



European Association of Urology

Wytyczne postępowania:

**u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem
pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS)**

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wolski

**u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi
górných dróg moczowych**

dr n. med. Artur A. Antoniewicz, FEBU

**u chorych z naciekającym mięśniówkę i przerzutowym
rakiem pęcherza moczowego**

dr hab. n. med. Anna Kołodziej (rozdz. 1–7)

dr hab. n. med. Marcin Matuszewski (rozdz. 8–15)

u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej

prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski

Tłumaczenie: Tomasz J. Popielicki

Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne
za zgodą European Association of Urology



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2013

Spis treści

Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS)

1. WPROWADZENIE	12
1.1. Wstęp	12
1.2. Metodologia	12
1.2.1. Identyfikacja danych źródłowych	12
1.2.2. Klasyfikacja poziomu naukowego danych (level of evidence) oraz klasyfikacja stopnia zaleceń (grade of recommendation)	12
1.3. Historia publikacji Wytycznych EAU	13
1.3.1. Streszczenie dokonanych zmian	13
1.4. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów	14
1.5. Piśmiennictwo	14
2. EPIDEMIOLOGIA	15
3. CZYNNIKI RYZYKA	15
4. KLASYFIKACJA	16
4.1. Definicja nienaciekającego raka pęcherza	16
4.2. Klasyfikacja guzów, węzłów chłonnych i przerzutów (<i>Tumour, Node, Metastasis</i> – TNM)	16
4.3. Klasyfikacja histopatologiczna nienaciekających nabłonkowych raków pęcherza	16
4.4. Rozbieżności między badaczami dotyczące określenia stadium zaawansowania i stopnia złośliwości	18
4.5. Dalsze obiecujące parametry analizy histopatologicznej	18
4.6. Szczególny charakter raka śródnabłonkowego (<i>in situ</i> , CIS) i jego klasyfikacja kliniczna	18
5. ROZPOZNANIE	18
5.1. Wywiad i historia choroby pacjenta	18
5.2. Objawy	18
5.3. Badanie fizykalne	19
5.4. Badania obrazowe	19
5.4.1. Urografia i tomografia komputerowa	19
5.4.2. Ultrasonografia	19
5.5. Cytologia moczu	19
5.6. Testy z wykorzystaniem molekularnych markerów znajdujących się w moczu	19
5.7. Praktyczne zastosowanie cytologii moczu i markerów	20
5.8. Cystoskopia	21
5.9. Przezcewkowa resekcja guzów pęcherza Ta, T1	22
5.10. Koagulacja w trybie ambulatoryjnym	22
5.11. Biopsje ściany pęcherza i sterczowego odcinka cewki moczowej	22
5.12. Nowe techniki przezcewkowego wycięcia guza	23
5.12.1. Nowe techniki resekcji	23
5.12.2. Nowe metody obrazowania guzów	23

5.12.2.1.	<i>Diagnozowanie fotodynamiczne (cystoskopia fluorescencyjna)</i>	23
5.12.2.2.	<i>Obrazowanie wąską wiązką (narrow band imaging – NBI)</i>	23
5.13.	Drugie, ponowne przezcewkowe wycięcie guza	23
5.14.	Wynik badania histopatologicznego	24
5.15.	Zalecenia dotyczące pierwotnej oceny nienaciekających raków pęcherza	24
6.	PROGNOZOWANIE NAWROTU I PROGRESJI	
	NOWOTWORU	25
6.1.	Guzy Ta, T1	25
6.2.	Rak śródnabłonkowy (Ca <i>in situ</i>)	27
6.3.	Zalecenia dotyczące podziału pacjentów na grupy ryzyka	27
6.3.1.	Zalecenia dotyczące klasyfikacji nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza (NMIBC)	28
7.	LECZENIE ADJUWANTOWE	28
7.1.	Chemioterapia dopęcherzowa	28
7.1.1.	Pooperacyjna chemioterapia dopęcherzowa natychmiastową, jednorazową wlewką	28
7.1.2.	Dodatkowe wlewki adjuwantowej chemioterapii dopęcherzowej	28
7.1.3.	Możliwość poprawy skuteczności chemioterapii dopęcherzowej	29
7.2.	Dopęcherzowa immunoterapia Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	29
7.2.1.	Skuteczność BCG	29
7.2.2.	Optymalny schemat stosowania BCG terapii	30
7.2.3.	Toksyczność BCG	30
7.2.4.	Optymalizacja dawki BCG	32
7.2.5.	Szczep BCG	32
7.2.6.	Wskazania do zastosowania BCG	32
7.3.	Specyficzne aspekty terapii CIS	32
7.3.1.	Strategia terapeutyczna	32
7.3.2.	Badania kohortowe	32
7.3.3.	Prospektywne próby randomizowane	33
7.3.4.	Leczenie pozapęcherzowego CIS	33
7.4.	Leczenie niepowodzeń terapii dopęcherzowej	33
7.4.1.	Niepowodzenie chemioterapii dopęcherzowej	33
7.4.2.	Nawroty i niepowodzenie po dopęcherzowej immunoterapii BCG	33
7.4.3.	Leczenie niepowodzenia terapii BCG i nawrotu po terapii BCG	34
7.5.	Zalecenia dotyczące terapii adjuwantowej przy guzach Ta, T1 i CIS	34
8.	CYSTEKTOMIA RADYKALNA W PRZYPADKACH NIENACIEKAJĄCEGO RAKA PĘCHERZA	35
9.	OBSERWACJA PACJENTÓW Z NIENACIEKAJĄCYMI GUZAMI PĘCHERZA	36
9.1.	Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów po przezcewkowej resekcji raków nienaciekających	37
10.	PIŚMIENNICTWO	37
	Skróty użyte w tekście	51

Wytyczne postępowania u chorych z rakami prześciowonabłonkowych górnych dróg moczowych

1. WPROWADZENIE	54
2. METODOLOGIA	54
2.1. Identyfikacja danych źródłowych	54
2.2. Historia publikacji Wytycznych EAU	54
2.3. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów	54
3. PODSUMOWANIE DANYCH NAUKOWYCH	54
3.1. Epidemiologia	54
3.2. Czynniki ryzyka	55
3.3. Histologia i klasyfikacja	56
3.3.1. Typy histologiczne	56
3.3.2. Klasyfikacja nowotworów górnych dróg moczowych	56
3.3.2.1. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (TNM)	56
3.3.2.2. Stopień złośliwości histologicznej guza	57
3.4. Objawy chorobowe	57
3.5. Rozpoznanie	57
3.5.1. Obrazowanie	57
3.5.1.1. Urografia podczas tomografii komputerowej	57
3.5.1.2. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego	57
3.5.2. Cystoskopia i cytologia osadu moczu	58
3.5.3. Ureteroskopia diagnostyczna	58
3.6. Czynniki prognostyczne	59
3.6.1. Stadium zaawansowania i stopień złośliwości guza	59
3.6.2. Wiek i płeć pacjenta	59
3.6.3. Pochodzenie rasowe	59
3.6.4. Lokalizacja guza	59
3.6.5. Nikotynizm	59
3.6.6. Zajęcie naczyń limfatycznych	59
3.6.7. Marginesy chirurgiczne	59
3.6.8. Inne czynniki prognostyczne	59
3.6.9. Markery molekularne	60
3.7. Rokowanie i stratyfikacja ryzyka	60
3.8. Leczenie	60
3.8.1. Choroba ograniczona miejscowo	60
3.8.1.1. Nefroureterektomia radykalna	60
3.8.1.2. Organooszczędzające leczenie chirurgiczne	62
3.8.1.2.1. Ureteroskopia	62
3.8.1.2.2. Odcinkowe wycięcie moczowodu	62
3.8.1.2.3. Metody przezskórne	62
3.8.1.3. Adjuwantowe metody leczenia miejscowego	62
3.8.2. Choroba zaawansowana	63
3.8.2.1. Nefroureterektomia	63
3.8.2.2. Chemioterapia	63
3.8.2.3. Radioterapia	64

3.9. Obserwacja	64
4. WNIOSKI	65
5. PIŚMIENNICTWO	65
Skróty użyte w tekście	74

Wytyczne postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego

1. WPROWADZENIE	76
1.1. Uwagi wstępne	76
1.2. Metodologia	76
1.2.1. Ustalenie zakresu danych	76
1.2.2. Historia publikacji Wytycznych EAU	77
1.3. Streszczenie uaktualnień	77
1.4. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów	78
1.5. Piśmiennictwo	78
2. EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA	79
2.1. Epidemiologia	79
2.2. Czynniki ryzyka towarzyszące rakowi pęcherza	79
2.2.1. Palenie tytoniu	79
2.2.2. Ekspozycja na chemikalia związana z wykonywanym zawodem	79
2.2.3. Radioterapia	80
2.2.4. Czynniki żywieniowe	80
2.2.5. Bilharczoza pęcherza (schistosomatoza)	80
2.2.6. Chroniczna infekcja dróg moczowych	80
2.2.7. Chemioterapia	81
2.2.8. Synchroniczne i metachroniczne nowotwory górnych dróg moczowych	81
2.2.9. Płeć	81
2.2.10. Status etniczny i socjoekonomiczny	82
2.3. Wnioski i zalecenia dotyczące epidemiologii i czynników ryzyka	82
2.4. Piśmiennictwo	82
3. KLASYFIKACJA	85
3.1. Klasyfikacja guza, węzła chłonnego i przerzutu	85
3.2. Klasyfikacja histopatologiczna nienaciekających mięśniówki właściwej nowotworów pęcherza	85
3.2.1. Klasyfikacja WHO	86
3.3. Patologia	86
3.3.1. Postępowanie urologów z materiałem do badania histopatologicznego	86
3.3.2. Postępowanie histopatologów z materiałem histologicznym	86
3.3.3. Histopatologia naciekającego raka pęcherza	87
3.3.4. Subklasyfikacja pT2 w węzłowej chorobie po cystektomii	87
3.3.5. Zalecenia dotyczące oceny materiału histopatologicznego guza	88
3.4. Wnioski i zalecenia dotyczące klasyfikacji w przypadkach MIBC	88

3.5.	Piśmiennictwo	88
4.	ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA	90
4.1.	Rozpoznanie wstępne	90
4.1.1.	Objawy	90
4.1.2.	Badanie fizykalne	90
4.1.3.	Obrazowanie pęcherza	90
4.1.4.	Badanie cytologiczne moczu i markery nowotworowe w moczu	90
4.1.5.	Cystoskopia	90
4.1.6.	Resekcja przezcewkowa (TUR) naciekających guzów pęcherza	91
4.1.7.	Losowa biopsja pęcherza i cewki sterczowej	91
4.1.8.	Powtórna resekcja (re-TURB)	91
4.1.9.	Współwystępujący rak stercza	92
4.1.10.	Szczegółowe zalecenia w przypadkach wstępnej oceny guzów prawdopodobnie naciekających mięśniówkę pęcherza	92
4.2.	Obrazowanie w celu ustalenia stopnia zaawansowania MIBC	92
4.2.1.	Miejscowa klasyfikacja stopnia zaawansowania MIBC	92
4.2.1.1.	<i>Wykorzystanie MRI do miejscowego określenia stopnia inwazyjnego raka pęcherza</i>	92
4.2.1.2.	<i>Wykorzystanie tomografii komputerowej do oceny miejscowego zaawansowania MIBC</i>	93
4.2.2.	Obrazowanie węzłów chłonnych w MIBC	93
4.2.3.	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)	93
4.2.4.	Przerzuty odległe poza węzłami chłonnymi	93
4.2.5.	Prognozowanie trendów	93
4.2.6.	Wnioski i zalecenia dotyczące oceny stopnia zaawansowania rozpoznanego MIBC	94
4.3.	Piśmiennictwo	94
5.	NIEPOWODZENIE TERAPII INWAZYJNEGO RAKA PĘCHERZA NIENACIEKAJĄCEGO MIĘŚNIÓWKI WŁAŚCIWEJ	98
5.1.	Rak urotelialny nienaciekający mięśniówki z grupy wysokiego ryzyka	98
5.2.	<i>Carcinoma in situ (CIS)</i>	100
5.3.	Zalecenia przy niepowodzeniu leczenia nienaciekającego raka pęcherza	100
5.4.	Piśmiennictwo	100
6.	CHEMIOTERAPIA NEOADJUWANTOWA	103
6.1.	Wstęp	103
6.2.	Rola obrazowania w ocenie odpowiedzi na leczenie	103
6.2.1.	Wnioski i zalecenia	104
6.3.	Wady chemioterapii neoadjuwantowej	104
6.4.	Wnioski i zalecenia dotyczące chemioterapii neoadjuwantowej	105
6.5.	Piśmiennictwo	105
7.	RADYKALNE LECZENIE CHIRURGICZNE I ODPROWADZENIE MOCZU	108
7.1.	Usunięcie pęcherza zmienionego nowotworowo	108
7.1.1.	Uwagi wstępne	108
7.1.2.	Optymalny czas wykonania cystektomii i jej opóźnienie	108

