

POVEZANOST DEMOGRAFSKIH, KLINIČKO-PATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA SA PREŽIVLJAVANJEM I POJAVOM RECIDIVA KOD PACIJENATA SA UROTELNIM KARCINOMOM MOKRAĆNE BEŠIKE NAKON RAKIDALNE CISTEKTOMIJE

UVOD

Urotelni karcinom mokraćne bešike spada među vodeće malignitete urinarnog trakta, a prema procenama GLOBOCAN-a iz 2020, registrovano je oko 573.000 novih slučajeva i 213.000 smrtnih ishoda globalno, sa značajnom prevalencijom i letalitetom koja ukazuje na ozbiljan zdravstveni problem širom sveta (1). U muškoj populaciji, karcinom mokraćne bešike predstavlja šesti vodeći uzrok obolevanja i šesti vodeći uzrok umiranja među svim malignim tumorima (2). Uprkos dostupnosti lečenja, svakodnevna praksa pokazuje da bolest često biva otkrivena u uznapredovalim fazama, što dodatno vodi lošijim ishodima terapije.

Radikalna cistektomija sa limfadenektomijom predstavlja zlatni standard lečenja za mišićno-invazivni karcinom mokraćne bešike (MIBC), kao i za nemišićno-invazivne oblike bolesti koji su refraktorni na intravezikalnu BCG terapiju ili spadaju u kategoriju visokog rizika (*high-risk* NMIBC) (3). Čak i sa optimalnom hirurškom intervencijom, petogodišnje preživljavanje varira, u najvećem broju slučajeva između 50% i 70%, dok za lokalizovane bolesti bez zahvaćenih limfnih čvorova može dostići i do 80 % (4,5). Određivanje preciznih prognostičkih prediktora doprinelo bi unapređenju planiranja lečenja i poboljšanju ishoda procesa lečenja.

Tradicionalni prognostički faktori preživljavanja uključuju patološki stadijum (pT), status limfnih čvorova (pN), prisustvo limfovaskularne invazije i pozitivne resekcione margine. Prepoznavanje potencijala biohemijskih markera koji su lako dostupni u preoperativnoj obradi postaje sve važnije. Poslednjih godina sve je veće interesovanje za biohemijske i serumske biomarkere (npr. C-reaktivni protein, neutrofilno-limfocitni odnos, nivo laktat dehidrogenaze, albumin, hemoglobin, kreatinin), kao potencijalne i lako dostupne alate u predikciji ukupnog preživljavanja (engl. *overall survivor*, OS), karcinom-specifičnog preživljavanja (engl. *cancer-specific survival*, CSS) i preživljavanja bez recidiva bolesti (engl. *recurrence-free survival*, RFS).

Preoperativna anemija se ističe kao čest nalaz kod bolesnika pred operaciju. Retrospektivne analize pokazuju da anemični pacijenti imaju značajno kraće preživljavanje, kako ukupno (OS) tako i bez-recidiva (RFS), i da anemija predstavlja značajan nezavisan prognostički faktor (6-9).

Preoperativna trombocitoza (vrednost trombocita $> 400 \times 10^9/L$) takođe je prepoznata kao prognostički faktor. U velikim retrospektivnim kohortama trombocitoza je identifikovana kao značajan nezavistan faktor za lošije karcinom-specifično (CSS) i opšte preživljavanje (10-12). Kada je trombocitoza uključena u multivarijantne prognostičke modele zajedno sa drugim kliničko-patološkim parametrima, ti modeli su pokazali veću tačnost u predviđanju ishoda bolesti, što ukazuje da trombocitoza može doprineti preciznijoj stratifikaciji rizika (10). Nedavno objavljeni radovi potvrđuju da preoperativno povišene vrednosti trombocita značajno koreliraju sa lošijim ukupnim i kancer-specifičnim preživljavanjem, i mogu biti ključni u kliničkom odlučivanju (10-12).

Jedan od posebno značajnih markera koji se sve više istražuje je De Ritis indeks (AST/ALT). Povišena vrednost ovog indeksa u preoperativnoj laboratorijskoj analizi vezuje se za značajno lošije OS, RFS i CSS, a u multivarijantnim analizama predstavlja značajan nezavisan prognostički faktor (13,14). Ovi rezultati ukazuju da poremećaj u hepato-metaboličkom statusu može reflektovati agresivniju biologiju bolesti i lošiju prognozu bolesti.

