
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tratamentul multidisciplinar al cancerului vezical infiltrativ

Doctorand **Andrei Boc**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Ioan Coman**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Epidemiologie, etiologie, patologie

- 1.1. Epidemiologia cancerului vezical
- 1.2. Factori de risc și etiologie
- 1.3. Patologie și clasificare
 - 3.1. Clasificarea histologică a tumorilor vezicale
 - 3.2. Modul de extensie tumorală

2. Diagnostic

- 4.1. Diagnosticul clinic
- 4.2. Explorari imagistice

3. Factori de prognostic

4. Managementul tumorilor vezicale musculo-infiltrative

- 4.1. Chimioterapia și radioterapia neoadjuvantă
 - 4.1.1. Chimioterapia neoadjuvantă
 - 4.1.2. Radioterapia neoadjuvantă
- 4.2. Cistectomia radicală și derivația urinară
 - 4.2.1. Cistectomia radicală
 - 4.2.2. Limfadenectomia pelvină
 - 4.2.3. Derivațiile urinare
 - 4.2.4. Cistectomia radicală laparoscopică și asistată robotic
 - 4.2.5. Morbiditatea și mortalitatea cistectomiei radicale
 - 4.2.6. Date de supraviețuire post cistectomie
- 4.3. Chimioterapia adjuvantă
- 4.4. Tratamentul cu preservarea vezicii urinare

5. Monitorizarea pacienților după tratament cu intenție curativă

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteze de lucru/obiective

2. Metodologie generală

3. Studiul 1 - Cistectomia radicală robotică cu neovezică ileală realizată total intracorporeal - experiența inițială.

- 3.1. Introducere
- 3.2. Ipoteza de lucru
- 3.3. Material și metodă
- 3.4. Rezultate
- 3.5. Discuții
- 3.6. Concluzii

4. Studiul 2 - Chimioterapia neoadjuvantă și cistectomia radicală versus cistectomia radicală în tratamentul cancerului vezical musculo-infiltrativ

- 4.1. Introducere
- 4.2. Ipoteza de lucru
- 4.3. Material și metodă
- 4.4. Rezultate
- 4.5. Discuții
- 4.6. Concluzii

5. Studiul 3 - Impactul chirurgiei minim-invazive asupra mortalității și complicațiilor imediate după cistectomia radicală pentru tumorile vezicale musculo-infiltrative

- 5.1. Introducere
- 5.2. Ipoteza de lucru
- 5.3. Material și metodă
- 5.4. Rezultate
- 5.5. Discuții
- 5.6. Concluzii

6. Studiul 4 - Factori de prognostic ai supraviețuirii după cistectomie radicală pentru cancer vezical urotelial musculo-infiltrativ

- 6.1. Introducere
- 6.2. Ipoteza de lucru
- 6.3. Material și metodă
- 6.4. Rezultate
- 6.5. Discuții
- 6.6. Concluzii

7. Concluzii generale (sinteză)

8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

REFERINȚE

Cuvinte cheie: cancer vezical, cistectomie, neovezică ileală, derivație urinară intracorporeală, chirurgie robotică, cistectomie laparoscopică.

Introducere.

Progresele întâlnite în diagnosticul și tratamentul patologiei oncologice în ultimele decade nu sunt replicabile și în cazul tumorilor vezicale. Cancerul vezical continuă să fie o afecțiune cu un prognostic rezervat, în literatură fiind întâlnite puține descrieri de îmbunătățire a supraviețuirii. Netratată, această patologie are o mortalitate extrem de ridicată.

Standardul de tratament al cancerului vezical infiltrativ este cistectomia radicală. Aceasta este o intervenție chirurgicală majoră compusă din trei timpi (exereza vezicii urinare, limfadenectomia pelvină bilaterală și derivația urinară) cu un impact puternic asupra pacientului atât în ceea ce privește șocul operator cât și în ceea ce privește calitatea vieții pacienților, diminuată secundar disfuncției erectile și a stomiilor cutanate.

În ciuda tratamentului chirurgical agresiv, mortalitatea la cinci ani a cancerului vezical musculo-invaziv este ridicată. Această rată ridicată de mortalitate, care nu a cunoscut o îmbunătățire semnificativă în ultimele 3 decade, traduce o necesitate acută de actualizare a modului de abordare a patologiei. Managementul optim al pacienților cu tumori vezicale necesită o abordare multidisciplinară formată din medici oncologi, urologi, de anestezie și terapie intensivă, anatomopatologi și radiologi. Analiza datelor din trialurile existente a arătat avantajele chimioterapiei perioperatorii în ceea ce privește rezultatele oncologice. Acest concept a deschis calea spre o schimbare a paradigmei de tratament considerată clasică, și anume chirurgia radicală ca unic tratament.