7.1.3.	Wskazania	108
7.1.4.	MIBC oraz choroby współistniejące	108
7.1.4.1.	<i>Ocena występowania chorób współistniejących</i>	109
7.1.4.2.	<i>Skale występowania chorób współistniejących</i>	109
7.1.4.3.	<i>Wnioski i zalecenia dotyczące skal występowania chorób współistniejących</i>	111
7.1.5.	Piśmiennictwo	111
7.1.6.	Cystektomia radykalna – technika i zakres	115
7.1.7.	Cystektomia laparoskopowa i cystektomia z użyciem robota operacyjnego	116
7.2.	Odprowadzenie moczu po radykalnej cystektomii	116
7.2.1.	Przygotowanie do zabiegu chirurgicznego	116
7.2.1.1.	<i>Dobór pacjentów do wykonania ortotopowego odprowadzenia moczu</i>	117
7.2.2.	Ureterokutaneostomia	117
7.2.3.	Wstawka z jelita krętego (<i>ileal conduit</i>)	117
7.2.4.	Kontynentne (szczelne) odprowadzenie moczu (<i>continent cutaneous urinary diversion</i>)	118
7.2.5.	Odprowadzenie moczu do jelita grubego	118
7.2.6.	Zastępczy ortotopowy pęcherz jelitowy	118
7.3.	Powikłania i śmiertelność	119
7.4.	Przeżycie	119
7.5.	Wnioski dotyczące odprowadzenia moczu po radykalnej cystektomii	119
7.6.	Zalecenia dotyczące wykonania radykalnej cystektomii oraz odprowadzenia moczu	120
7.7.	Piśmiennictwo	121
8.	GUZY NIEOPERACYJNE	127
8.1.	Cystektomia paliatywna w przypadkach naciekającego raka pęcherza	127
8.2.	Wnioski i zalecenia dotyczące leczenia guzów nieoperacyjnych	127
8.3.	Opieka podtrzymująca	128
8.4.	Piśmiennictwo	128
9.	RADIOTERAPIA NEOADJUWANTOWA/ADJUWANTOWA W PRZYPADKACH NACIEKAJĄCEGO RAKA PĘCHERZA	129
9.1.	Radioterapia przedoperacyjna	129
9.1.1.	Badania retrospektywne	129
9.1.2.	Badania zrandomizowane	129
9.1.3.	Efekt leczenia pacjentów wstępnym cyklem radioterapii neoadjuwantowej przed wykonaniem cystektomii	130
9.2.	Wnioski i zalecenia dotyczące radioterapii przedoperacyjnej	130
9.3.	Piśmiennictwo	131
10.	LECZENIE ZACHOWUJĄCE PĘCHERZ W PRZYPADKACH CHOROBY OGRANICZONEJ DO NARZĄDU	132
10.1.	Przezcewkowa resekcja guza pęcherza (TURB)	132
10.1.1.	Wnioski i zalecenia dotyczące TURB	133
10.1.2.	Piśmiennictwo	133

10.2. Radioterapia zewnątrzna (EBRT)	133
10.2.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania radioterapii z pól zewnętrznych	134
10.2.2. Piśmiennictwo	134
10.3. Chemioterapia	135
10.3.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii w przypadkach naciekających mięśniówkę guzów pęcherza moczowego	136
10.3.2. Piśmiennictwo	136
10.4. Leczenie skojarzone z oszczędzeniem pęcherza moczowego	137
10.4.1. Wnioski i zalecenia dotyczące skojarzonego leczenia w przypadkach naciekającego raka pęcherza	138
10.4.2. Piśmiennictwo	138
11. CHEMIOTERAPIA ADJUWANTOWA	139
11.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii adjuwantowej	140
11.2. Piśmiennictwo	140
12. CHOROBA PRZERZUTOWA	141
12.1. Czynniki prognostyczne i decyzje dotyczące leczenia	141
12.1.1. Choroby współistniejące w chorobie przerzutowej	141
12.1.2. Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną	142
12.2. Chemioterapia jednoskładnikowa	142
12.3. Standardowa chemioterapia pierwszej linii dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym	142
12.4. Chemioterapia zawierająca karboplatinę u pacjentów kwalifikujących się do terapii	143
12.5. Chemioterapia kombinowana bez związków platyny	143
12.6. Chemioterapia u pacjentów kwalifikujących się do zastosowania cisplatyny	143
12.7. Leczenie drugiego rzutu	143
12.8. Choroba z niewielką ilością przerzutów i postępowanie chirurgiczne po chemioterapii	144
12.9. Postępowanie w przypadku przerzutów do kości	144
12.10. Wnioski i zalecenia w przypadkach choroby przerzutowej	144
12.11. Biomarkery	145
12.12. Piśmiennictwo	146
13. JAKOŚĆ ŻYCIA	152
13.1. Uwagi wstępne	152
13.2. Wybór typu odprowadzenia moczu	152
13.3. Nieuleczalny lub przerzutowy rak pęcherza	152
13.4. Wnioski i zalecenia dotyczące jakości życia pacjentów	153
13.5. Piśmiennictwo	153
14. OBSERWACJA	155
14.1. Lokalizacja nawrotu	155
14.1.1. Nawroty w lokalizacjach odległych	155
14.1.2. Pozapęcherzowe nawroty raka przejściowokomórkowego	155
14.1.3. Wnioski i zalecenia dotyczące szczególnych miejsc lokalizacji nawrotu	156
14.1.4. Obserwacja wyników funkcjonalnych i powikłań	157
14.2. Piśmiennictwo	157
Skróty użyte w tekście	158

Wytyczne postępowania u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej

1. WPROWADZENIE	162
2. METODOLOGIA	162
3. MATERIAŁ NAUKOWY I STOPIEŃ REKOMENDACJI	162
4. EPIDEMIOLOGIA	163
5. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA	164
6. HISTOPATOLOGIA	164
7. KLASYFIKACJA	164
7.1. System rozpoznania TNM	164
7.2. Stopień guza	165
8. PRZEŻYwalność	165
8.1. Przeżywalność długoterminowa po pierwotnym guzie cewki moczowej	165
8.2. Czynniki prognostyczne przeżywalności w przypadkach pierwotnego raka cewki moczowej	165
9. ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA	166
9.1. Historia	166
9.2. Badanie kliniczne	166
9.3. Cytologia moczu	166
9.4. Uretrocystoskopia diagnostyczna i biopsja	166
9.5. Badania radiologiczne	167
9.6. Miejscowe węzły chłonne	167
10. LECZENIE MIEJSCOWEGO PIERWOTNEGO RAKA CEWKI MOCZOWEJ	167
10.1. Leczenie miejscowego pierwotnego raka cewki moczowej u mężczyzn	167
10.2. Leczenie miejscowego raka cewki moczowej u kobiet	168
10.2.1. Wycięcie cewki moczowej i zabieg chirurgiczny oszczędzający cewkę moczową	168
10.2.2. Radioterapia	168
11. LECZENIE SKOJARZONE W PRZYPADKACH ZAAWANSOWANEGO RAKA CEWKI MOCZOWEJ	169
11.1. Chemioterapia przedoperacyjna oparta na cisplatynie	169
11.2. Chemioradioterapia przedoperacyjna w miejscowo zaawansowanych łuskowatokomórkowych rakach cewki moczowej	169
12. LECZENIE RAKA PRZEJŚCIOWONABŁONKOWEGO GRUCZOŁU KROKOWEGO	169
13. OBSERWACJA	170
14. PIŚMIENNICTWO	170
Skróty użyte w tekście	174



European Association of Urology

Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS)

Konsultacja merytoryczna

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wolski



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2013

1. WPROWADZENIE

1.1. Wstęp

Niniejsze opracowanie jest uaktualnieniem wytycznych postępowania w przypadkach nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza (*non-muscle-invasive bladder cancer*) – CIS, Ta, T1. Wytyczne te zostały poprzednio opracowane i wydane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology – EAU). Zakres informacji przedstawianych w niniejszym opracowaniu został ograniczony, o ile wyraźnie nie zaznaczono inaczej, do raka przejściowonabłonkowego (*urothelial carcinoma*). Celem tej publikacji jest przekazanie praktycznych wskazówek dotyczących postępowania klinicznego w przypadkach nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego (*non-muscle-invasive bladder cancer* – NMIBC), ze szczególnym uwzględnieniem prezentacji całokształtu obrazu klinicznego oraz zaleceń.

Do grona specjalistów tworzących zespół opracowujący zalecenia EAU dotyczące nienaciekającego raka pęcherza należą cieszący się międzynarodowym uznaniem specjaliści kliniczni wielu dyscyplin medycznych. W gronie tym znajdują się również anatomopatolog i ekspert z dziedziny statystyki.

Należy z naciskiem stwierdzić, że choć niniejsze wytyczne postępowania stanowią zbiór najlepszych opracowań obecnie dostępnych, ich stosowanie niekoniecznie przyniesie najlepsze wyniki terapeutyczne. Wytyczne bowiem nigdy nie zastąpią doświadczenia klinicznego, szczególnie podczas podejmowania decyzji terapeutycznych dotyczących konkretnych chorych – biorąc również pod uwagę osobiste doświadczenie, preferencje oraz sytuację danego pacjenta.

Dostępne są oddzielne zestawy dokumentów będących zaleceniami EAU, które dotyczą leczenia nowotworów górnej części układu moczowego [1], naciekającego raka pęcherza (*muscle-invasive bladder cancer* – MIBC) [2] oraz pierwotnych raków cewki moczowej [3].

1.2. Metodologia

1.2.1. Identyfikacja danych źródłowych

Członkowie panelu ekspertów dokonali systematycznego przeszukania i sprawdzenia piśmiennictwa dla każdego z rozdziałów tego opracowania wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nienaciekającego raka pęcherza. Dane bibliograficzne oryginalnych artykułów i recenzji podano na podstawie informacji zawartych w odpowiednich bazach danych Medline, Web of Science oraz Embase. Z myślą o obecnym uaktualnieniu wytycznych dokonano przeglądu wszystkich opublikowanych w latach 2010–2012 artykułów na temat nienaciekającego raka pęcherza. Celem tych poszukiwań było znalezienie i zapoznanie się z zawartością wszystkich prac naukowych pierwszego poziomu, którymi były randomizowane badania kontrolowane (*randomised controlled trials* – RCTs), a także systematycznych recenzji (SRs) oraz metaanaliz (RCTs), co zostało wykonane w zgodzie z metodologią zaleceń ustaloną przez EAU.

1.2.2. Klasyfikacja poziomu naukowego danych (level of evidence) oraz klasyfikacja stopnia zaleceń (grade of recommendation)

W tekście wytycznych umieszczono odnośniki, które zostały ocenione pod względem poziomu i charakteru danego materiału naukowego (LE), przy czym zalecenia i wytyczne podlegały stopniowaniu według zasad klasyfikacji podanej w tabelach 1 i 2, w oparciu o klasyfikację materiału naukowego według systematyki podanej przez Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence [4]. Celem tego stopniowania było osiągnięcie przejrzystości i wyraźnego rozróżnienia pomiędzy materiałami i danymi podstawowymi a podanymi zaleceniami.

Tab. 1. Klasyfikacja danych*

Klasyfikacja typów materiałów i danych	
1a	Materiały i dane pochodzące z metaanaliz badań randomizowanych.
1b	Materiały i dane pochodzące z co najmniej jednej próby randomizowanej.
2a	Materiały i dane pochodzące z jednego dobrze zaprojektowanego, kontrolowanego badania przeprowadzonego bez randomizacji.
2b	Materiały i dane pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego typu.
3	Materiały i dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, np. z badań porównawczych, poszczególnych opisów przypadków.
4	Materiały i dane pochodzące ze sprawozdań komisji ekspertów lub będące opiniami albo opisem praktyki klinicznej doświadczonych, uznanych autorytetów medycznych.

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [4].

Należy podkreślić, że wszędzie tam, gdzie dokonuje się stopniowania wytycznych, poziom materiałów naukowych (LE) niekoniecznie łączy się ze stopniem zalecenia (GR) w sposób linearny. Również tam, gdzie pojawiają się ograniczenia metodologiczne albo niezgodność opublikowanych wyników różnych badań dostępność jakiegoś RCTs niekoniecznie może przekładać się w sposób prosty na zalecenie stopnia A.

Podobnie, jeżeli w danej kwestii istnieją przeważające doświadczenie czy praktyka kliniczna i wśród specjalistów istnieje na ten temat zgodna opinia, brak wysokiej jakości materiałów naukowych niekoniecznie wyklucza nadanie zaleceniom wysokiego stopnia A. Mogą mieć również miejsce wyjątkowe sytuacje, w których nie można wykonać badań wspomagających z powodu uwarunkowań etycznych lub innych, wówczas uważa się, że istnienie jednoznacznych zaleceń jest pomocne. Kiedykolwiek ma miejsce taka sytuacja, w tekście pojawia się na ten temat konkretna informacja w formie stwierdzenia: „*upgraded based on panel consensus*” – „podwyższono stopień zalecenia w oparciu o konsensus osiągnięty przez grupę ekspertów”. Jakość danych naukowych będących podstawą – choć jest czynnikiem bardzo istotnym – należy zważyć w porównaniu do korzyści i obciążeń, wartości oraz preferencji, a także kosztów, gdy określony zostanie stopień choroby [5–7].

Biuro EAU wydając Wytyczne nie dokonuje oceny kosztów strukturalnych, nie zajmuje się również w sposób systematyczny sprawą preferencji miejscowych lub narodowych. Niemniej jednak, jakiegokolwiek dane dotyczące tych problemów znajdują się w dyspozycji autorów, grupa ekspertów załącza dostępne im informacje.

Tab. 2. Stopnie zaleceń (GR)*

Klasyfikacja stopniowania zaleceń	
A	Zalecenie oparte na dobrej jakości i spójnych badaniach klinicznych, które dotyczyły konkretnych zaleceń i zawierały przynajmniej jedną próbę randomizowaną.
B	Zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, wśród których jednakże nie znalazły się próby randomizowane.
C	Zalecenie wydane pomimo braku mających bezpośrednie zastosowanie dobrej jakości badań klinicznych.

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [4].

1.3. Historia publikacji Wytycznych EAU

Pierwsza publikacja wytycznych postępowania w raku pęcherza wydana przez European Association of Urology (EAU) ukazała się w 2000 roku [8]. W roku 2004 zdecydowano, że należy opracowywać osobne wytyczne dla naciekającego mięśniówkę raka pęcherza oraz dotyczące raków górnego odcinka dróg moczowych [9], wytyczne te zostały przejrane, uaktualnione i włączone do Wytycznych EAU Guidelines drukowanych od 2011 roku [10]. Pełne uaktualnienia wytycznych dotyczących tego tematu były przygotowywane w latach 2006, 2008 oraz 2011 [11–14]. Od 2011 roku Wytyczne EAU dotyczące guzów Ta, T1 oraz CIS zostały połączone i tworzą jeden dokument [14].

