРИВЕ

ЛГЛ-ЛИМФНЕ ЖЛЕЗДЕ

МБ-МОКРАЋНА БЕШИКА

ЛВИ-ЛИМФОВАСКУЛАРНА ИНВАЗИЈА

IA-НИВО ДОКАЗА ИЗ МЕТА АНАЛИЗА

*DCA-DECISION CURVE ANALYSIS* (АНАЛИЗА КРИВИХ ОДЛУЧИВАЊА)

*OS-OVERALL SURVIVAL*

*DFS-DISEASE FREE SURVIVAL*

*RFS-RELAPS FREE SURVIVAL*

**10 ПРИЛОЗИ:**

**ПРОПЕРАТИВНЕ ВАРИЈАБЛЕ-ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА**

Варијабла	Мере централне тенденције –преоперативне варијабле								
	Средња вредност	Интервал поверења -95.00%	Интервал поверења 95.00%	Медијана	Мод	Фреквенција Мода	Мин.	Макс.	СД
Старост	63.1492	61.8097	64.4886	63	58	16	42	86	9.1327
Број ТУР - укупан број захвата	2.5691	2.1989	2.9392	2	1	71	1	17	2.5237

**Др Раде Прелевић - докторска дисертација**

---

Величина тумора на задњем ТУР – интраоперативни ТУР налаз.	4.5856	4.271	4.9003	4	5	35	1	12	2.1453
Број тумора – интраоперативни ТУР налаз	1.5304	1.4194	1.6414	2	2	125	0	2	0.7568
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР.	1.7017	1.6214	1.7819	2	2	135	0	2	0.5472
Хидронефроза - евалуација према стандардној методологији	0.768	0.6542	0.8817	1	0	80	0	2	0.7755
Бимануелна палпација - не / палпабилан тумор.	0.3149	0.2466	0.3832	0	0	124	0	1	0.4658
Клинички стадијум	2.4586	2.3543	2.5628	2	2	91	1	4	0.7108
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР	2.6022	2.4788	2.7256	2	2	84	1	4	0.8412
Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз	3.116	2.621	3.6111	3	0	84	0	15	3.3752
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз	2.3591	1.9817	2.7365	2	0	84	0	10	2.573
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз	0.4807	0.3623	0.599	0	0	123	0	4	0.8069
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз	0.232	0.153	0.3111	0	0	148	0	3	0.5388
База тумора на ЦТ - ЦТ налаз	3.3856	3.1265	3.6448	3	3	41	1	10	1.7667
Дебљина зида тумора - ЦТ налаз	2.3331	2.1819	2.4844	2	2	61	1	5	1.0312
Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецим	2.1547	1.8718	2.4376	2	1	88	1	12	1.9288



## Др Раде Прелевић - докторска дисертација

Варијабла	МЕРЕ ЦЕНТРАЛНЕ ТЕНДЕНЦИЈЕ-Постоперативне варијабле								
	Средња вредност	Интервал поверења -95.00%	Интервал поверења 95.00%	Медијана	Мод	Фреквенција Мод-а	Мин.	Макс.	СД
Број ОП екстрахованих ЛГЛ	12.6906	12.0211	13.3601	13	9	38	2	25	4.5648
Број ОП позитивних ЛГЛ	1.9724	1.5951	2.3496	1	0	90	0	11	2.5721
Коначни ПО стадијум	2.7569	2.6326	2.8812	3	2	68	1	4	0.8476
Варијабла	Mann-Whitney U Test								
	Узорак стратификован по критеријуму Позитивни лимфни нодуси након РЦ на ПХ прегледу-преоперативне варијабле								
	сума рангов 1	сума рангова 2	U	Z	p	Z прилагођено	p	N 1	N2
Године старости	8657	7814	3719	1.1	0.3	1.07	0.286	91	90
Број ТУР - укупан број захвата	8135	8336	3949	-0	0.7	-0.4	0.664	91	90
Величина тумора на задњем ТУР - интраоперативни ТУР налаз.	9582.5	6888.5	2794	3.7	0	3.73	0.000191	91	90
Клинички стадијум	10580.5	5890.5	1796	6.5	0	7.2	0	91	90
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР	10580.5	5890.5	1796	6.5	0	7.2	0	91	90
Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз	10723	5748	1653	6.9	0	7.44	0	91	90
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз	10548	5923	1828	6.4	0	6.8	0	91	90
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз	10448	6023	1928	6.1	0	6.5	0	91	90
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз	10010.5	6460.5	2366	4.9	0	5.96	0	91	90
База тумора на ЦТ - ЦТ налаз	9231	7240	3145	2.7	0	4.01	0.00006	91	90

## Др Раде Прелевић - докторска дисертација

Дебљина зида тумора - ЦТ налаз	9768	6703	2608	4.2	0	4.28	0.000018	91	90
Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецим	10783	5688	1593	7.1	0	7.39	0	91	90

### ПОТОПЕРАТИВНЕ ВАРИЈАБЛЕ-ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

Варијабла	Mann-Whitney U Test								
	Узорак стратификован по критеријуму Ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ - пТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима-преоперативне варијабле								
	сума рангова	сума рангова	U	Z	p	Z прилагође	p	N1	N1
	1	2				н			
Године старости	10110.5	6360.5	3435	1.6	0.1	1.6	0.110297	105	76
Број ТУР - укупан број захвата	8776.5	7694.5	3212	-2	0	-2.4	0.018647	105	76
Величина тумора на задњем ТУР - интраоперативн и ТУР налаз.	11294	5177	2251	5	0	5.05	0	105	76
Клинички стадијум	12720	3751	825	9.1	0	10	0	105	76
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР	12834.5	3636.5	711	9.4	0	10.1	0	105	76