În afara aspectului oncologic al bolii, această patologie cunoaște o morbiditate postoperatorie ridicată, mai bine de 60% din pacienții operați clasic prezentând complicații în perioada precoce postoperatorie. Tehnicile operatorii minim invazive, precum laparoscopia standard și asistată robotic, implementate cu succes în cazul cancerului prostatic au potențialul de a reduce această morbiditate. Utilizând tehnicile minim invazive, inciziile mari necesare pentru efectuarea cistectomiei clasice sunt evitate, acest aspect grăbind recuperarea pacienților. În cazul tehnicilor robotice, aspectul minim invazivității este și mai evident datorită posibilității de efectuare total intracorporeală a derivației urinare. Mai mult, tehnicile de prostatectomie radicală robotică cu prezervarea banduletelor neuro-vasculare, au potențialul de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților prin ameliorarea continenței și a potenței postoperatorii.

Managementul terapeutic al pacienților cu tumori vezicale presupune existența unei echipe multidisciplinare. De-a lungul timpului am reușit să abordez tratamentul pacienților după discutarea cazurilor în cadrul unei comisii oncologice. Astfel am reușit să îmbunătățesc rata de utilizare a chimioterapiei neoadjuvante în cadrul serviciului în care îmi desfășuram activitatea.

Ipoteze de lucru/obiective.

Cancerul vezical musculo-infiltrativ este o patologie agresivă, cu evoluție imprevizibilă, marcată de cea mai mare rată de recurență dintre patologiile maligne. Timpul până la apariția a recurenței este, de obicei, un marker important pentru o boală agresivă, marcată de mortalitate mare. Modul de abordare al acestei boli este determinat atât de existența medicației specifice, cât și de experiența chirurgului. Astfel, mi-am propus să studiez mai multe aspecte legate de managementul multimodal (chirurgical și nonchirurgical) și prognosticul cancerului vezical, într-un centru spitalicesc cu experiență peste medie în terapia acestei boli.

Scopul studiului 1 a fost evaluarea abordului minim invaziv în cadrul tratamentului cancerului vezical musculo-infiltrativ prin utilizarea tehnicilor de cistectomie radicală robotică cu derivație urinară efectuată total intracorporeal. În acest sens am evaluat rezultatele perioperatorii, funcționale și oncologice și complicațiile pe termen lung.

În studiul 2 am evaluat fezabilitatea și răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă urmată de cistectomia radicală în cazul pacienților cu tumori vezicale în stadiu localizat.

Pornind de la ipoteza unui potențial beneficiu adus de utilizarea tehnicilor minim invazive în tratamentul cancerului vezical musculo-infiltrativ, studiul 3 are ca scop evaluarea ratei mortalității perioperatorii, la 30 de zile. Totodată, studiul evaluează impactul anumitor factori specifici pacienților, tumorali sau chirurgicali asupra complicațiilor imediate după cistectomia radicală pentru tumori vezicale. Acest lucru s-a făcut prin compararea celor două tipuri de tratamente chirurgicale (clasice și laparoscopice).

Scopul studiului 4 a fost observarea ratei de mortalitate la 2 ani după cistectomie radicală și de a stabili valoarea unor parametri ca factori de prognostic.

Studiul 1. Cistectomia radicală robotică cu neovezică ileală realizată total intracorporeal – experiența inițială.

Introducere. Tratamentul de elecție al cancerului vezical cu invazie la nivelul muscularei este cistectomia radicală clasică cu limfadenectomie pelvină și derivație urinară.

Această procedură se asociază cu complicații în aproximativ 64% din cazuri. Pentru reducerea frecvenței complicațiilor, tehnicile laparoscopice a fost introdusă în armamentariul chirurgical. Laparoscopia, comparativ cu operația clasică, are ca avantaje o pierdere mai redusă de sânge, durere postoperatorie redusă, precum și o recuperare mai rapidă, însă, din cauza dificultăților tehnice și a curbei lungi de învățare nu a fost adoptată de actualul trend al urologiei.

Având în vedere rezultatele bune obținute în prostatectomia radicală, sistemul robotic daVinci (Intuitive Surgical, CA) are potențialul de a avea rezultate pozitive atât pe plan oncologic, cât și pe plan funcțional, depășind dificultățile tehnice întâmpinate de laparoscopie.

Ipoteza de lucru. Evaluarea abordului minim invaziv în cadrul tratamentul cancerului vezical musculo-infiltrativ prin utilizarea tehnicilor de cistectomie radicală robotică cu derivație urinară efectuată total intracorporeal.

Material și metodă. Prima cistectomie radicală laparoscopică asistată robotic cu neovezică ileală creată total intracorporeal efectuată în cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca a avut loc în octombrie 2011. În perioada imediat următoare au fost realizate alte 2 intervenții chirurgicale similare. Au fost evaluați următorii parametri: durata medie a intervenției chirurgicale, cantitatea de sânge pierdută, complicațiile și rezultatul urmăririi oncologice. Urmărirea pacienților a respectat protocolul oncologic pentru cancerul de vezică urinară. În cazul pacienților de sex masculin, s-a analizat și statusul funcției erectile.

Rezultate. Cistectomia radicală robotică cu neovezică ileală a fost realizată la 6 pacienți de sex masculin. În 3 cazuri, neovezica ileală a fost realizată în totalitate intracorporeal. Vârsta medie a pacienților a fost de 56.3 ani (interval: 53-59).

Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de 588 minute, iar cantitatea medie de sânge pierdută a fost de 467 ml. Doar pentru un singur pacient s-a administrat transfuzie sangvină.

Examenul histopatologic a evidențiat, în toate cele 3 cazuri, localizarea vezicală a tumorii, iar nodulii limfatici excizați au fost negativi. De asemenea, marginile de rezecție au fost negative.

Nu au fost raportate complicații intraoperatorii. La unul dintre pacienți, în a 2-a zi postoperator, s-a ridicat suspiciunea clinică de tromboză venoasă profundă, însă aceasta a fost infirmată de investigațiile paraclinice și a fost interpretată ca limfedem. În celelalte 2 cazuri s-a evidențiat prezența unei infecții urinare febrile, respectiv a unei bacteriemii.

Ultima evaluare a pacienților, la 22, 26 și, respectiv, 34 luni după intervenția chirurgicală, a evidențiat lipsa de recurență a patologiei tumorale, precum și funcționalitatea neovezicii. Într-un singur caz s-a diagnosticat o hidronefroză stângă.

În ceea ce privește continența, un pacient este continent atât ziua cât și noaptea, unul utilizează un tampon în timpul nopții, iar un alt pacient utilizează un tampon în timpul zilei și un tampon în timpul nopții.

Concluzii. Cistectomia radicală laparoscopică asistată robotic cu derivație urinară de tip neovezică ileală intracorporeală este o tehnică fezabilă și sigură, cu rezultate oncologice și funcționale comparabile cu tehnica chirurgicală deschisă. Cu toate acestea, această intervenție ar trebui să fie realizată în centre cu multă experiență în acest domeniu.

Studiul 2. Chimioterapia neoadjuvantă și cistectomia radicală versus cistectomia radicală în tratamentul cancerului vezical musculo-infiltrativ

Introducere. Deși cistectomia radicală ofera un control local bun al cancerului vezical, în aproximativ o treime din cazuri pacienții dezvoltă recurență tumorală, acesta fiind factorul principal care influențează supraviețuirea. După cistectomia radicală recurența tumorală este manifestă clinic la 12 - 36 de luni cu o frecvență de 4 - 29% pentru recurența locală și 22 - 38% pentru recurența metastatică. Rata de recidivă locală este dependentă de stadiul tumoral. În stadiul tumoral T3 până la 56% din pacienți dezvoltă recurență tumorală.

Un prim avantaj al chimioterapie neoadjuvante este reprezentat de posibilitatea de tratament a micrometastazelor înainte ca acestea să devină aparente clinic. De asemenea răspunsul la tratament este mai bun în cazul în care încărcătura metastatică este redusă. Un alt avantaj al administrării preoperatorii a ciclurilor de chimioterapie constă în toleranța și complianța crescută a pacienților. Posibilitatea de evaluare a răspunsului la chimioterapie in vivo este un alt argument pentru NAC.

Dezavantajul chimioterapie neoadjuvante constă în imposibilitatea de identificare a pacienților cu tumori vezicale care nu răspund sau răspund incomplet la acest tratament.

Ipoteza de lucru. În acest studiu am evaluat fezabilitatea și răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă urmată de cistectomia radicală. Cel de-al doilea obiectiv al studiului a fost evaluarea supraviețuirii pacienților cu tumori vezicale în stadiu localizat.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 27 pacienți cu vârsta de peste 18 ani cu tumori vezicale musculo-infiltrative în stadiile tumorale T2 - T4a N0 M0 care au urmat tratament chimioterapic neoadjuvant cu protocolul M-VAC în perioada octombrie 2010 - iulie 2014. Din grupul de control au făcut parte 58 pacienți la care s-a realizat cistectomia radicală operați în același interval de timp. După finalizarea ciclurilor de chimioterapie și reevaluarea imagistică pacienții au urmat tratament chirurgical radical.

Rezultate. Vârsta media pacienților din studiu a fost 66,2 ani. Singura diferență semnificativă a fost în ceea ce privește stadializarea cancerului, în lotul care a urmat chimioterapie neoadjuvantă observându-se o prevalență mai mare a stadiului T<2. Nu au fost înregistrate decese postoperatorii în primele 30 de zile.

29,6% pacienți care erau inițial în stadiul T2 sau mai mare au trecut în stadiul T0. Această migrare a pacienților din stadiu mai mare decât T2 în stadiu mai mic decât T2 a fost observată pentru 6 pacienți din stadiul inițial T2 și pentru doi pacienți din stadiul T3. În ceea ce privește

progresia tumorală în perioada chimioterapiei neoadjuvante, aceasta a fost întâlnită la un pacient din stadiul T2 și la un pacient din stadiul T3.

În grupul celor decedați au fost 5% pacienți în stadiul T<2, 30% în T2, 32,5% în T3 și 32,5% în T4. În grupul supraviețuitorilor au fost 22,2% pacienți în stadiul T<2, 33,3% în T2, 37,8% în T3 și 4,4% în T4. Diferența a fost semnificativă statistic ($p=0,007$).