W naukowym czasopiśmie EAU – „European Urology” opublikowano szereg streszczeń naukowych [9, 15–19]. Istnieje praktyczny dokument, w którym można szybko znaleźć informacje i wskazówki (tzw. poradnik kieszonkowy), podający główne zasady i podstawy zawarte w wytycznych dotyczących nienaciekającego raka pęcherza. Dokument ten jest uaktualniany w tym samym cyklu, w jakim uaktualniane są tzw. teksty główne.

Wszystkie materiały są dostępne również na stronie EAU, można się z nimi zapoznawać *on-line* albo pozyskać do użytku własnego. Internetowa strona EAU udostępnia również wybór tłumaczeń oraz wznowień, które zostały wydane przez narodowe stowarzyszenia urologiczne: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Dokument ten przed jego opublikowaniem został poddany wnikliwej ocenie przez specjalistów.

1.3.1. Streszczenie dokonanych zmian

Poddano ocenie dane bibliograficzne dla wszystkich rozdziałów.

Rozdział 4 – Klasyfikacja: przedstawiona została jasna definicja nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza (*non-muscle-invasive bladder cancer*). Ponieważ uważa się, że właściwa klasyfikacja i określenie stopnia w sposób bezpośredni mają wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne, dodano więcej informacji dotyczących parametrów patologicznych.

Rozdział 5 – Rozpoznanie: dodano ilustrację przedstawiającą diagram pęcherza, aby ułatwić opis wyników cystoskopii. Znajdujące się w tej części nowe dane dotyczące rozpoznania poprzez przeprowadzenie badania endoskopowego, a także ocena histopatologiczna tkanek powodują pojawienie się pewnych zmian w zaleceniach.

Rozdział 6 – Prognozowanie wznowy choroby oraz jej progresji: przedstawiono nowy podział chorych na 3 grupy ryzyka, co ułatwia wybór zaleceń terapeutycznych.

Rozdział 7 – Leczenie adjuwantowe: dodano uaktualnienie informacji dotyczących chemioterapii dopęcherzowej i immunoterapii dopęcherzowej. W tabeli przeglądowej umieszczono definicję oraz podział toksyczności i działań ubocznych immunoterapii. Wyszczególniono też definicję niepowodzenia immunoterapii.

Rozdział 8 – Radykalna cystektomia w nienaciekającym raku pęcherza: uaktualniono kryteria wskazania do operacji.

1.4. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów

Panel ekspertów złożył właściwe oświadczenia dotyczące potencjalnych konfliktów interesów. Oświadczenia te są do wglądu na stronie internetowej EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.

1.5. Piśmiennictwo

1. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2013. ISBN 978-90-79754-71-7.
2. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2013. ISBN 978-90-79754-71-7.
3. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. Edition presented at the EAU Annual Congress Milan 2013. ISBN: 978-90-79754-71-7.
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Access date January 2013)
5. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun 19;328(7454):1490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May 10;336(7652):1049-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/>
8. Oosterlinck W, Jakse G, Malmström P-U, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer. In EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Brussels, 2000.
9. Oosterlinck A, Van der Meijden A, Sylvester R et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (non-muscle-invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Paris, 2006. ISBN 90-70244-37-3.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al EAU Guidelines on Ta, T1 (Non-muscle-invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2008. ISBN 978-90-70244-91-0.
11. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al EAU Guidelines on Ta, T1 (non-muscle invasive) Bladder Cancer. In EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2009. ISBN 978-90-79754-09-0.
12. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Congress Vienna, 2011. ISBN 978-90-79754-83-0.
13. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Lobel B; European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 2004 Aug;46(2):147-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
14. Roupřet M, Zigeuner R, Palou J, et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas. In: EAU Guidelines, edn presented at the EAU Annual Congress Vienna, 2011. ISBN 978-90-79754-83-0.
15. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002 Feb;41(2):105-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
16. Van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol. 2005 Sep;48(3):363-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
17. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008 Aug;54(2):303-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>
18. Roupřet M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol 2011 Apr;59(4):584-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269756>
19. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011 Jun;59(6):997-1008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458150>

2. EPIDEMIOLOGIA

Rak pęcherza (*bladder cancer* – BC) jest najczęstszą chorobą nowotworową układu moczowego i 7 pod względem częstości występowania chorobą nowotworową u mężczyzn, a 17 u kobiet. Standaryzowany wiekowo współczynnik występowania tej choroby na świecie wynosi 9 przypadków na 100 000 dla mężczyzn, a 2 na 100 000 dla kobiet (dane z 2008 r.) [1]. W krajach Unii Europejskiej współczynnik występowania tej choroby wynosi 27 na 100 000 dla mężczyzn oraz 6 na 100 000 dla kobiet [1].

Częstość występowania różni się pomiędzy regionami i państwami; w Europie najwyższy stopień występowania tej choroby zanotowano w Hiszpanii (41,5 dla mężczyzn i 4,8 dla kobiet), zaś najniższy w Finlandii (18,1 dla mężczyzn i 4,3 dla kobiet) [1]. Powód tego zróżnicowania może zostać po części przypisany różnym metodologiom oraz jakości zbierania danych, stąd też niezbędna jest ostrożność w interpretowaniu wyników [2, 3].

Standaryzowany wiekowo ogólny współczynnik śmiertelności (*world global age standardised mortality rate*) wynosi 3 na 100 000 dla mężczyzn przy 1 na 100 000 dla kobiet. W krajach Unii Europejskiej standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności wynosi odpowiednio 8 na 100 000 dla mężczyzn i 3 na 100 000 dla kobiet [1]. W 2008 roku rak pęcherza znajdował się w grupie najczęstszych przyczyn śmiertelności powodowanej chorobami nowotworowymi w Europie – plasował się na 8 miejscu [1].

Występowanie raka pęcherza (BC) w niektórych rejestrach danych zmniejsza się, przyczyną może być zmniejszenie się wpływu czynników powodujących chorobę, głównie palenia tytoniu oraz ekspozycji związanej z wykonywanym zawodem [4]. Śmiertelność spowodowana przez raka pęcherza również spada, co być może odzwierciedla poprawę jakości opieki zdrowotnej [5].

U około 75% pacjentów chorych na raka pęcherza stwierdza się nowotwór, który ograniczony jest do stadium śluzówkowego (Ta, CIS) lub podśluzówkowego (T1). Stadia te znajdują się w grupie nienaciekających guzów pęcherza.

Nienaciekające raki pęcherza (*non-muscle invasive BC* – NMIBC) stanowią wyraźną większość z powodu występującego w licznych przypadkach niskiego stopnia progresji oraz długiej przeżywalności; pacjenci z naciekającym rakiem pęcherza (*muscle-invasive BC* – MIBC) znajdują się w grupie najwyższego ryzyka śmiertelności powodowanej chorobami nowotworowymi [3]. Rak pęcherza należy do najczęściej występujących spośród wszystkich rodzajów chorób nowotworowych układu moczowego [1].

3. CZYNNIKI RYZYKA

Coraz większa liczba danych zdaje się wskazywać, iż genetyczne predyspozycje pacjentów odgrywają istotną rolę w częstości występowania raka pęcherza, zwłaszcza poprzez wpływ tego czynnika na podatność na inne czynniki ryzyka [3, 6]. Palenie tytoniu jest w chorobie raka pęcherza najważniejszym czynnikiem ryzyka, odpowiada za ~50% wszystkich przypadków tej choroby [3, 7] (LE: 3). Dym tytoniowy zawiera aromatyczne oraz policykliczne aromatyczne węglowodory (*polycyclic aromatic hydrocarbons*), które następnie są wydalane przez nerki.

Związana z wykonywanym zawodem ekspozycja na aromatyczne aminy, policykliczne aromatyczne węglowodory oraz chlorowęglowodory jest drugim co do ważności czynnikiem ryzyka w raku pęcherza, odpowiada obecnie za ~10% wszystkich przypadków. Tego rodzaju narażenia związane z wykonywanym zawodem mają miejsce głównie w zakładach przemysłowych, w których istnieje kontakt pracownika z farbami, barwnikami oraz przetwórstwem metali i wyrobów petrochemicznych [3, 8–10] (LE: 3).

Aczkolwiek znaczenie ilości przyjętego płynu nie jest jasne, to chlorowanie wody pitnej i wynikający z tego poziom trihalometanów jest potencjalnie karcynogenny. Ekspozycja na zawartość arsenu w wodzie pitnej zwiększa ryzyko wystąpienia raka pęcherza [3, 11] (LE: 3). Związek pomiędzy stosowaniem farby do włosów i występowaniem raka pęcherza pozostaje nieustalony; niektórzy sugerują, że istnieje podwyższone ryzyko zachorowania wśród osób stosujących trwale farby do włosów z NAT2 fenotypem powolnej acetytacji [12, 13].

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące wiąże się ze zwiększeniem występowania ryzyka raka pęcherza (LE: 3). Sugeruje się również, że istnieje słaby związek pomiędzy cyklofosfamidami i pioglitazonem a ryzykiem raka pęcherza [3]. Przewlekłe, pasożytnicze, endemiczne zapalenie pęcherza spowodowane motylicą wątrobową (*Schistosomiasis*) jest przyczyną raka pęcherza, zwłaszcza płaskonabłonkowego [3] (LE: 3).

4. KLASYFIKACJA

4.1. Definicja nienaciekającego raka pęcherza

Według systemu klasyfikacji guzów, węzłów chłonnych i przerzutów (*Tumour, Node, Metastasis* – TNM), guz brodawkowaty, którego zasięg jest ograniczony do śluzówki, klasyfikowany jest jako Ta. Guzy, które naciekają blaszkę właściwą (*lamina propria*) klasyfikuje się jako T1. Guzy w stadium Ta oraz guzy T1 mogą zostać usunięte za pomocą resekcji przezcewkowej (*transurethral resection* – TUR), stąd, z powodów terapeutycznych, zostały zgrupowane w części zatytułowanej Nienaciekający mięśniówki rak pęcherza (NMIBC). W tej samej części znajdują się również płaskie, wysokiego stopnia złośliwości guzy, które ograniczają się do śluzówki, i zostały sklasyfikowane jako CIS (Tis). Jednakże techniki biologii molekularnej oraz zdobyte doświadczenie kliniczne wskazują, że raki śródnabłonkowe CIS i T1 mają wysoki potencjał złośliwości. Dlatego też uważa się, że określenia „nienaciekający rak pęcherza” oraz „powierzchnowy rak pęcherza” nie są optymalne. Drugi z tych terminów nie powinien już być w ogóle używany. Wszędzie tam, gdzie w indywidualnych przypadkach stosuje się określenie „nienaciekający rak” (NMIBC), należy równocześnie podać rodzaj i stadium guza.

4.2. Klasyfikacja guzów, węzłów chłonnych i przerzutów (*Tumour, Node, Metastasis* – TNM)

Pochodząca z 2002 roku klasyfikacja TNM, zatwierdzona przez Union Internationale Contre le Cancer (UICC), została powszechnie zaakceptowana. Wersję tę uaktualniono w 2009 roku, ale w części dotyczącej raków pęcherza żadnych zmian nie wprowadzono (tab. 3) [14].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM z 2009 roku dotycząca raka pęcherza moczowego

T – Guz pierwotny	
TX	Nieemożność oceny guza pierwotnego
T0	Brak dowodów na istnienie guza pierwotnego
Ta	Nienaciekający rak brodawkowaty (<i>non-invasive papillary carcinoma</i>)
Tis	Rak śródnabłonkowy (<i>in situ</i> : „guz płaski” <i>‘flat tumour’</i>)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę:
T2a	Guz nacieka połowę wewnętrznej warstwy mięśniowej
T2b	Guz nacieka całą mięśniówkę
T3	Guz nacieka tkankę okołopęcherzową:
T3a	Naciek stwierdza się mikroskopowo
T3b	Naciek stwierdza się makroskopowo
T4	Guz nacieka którykolwiek z następujących narządów: stercz, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne:
T4a	Guz zajmuje stercz, macicę lub pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub powłoki brzuszne
N – Węzły chłonne	
NX	Nie ma możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego w obrębie miednicy właściwej (węzeł biodrowy wewnętrzny, zewnętrzny, zasłonowy, przedkrzyżowy)
N2	Przerzuty do wielu węzłów chłonnych w obrębie miednicy właściwej
N3	Przerzut do jednego lub wielu węzłów chłonnych biodrowych wspólnych
M – Przerzut odległy	
MX	Nie istnieje możliwość oceny odległego przerzutu
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe

4.3. Klasyfikacja histopatologiczna nienaciekających nabłonkowych raków pęcherza

W 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz International Society of Urological Pathology (ISUP) zaproponowały nową klasyfikację nienaciekających raków pęcherza (1998 WHO/ISUP classification) – została

ona przedstawiona przez WHO w 2004 roku [15, 16] (tab. 4). Jej główną wartością jest szczegółowy opis histopatologiczny różnych stopni, w którym wykorzystano swoiste kryteria cytologiczne i architektoniczne. Opracowano stronę internetową, której zadaniem jest ilustrowanie przykładów różnych stopni (www.pathology.jhu.edu/bladder) w celu dalszego poprawiania precyzji w wykorzystywaniu tego systemu.