Sve ovo ukazuje na to da samo kliničko-patološke karakteristike često ne pružaju dovoljno informacija za preciznu procenu preživljavanja. Implementacija preoperativnih biohemijskih markera kao što su anemija, trombocitoza i De Ritis indeks u prognostičke modele, može značajno unaprediti proces lečenja i predvideti pojavu recidiva bolesti.

RADNA HIPOTEZA

1. Demografski, klinički, patološki i preoperativni biohemijski parametri (De Ritis indeks, anemija i trombocitoza) su udruženi sa ukupnim preživljavanjem (OS), kancer-specifičnim preživljavanjem (CSS), preživljavanjem bez znakova recidiva (RFS) i pojavom recidiva bolesti kod pacijenata sa urotelnim karcinomom mokraćne bešike lečenih radikalnom cistektomijom.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati udruženost demografskih, kliničkih i patoloških parametara sa ukupnim preživljavanjem (OS), kancer-specifičnim preživljavanjem (CSS), preživljavanjem bez znakova recidiva (RFS) i pojavom recidiva bolesti kod pacijenata sa urotelnim karcinomom mokraćne bešike nakon radikalne cistektomije tokom perioda praćenja od 3 i 5 godina.
2. Ispitati udruženost preoperativnih biohemijskih markera (De Ritis indeks, trombocitoza, anemija) sa ukupnim preživljavanjem (OS), kancer-specifičnim preživljavanjem (CSS), preživljavanjem bez znakova recidiva (RFS) i pojavom recidiva kod pacijenata sa urotelnim karcinomom mokraćne bešike nakon radikalne cistektomije tokom perioda praćenja od 3 i 5 godina.
3. Ispitati učestalost pojave recidiva bolesti kod pacijenata sa urotelnim karcinomom mokraćne bešike nakon radikalne cistektomije.

PACIJENTI I METODE

Tip studije

Biće sprovedena kohortna retrospektivna studija koja će obuhvatiti pacijente koji su operisani radikalnom cistektomijom zbog urotnog karcinoma mokraćne bešike.

Mesto i period istraživanja

Studijsku kohortu će činiti pacijenti koji su operisani zbog urotelnog karcinoma mokraćne bešike na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu 2015-2018. godine. Studija će biti sprovedena uz odobrenje Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije prema odluci br. 576/2 od 26.10.2023. godine.

Selekcija ispitanika i instrumenti merenja

U studijsku kohortu će biti uključeni pacijenti sa histološki potvrđenim urotelnim karcinomom mokraćne bešike kojima je učinjena radikalna cistektomija u periodu od januara 2015. do decembra 2018. Godine (oko 350 pacijenata). Demografske, kliničke i patološke karakteristike će biti prikupljane iz istorija bolesti. Svi pacijenti obuhvaćeni studijom će biti stariji od 18 godina i daće saglasnost za učešće u studiji. Pacijenti će biti praćeni od trenutka operacije do smrtnog ishoda ili do pojave recidiva bolesti. Iz studije će biti isključeni pacijenti koji imaju druge malignome, pacijenti sa nepotpunom medicinskom dokumentacijom, istorijom karlične radioterapije, prisutnim inflamatornim sindromom u trenutku procene, primljenom neoadjuvantnom hemioterapijom, učinjenom palijativnom cistektomijom zbog potvrđene metastatske bolesti i makroskopske hematurije, hroničnim oboljenjem jetre, terapijom hepatotoksičnim lekovima i lekovima koji stimulišu hematopoezu, kao i pacijenti operisani zbog neurotelnih karcinoma i istorijom karcinoma gornjeg urotela. Klasifikacija gradusa i stadijuma tumora biće sprovedena prema TNM klasifikaciji i WHO sistemu iz 2009. godine. Tumori će biti klasifikovani u 3 stepena maligniteta (G1, G2, G3) prema WHO sistemu i u četiri stadijuma razvića (T1-T4) prema TNM klasifikaciji. Sve vrednosti biohemijskih parametara su uzorkovane unutar 7 dana pre operacije. Vrednosti AST i ALT određivane su iz preoperativnih uzoraka krvi uzetih najkasnije sedam dana pre operacije, pri čemu su korišćene gornje referentne vrednosti $AST > 37 \text{ U/L}$ i $ALT > 41 \text{ U/L}$. Na osnovu odnosa AST/ALT (De Ritis indeks), pacijenti će biti podeljeni u grupe sa vrednošću indeksa $< 1,3$ i $\geq 1,3$. Kada je u pitanju anemija, pacijenti će biti stratifikovani prema klasifikaciji WHO koja je korigovana u odnosu na pol i starost, gde je anemija definisana kao vrednost hemoglobina $< 137 \text{ g/L}$ kod muškaraca mlađih od 60 godina i $< 132 \text{ g/L}$ kod muškaraca starijih od 60 godina. Kod žena, bez obzira na starost, anemija je definisana kao nivo hemoglobina $< 122 \text{ g/L}$. Pacijenti će biti stratifikovani prema vrednostima trombocita, gde je trombocitoza definisana kao vrednost trombocita $> 400 \times 10^9/\text{L}$. Recidivom bolesti smatraće se lokalni recidiv, recidiv u regionalnim limfnim žlezdama i udaljene metastaze. Svi pacijenti će biti praćeni od trenutka operacije (vreme 0) do pojave recidiva bolesti i do smrtnog ishoda.