Metastazele au apărut la 27 (67,5%) din pacienții care au decedat, și doar la 4 (8,9%) pacienți care au supraviețuit la 4 ani după intervenția chirurgicală. Recurențe locale s-au înregistrat la 11 (27,5%) pacienți decedați și la 9 (20%) supraviețuitori. Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,5$; fig. 35).

Analiza de supraviețuire în funcție de stadiul T a demonstrat faptul că stadiul T4 este asociat cu cea mai redusă supraviețuire, pacienții din acest stadiu având o probabilitate de 8,1 ori mai mare de deces la 4 ani, comparativ cu cei din stadiu T0.

Pacienții care au urmat chimioterapie neoadjuvantă au avut o rată mai redusă a deceselor la 4 ani după operație, fără a se atinge nivelul de semnificație statistică ($p=0,4$).

Concluzii. Am observat o reducere semnificativă statistic a stadiului tumoral în cazul grupului de pacienți care au urmat chimioterapie neoadjuvantă. Supraviețuirea a fost influențată semnificativ de stadiul bolii și prezența metastazelor. Beneficiul de supraviețuire la 4 ani a fost cu aproximativ 8% mai mare la pacienții care au urmat chimioterapie.

Studiul 3. Impactul chirurgiei minim-invazive asupra mortalității și complicațiilor imediate după cistectomia radicală pentru tumorile vezicale musculo-infiltrative

Introducere. Tumorile uroteliale musculo-infiltrative reprezintă 25% din totalul cancerelor de vezică urinară. Cistectomia radicală cu limfadenectomie pelvină și reconstrucția tractului urinar este tratamentul de elecție pentru tumorile uroteliale de vezică urinară cu invazia musculare.

Cistectomia radicală se poate realiza utilizând 2 tehnici chirurgicale: cistectomia clasică și cistectomia laparoscopică (standard sau asistată robotic). Deși timpul operator este mai mare în cazul tehnicilor laparoscopice, acesta este contrabalansat de o spitalizare mai redusă, pierdere de sange mai redusă și o recuperare mai rapidă.

Ipoteza de lucru. Evaluarea ratei de deces la 30 de zile și a factorilor asociați complicațiilor pe termen scurt după cistectomie radicală pentru cancer vezical urotelial musculo-infiltrativ.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 123 pacienți (vârsta 64.1 ± 7.9 ani; 111 (90,2%) bărbați și 12 (9,8%) femei) diagnosticați anterior cu cancer vesical urotelial, internați într-un centru de nivel 3 în vederea efectuării cistectomiei radicale. Următoarele date au fost notate: vârsta, sexul, chimioterapia și radioterapia perioperatorii, nivelurile pre și post intervenționale ale hemoglobinei și ale creatininei, stadiul tumoral, tipul chirurgiei, tipul derivației urinare și clasificarea Clavien. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile și s-au notat următoarele complicații: cardiovasculare, gastrointestinale, locale sau complicațiile infecțioase, anemia. Rata de deces a fost de asemenea notată.

Rezultate. Cistectomia deschisă a fost efectuată în cazul a 81 (65,9%) pacienți, iar abordul laparoscopic a fost folosit pentru 43 (34,1%) pacienți. Neovezică ileală a fost creată în cazul a 11 (8,9%) pacienți iar derivații noncontinente în cazul a 112 (91,1%). Au fost 2 (1,6%) decese postoperatorii. S-au observat următoarele rate de complicații: 27 locale (22%), 16 infecțioase

(13%), 54 cazuri de anemie postoperatorie (43.9%). Anemia postoperatorie a fost asociată independent cu cistectomia în manieră deschisă ($p=0.001$), nevezica ileală ($p=0.002$) și sexul masculin ($p=0.01$). Clasificarea Clavien nu a înregistrat diferențe între abordul deschis și cel laparoscopic ($p=0.3$), deși rata de complicații a fost mai mare la cea de-a doua categorie.

Concluzii. Rata de deces la 30 de zile după cistectomie radicală pentru cancer vezical urotelial musculo-infiltrativ a fost scăzută. Cistectomia în manieră deschisă a fost asociată cu complicații pe termen scurt mai importante decât cea laparoscopică. Prezența anemiei postoperatorii a fost asociată cu tipul chirurgiei, a derivației urinare și cu sexul masculin.

Studiul 4. Factori de prognostic ai supraviețuirii după cistectomie radicală pentru cancer vezical urotelial musculo-infiltrativ

Introducere. Cancerul vezical urotelial este cel mai frecvent tip de cancer al vezicii urinare. Este situat pe locul 7 ca incidență în rândul bărbaților. În România, cancerul de vezică este al patrulea cel mai frecvent cancer al bărbatului, după cel de plămân, colon și prostată.

Prognosticul acestei boli este dificil de stabilit datorită multiplilor factori care pot interfera cu recurența și supraviețuirea. Parametrii studiați cel mai des, având în vedere valoarea lor ca și factori de prognostic sunt: vârsta, sexul, markeri genetici, stadializarea TNM, gradul tumorii, radioterapia și chimioterapia, statusul ganglionar, nivelul hemoglobinei, proteina C reactivă.