Tab. 4. Klasyfikacja WHO z 1973 i 2004 roku [15, 16]

Klasyfikacja WHO z 1973 roku dotycząca przejściowokomórkowego raka brodawkowatego
Stopień 1: dobrze zróżnicowany
Stopień 2: średnio zróżnicowany
Stopień 3: słabo zróżnicowany
Klasyfikacja WHO z 2004 roku dotycząca brodawczaka nabłonka pęcherza
Zmiany płaskie
Hyperplazja (zmiany płaskie bez atypii lub wyglądu brodawkowatego)
Atypia reaktywna (płaskie zmiany z atypią)
Atypia nieznanego charakteru
Dysplazja nabłonka urotelialnego
Rak śródnabłonkowy CIS
Zmiany brodawczakowe
Brodawczak przejściowokomórkowy (zmiana całkowicie łagodna)
Brodawczakowy nowotwór nabłonka o niskim potencjale złośliwości
Niskiego stopnia złośliwości brodawczakowy rak nabłonka
Wysokiego stopnia złośliwości brodawczakowy rak nabłonka

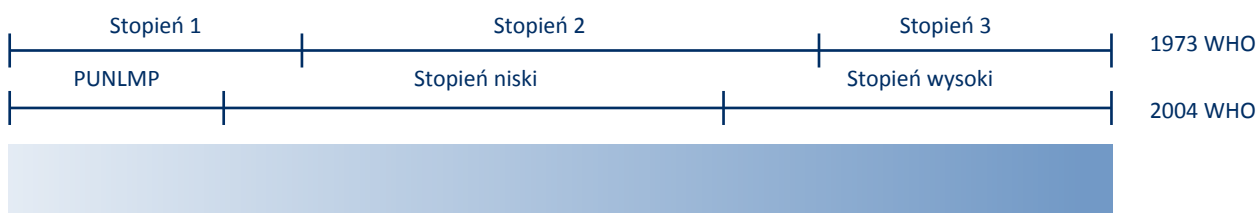
Pochodząca z 2004 roku klasyfikacja WHO dotycząca zmian płaskich obejmuje również przerost nabłonkowy, odczynową atypię nabłonka, atypię nieznanego znaczenia, dysplazję oraz raka śródnabłonkowego (*in situ* CIS). Wśród nienaciekających brodawczakowych zmian nabłonka klasyfikacja WHO z 2004 roku rozróżnia pomiędzy brodawczakowym nowotworem nabłonka o niskim potencjale złośliwości (PUNLMP) a rakami nabłonka stopnia niskiego i wysokiego.

Brodawczakowe nowotwory nabłonkowe o niskim potencjale złośliwości (PUNLMPs) zostały zdefiniowane jako zmiany, które nie mają cytologicznych cech złośliwości, lecz wykazują normalne komórki nabłonka w konfiguracji brodawczakowej. Mimo że charakteryzują się nieistotnym ryzykiem progresji, nie są tak całkiem łagodne i wykazują tendencję do nawracania.

Stopień pośredni (stopień 2), który był przedmiotem kontrowersji w klasyfikacji WHO z 1973 roku, został wyeliminowany [17–19] (ryc. 1). Jednakże porównania, które opublikowano, nie potwierdziły w sposób jasny, że klasyfikacja WHO z 2004 roku charakteryzuje się wyższą jakością opisu niż klasyfikacja WHO z 1973 roku [20, 21].

Prognostyczna wartość obydwu systemów klasyfikacji (WHO z 1973 i z 2004 roku) została potwierdzona. Niemniej próby przedstawienia większej wartości prognostycznych jednego z tych systemów przyniosły wyniki kontrowersyjne [17–20, 22–24]. Większość prób klinicznych opublikowanych do chwili obecnej, a odnoszących się do raków pęcherza Ta, T1 została przeprowadzona z zastosowaniem klasyfikacji WHO z 1973 roku, toteż poniższe zalecenia oparte są właśnie o tę wersję. Dopóki prognostyczna rola klasyfikacji WHO z 2004 roku nie zostanie sprawdzona i potwierdzona przez bardziej prospektywne próby, należy stosować obydwie klasyfikacje.

Ryc. 1. Kwalifikacja guzów według klasyfikacji WHO z 1973 i 2004 roku [19]*



Histopatologiczne spektrum raka przejściowokomórkowego (*urothelial carcinoma* – UC)

* W klasyfikacji WHO z 2004 roku raki stopnia 1 zostały przesunięte do kategorii PUNLMP raków niskiego stopnia, zaś raki stopnia 2 do kategorii raków niskiego i wysokiego stopnia. Wszystkie raki stopnia 3 z klasyfikacji WHO z 1973 roku zostały przesunięte do kategorii raków wysokiego stopnia. Za zgodą wydawnictwa Elsevier.

4.4. Rozbieżności między badaczami dotyczące określenia stadium zaawansowania i stopnia złośliwości

Pomimo dobrze zdefiniowanych kryteriów rozpoznania raka przejściowokomórkowego istnieją pomiędzy anatomicznymi istotne rozbieżności co do rozpoznania raka *in situ*; w trakcie oceny spornych rozpoznań uzgodnienie stanowisk jest możliwe jedynie w 70–78% przypadków [25, 26] (LE: 2a). Pomiędzy badaczami istnieją rozbieżności, czy dany przypadek ma zostać zakwalifikowany do stopnia T1 czy do Ta, co dotyczy zarówno klasyfikacji guzów, stopnia zaawansowania i kryteriów zarówno dla klasyfikacji z 1973, jak i z 2004 roku. Zgodność ocen w klasyfikacji stopnia 1 waha się między 50% i 60% [20, 25–29] (LE: 2a). W trudnych przypadkach zaleca się wydanie dodatkowej opinii przez innego doświadczonego uropatologa.

4.5. Dalsze obiecujące parametry analizy histopatologicznej

Oceniono niektóre nowatorskie parametry oparte o wyniki badań anatomicznych wyciętych tkanek. Kwestie tych parametrów rozważano w kontekście dalszego uszczegółowienia klasyfikacji i do celów prognostycznych.

U pacjentów z guzami T1 można ocenić głębokość i rozległość inwazji w blaszce właściwej (*lamina propria*) (podkategoria T1). Prognostyczna wartość tej oceny została wykazana przez niektóre retrospektywne badania [30–33] (LE: 3). Obserwowana inwazja do naczyń limfatycznych opisana została jako niekorzystny/negatywny czynnik prognostyczny w guzach T1 [34] (LE: 3). Winna ona zostać wykazana w wynikach badań histopatologicznych.

Wykrycie mikropapilarnej odmiany raka przejściowokomórkowego stanowi zły prognostyk nawet wtedy, gdy taka inwazja nie ma charakteru naciekania mięśniówki w momencie stawiania rozpoznania choroby [35, 36] (LE: 3). W przypadku nabłonkowych guzów mikropapilarnych z naciekaniami T1 opisano w niektórych przypadkach odległe przerzuty [35]. Co więcej, ryzyko zaniżenia stadium w przypadku tych guzów jest znaczne [37].

Opisano rzadkie przypadki nienaciekającego raka płaskonabłonkowego pęcherza ze złym rokowaniem [38]. Nowe markery molekularne, szczególnie stwierdzające mutację FGFR3, są obiecujące, ale konieczna jest ich dalsza ocena [17, 33, 39–41].

4.6. Szczególny charakter raka śródnabłonkowego (*in situ*, CIS) i jego klasyfikacja kliniczna

CIS jest płaskim, nienaciekającym rakiem nabłonkowym o wysokim stopniu złośliwości. W badaniu makroskopowym CIS może w cystoskopii zostać niezauważony, może też być zaklasyfikowany jako zmiana zapalna, jeśli nie zostanie wykonana biopsja. Jest to często zmiana wieloogniskowa i może pojawić się nie tylko w pęcherzu, ale też w górnych drogach moczowych, w przewodach stercza oraz w odcinku cewki moczowej przechodzącym przez gruczoł krokowy [42].

W CIS rozróżnia się cztery różne typy kliniczne [43]:

- Pierwotny: pojedynczy CIS bez poprzednio istniejących lub współistniejących guzów brodawczakowych i bez uprzedniego CIS.
- Wtórny: CIS wykryty w trakcie obserwacji pacjentów uprzednio leczonych z powodu guza, który nie był CIS.
- Współistniejący CIS: obecny równocześnie z jakimkolwiek innym guzem nabłonkowym pęcherza.
- Nawrotowy CIS: ponowna obecność izolowanego CIS po pierwszym udanym cyklu leczenia dopęcherzowego.

5. ROZPOZNANIE

5.1. Wywiad i historia choroby pacjenta

Należy zebrać wywiad i sporządzić historię choroby pacjenta, która będzie uwzględniać wszystkie ważne informacje mające jakikolwiek związek z rakiem pęcherza, łącznie z czynnikami ryzyka oraz przebiegiem podejrzanych objawów.

5.2. Objawy

Najczęstszym objawem związanym z nienaciekającym rakiem pęcherza jest krwimocz. Guzy Ta, T1 nie powodują bólu pęcherza i rzadko występują wspólnie z objawami z dolnej części układu moczowego (LUTS). U pacjentów, którzy skarżą się na takie dolegliwości, szczególnie u tych, u których występują objawy podrażnieniowe odporne na leczenie objawowe, można podejrzewać CIS.

5.3. Badanie fizykalne

Badanie fizykalne nie ujawnia istnienia nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza.

5.4. Badania obrazowe

5.4.1. Urografia i tomografia komputerowa

Urografię (IVU) stosuje się w celu wykrycia ubytków wypełnienia w kielichach, miedniczkach i moczowodach oraz wodonercza, które może wskazywać na obecność guza moczowodu. Duże guzy egzofityczne widoczne są w pęcherzu jako ubytki wypełnienia. Konieczność przeprowadzenia rutynowej urografii po wykryciu guza pęcherza jest obecnie kwestionowana ze względu na niewielką liczbę istotnych nowych danych wynikających z zastosowania tej metody [44–46] (LE: 2a).

Częstość występowania guzów górnej części układu moczowego jest niska (1,8%), lecz zwiększa się do 7,5% w przypadku guzów umiejscowionych w trójkącie pęcherza moczowego [45] (LE: 2b). Ryzyko nawrotu guza w górnej części układu moczowego w okresie obserwacji zwiększa się przy mnogich guzach i guzach wysokiego ryzyka [47] (LE: 2b).

W większości ośrodków stosuje się urograficzną tomografię komputerową (CT urografia) jako alternatywę dla urografii konwencjonalnej (IVU) [48]. Urograficzna tomografia komputerowa daje więcej informacji niż można ich uzyskać z IVU, szczególnie w przypadkach naciekających raków pęcherza i guzów górnej części układu moczowego (dotyczy to również oceny stanu węzłów limfatycznych i narządów sąsiednich). Niemniej jednak, urograficzna tomografia komputerowa ma wady w postaci większego napromieniowania niż ma to miejsce w przypadku urografii klasycznej.

5.4.2. Ultrasonografia

Ultrasonografia (US) często wykorzystywana jest jako metoda wstępnej oceny dróg moczowych. Jest tak nie tylko dlatego, że nie używa ona środków kontrastujących, ale również dlatego, że czułe głowice poprawiły obrazowanie górnej części układu moczowego i pęcherza.

Ultrasonografia przezpowłokowa umożliwia wykrycie nieprawidłowych zmian w nerkach, wykrycie wodonercza zmian w świetle pęcherza. W celu wykrycia zastoju w górnej części układu moczowego może być równie dokładna jak urografia [44] (LE: 3). US jest więc użytecznym narzędziem wykrywania zastoju moczu u pacjentów z krwimoczem, aczkolwiek nie może wykluczyć obecności guzów w górnej części układu moczowego.

Metodami obrazowania (urografia, CT urografia lub US) nie udaje się rozpoznać CIS.

5.5. Cytologia moczu

Badanie oddanego moczu lub popłuczyn z pęcherza w poszukiwaniu złuszczonych komórek nowotworowych jest niezmiernie ważne przy guzach wysokiego stopnia, ale przy guzach niskiego stopnia wartość tej metody jest niska. W wyniku utracenia spójności komórek w wyściółce nabłonkowej pęcherza przy CIS, a także przy wysokiego stopnia anaplazji w moczu pojawia się większa ilość komórek. Czułość cytologii w diagnozowaniu CIS wynosi 28–100% [49] (LE: 2b). Cytologia jest więc istotnie użyteczna w przypadku raka wysokiego stopnia złośliwości lub CIS. Niemniej jednak, wynik badania cytologicznego układu moczowego jest często ujemny w raku niskiego stopnia. Pozytywny wynik badania cytologicznego moczu może wskazywać na obecność guza nabłonkowego w dowolnym miejscu układu moczowego, począwszy od kielichów, a skończywszy na moczowodzie, pęcherzu i tylnym odcinku cewki. Natomiast ujemny wynik badania cytologicznego nie wyklucza obecności guza w drogach moczowych.

Interpretacja wyniku badania cytologicznego zależy od badającego [50]. Ocena może być zaburzona z powodu pozyskania niewielkiej ilości materiału komórkowego, zakażenia dróg moczowych, z powodu kamieni lub poprzez wlewki dopęcherzowe. Jednakże w przypadku doświadczonego specjalisty specyficzność przekracza 90% [51] (LE: 2b). Badanie cytologiczne powinno być wykonywane na materiale świeżego moczu, a moc odpowiednio utrwalony. Mocz oddany w godzinach porannych nie nadaje się z powodu częstej obecności cytolizy.

5.6. Testy z wykorzystaniem molekularnych markerów znajdujących się w moczu

Sprecyzowano dokładne, ogólne wymagania, które muszą być spełnione przy doborze wartościowych markerów raka pęcherza [51]:

- Test musi być na tyle technicznie prosty, na ile jest to możliwe (najlepiej, by był to test do wykonania w punkcie opieki nad pacjentem, a jego wyniki muszą być szybko dostępne; test musi być łatwy do przeprowadzenia, krzywa nauki musi być krótka).
- Niski koszt.

- Wysoka pewność wyniku i powtarzalność.
- Dla pacjentów indywidualnych oraz w szpitalu test powinien charakteryzować się wysokim stopniem swoistości w celu uniknięcia zbędnego nadmiaru pracy spowodowanego błędnymi wynikami pozytywnymi, a także wysoką czułością w celu uniknięcia ryzyka niewykrycia guza.
- W praktyce klinicznej jest sprawą najwyższej wagi, aby wykrywać raka przejściowokomórkowego wysokiego ryzyka zanim osiągnie on stadium uniemożliwiające wyleczenie.