Svi pacijenti iz ove kohorte biće razvrstani u 3 grupe u odnosu na prisustvo/odsustvo preoperativne anemije, preoperativne trombocitoze i povišenog De Ritis indeksa. Zatim će biti ispitivana povezanost grupa u odnosu na sledeće karakteristike studijske populacije: starost, pol, ASA skor, istoriju pušenja, hidronefrozu, hipoalbuminemiju, stadijum tumora, zahvaćenost limfnih žlezda, gradus tumora i limfovaskularnu invaziju.

Potom će biti ispitivano postojanje značajnih nezavisnih prediktora za ukupno preživljavanje, kancer-specifično preživljavanje i preživljavanje bez recidiva bolesti.

Praćenje pacijenata biće vršeno prema preporukama Evropskog udruženja urologa (EAU): na svaka 3 meseca tokom prve godine, na svakih 6 meseci tokom druge i treće godine, a zatim jednom godišnje. Laboratorijske analize biće rađene na svaka 3 meseca, a CT abdomena i male karlice na svakih 6 meseci tokom prve 3 godine, a potom jednom godišnje do 5 godine. Po potrebi biće korišćene dodatne metode, uključujući ultrazvuk abdomena i CT grudnog koša.

Statistička analiza

Statistička analiza biće sprovedena korišćenjem softverskog paketa *IBM SPSS Statistics* (verzija 26.0). Deskriptivna statistika biće korišćena za prikaz osnovnih karakteristika studijske populacije. Kontinuirane varijable biće prikazane kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili medijana sa interkvartilnim rasponom, u zavisnosti od raspodele podataka, dok će kategorijalne varijable biti prikazane kao apsolutne i relativne frekvencije. Normalnost raspodele kontinuiranih varijabli biće proveravana primenom Kolmogorov–Smirnovog i Shapiro–Wilkovog testa, kao i grafičkom analizom (histogrami i Q–Q grafici). Za poređenje kontinuiranih varijabli između grupa korišće se Studentov t-test ili *Mann–Whitney U* test, dok će se za poređenje kategorijalnih varijabli koristiti χ^2 test ili Fisher-ov egzaktni test, u zavisnosti od očekivanih frekvencija.

Studija će imati retrospektivni kohortni dizajn i zasnivaće se na dostupnoj populaciji pacijenata lečenih radikalnom cistektomijom u definisanom vremenskom periodu. Prema podacima iz literature učestalost recidiva bolesti nakon radikalne cistektomije kod pacijenata sa karcinomom mokraćne bešike iznosila je oko 25,3%, na osnovu sumiranih rezultata publikovanih studija (6,8,9,11,13). Studijski uzorak je izračunat uzimajući da je $\alpha = 0.05$, a preciznost 0.05. Primenom G power programa za procenu proporcije za veličinu uzorka utvrđeno je da je za procenu učestalosti recidiva potrebno najmanje 291 pacijent.

Verovatnoća kumulativnog preživljavanja biće računata Kaplan–Meier-ovim metodom. Log–Rank analiza će biti korišćena prilikom određivanja uticaja različitih varijabli na preživljavanje. Univarijantna i multivarijantna analiza ("*Cox proportional hazards regression models* ") će biti korišćena kako bi se odredio uticaj demografskih, kliničkih i patoloških faktora na ukupno preživljavanje, pojavu recidiva i kancer-specifičnog preživljavanja nakon radikalne cistektomije. Za sve navedene testove biće definisan nivo značajnosti od 95% ($p < 0.05$).

PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

Ovo je prva studija u Srbiji koja će se baviti ispitivanjem uticaja De Ritis indeksa, preoperativne trombocitoze i anemije na preživljavanje i pojavu recidiva bolesti, što će biti osnov za sva dalja istraživanja u ovoj oblasti. Identifikacijom povišenog De Ritisovog indeksa, preoperativne trombocitoze i anemije kao značajnih nezavisnih prediktora lošijeg preživljavanja kod pacijenata sa urotelnim karcinomom mokraćne bešike nakon radikalne cistektomije, obezbedio bi se bolji plan za postoperativno praćenje pacijenata i bolji postoperativni ishod. Na ovaj način, pacijenti sa nepovoljnim prognostičkim prediktorima mogli bi biti uključeni u intenzivnije protokole praćenja i ranije razmatranje adjuvantne terapije, čime bi se povećala šansa za blagovremeno otkrivanje recidiva i poboljšanje ishoda lečenja.

Pored toga, rezultati ove studije mogli bi doprineti preciznijoj stratifikaciji rizika kod pacijenata, omogućavajući individualizovan pristup lečenju zasnovan na objektivnim i lako dostupnim laboratorijskim parametrima. S obzirom na to da su analizirani parametri rutinski deo preoperativne dijagnostike, njihova primena u kliničkoj praksi bila bi jednostavna, ekonomski isplativa i lako primenljiva u različitim zdravstvenim ustanovama. Time bi se unapredila klinička procena prognoze, optimizovalo donošenje terapijskih odluka i potencijalno smanjili troškovi lečenja kroz pravovremenu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od nepovoljnog ishoda. Dugoročno posmatrano, rezultati bi mogli predstavljati osnov za izradu nacionalnih preporuka i smernica za praćenje i lečenje pacijenata sa ovom vrstom maligniteta.

Reference:

1. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, Kiemeny L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol.* 2023 ;84(2):176-190.
2. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022.
3. Tempo J, Felemban S, Qin KR, Perera M, Ischia J, Bolton D, Murphy DG, Kelly B, Watson DI, O'Callaghan M. Radical cystectomy mortality in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2025;136(1):19-31.
4. Volz Y, Grimm T, Ormanns S, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Casuscelli J, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Kretschmer A. Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol.* 2021;39(5):299.e15-299.e21.
5. Dybowski B, Ossoliński K, Ossolińska A, Peller M, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Impact of stage and comorbidities on five-year survival after radical cystectomy in Poland: single centre experience. *Cent European J Urol.* 2015;68(3):278-83.
6. Chen C, Hu L, Li X, Hou J. Preoperative Anemia as a Simple Prognostic Factor in Patients with Urinary Bladder Cancer. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3528-3535.
7. Ferran-Carpintero A, Domínguez-García A, Muñoz-Rodríguez J, Barquero-López M, Prera-Vilaseca Á, Bonfill-Abella T, Gallardo-Díaz E, Hannaoui-Hadi N, García-Rojo D, Prats-López J. Impact of anemia on the survival of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020;44(7):489-496. English, Spanish.
8. Jo JK, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Oh JJ. The impact of preoperative anemia on oncologic outcome in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol.* 2016 ;48(4):489-94.
9. Gierth M, Mayr R, Aziz A, Krieger S, Wullich B, Pycha A, Lodde M, Salvadori U, Bründl J, Fritsche HM, Hofstädter F, Pawlik MT, Otto W, May M, Burger M, Denzinger S. Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder

following radical cystectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 ;141(10):1819-26.

10. Todenhöfer T, Renninger M, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU Int*. 2012 ;110(11 Pt B): E533-40.

11. Chakra MA, Azoulai D, Moussa M, Ismail K, Peyromaure M, Delongchamps NB, Saighi D, Bailly H, Duquesne I. The prognostic role of pre-cystectomy thrombocytosis in invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2022 ;54(12):3153-3161.

12. Moschini M, Suardi N, Pellucchi F, Rocchini L, La Croce G, Capitanio U, Briganti A, Damiano R, Montorsi F, Colombo R. Impact of preoperative thrombocytosis on pathological outcomes and survival in patients treated with radical cystectomy for bladder carcinoma. *Anticancer Res*. 2014 ;34(6):3225-30.

13. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. De Ritis Ratio (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) as a Significant Prognostic Factor in Patients Undergoing Radical Cystectomy with Bladder Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Matched Study. *Dis Markers*. 2019; 2019: 6702964.

14. Ghahari M, Salari A, Ghafoori Yazdi M, Nowroozi A, Fotovat A, Momeni SA, Nowroozi MR, Amini E. Association Between Preoperative De Ritis (AST/ALT) Ratio and Oncological Outcomes Following Radical Cystectomy in Patients with Urothelial Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(2): e89-e93.