Ipoteza de lucru. Scopul studiului a fost observarea ratei de mortalitate la 2 ani după cistectomie radicală pentru cancer vezical musculo-infiltrativ și de a stabili valoarea unor parametri ca factori de prognostic.

Material și metodă. Studiul a inclus 121 de pacienți (63.9 ± 7.8 ani; 109 (90.1%) bărbați și 12 (9.9%) femei) care au avut cistectomie radicală pentru cancer vezical musculo-infiltrativ. Au fost notate datele demografice, datele relaționate cu boala și chirurgia. Pacienții au fost urmăriți timp de 2 ani postoperator iar datele lor au fost înregistrate.

Rezultate. În timpul urmăririi de 23.6 (14.3; 40.5) luni am înregistrat 53 (43.8%) decese. Analiza supraviețuirii a identificat parametri independenți asociați cu mortalitatea. Stadiile III și IVa au fost asociate cu cea mai mare HR (3.3). Pacienții cu cistectomie în manieră deschisă care au avut nivel scăzut al hemoglobinei preoperatorii au fost mai susceptibili decesului în perioada de follow-up de 2 ani postchirurgie (HR 2.3, respectiv HR 2.1).

Concluzii. Aproximativ jumătate dintre pacienți au decedat în primii doi ani după cistectomie radicală pentru cancer vezical urotelial musculo-infiltrativ. Boala avansată, cistectomia în manieră clasică și anemia preoperatorie au fost factori de prognostic independenți pentru mortalitate.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Proiectul doctoratului promovează integrarea multidisciplinarității în tratamentul cancerului de vezică, precum și adaptarea tratamentului acestei patologii la tendințele mondiale actuale. Pe baza progreselor și parteneriatelor făcute până în prezent, se creează posibilitatea continuării proiectelor de cercetare prin dezvoltarea continuă a abordării patologiei neoplazice musculo-invazive vezicale.

Pe baza conexiunilor create am reușit să integram cazurile într-o comisie de oncologie care să respecte și să promoveze alinierea tratamentului la liniile terapeutice internaționale. Astfel,

am putut efectua o selecție atentă a pacienților și am putut oferi un plan terapeutic complex, adaptat și personalizat. Am adaptat utilizarea chimioterapiei neoadjuvante și am stabilit un protocol la nivelul echipei pluridisclipinare, orientat de ghidurile internaționale.

Am aplicat cu succes tehnicile de diagnostic și tratament minim invazive, endoscopice, laparoscopice standard, 3D sau laparoscopice asistate robotic utilizând sistemul daVinci Si.

Gradul de noutate este dat de implementarea chirurgiei robotice în schema de tratament pentru prima dată în România și utilizarea unor tehnici inovatoare, de actualizate la nivel mondial. Astfel, am reușit să adresăm problemele de funcționalitate post chirurgie excizională și să implementăm folosirea unor noi tehnici de derivație urinară realizate total intracorporeal.

Am reușit să eficientizăm diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu cancer de vezică în clinica noastră prin integrarea și interconectarea factorilor menționați anterior.

În proiectului de cercetare am reușit să identificăm factori de prognostic noi și să-i integram în bilanțul pacienților și să-i analizăm în cadrul unui plan terapeutic complex.

ABSTRACT OF THE PhD THESIS

Multidisclipinary treatment of infiltrative bladder cancer

PhD Student **Andrei Boc**

PhD Supervisor **Prof. Dr. Ioan Coman**

CUPRINS

INTRODUCTION

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

1. Epidemiology, etiology, pathology

- 1.1. Epidemiology of bladder cancer
- 1.2. Risk factors and etiology
- 1.3. Pathology and classification
 - 3.1. Histological classification of bladder tumors
 - 3.2. Tumor extension

2. Diagnosis

- 4.1. Clinical diagnosis
- 4.2. Imaging studies

3. Prognostic factors

4. Management of muscle-invasive bladder tumors

- 4.1. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy
 - 4.1.1. Neoadjuvant chemotherapy
 - 4.1.2. Neoadjuvant radiotherapy
- 4.2. Radical cystectomy and urinary diversion
 - 4.2.1. Radical cystectomy
 - 4.2.2. Pelvic lymphadenectomy
 - 4.2.3. Urinary diversion
 - 4.2.4. Radical laparoscopic and robotic cystectomy
 - 4.2.5. Morbidity și mortality of radical cystectomy
 - 4.2.6. Prognosis after radical surgery
- 4.3. Adjuvant chemotherapy
- 4.4. Bladder preservation treatment

5. Long term follow-up after curative treatment

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Study hypotheses/ objectives

2. Research Method

3. Study 1 – Radical robotic cystectomy with total intra-corporeal ileal neobladder – initial experience.

- 3.1. Introduction
- 3.2. Study hypothesis
- 3.3. Material and method
- 3.4. Results
- 3.5. Discussion
- 3.6. Conclusions

4. Study 2 –Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy versus radical cystectomy as treatment for muscle-invasive bladder cancer.