Z powodu niskiej czułości cytologii opracowano liczne testy moczu służące wykrywaniu raka pęcherza [51–57]. Biorąc pod uwagę częstość wykonywania cystoskopii w procesie obserwacji, szczególnie użyteczne będą tutaj markery nawrotowego raka przejściowokomórkowego.

W ostatnich latach pojawiło się wiele ocen markerów [51–53, 55–65]. Żaden z tych markerów nie został jednak przyjęty jako procedura obserwacyjna ani w urologii rutynowej, ani w zaleceniach jako standard diagnostyczny. Niektóre testy, które zostały ocenione przez laboratoria i ośrodki kliniczne w procesie badań włączających właściwe liczby pacjentów, zostały przedstawione w tabeli 5. Ich czułość i specyficzność winna być użyta do porównawczych ocen, ponieważ charakteryzują się stałością, podczas gdy dodatnie i ujemne przepowiadające wartości są zmienne między populacjami [54, 57].

W sprawie istniejących obecnie testów można wysnuć następujące wnioski: Osiąga się w nich zazwyczaj wyższą czułość kosztem niższej swoistości niż w cytologii moczu [51–65] (LE: 3). Zmiany łagodne oraz immunoterapia BCG wywierają wpływ na wyniki wielu testów [51–65] (LE: 3). Czułość i swoistość testu markera uzyskanego z moczu zależą od klinicznej oceny danego pacjenta (badania przesiewowe, pierwotne rozpoznanie guza, obserwacja (wysoki stopień ryzyka) oraz obserwacja (niski lub średni stopień ryzyka) [54–57] (LE: 3). Na przykład czułość danego markera moczu jest wyższa w przypadku rozpoznania zmian pierwotnych niż w przypadku zmian nawracających [54] (LE: 3). Dobór pacjentów wyjaśnia pojawienie się różnych wyników w działaniu markerów podanych w tabeli 5.

Odmienne od tego, co ma miejsce w innych testach, niektóre fałszywie pozytywne wyniki testu UroVysion oraz analizy mikrosatelitarnej przypisuje się chorobie ukrytej i w ten sposób identyfikuje się pacjentów, u których istnieje prawdopodobieństwo pojawienia się w przyszłości wznnowy choroby. Użyteczne może być również prognozowanie odpowiedzi na terapię dopęcherzową [66–68] (LE: 3). Spośród metod podanych w tabeli 5 najbardziej obiecująca wydaje się być analiza mikrosatelitarna [69–71].

Tab. 5. Zestawienie głównych markerów moczowych

Markery (lub specyfikacja testu)	Czułość ogólna (%)	Swoistość ogólna (%)	Czułość przy guzach wysokiego stopnia (%)	Test w miejscu opieki nad pacjentem	Poziom naukowych dowodów (LE)
UroVysion	30–86	63–95	66–70	nie	3
Analiza mikrosatelitarna	58–92	73–100	90–92	nie	1b
Immunocyt/uCyt +	52–100	63–75	62–92	nie	3
Nuclear matrix protein 22	47–100	55–98	75–83	tak	3
BTA stat	29–83	56–86	62–75	tak	3
BTA TRAK	53–91	28–83	74–77	nie	3
Cytokeratyny	12–88	73–95	33–100	nie	3

BTA (*bladder tumor antigen*) = antygen raka pęcherza

5.7. Praktyczne zastosowanie cytologii moczu i markerów

Należy brać pod uwagę następujące cele cytologii moczu lub testów molekularnych:

- Wykonanie badań przesiewowych populacji obciążonej ryzykiem zachorowania na raka pęcherza. Poinformowano o zastosowaniu wskaźników krwimoczu, NMP22 lub UroVysion w badaniach przesiewowych raka pęcherza w populacji obciążonej wysokim ryzykiem [72, 73]. Nieliczne rozpoznania raka pęcherza w całej populacji oraz krótki czas badania spowodowały negatywną ocenę zasadności wykonywania i kosztów badania [57, 72–74]. Nie zaleca się rutynowego stosowania badań przesiewowych.
- Ocena pierwotna pacjentów z krwimoczem lub z innymi objawami sugerującymi raka pęcherza. Uznaje się powszechnie, że żaden z tych testów nie może zastąpić cystoskopii. Niemniej jednak, cytologię moczu lub markery można stosować jako postępowanie towarzyszące i pomocnicze cystoskopii w celu ujawnienia guzów niewidocznych, szczególnie CIS. W takiej sytuacji czułość testów w odniesieniu do guzów wysokiego stopnia i swoistość są szczególnie ważne. Cytologia moczu jest badaniem o wysokim stopniu swoistości, natomiast markery moczu tej wysokiej swoistości

nie mają, nie zaleca się więc ich wykonywania w celu pierwotnego rozpoznania guza. Dalsze badania w przyszłości powinny ocenić efektywność markerów moczu, które mają poprzedzić lub zastąpić cystoskopię u pacjentów z erytrocyturią.

- Obserwacja raka nienaciekającego (NMIBC) [54, 59, 75, 76].

- a) Obserwacja raków nienaciekających wysokiego ryzyka.

Guzy wysokiego ryzyka powinno się wykrywać wcześniej w okresie obserwacji pozabiegowej, by liczba guzów niewykrytych była tak niska, jak to tylko możliwe. Dlatego też najlepsza dla tych pacjentów strategia badań winna nadal polegać na częstym wykonywaniu cystoskopii i cytologii. W tej podgrupie pacjentów swoistość wydaje się nadal być ważniejsza niż czułość, ponieważ markery moczu używane są tutaj jako element pomocniczy i drugorzędny w stosunku do cystoskopii. Nie zaleca się stosowania innego poza cytologią markera w przypadkach badania poszukującego raka wysokiego ryzyka.

- b) Obserwacja raka nienaciekającego niskiego i umiarkowanego ryzyka.

Celem zmniejszenia liczby wykonywanych cystoskopii markery moczu powinny być w stanie wykryć nawrót, zanim guz powiększy się, a jego liczba wzrośnie. Ograniczeniem cytologii moczu jest jej niska czułość w rozpoznaniu wznowy raka niskiego ryzyka. Jest wiele markerów moczu, które dają lepsze wyniki, ale nadal nie wykrywają połowy spośród guzów niskiego stopnia, które wykrywa cystoskopia [54, 57] (LE: 3).

Według współczesnego poziomu wiedzy żaden marker moczu nie jest w stanie zastąpić cystoskopii w trakcie obserwacji ani nie może pomóc zmniejszyć częstotści wykonywania cystoskopii podczas rutynowego postępowania. Jedno prospektywne randomizowane badanie potwierdziło, iż stwierdzenie pozytywnego wyniku testu (analiza mikrosatelitarna) może poprawić jakość cystoskopii w okresie obserwacji [77] (LE: 1b). Potwierdza ono również pomocniczą rolę nieinwazyjnych testów moczu, które wykonywane są w okresie obserwacji przed cystoskopią [77].

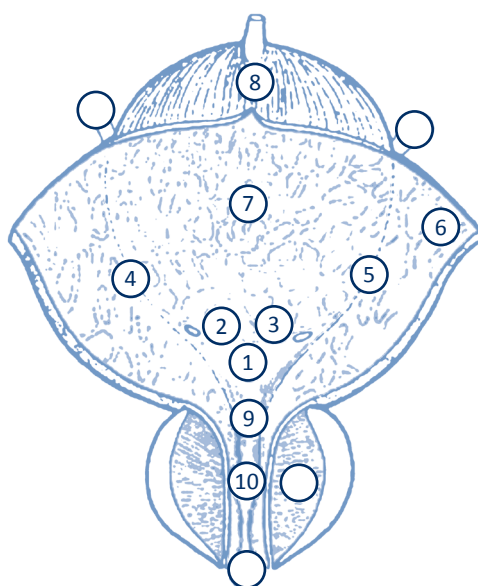
5.8. Cystoskopia

Wykrycie brodawkczakowego raka pęcherza zależy ostatecznie od badania cystoskopowego pęcherza oraz oceny histopatologicznej pobranego materiału. CIS zostaje rozpoznany na podstawie badań cystoskopii, cytologii moczu oraz oceny histopatologicznej materiału pobranego z pęcherza podczas licznych biopsji [78].

Cystoskopia jest najpierw wykonywana w warunkach ambulatoryjnych. Zastosowanie giętkiego instrumentu i wewnątrzcewkowego środka zwilżającego skutkuje lepszą współpracą pacjenta, szczególnie w przypadku mężczyzn [79]. Należy bardzo dokładnie zbadać całą wewnętrzną ścianę pęcherza, aby nie przeoczyć guza.

Jeżeli guz pęcherza został zauważony w trakcie wcześniej przeprowadzonego badania obrazowego, można pominąć wykonanie cystoskopii diagnostycznej, ponieważ pacjent poddany zostanie przezcewkowemu wycięciu guza [80].

Konieczne jest sporządzenie dokładnego opisu spostrzeżeń i wyniku badania. Opis ten powinien zawierać lokalizację, wielkość, liczbę oraz wygląd (brodawczakowy czy lity) guza lub guzów, a także opis innych zmian śluzówki. Zaleca się skorzystanie również z diagramu pęcherza (ryc. 2).



Ryc. 2. Diagram pęcherza moczowego

- 1 – trójkąt
- 2 – ujście moczowodu prawego
- 3 – ujście moczowodu lewego
- 4 – prawa ściana
- 5 – lewa ściana
- 6 – przednia ściana
- 7 – tylna ściana
- 8 – szczyt
- 9 – szyja
- 10 – cewka tylna

5.9. Przezcewkowa resekcja guzów pęcherza Ta, T1

Celem jej wykonania w przypadku Ta, T1 jest postawienie właściwego rozpoznania i usunięcie wszystkich widocznych zmian. Jest to procedura kluczowa w diagnozowaniu i leczeniu.

Resekcja przezcewkowa raka pęcherza (TURB) powinna być przeprowadzona w sposób systematyczny, według poniższych zasad:

- Przed zabiegiem dokładne oburęczne badanie w znieczuleniu ogólnym lub lędźwiowym.
- Resektoskop wprowadzany u mężczyzn pod kontrolą wzroku z oceną całej cewki moczowej.
- Ocena całej powierzchni błony śluzowej pęcherza.
- Biopsja sterczowego odcinka cewki (jeśli są takie wskazania, zob. poniżej).
- Biopsja ściany pęcherza kleszczykami (jeśli są takie wskazania, zob. poniżej).
- Wycięcie guza.

Sposób wycięcia zależy od rozmiaru zmiany. Guzy małe (<1 cm) można resekować w całości (*en bloc*), czyli cały guz oraz część ściany pęcherza znajdujące się pod guzem. Większe guzy należy wycinać fragmentami, kolejno egzofityczną część guza, następnie znajdującą się pod guzem ścianę pęcherza wraz z mięśniem wypieracza oraz brzegi obszaru wycięcia. Takie wykonanie wycięcia dostarcza odpowiednich informacji o poziomym i pionowym zasięgu guza, co pomaga w osiągnięciu całkowitej resekcji [81] (LE: 3). W przypadku uprzednio leczonych małych zmian niskiego stopnia Ta (G1) głęboka resekcja nie jest konieczna.

- U pacjentów z palpacyjnie wyczuwalnymi zmianami przed resekcją należy po wycięciu przeprowadzić badania oburęczne.
- Sporządzony protokół zabiegu musi zawierać opisy wszystkich poprzednich etapów, także zakres i kompletność resekcji.
- Zlecenie wykonania oceny histopatologicznej.

Pobrane tkanki z poszczególnych biopsji oraz resekowane części muszą zostać przekazane do anatomopatologa w osobnych pojemnikach i osobno oznaczone, w celu umożliwienia patologowi postawienia właściwej diagnozy. W trakcie wycinania, na tyle, na ile jest to tylko możliwe, należy unikać koagulacji, aby zapobiec zniszczeniu tkanek.

Całkowite i prawidłowo wykonane przezcewkowe wycięcie guza jest warunkiem osiągnięcia dobrego rokowania [82]. Potwierdzono, że nieobecność mięśnia wypieracza w pobranych materiałach związana jest ze znacznie wyższym ryzykiem choroby pozostawionej po resekcji i ryzykiem wczesnego nawrotu [83] (LE: 2b).

Zasady wykonywania resekcji przezcewkowej winny zostać włączone do programów szkoleń. Wykazano bowiem, że doświadczenie chirurgiczne może poprawić wyniki resekcji [84].

5.10. Koagulacja w trybie ambulatoryjnym

U pacjentów z niewielkimi, niskiego stopnia guzami Ta (klasyfikacja według WHO z 2004 r.) guza G1 (klasyfikacja z 1973 r.) koagulacja przeprowadzona w trybie ambulatoryjnym może zmniejszyć obciążenie terapeutyczne i być opcją w leczeniu [85] (LE: 3).

5.11. Biopsje ściany pęcherza i sterczowego odcinka cewki moczowej

Rak śródnabłonkowy może mieć wygląd welwetowatej, czerwonej zmiany, której nie można odróżnić od zmiany zapalnej, może być również całkowicie niewidoczny.

Po zlokalizowaniu w nabłonku urotelialnym miejsc chorobowo zmienionych zaleca się wykonanie biopsji kleszczykami lub za pomocą pętli resekcyjnej. Pobranie w ten sposób materiału z normalnie wyglądającej śluzówki, tzw. biopsje randomowe, powinno być wykonane u pacjentów, u których cytologia moczu dała wynik pozytywny i przy braku widocznego guza pęcherza. Należy to zrobić równoległe do procedur diagnostycznych obejmujących górne drogi moczowe. Zaleca się wykonanie biopsji z trójkąta, szczytu pęcherza oraz z prawej, lewej, przedniej i tylnej ściany pęcherza.