## Др Раде Прелевић - докторска дисертација

Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз	11671.5	4799.5	1874	6.1	0	6.43	0	105	76
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз	11741.5	4729.5	1804	6.3	0	6.64	0	105	76
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз	10863	5608	2682	3.8	0	4.56	0.000005	105	76
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз	10258	6213	3287	2	0	3.01	0.002629	105	76
База тумора на ЦТ - ЦТ налаз	11345.5	5125.5	2200	5.1	0	5.22	0	105	76
Дебљина зида тумора - ЦТ налаз	12002.5	4468.5	1543	7	0	7.32	0	105	76
Интервал од последњег ТУР до дистектомије - у месецима	9490	6981	3925	-0	0.9	-0.2	0.841414	105	76

Варијабла	Mann-Whitney U Test									
	Узорак стратификован по критеријуму Ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ - пТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима-преоперативне варијабле									
	сума рангова 1	сума рангова 2	U	Z	p	Z прилагођен	p	N1	N1	
Године старости	10110.5	6360.5	3435	1.6	0.1	1.6	0.110297	105	76	
Број ТУР - укупан број захвата	8776.5	7694.5	3212	-2	0	-2.4	0.018647	105	76	
Величина тумора на задњем ТУР - интраоперативни ТУР налаз.	11294	5177	2251	5	0	5.05	0	105	76	
Клинички стадијум	12720	3751	825	9.1	0	10	0	105	76	
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР	12834.5	3636.5	711	9.4	0	10.1	0	105	76	
Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз	11671.5	4799.5	1874	6.1	0	6.43	0	105	76	
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз	11741.5	4729.5	1804	6.3	0	6.64	0	105	76	

**Др Раде Прелевић - докторска дисертација**

Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз	10863	5608	2682	3.8	0	4.56	0.000005	105	76
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз	10258	6213	3287	2	0	3.01	0.002629	105	76
База тумора на ЦТ - ЦТ налаз	11345.5	5125.5	2200	5.1	0	5.22	0	105	76
Дебљина зида тумора - ЦТ налаз	12002.5	4468.5	1543	7	0	7.32	0	105	76
Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецим	9490	6981	3925	-0	0.9	-0.2	0.841414	105	76
Варијабла	Mann-Whitney U Test Узорак стратификован по критеријуму Критеријум пТ3-4 или Н1-3-преоперативне варијабле								
	сума рангов 1	сума рангова 2	U	Z	p	Z прилагођен	p	N Група 1	N група 2
Године старости	10733	5738	3527	0.8	0.4	0.79	0.430004	115	66
Број ТУР - укупан број захвата	9835.5	6635.5	3166	-2	0.1	-2	0.051149	115	66
Величина тумора на задњем ТУР - интраоперативни ТУР налаз.	12029.5	4441.5	2231	4.6	0	4.66	0.000003	115	66
Клинички стадијум	13229.5	3241.5	1031	8.1	0	8.99	0	115	66
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР	13265.5	3205.5	995	8.3	0	8.87	0	115	66
Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз	12572.5	3898.5	1688	6.2	0	6.56	0	115	66
Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз	12609.5	3861.5	1651	6.3	0	6.68	0	115	66
Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз	11852	4619	2408	4.1	0	4.96	0.000001	115	66
Број ЛГЛ на ЦТ >= 2 цм - ЦТ налаз	11192	5279	3068	2.1	0	3.19	0.001424	115	66
База тумора на ЦТ - ЦТ налаз	12125	4346	2135	4.9	0	4.97	0.000001	115	66

## Др Раде Прелевић - докторска дисертација

Дебљина зида тумора - ЦТ налаз	12864	3607	1396	7.1	0	7.36	0	115	66
Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецим	10005.5	6465.5	3336	-1	0.2	-1.5	0.144296	115	66
Присуство лимфо васкуларне инвазије									
ВАРИЈАБЛА			ТЕСТ		ХИ-КВАДРАТ		SS	P	
Хидронефроза			Pearson hi-kvadrat		17.5		2	0.00016	
Бимануелна палпација			Fisher					0	
Клинички стадијум Т			Pearson hi-kvadrat		24.85		8	0.00165	
Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР			Pearson hi-kvadrat		34.17		10	0.00017	
Разлика клиничког и ПХ стадијума			Fisher					0.39394	
Статус лимфних нодуса - преоперативни ЦТ налаз.			Pearson hi-kvadrat		15.11		2	0.00052	
Локализација на ЦТ - ЦТ налаз			Fisher					0.01276	
Перивезикални стадијум на - ЦТ налаз			Fisher					0.00007	
Учесталост рекуренције			Fisher					0.39475	
Позитивни лимфни нодуси након РЦ на ПХ прегледу			Fisher					0.00554	
Коначни ПО стадијум-пТ			Pearson hi-kvadrat		43.5		14	0.00007	
Разлика ПРОП и ПО ПХ стадијума-пТ			Fisher					0.62666	
Разлика ПРОП и ПО ПХ стадијума			Fisher					0.20366	
Ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ - пТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима			Fisher					0.00013	
Критеријум пТ3-4 или Н1-3			Fisher					0.0006	
Градус ПО			Fisher					0.15071	
Разлика ПРЕОП-ПОСТОП градус			Fisher					0.00005	