- 4.1. Introduction
- 4.2. Study hypothesis
- 4.3. Material and method
- 4.4. Results
- 4.5. Discussion
- 4.6. Conclusions

5. Study 3 –Impact of minimal invasive surgery on the mortality and early complications after radical cystectomy for muscle-invasive bladder tumors

- 5.1. Introduction
- 5.2. Study hypothesis
- 5.3. Material and method
- 5.4. Results
- 5.5. Discussion
- 5.6. Conclusions

6. Study 4 –Prognostic factors of survival after radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer.

- 6.1. Introduction
- 6.2. Study hypothesis
- 6.3. Material and method
- 6.4. Results
- 6.5. Discussion
- 6.6. Conclusions

7. Synthesis**8. Originality and innovative contributions of the thesis****BIBLIOGRAPHY**

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, ileal neobladder, intracorporeal urinary diversion, robotic surgery, laparoscopic cystectomy.

Introduction.

The breakthrough witnessed in the diagnosis and treatment of oncological pathology over the last decades are not reproducible in bladder cancer. Bladder cancer continues to be a condition with a reserved prognosis, with few advances regarding overall survival found in recent literature. Untreated, bladder cancer has an extremely high mortality. The standard treatment for invasive bladder cancer is radical cystectomy. This is a major three-part surgery (bladder exeresis, bilateral pelvic lymphadenectomy and urinary tract deviation) with a strong toll on the patient, both in terms of surgical risk and later, in the quality of life, diminished by erectile dysfunction and cutaneous stomas.

Despite the aggressive surgical treatment, the five-year mortality in muscle-invasive bladder cancer remains high. This high mortality rate, without any significant improvement over the last 3 decades translates into an acute need to update how to address the pathology. Optimal management of patients with bladder tumors requires a multidisciplinary team involving oncologists, urologists, anesthesia and intensive care, anatomopathologists and radiologists. Data analysis from existing trials has shown the advantages of perioperative chemotherapy in terms of oncological results. This concept has paved the way for a change in the classical treatment paradigm, regarding radical surgery as the only treatment.

Apart from the oncological aspect of the disease, this pathology has a high postoperative morbidity, more than 60% of the patients with open surgery experience complications in the early postoperative period. Minimally invasive surgical techniques, such as standard and robotic assisted laparoscopy, successfully implemented in prostate cancer, have the potential to reduce this morbidity. Using minimally invasive techniques, the large incisions required to perform classical cystectomy are avoided, hurrying the recovery of patients. In the case of robotic techniques, the minimal aspect of invasiveness is even more evident due to the possibility of totally intracorporeal diversion of the urinary tract. Moreover, robotic radical prostatectomy techniques with the preservation of neurovascular bundles have the potential to improve patients' quality of life by improving continence and postoperative potency.

The therapeutic management of patients with bladder tumors involves the existence of a multidisciplinary team. Over time, I managed to address patient treatment after discussing cases with an oncology committee. That's how I managed to improve the rate of use of neoadjuvant chemotherapy in the hospital where I conduct my professional activity.

Study hypothesis/ objectives.

Muscle-invasive bladder cancer is an aggressive pathology, with unpredictable evolution, marked by the highest recurrence rate among malignant pathologies. Time to recurrence is usually an important marker for an aggressive disease marked by high mortality. The management of this disease involves choosing the best medical therapeutic scheme, alongside the surgeon's experience. Thus, our goal was to study several aspects of management and bladder cancer prognosis in a medical center with over-average experience in the therapy of this disease.

The purpose of study 1 was to evaluate the minimally invasive approach in the treatment of bladder cancer through the use of totally intracorporeal robotic radical cystectomy techniques. In this regard we evaluated perioperative, functional and oncological results and long-term complications.

In the 2nd study we evaluated the feasibility and response of neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy in patients with localized bladder tumors.

Starting from the hypothesis of a potential benefit from the use of minimally invasive techniques in the treatment of muscle-invasive bladder cancer, study 3 aimed at evaluating the perioperative mortality rate at 30 days. At the same time, the study evaluates the impact of certain patient-specific, tumor or surgical factors on early complications following radical cystectomy for bladder tumors. This was done by comparing the two types of surgical treatments (classical and laparoscopic).

The purpose of the 4th study was to observe the mortality rate at 2 years after radical cystectomy and to establish the value of some parameters as prognostic factors.

Study 1. Robotic radical cystectomy with total intracorporeal ileal neo-bladder - initial experience.

Introduction. The elective treatment of muscle invasive bladder cancer is open radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy and urinary diversion.

This procedure is associated with complications in about 64% of cases. To reduce the frequency of complications, laparoscopic techniques were introduced into surgical armamentarium. Laparoscopy, compared to open surgery, has the advantage of lower blood loss, reduced postoperative pain, and faster recovery, but due to technical difficulties and the long learning curve was not adopted by the current trend in urology.

In view of the good results obtained in radical prostatectomy, the DaVinci (Intuitive Surgical, CA) robotic system has the potential to have positive results both oncologically and functionally, overcoming the technical difficulties encountered by laparoscopy.