U pacjentów z guzem Ta, T1 nie zaleca się rutynowego wykonywania randomowych biopsji. Prawdopodobieństwo wykrycia CIS, szczególnie w przypadku guzów o niskim ryzyku, jest niezwykle niskie (<2%) [86] (LE: 2a). Materiał pobrany podczas biopsji randomowych lub celowanych musi zostać wysłany do oceny przez anatomopatologa w osobnych pojemnikach, jak to zostało opisane wyżej.

Opisano zajęcie sterczowego odcinka cewki i przewodów sterczowych u mężczyzn z nienaciekającym rakiem pęcherza. Palou i wsp. [87] wykazali, że u 128 mężczyzn z rakiem pęcherza T1G3 odsetek występowania CIS w sterczowym odcinku cewki wynosił 11,7% (LE: 2b). Ryzyko zajęcia sterczowego odcinka cewki lub przewodów sterczowych wydaje się być wyższe, gdy guz umiejscowiony jest w trójkącie lub w szyi pęcherza, przy obecności pęcherzowego CIS i mnogich guzów [88, 89] (LE: 3). Wykonanie biopsji sterczowego odcinka cewki zaleca się

przy podejrzeniu CIS w pęcherzu bądź gdy wyniki cytologii okażą się pozytywne, lecz bez dowodów na istnienie raka pęcherza, lub gdy widoczne są zmiany sterczowego odcinka cewki [87]. Biopsje wykonywane są z miejsc chorobowo zmienionych oraz z wokół szyi pęcherza (lokalizacja pomiędzy godziną 5 a 7) z wykorzystaniem pętli resekcyjnej. W pierwotnym raku nienaciekającym, gdy nie podejrzewa się nacieczenia na podścielisko, można wykonać biopsje kleszczkami [90].

5.12. Nowe techniki przezcewkowego wycięcia guza

5.12.1. Nowe techniki resekcji

W porównaniu z resekcją jednobiegunową, dwubiegunowy system elektrokoagulacji może zmniejszać ryzyko wywołania powikłań (np. perforacji pęcherza z powodu stymulacji nerwu zastonowego) [91] (LE: 3). Korzyści te muszą jednak zostać potwierdzone w trakcie próby prospektywnej.

5.12.2. Nowe metody obrazowania guzów

Cystoskopia oraz przezcewkowe wycięcie są procedurami standardowymi, wykonuje się je przy wykorzystaniu światła białego. Jednak użycie światła białego może prowadzić do niezauważenia zmian chorobowych lub zmian, które są obecne, choć niewidoczne. Dlatego właśnie wprowadza się nowe technologie.

5.12.2.1. Diagnostowanie fotodynamiczne (cystoskopia fluorescencyjna)

Diagnostowanie fotodynamiczne (PDD) wykonuje się z zastosowaniem światła fioletowego po uprzednim wykonaniu wlewki dopęcherzowej z kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) lub kwasu heksaminolewulinowego (HAL). Potwierdzono już, że w celu wykrycia guzów złośliwych, a szczególnie CIS, biopsja w obecności światła fluorescencyjnego oraz resekcja charakteryzują się większą czułością niż procedury konwencjonalne [92, 93] (LE: 2a). Na podstawie przeglądu literatury oraz metaanalizy stwierdzono, że PDD wykazuje się większą czułością niż endoskopia w świetle białym, zbiorcze szacunki dla obu grup pacjentów wynoszą 92% vs 71% i biopsji 93% vs 65% [93].

PDD charakteryzowało się niższą swoistością niż endoskopia w świetle białym (63% vs 81%) [93]. Fałszywy wynik pozytywny może być spowodowany zapaleniem albo niedawno wykonanym wycięciem, może też być uzyskiwany w okresie pierwszych trzech miesięcy po wlewkach BCG [94, 95] (LE: 3).

Prospektywne badania randomizowane oceniające wpływ i skuteczność ALA w świetle fluorescencyjnym, stosowanym przy resekcji, na częstość wznów raka dały wyniki kontrowersyjne [93, 96, 97].

Duże, prospektywne badanie randomizowane dotyczące HAL prowadzone w wielu ośrodkach, które porównało HAL w świetle fluorescencyjnym przy TURB do standardowego TURB, wykazało zmniejszenie wznów o 9% w okresie 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia wznowy wydłużyła się z 9,4 miesiąca dla światła białego do 16,4 miesiąca dla HAL przy medianie obserwacji odpowiednio 53 i 55 miesięcy [98, 99] (LE: 1b).

Wpływ cystoskopii fluorescencyjnej na poprawę wyników progresji lub przeżywalności nadal wymaga zbadania i oceny.

Reasumując, PDD poprawia stopień wykrywalności guza, szczególnie w przypadkach CIS. Wykazano, że TURB w asyście światła HAL, ale nie ALA, charakteryzowała się zwiększeniem rozpoznania częstości wznowy raka. Zaleca się stosowanie diagnostyki fotodynamicznej u tych pacjentów, u których podejrzewa się guz wysokiego stopnia złośliwości, np. do wykonania biopsji u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania cytologicznego lub u pacjentów z guzem wysokiego stopnia. Przy rozważaniu wykonania PDD należy jednak wziąć pod uwagę dodatkowe koszty urządzeń oraz wlewki dopęcherzowej.

5.12.2.2. Obrazowanie wąską wiązką (narrow band imaging – NBI)

W obrazowaniu wąską wiązką (NBI) kontrast pomiędzy normalnym nabłonkiem urotelialnym a nadmiernie unaczynioną tkanką nowotworową zwiększony zostaje poprzez filtrowanie światła białego w dwie wiązki promieni świetlnych o częstotliwości 415 nm oraz 540 nm, które są pochłaniane przez hemoglobinę.

Wstępne badania udowodniły poprawę wykrywalności nowotworów w trakcie biopsji i resekcji wspomaganych NBI [100] (LE: 3). Wyniki te powinny być potwierdzone w dużych badaniach prowadzonych przez wiele ośrodków.

5.13. Drugie, ponowne przezcewkowe wycięcie guza

Wykazano, iż istnieje znaczne ryzyko pozostawienia guza po pierwotnym wycięciu zmian chorobowych Ta, T1 [82, 101] (LE: 2a). U 33–53% pacjentów obserwowano przetrwały nowotwór po wycięciu guzów T1 [101–106].

Co więcej, pierwotna resekcja często zaniża stadium guza. Prawdopodobieństwo zaniżenia oceny guza T1 i wykrycia guza naciekającego w trakcie drugiej resekcji waha się pomiędzy 4% a 25%. Ryzyko to wzrasta do 50% w niektórych seriach cystektomii radykalnej, aczkolwiek te badania dotyczyły wyłącznie wybranych

chorych [102, 107–109] (LE: 2a). Leczenie wysokiego stopnia złośliwości guza Ta, T1 oraz guza T2 jest całkowicie różne, dlatego tak ważna jest właściwa ocena stadium miejscowego zaawansowania guza.

Wykazano, że powtórna przezcewkowa resekcja może zwiększyć przeżywalność wolną od nawrotów [104, 105] (LE: 2a).

Wykonanie ponownej resekcji zalecane jest w następujących sytuacjach:

- Po niekompletnym pierwszym przezcewkowym wycięciu.
- Jeżeli w pobranym materiale po pierwszej resekcji nie znaleziono mięśniówki, poza przypadkiem guzów Ta G1 oraz pierwotnym CIS.
- We wszystkich guzach T1.
- We wszystkich guzach G3, z wyjątkiem pierwotnego CIS.

Nie osiągnięto zgody w sprawie strategii i czasu wykonania ponownego wycięcia przezcewkowego guza. Większość autorów zalecała resekcję po 2–6 tygodniach po pierwotnym wycięciu. Zabieg resekcji powinien również objąć obszar pierwotnej lokalizacji guza.

5.14. Wynik badania histopatologicznego

Badanie histopatologiczne materiału pochodzącego z przezcewkowej resekcji oraz biopsji jest w raku pęcherza istotnym krokiem do rozpoznania i podejmowania decyzji leczniczych.

Jakość resekowanej i przesłanej do badania tkanki jest sprawą pierwszorzędnej wagi dla dokonania właściwej oceny histopatologicznej. Istotne jest, aby w materiale znajdowała się wystarczająca ilość tkanki mięśniowej w celu właściwego ustalenia kategorii pT. Materiał z poszczególnych biopsji i części guza należy przysyłać w oddzielnych pojemnikach, winny one też być osobno oznaczone. Anatomopatolog powinien otrzymać od urologa formularz skierowania na badanie, który musi zawierać wyczerpujące informacje kliniczne dotyczące każdej próbki łącznie z dokładnym oznaczeniem miejsca, z którego pochodzi.

W raporcie anatomopatologa powinny być opisane [110]:

- miejsce pochodzenia ocenianej próbki (informacja pochodząca z formularza skierowania badania wypełnionego przez urologa);
- stopień złośliwości każdej zmiany chorobowej (*grade*);
- głębokość nacieku guza (*stage*);
- obecność CIS;
- obecność mięśnia wypieracza w badanym materiale;
- obecność zajęcia naczyń limfatycznych (LVI);
- obecność histopatologicznych odmian.

Zaleca się utrzymywanie ścisłej współpracy pomiędzy urologiem a anatomopatologiem.

5.15. Zalecenia dotyczące pierwotnej oceny nienaciekających raków pęcherza

Rozpoznanie wstępne	GR
Historia choroby pacjenta winna zawierać wszystkie ważne informacje mające związek z rakiem pęcherza, łącznie z czynnikami ryzyka oraz historią podejrzanych objawów.	A
W trakcie wstępnej oceny pacjentów z krwimoczem można wykonać USG nerek i pęcherza.	C
Urografię CT lub urografię podczas pierwotnego rozpoznania raka pęcherza należy wykonać wyłącznie w wybranych przypadkach (tzn. w przypadku guzów zlokalizowanych w trójkącie pęcherza).	B
Zaleca się wykonanie cystoskopii u wszystkich pacjentów z objawami sugerującymi obecność raka pęcherza. Badania tego nie może zastąpić cytologia ani żaden inny test nieinwazyjny.	A
Cystoskopia powinna opisać wszystkie cechy makroskopowe guza (lokalizację, wielkość, liczbę, wygląd) oraz zmiany w śluzówce. Zaleca się wykorzystanie do tego celu diagramu pęcherza.	C
Zaleca się wykonanie cytologii moczu przed przezcewkową resekcją w celu prognozowania guza wysokiego stopnia złośliwości.	C
Do badania cytologicznego nadaje się tylko świeży mocz z właściwym utrwaleniem. Mocz poranny nie nadaje się do tego celu, z powodu częstej obecności cytolizy.	C

Przeczwikowe wycięcie guza (TURB)	
TURB należy wykonać z uwzględnieniem wszystkich kolejnych etapów: badanie oburęczne w znieczuleniu; wprowadzenie rektoskopu pod kontrolą wzroku wraz z oglądaniem całej cewki moczowej; ocena całego nabłonka urotelialnego pęcherza; biopsja z cewki sterczowej (jeśli istnieje takie zalecenie); pobranie wycinków kleszczykami (jeśli istnieje takie zalecenie); wycięcie guza; oburęczne badanie po wycięciu; sporządzenie protokołu zabiegu; wypełnienie formularza skierowania na badanie histopatologiczne.	C
W przypadku małych guzów brodawkowatych (<1 cm) resekcję należy wykonywać bez dzielenia wyciętego guza (w jednym fragmencie), łącznie z częścią podłoża guza znajdującą się w ścianie pęcherza.	B
W przypadku wycinania guzów >1 cm średnicy wycięcie należy przeprowadzić etapami (łącznie z mięśniówką).	B
Materiał biopsyjny należy pobrać z nieprawidłowo wyglądającego nabłonka urotelialnego. Biopsje z prawidłowo wyglądającej śluzówki (trójkąt, dno pęcherza oraz z prawej, lewej, przedniej i tylnej ściany) zaleca się wyłącznie w przypadku pozytywnego wyniku cytologii albo gdy guz egzofityczny ma wygląd niebrodawczakowy.	C
Wykonanie biopsji cewki sterczowej zaleca się w przypadkach guza zlokalizowanego w szyi pęcherza, w obecności lub przy podejrzeniu CIS pęcherza, gdy wynik cytologii jest pozytywny, lecz nie ma potwierdzenia obecności guza w pęcherzu, lub gdy widoczne są zmiany cewki sterczowej. Jeżeli w trakcie wstępnej endoskopii nie zostanie wykonana biopsja, należy wykonać ją w trakcie powtórnej resekcji.	C
Podczas biopsji cewki sterczowej powinien być pobrany materiał z obszarów nieprawidłowych oraz z okolicy szyi (pomiędzy godziną 5 i 7) z zastosowaniem pętli resekcyjnej. W przypadku pierwotnych guzów nienaciekających, gdy nie podejrzewa się nacieku podścieliska, można wykonać biopsję za pomocą kleszczyków.	C
Biopsja z użyciem PDD winna być zastosowana zamiast randomowej, kiedy podejrzewa się raka śródnabłonkowego pęcherza (CIS) lub guza wysokiego ryzyka (pozytywna cytologia, nawrotowy guz po uprzednim wycięciu raka wysokiego ryzyka).	B
Tkanki pobrane podczas biopsji z różnych miejsc oraz części resektowanego guza muszą zostać przesłane do anatomopatologa w osobnych pojemnikach i osobno oznaczone.	C
Protokół wykonania TURB musi zawierać opis wszystkich etapów procedury, jak również określać zakres i całkowitość resekcji.	C
Zaleca się wykonanie powtórnej resekcji przeczwikowej w następujących sytuacjach: – po niecałkowitej pierwotnej resekcji przeczwikowej; – jeżeli po pierwotnej resekcji w próbce anatomopatologicznej nie znajdowała się tkanka mięśniowa, za wyjątkiem guzów Ta G1 oraz pierwotnego CIS; – w przypadku wszystkich guzów T1; – w przypadku wszystkich guzów G3, za wyjątkiem pierwotnego CIS.	A
Powtórne przeczwikowe wycięcie należy wykonać 2–6 tygodni po pierwszej resekcji.	C
Klasyfikacja i protokół histopatologiczne	
Głębokość inwazji guza oznacza się według systemu TNM.	A
W klasyfikacji histopatologicznej stosuje się stopnie złośliwości WHO z 1973 i 2004 roku. Należy stosować oba systemy klasyfikacji dopóki bardziej perspektywne badania nie zweryfikują prognostycznej roli dokumentu WHO z 2004 roku.	A
Kiedykolwiek w przypadkach indywidualnych używa się terminu „nienaciekający mięśniówki rak pęcherza”, należy podać stadium i stopień guza.	A
Protokół histopatologiczny powinien zawierać lokalizację guza, stopień złośliwości guza, głębokość naciekania guza, obecność CIS oraz czy w tkance przekazanej do badania znajduje się tkanka mięśnia wypieracza.	A
Protokół histopatologiczny winien wymieniać obecność zajęcia naczyń limfatycznych (LVI) i odmiany histopatologiczne.	C