Study hypothesis. Evaluation of the minimally invasive approach in the treatment of bladder cancer using intracorporeal robotic radical cystectomy techniques with urinary diversion.

Material and method. The first robotic assisted laparoscopic cystectomy with total intracorporeal ileal neo-bladder performed in the Urology Department of the Cluj-Napoca Municipal Hospital took place in October 2011. In the following period, two other similar surgical procedures were performed. The following parameters were evaluated: mean duration of surgery, blood loss, complications and outcome of oncological follow-up, according to present guidelines. In male patients, the status of erectile function was also monitored.

Results. Robotic radical cystectomy with ileal neo-bladder was performed in 6 male patients. In 3 cases, the ileal neo-bladder was entirely intracorporeal. The mean age of patients was 56.3 years (range: 53-59).

The average duration of surgery was 588 minutes, and the mean blood loss was 467 ml. Only one patient received transfusion.

In all three cases, the histopathological exam revealed that the tumor was located inside the bladder and the excised lymph nodes were negative. Also, the resection margins were negative. No intraoperative complications were reported. One patient, on the 2nd postoperative day, raised clinical suspicion of deep vein thrombosis, but this was not confirmed. Other two cases presented febrile urinary infection or bacteriuria.

The last evaluation of patients, at 22, 26 and 34 months after surgery revealed no recurrence of tumor as well as good functionality of neobladder. One case of hydronephrosis was later diagnosed.

In terms of continence, a patient has both day and night continence, one uses a buffer overnight, and another patient uses a daytime buffer and a nighttime swab.

Conclusions. Robotic and laparoscopic cystectomy with total intracorporeal urinary diversion is a feasible and safe technique with oncological and functional outcomes comparable to open surgical technique. However, this procedure should be carried out in centers with experience in this field.

Study 2. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy versus radical cystectomy in treatment of muscle-invasive bladder cancer

Introduction. Although radical cystectomy provides good local control of bladder cancer, in approximately one third of cases patients develop tumor recurrence, this being the main factor influencing survival. Tumor recurrence after radical cystectomy is clinically manifested at 12-36 months with a frequency of 4-29% for local recurrence and 22-38% for metastatic recurrence. The rate of local recurrence is dependent on the tumor stage. In tumor T3, up to 56% of patients develop tumor recurrence.

A first benefit of neoadjuvant chemotherapy is the possibility of treating micrometastases before they become clinically apparent. Also, the response to treatment is better if the metastatic load is low. Another advantage of the preoperative administration of chemotherapy cycles is patient tolerance and compliance. The possibility of evaluating the response to *in vivo* chemotherapy is another argument for the NAC.

The disadvantage of neoadjuvant chemotherapy is the impossibility of identifying patients with bladder tumors who do not respond or incompletely respond to this treatment.

Study hypothesis. In this study we evaluated the feasibility and response to neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy. The second objective of the study was to evaluate the survival of patients with localized stage bladder tumors.

Material and method. The study included 27 patients over 18 years old with muscle-invasive bladder tumors in the T2 - T4a N0 M0 tumor stage who underwent neoadjuvant chemotherapy treatment with the M-VAC protocol from October 2010 to July 2014. From the control group there were 58 patients who underwent radical cystectomy, operated on at the same time. After completion of chemotherapy cycles and imaging re-evaluation, patients underwent radical surgical treatment.

Results. The mean age of patients in the study was 66.2 years. The only significant difference found was in cancer staging in the group that followed neoadjuvant chemotherapy, with a prevalence of T <2 being observed. No postoperative deaths were recorded in the first 30 days. Twentynine percent of patients, initially in stage T2 or higher, have switched to stage T0. This migration of patients from a stage higher than T2 at a stage less than T2 was observed for 6 patients in T2 stage and 2 patients in T3 stage. In terms of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy, this was found in a T2 patient and a T3 patient

In the group of deceased patients, 5% were in T<2 stage, 30%, were in T2, 32.5% in stage T3 and 32.5% of patients were in stage T4. In the group of survivors 22.2% of patients were in stage T<2, 33.3% in T2, 37.8% in T3 and 4.4% in T4. The difference was statistically significant ($p = 0.007$). Metastases occurred in 27 (67.5%) patients who passed away and only 4 (8.9%)

patients who survived 4 years after surgery. Local recurrences were reported in 11 (27.5%) deceased patients and 9 (20%) survivors. The difference was not statistically significant ($p = 0.5$).

Stage T survival analysis demonstrated that T4 stage is associated with the lowest survival; patients in this stage had an 8.1-fold higher probability of death at 4 years compared to those at stage T0.

Patients who underwent neoadjuvant chemotherapy had a lower rate of death 4 years after surgery, without achieving statistical significance ($p = 0.4$).

Conclusions. We observed a statistically significant reduction in tumor stage in the group of patients with neoadjuvant chemotherapy. Survival was significantly influenced by the stage of disease and the presence of metastases. The survival benefit at 4 years was approximately 8% higher in patients who received chemotherapy.