6. PROGNOZOWANIE NAWROTU I PROGRESJI NOWOTWORU

6.1. Guzy Ta, T1

Klasycznym sposobem klasyfikowania pacjentów z guzami Ta, T1 – bez lub z współistniejącym CIS – jest podzielenie ich na grupy ryzyka w oparciu o czynniki prognostyczne bazujące na wielowariantowych analizach. Podczas stosowania tej metody proponuje się podzielić pacjentów na grupy niskiego, średniego oraz wysokiego ryzyka [111]. Należy jednak stwierdzić, że stosując taki podział na trzy grupy ryzyka, nie wprowadza się zazwyczaj rozróżnienia pomiędzy ryzykiem nawrotu choroby a ryzykiem progresji choroby. Aczkolwiek czynniki prognostyczne mogą wskazywać na wysokie ryzyko wznowienia choroby, ryzyko jej progresji może nadal być niskie, podczas gdy inne guzy mogą charakteryzować się wysokim stopniem ryzyka w obu kategoriach: zarówno wznowy, jak i progresji.

Dla oceny u poszczególnych pacjentów wystąpienia ryzyka krótkoterminowego i ryzyka długoterminowego pojawienia się wznowy choroby oraz ryzyka progresji, Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oraz jej grupa Genito-Urinary Cancer Group (GUCG) opracowały system punktacji i tabele ryzyka [112]. Podstawą tych tabel jest baza danych EORTC, która zawiera dane indywidualnych pacjentów dla 2596 przypadków guzów Ta, T1, które zostały zrandomizowane w siedmiu próbach EORTC-GUCG. Pacjenci z rozpoznaniem wyłącznie CIS nie zostali włączeni do prób.

Siedemdziesiąt osiem procent pacjentów poddano leczeniu dopęcherzowemu, w większości chemioterapii. Niestety, pacjenci owi nie zostali poddani powtórnej resekcji ani nie otrzymali podtrzymującej immunoterapii BCG. System punktacji opiera się o sześć najistotniejszych czynników klinicznych i terapeutycznych:

- liczba guzów,
- wielkość guzów,
- współczynnik nawrotowości,
- stadium T,
- obecność współistniejącego CIS,
- stopień złośliwości guza G.

Tabela 6 ilustruje ważność przypisaną różnym czynnikom w celu obliczenia punktacji końcowej w zakresie wznowy i progresji choroby. Tabela 7 pokazuje podział ostatecznych wyników i, według danych pochodzących z oryginalnego źródła [112], podział na cztery kategorie, które odzwierciedlają różne stopnie prawdopodobieństwa nawrotu oraz progresji po roku i po 5 latach.

Tab. 6. Znaczenie czynników zastosowanych do prognozowania nawrotu i progresji

Czynnik	Nawrót	Progresja
Liczba guzów		
Pojedynczy	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
Średnica guza		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Pierwotny współczynnik nawrotowości		
Pierwotny	0	0
≤1 nawrót/rok	2	2
>1 nawrót/rok	4	2
Stadium T		
Ta	0	0
T1	1	4
Współistniejący CIS		
nie	0	0
tak	1	6
Stopień złośliwości (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Wynik ogólny	0–17	0–23

Tab. 7. Prawdopodobieństwo nawrotu i progresji choroby, biorąc pod uwagę całkowitą punktację

Kalkulacja nawrotu	Prawdopodobieństwo nawrotu po 1 roku		Prawdopodobieństwo nawrotu po 5 latach	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10–19)	31	(24–37)
1–4	24	(21–26)	46	(42–49)
5–9	38	(35–41)	62	(58–65)
10–17	61	(55–67)	78	(73–84)
Kalkulacja progresji	Prawdopodobieństwo progresji po 1 roku		Prawdopodobieństwo progresji po 5 latach	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0,2	(0–0,7)	0,8	(0–1,7)
2–6	1	(0,4–1,6)	6	(5–8)
7–13	5	(4–7)	17	(14–20)
14–23	17	(10–24)	45	(35–55)

Uwaga: Obliczenia elektroniczne danych w tabelach 6 i 7 zostały adaptowane do potrzeb odczytania ich na urządzeniach iPhone, iPad oraz w telefonach i tabletach z oprogramowaniem Android. Można je pobrać ze strony <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Model kalkulacji dla pacjentów poddanych immunoterapii BCG, który prognozuje krótkoterminowe oraz długoterminowe ryzyko wznowy i progresji choroby, został opublikowany przez Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Bazuje on na analizie 1062 przypadków z prób CUETO, które porównywały różne terapie wewnątrzpęcherzowe BCG. Pacjenci otrzymywali 12 wlewk dopęcherzowych w okresie 5–6 miesięcy. U pacjentów tych nie wykonywano ani natychmiast pooperacyjnej wlewki, ani ponownego wycięcia przezcewkowego. System kalkulacji opiera się na ocenie siedmiu następujących czynników diagnostycznych:

- płeć,
- wiek,
- stan przed nowotworem,
- liczba guzów,
- stadium T,
- towarzyszący CIS,
- stopień złośliwości guza.

Zastosowanie tych tabel do kalkulacji wskazuje, że ryzyko nawrotu jest niższe niż to, które otrzymano na podstawie tabel EORTC. Co do progresji, prawdopodobieństwo jest niższe jedynie u pacjentów o wysokim ryzyku [113]. Niższe stopnie ryzyka w tabelach CUETO można przypisywać zastosowaniu BCG, które jest najbardziej skuteczną terapią spośród wlewek. Ocena systemu punktacji EORTC uzyskana z danych pacjentów CUETO leczonych BCG oraz w niezależnych populacjach pacjentów poddanych długoterminowej obserwacji potwierdzona została w zakresie jej wartości prognostycznej [114, 115] (LE: 2a).

Dalsze czynniki prognostyczne opisano w wybranych populacjach pacjentów. Płeć żeńska oraz CIS w cewce sterczowej są istotnymi czynnikami prognostycznymi u pacjentów z T1G3 leczonych indukcyjnym kursem BCG [87] (LE: 2b). Nawrót w okresie 3 miesięcy był najistotniejszym ryzykiem wystąpienia progresji w przypadku guzów T1G2 leczonych resekcją przezcewkową [116] (LE: 2b). Prognostyczna wartość czynników patologicznych, szczególnie podklas T1, została omówiona w innym miejscu (zob. 4.4).

Konieczne jest prowadzenie dalszych prac w celu określenia roli markerów molekularnych w poprawieniu dokładności rozpoznań we współczesnych tabelach określających ryzyko [114, 117].

6.2. Rak śródnabłonkowy (*Ca in situ*)

U około 54% pacjentów z CIS niepoddanych leczeniu rozwija się rak naciekający [118] (LE: 3). Nie ma niestety żadnych pewnych czynników prognostycznych, które można byłoby zastosować w celu prognozowania kierunku, w jakim rozwinię się choroba, a szczególnie jej najgroźniejsze postaci. Publikacje opierają się na analizach retrospektywnych niewielkich serii pacjentów, zaś ich wnioski nie są jednolite. Niektóre badania podają gorsze prognozy przy współistnieniu CIS oraz guzie T1, w porównaniu do samego CIS [119, 120], rozległym CIS [121], a także CIS w cewce sterczowej [87] (LE: 3).

W licznych publikacjach wykazano, że odpowiedź na leczenie wlewkami dopęcherzowymi BCG lub chemioterapię jest ważnym czynnikiem prognostycznym dalszej progresji i śmierci pacjenta spowodowanej rakiem pęcherza [113–116]. U około 10–20% pacjentów z pełną odpowiedzią w późniejszym okresie rozwija się stadium naciekające, w porównaniu z 66% tych bez odpowiedzi [122–124] (LE: 2a).

6.3. Zalecenia dotyczące podziału pacjentów na grupy ryzyka

W oparciu o dostępne czynniki prognostyczne, a zwłaszcza o dane pochodzące z tabel ryzyka EORTC, panel specjalistów opracowujących niniejsze wytyczne zaleca kwalifikację pacjentów do trzech grup ryzyka, co ułatwi opracowanie i wydanie zaleceń terapeutycznych.

Odpowiednie definicje, które biorą pod uwagę prawdopodobieństwo wznowy, a zwłaszcza progresji pochodzące z tabel ryzyka EORTC, można znaleźć w tabeli 8. Zalecenie jest podobne, ale nie identyczne z tym, które oparte jest na International Bladder Cancer Group [125].

Zalecane w przypadku indywidualnego prognozowania ryzyka nawrotu guza i progresji w różnych okresach po przezcewkowej resekcji zaleca się stosowanie tabel określania ryzyka i kalkulatora EORTC.

Tab. 8. Stratyfikacja grup ryzyka

Guzy niskiego ryzyka	Pierwotny, pojedynczy, Ta, G1 (niski stopień), <3 cm, brak CIS
Guzy średniego ryzyka	Wszystkie guzy nieokreślone w dwóch sąsiednich kategoriach (pomiędzy kategoriami niskiego a wysokiego ryzyka)
Guzy wysokiego ryzyka	Każdy z następujących: • Guz T1 • Guz G3 (wysokiego stopnia) • CIS • Liczne i nawracające i duże guzy (>3 cm) Ta G1G2

6.3.1. Zalecenia dotyczące klasyfikacji nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza (NMIBC)

	GR
Podziel pacjentów na trzy grupy ryzyka według zaleceń z tabeli 8.	B
Zastosowanie tabel ryzyka EORTC i kalkulatora dla indywidualnego przewidywania ryzyka nawrotu guza i progresji w różnych okresach po wykonaniu resekcji przezcewkowej.	B

7. LECZENIE ADJUWANTOWE

7.1. Chemioterapia dopęcherzowa

Wykonana prawidłowo, zgodnie z najwyższymi standardami przezcewkowa resekcja może całkowicie usunąć guzy Ta, T1, jednakże guzy te zazwyczaj nawracają i mogą rozwinąć się w raka naciekającego mięśniówkę. Znaczna zmienność częstości 3-miesięcznej nawrotów wskazuje, że resekcja przezcewkowa jest niecałkowita i prowadzi do wysokiego odsetka nawrotów [80]. Dlatego u wszystkich pacjentów konieczne jest rozważenie leczenia adjuwantowego.

7.1.1. Pooperacyjna chemioterapia dopęcherzowa natychmiastową, jednorazową wlewką

Wykazano, że wczesna, jednorazowa wlewka dopęcherzowa powoduje zniszczenie komórek nowotworowych uwolnionych i krążących po TURB, ablację (chemioresekcję) komórek raka pozostałych w miejscu wyciętego guza oraz małych, niezauważonych guzów [126–129] (LE: 3).

W metaanalizie 1476 pacjentów oceniono wykonanie jednorazowej, natychmiastowej wlewki (chemioterapii) po resekcji przezcewkowej; wykonanie wlewki zdaje się znacząco zmniejszać stopień nawrotowości – o 11,7% w porównaniu z samym wycięciem [130] (LE: 1a). Większość pacjentów (>80%) objętych tą metaanalizą miała guz pojedynczy. Podobna skuteczność została opisana w dwóch innych współczesnych badaniach [131, 132], w których analizy podgrup sugerują, że natychmiastowa wlewka ma najwyższą skuteczność w tych typach guzów, które wykazują najniższą tendencję do nawrotowości, to znaczy w guzach pojedynczych, pierwotnych lub małych. Korzystne działanie wykazano podając mitomycynę C, epirubicynę oraz doksorubicynę, jednak nie porównano skuteczności działania tych leków [130] (LE: 1a).

Z jednej z analizowanych podgrup i z jednej analizy złożonej pochodzi dowód, że natychmiastowa wlewka może mieć wpływ na nawrotowość nawet wtedy, gdy podane zostaną następne wlewki w terapii adjuwantowej [133, 134] (LE: 2a).

Odpowiednia liczba powtarzanych wlewek może również zmniejszać nawroty ‘pączkujące’ z wszczepienia komórek guza [128, 133, 134]. Mimo to jest prawdopodobne, że natychmiast wykonana wlewka jest bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotowi niż indywidualne wlewki, które następują po wlewie natychmiastowej [128, 135] (LE: 3). Potrzebne są, oczywiście, następne badania porównujące natychmiastowy i opóźniony czas rozpoczęcia podawania leków.

Zapobieganie implantacji komórek rakowych powinno się zacząć w pierwszych godzinach po wystąpieniu możliwości rozsiewania komórek. W ciągu kilku godzin komórki zagnieżdżają się mocno i ulegają przykryciu przez macierz pozakomórkową [127, 136–138] (LE: 3).

We wszystkich badaniach dotyczących pojedynczych wlewek, wlewkę wykonywano w ciągu 24 godzin. W celu maksymalnego zwiększenia skuteczności wlewki natychmiastowej należy zaplanować procedury tak, aby umożliwiły podanie wlewki tak szybko, jak to możliwe, to znaczy w sali pooperacyjnej albo nawet na sali operacyjnej.