Study 3. Impact of minimally-invasive surgery on mortality and immediate complications after radical cystectomy for muscle-invasive bladder tumors.

Introduction. Muscle-invasive urothelial tumors account for 25% of all bladder cancers. Radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy and urinary tract reconstruction is the treatment of choice for urothelial bladder tumors with invasion of the musculature.

Radical cystectomy can be performed using 2 surgical techniques: classical cystectomy and laparoscopic cystectomy (standard or robotic assisted). Although operating time is higher for laparoscopic techniques, it is counterbalanced by lower hospitalization, less blood loss and faster recovery.

Study hypothesis. To evaluate the 30-day death rate and the factors associated with short-term complications after radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer.

Material and method. The study included 123 patients (age 64.1 ± 7.9 years; 111 (90.2%) males and 12 (9.8%) females) previously diagnosed with urothelial bladder cancer, admitted for radical cystectomy in a tertiary center. The following data were noted: age, gender, perioperative chemotherapy and radiotherapy, pre- and postoperative hemoglobin and creatinine levels, tumor stage, type of surgery, type of diversion and Clavien classification. Patients were followed for 30 days and several complications were noted: cardiovascular, gastrointestinal, local, or infectious complications, anemia. Death rate was also recorded.

Results. Open cystectomy was performed in 81 (65.9%) patients, and laparoscopic approach was used in 43 (34.1%) patients. An ileal neobladder was created for 11 (8.9%) patients and noncontinent diversion for 112 (91.1%). There were 2 (1.6%) deaths following surgery. The following complication rates were noted: 27 wound complications (22%), 16 infectious (13%), 54 cases of postoperative anemia (43.9%). Postoperative anemia was independently associated with open cystectomy ($p=0.001$), ileal neobladder ($p=0.002$) and male gender ($p=0.01$). The Clavien classification did not differ between open and laparoscopic cystectomy ($p=0.3$), even though the complication grade was higher in the former.

Conclusions. The 30-day death rate after radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer was low. Open cystectomy was associated with more severe short-term complications as compared with the laparoscopic approach. Postoperative anemia was associated with the type of surgery, diversion type and male gender.

Study 4. Prognostic factors for survival after radical cystectomy for urothelial muscle-invasive urotelial cancers.

Introduction. Urothelial bladder cancer is the most common type of bladder cancer. It is ranked 7th as incidence among men. In Romania, bladder cancer is the fourth most common cancer of men, after lung, colon and prostate.

The prognosis of this disease is difficult to determine due to multiple factors that may interfere with recurrence and survival. Parameters most often studied, given their value as prognostic factors, are age, gender, genetic markers, TNM staging, tumor grade, radiotherapy and chemotherapy, ganglionic status, hemoglobin, reactive C protein.

Study hypothesisThe aim of the study was to observe the mortality rate at 2 years after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer and to establish the value of some parameters as prognostic factors.

Material and method. The study included 121 patients (63.9±7.8 years; 109 (90.1%) men and 12 (9.9%) women) that underwent radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Demographic, disease history and surgery related data were recorded. Patients were followed for 2 years after the surgery and the date of death was recorded.

Results.During the follow-up of 23.6 (14.3; 40.5) months we recorded 53 (43.8%) deaths. The survival analysis identified the parameters independently associated with the mortality. The stages III-IVa were associated with the highest HR (3.3). Patients that underwent open cystectomy or presented low preoperative hemoglobin were also more likely to die during the two years follow-up period after the surgery (HR 2.3, HR 2.1 respectively).

Conclusions. Approximately half of the patients died in the first two years after radical cystectomy for urothelial muscle-invasive bladder cancer. Advanced disease, class cystectomy and preoperative anemia were independent prognostic factors for mortality.

Originality and innovative contributions of the thesis

The PhD project promotes the integration of multidisciplinary teams/ approach in the treatment of bladder cancer as well as the adaptation of treatment accordingly to the current global trends. Based on progress and partnerships made so far, it is possible to continue the research projects by developing an intensive follow-up of muscle-invasive bladder cancer.

Based on the connections created, we managed to integrate cases into an oncology commission that respects and promotes adopting international guidelines for treatment. Thus, we were able to carry out a careful selection of patients and we were able to provide a complex and customized therapeutic plan. We adapted the use of neoadjuvant chemotherapy and set up a multidisciplinary protocol guided by international guidelines.

We successfully applied diagnostic and minimally invasive, endoscopic, laparoscopic, 3D, or robotic assisted techniques using the daVinci Si system.

The degree of novelty is given by the implementation of robotic surgery in the treatment scheme for the first time in Romania and the use of innovative, globally updated techniques. Thus, we have managed to address the post-surgical excisional functional problems and to implement the use of new intracorporeal urinary bypass techniques.

We have succeeded in making diagnosis, treatment, and follow-up of bladder cancer patients more effective in our clinic by integrating and interconnecting the above-mentioned factors.

In the research project, we were able to identify new prognostic factors and integrate them into the patient's balance sheet and analyze them within a complex therapeutic plan.