Należy zrezygnować z natychmiastowej wlewki chemioterapii w każdym przypadku widocznej albo podejrzewanej perforacji wewnątrz lub pozaotrzewnowej, która najczęściej może wystąpić przy rozległych resekcjach oraz w sytuacjach, gdy pojawia się krwawienie wymagające płukania pęcherza. Personel pielęgniarski musi otrzymać jasne instrukcje w sprawie kontroli swobodnego odpływu z cewnika pod koniec wykonywania wlewki. U pacjentów, u których lek przedostał się poza pęcherz, zaobserwowano poważne powikłania [139].

7.1.2. Dodatkowe wlewki adjuwantowej chemioterapii dopęcherzowej

Zastosowanie dalszej dopęcherzowej terapii adjuwantowej zależy od rokowania. U pacjentów niskiego ryzyka (tab. 7 i 8) pojedyncza natychmiastowa wlewka zmniejsza ryzyko nawrotu i uważana jest za leczenie standardowe [130] (LE: 1a). Dopóki u tych pacjentów nie wystąpi nawrót, nie należy stosować żadnej następnej terapii. Jednakże dla innych pacjentów, jeśli istnieje poważne prawdopodobieństwo nawrotu i /lub progresji choroby, podanie jednej pojedynczej, natychmiastowej wlewki jest terapią niekompletną (tab. 7 i 8).

Rozległa metaanaliza 3703 pacjentów z 11 randomizowanych badań wykazała wysoce znaczącą, 44% obniżkę ryzyka wystąpienia nawrotu po okresie jednego roku na korzyść chemioterapii w porównaniu z samym wycięciem przezcewkowym [140]. To nawiązuje do 13–14% różnicy w całkowitej liczbie pacjentów, u których pojawił się nawrót. Odwrotnie do chemioterapii, dwie metaanalizy wykazały, że immunoterapia BCG może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka progresji guza [141, 142] (LE: 1a) (zob. 7.2.1). Co więcej, terapia podtrzymująca BCG wydaje się być znacząco lepsza w zapobieganiu nawrotów niż terapia z zastosowaniem mitomycyny C (MMC) lub epirubicyny [143–145] (zob. 7.2.1) (LE: 1a). Niemniej, BCG ma znacznie więcej działań ubocznych, niż ma to miejsce w przypadku chemioterapii [145] (LE: 1a).

Okres i częstotliwość podawania chemioterapii za pomocą wlewk jest wciąż przedmiotem kontrowersji. Systematyczny przegląd literatury poświęconej RCT, który porównuje różne harmonogramy chemioterapii za pomocą wlewk dopęcherzowych, prowadzi tylko do takiego wniosku, że idealny okres terapii i jej intensywność pozostają nieokreślone z powodu wzajemnie wykluczających się danych [146]. Dostępne wyniki nie popierają natomiast żadnego leczenia, którego długość przekracza 1 rok (LE: 3).

7.1.3. Możliwość poprawy skuteczności chemioterapii dopęcherzowej

Niektóre prace opisują obiecującą skuteczność wlewk chemioterapii z zastosowaniem mikrofalowej hipertermii (synergo) lub wprowadzania elektromotorycznego leku (EMDA) u chorych z rakiem wysokiego ryzyka. Niestety, obecnie dostępne dane są znacznie ograniczone. Liczba pacjentów w prospektywnej serii badań z zastosowaniem hipertermii indukowanej mikrofalowo była niewielka, zaś dane dotyczące progresji nie prowadzą do jednoznacznego wniosku. W jednym badaniu 212 pacjentów, w którym porównywano BCG do BCG sekwencyjnego oraz do MMC wspomagane elektromotorycznie okazało się, że w kwestii nawrotów i progresji istnieje znacząca korzyść w badaniu z wykorzystywaniem terapii wspomaganej elektromotorycznie [147, 148] (LE: 2b). Mimo to nadal obie odmiany leczenia uważa się za metody eksperymentalne.

Jedno RCT z wykorzystaniem MMC wykazało, że adaptowanie pH moczu, zmniejszenie wydalania moczu oraz buforowy roztwór płynu wlewki dopęcherzowej zmniejsza częstość nawrotów [149] (LE: 1b). Inne doniesienie podaje, że jednogodzinna wlewka MMC jest lepsza niż trzydziestominutowa, brak jednak porównań skuteczności dla wlewk jedno- i dwugodzinnych [150] (LE: 3).

Inne RCT z wykorzystaniem epirubicyny podało, że ważniejsze od czasu trwania leczenia jest stężenie leku [151] (LE: 1b). W obliczu tych danych, które wciąż oczekują na potwierdzenie, wydaje się słuszne, by zalecać pacjentowi niespożywanie płynów rano w dniu, w którym ma być wykonana wlewka, oraz by rozcieńczyć lek w roztworze buforowym o optymalnym pH.

7.2. Dopęcherzowa immunoterapia *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)

7.2.1. Skuteczność BCG

Pięć metaanaliz potwierdziło, że w zapobieganiu nawrotom guzów nienaciekających wykonanie BCG po przezcewkowym wycięciu jest skuteczniejsze niż samo wycięcie lub wycięcie z chemioterapią [143, 152–155] (LE: 1a). Wykonano ostatnio trzy RCT guzów o średnim i wysokim stopniu ryzyka. BCG porównano z połączeniem epirubicyny i interferonu [156], MMC [157] albo z samą epirubicyną [144]. Wszystkie te badania potwierdziły wyższość BCG w zapobieganiu nawrotom guzów (LE: 1a). Wykazano, że osiągnięty efekt był długotrwały [144, 157] i został również odnotowany w osobnej analizie pacjentów z guzami o średnim stopniu ryzyka [144].

W jednej metaanalizie [143] dokonano oceny indywidualnych danych 2820 pacjentów z dziewięciu badań RCT, w których porównywano MMC z BCG. W próbach z podtrzymującą BCG otrzymano wynik 32% zmniejszenia się ryzyka nawrotu dla BCG porównywanego z MMC ($P < 0,0001$), podczas gdy w próbach BCG bez podtrzymujących wlewk BCG dla pacjentów leczonych za pomocą BCG bez BCG podtrzymującego ryzyko nawrotu wzrosło o 28% ($P = 0,006$).

Dwie metaanalizy udowodniły, że immunoterapia BCG zapobiega lub przynajmniej opóźnia ryzyko progresji guza [141, 142] (LE: 1a). Metaanaliza wykonana przez EORTC-GUCG dokonała oceny danych 4863 pacjentów (81,6% z guzami brodawkowatymi, a 18,4% z pierwotnym lub współistniejącym CIS), którzy zostali ujęci w 24 RCTs. Używano pięciu różnych szczepów BCG i w 20 próbach stosowano te same formy BCG w dawkach podtrzymujących.

W oparciu o obserwację z medianą 2,5 roku u 260 z 2658 pacjentów (9,8%) leczonych za pomocą BCG odnotowano progresję guzów w porównaniu z 304 z 2205 pacjentów (13,8%) w grupie kontrolnej (tylko resekcja, resekcja plus chemioterapia dopęcherzowa albo resekcja plus inna immunoterapia). Wskazuje to na 27% zmniejszenie ryzyka progresji po leczeniu podtrzymującym BCG ($P = 0,0001$). Rozmiar zmniejszenia był podobny do tego w grupie pacjentów z brodawczakowatymi guzami Ta, T1 i u tych z CIS [142]. Ostatnie RCT z obserwacją długoterminową pokazało znacznie mniej przerzutów odległych oraz lepszą ogólną i specyficzną dla choroby przeżywalność u pacjentów leczonych immunoterapią BCG w porównaniu do leczenia epirubicyną [144].

(LE: 1b). I odwrotnie, metaanaliza danych pacjentów indywidualnych nie mogła potwierdzić żadnych statystycznie znaczących różnic pomiędzy MMC a BCG jeśli chodzi o progresję, przeżywalność oraz przyczynę zgonu [143].

Różne i odmienne wyniki badań można wyjaśnić różną charakterystyką pacjentów, okresem obserwacji, metodologią oraz prawami statystyki. Większość badań była jednak w stanie potwierdzić zmniejszenie ryzyka progresji guzów wysokiego i średniego ryzyka wtedy, gdy stosowano BCG łącznie z dawkami podtrzymującymi.

Dwie inne metaanalizy wskazywały na możliwą korzyść BCG u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię dopęcherzową [158, 159]. Jednakże w najnowszej metaanalizie oceniającej podtrzymującą BCG terapię została ona uznana za bardziej skuteczną niż MMC również u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio chemioterapię [143] (LE: 1a).

7.2.2. Optymalny schemat stosowania BCG terapii

Indukcyjne wlewki BCG podawane są klasycznie według empirycznie ustalonego planu obejmującego okres 6 tygodni, który wprowadził Morales w 1976 roku [160]. Dla uzyskania optymalnej skuteczności wlewki indukcyjne BCG muszą zostać uzupełnione przez dawki podtrzymujące [141–143, 155] (LE: 1a). W metaanalizie EORTC-GU skorzystali jedynie pacjenci, którzy otrzymali podtrzymującą BCG terapię. Zastosowano wiele różnych schematów, poczynając od 10 wlewk podanych w okresie 18 tygodni, do 27 w okresie 3 lat [161]. Metaanaliza nie zdołała jednak ustalić, który schemat BCG terapii podtrzymującej był najsukuteczniejszy [142]. W przeprowadzonej metaanalizie Böhle i wsp. doszli do wniosku, że konieczny jest co najmniej jednoroczny okres podtrzymującej terapii BCG, aby osiągnąć wyższą skuteczność BCG nad MMC w zakresie zapobiegania nawrotowi lub progresji [141, 155] (LE: 1a).

Optymalna liczba indukcyjnych wlewk oraz ich optymalna częstotliwość i czas trwania wlewk podtrzymujących pozostają nieustalone [162]. Niemniej jednak, w trakcie RCT (próba randomizowana) na 1355 pacjentach ostatnio EORTC wykazało, że gdy BCG zostaje podane w pełnej dawce, trzyletni okres podtrzymywania zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z okresem jednorocznym dla pacjentów o wysokim stopniu ryzyka, ale nie dla pacjentów o średnim/umiarkowanym stopniu ryzyka. Nie wystąpiły różnice w progresji ani ogólnej przeżywalności [159] (LE: 1b). Korzyść wynikająca z dwóch dodatkowych lat podtrzymywania u pacjentów wysokiego ryzyka powinna zostać oceniona w porównaniu z dodatkowymi kosztami tej terapii oraz niedogodnościami.

7.2.3. Toksyczność BCG

Dopęcherzowemu leczeniu BCG towarzyszy więcej działań ubocznych niż stosowaniu chemioterapii dopęcherzowej [145] (LE: 1a). Jednakże poważnego stopnia skutki uboczne pojawiają się u <5% pacjentów i dają się skutecznie leczyć w niemal wszystkich przypadkach [163] (LE: 1b). Wykazano, że podtrzymujące leczenie BCG nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych w porównaniu z dawkami wstępnymi indukcyjnymi [163].

Poważne powikłania mogą się pojawić po systemowej absorpcji leku. Należy więc wziąć pod uwagę przeciwwskazania do wewnątrzpręcherzowej wlewki BCG. Nie należy stosować BCG w następujących przypadkach (przeciwwskazania bezwzględne):

- w okresie pierwszych 2 tygodni po TUR;
- u pacjentów z krwimoczem;
- po trudnym, traumatycznym cewnikowaniu;
- u pacjentów z objawami zapalenia dróg moczowych.

Obecność leukocyturii lub bezobjawowej bakteriurii nie jest przeciwwskazaniem do podania BCG i w tych przypadkach nie jest konieczne zastosowanie osłony antybiotykowej [164, 165] (LE: 3).

BCG należy stosować ostrożnie (względne przeciwwskazania) u pacjentów z problemami immunologicznymi (immunosupresja, zakażenie wirusem HIV) [166], chociaż niektóre badania prowadzone na małą skalę pokazały podobną skuteczność i brak zwiększenia stopnia powikłań w porównaniu z pacjentami bez problemów immunologicznych [167, 168] (LE: 3).

Prowadzenie terapii zapobiegającej występowaniu powikłań po BCG powinno nawiązywać do typu i stopnia tych powikłań. International Bladder Cancer Group (IBCG) oraz grupa hiszpańska opracowały indywidualne zalecenia postępowania w takich przypadkach [169, 170] (tab. 9).

Tab. 9. Opcje postępowania w przypadku ubocznych objawów towarzyszących dopęcherzowej terapii BCG [169, 171, 172]

Opcje postępowania w przypadku miejscowo występujących objawów ubocznych (zmodyfikowane przez IBCG)	
Objawy zapalenia pęcherza	Phenazopyridine, propantheline bromide lub niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAID)
	Jeżeli objawy ustępują po kilku dniach: należy kontynuować wlewki
	Jeżeli objawy nadal występują lub pogłębiają się: a) zaniechać wykonania wlewk, b) wykonać posiew moczu, c) rozpocząć empiryczne leczenie antybiotykowe.
	Jeżeli objawy nadal występują mimo terapii antybiotykowej: d) przy pozytywnym wyniku posiewu moczu: leczenie antybiotykiem zgodnie z wrażliwością, e) przy negatywnym wyniku posiewu: chinolony oraz wlewki z leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych raz dziennie przez 5 dni (należy powtórzyć ten cykl, jeśli to konieczne) [173].
	Jeżeli objawy nie ustępują: leki przeciwgruźlicze + kortykosterydy.
	Jeżeli brak odpowiedzi na leczenie oraz/lub pęcherz marski: radykalna cystektomia.
Krwiomocz	Wykonać posiew moczu w celu wykluczenia krwotocznego zapalenia pęcherza, jeśli obecne są inne objawy.
	Jeżeli krwiomocz nie ustępuje, wykonać cystoskopię w celu dokonania oceny obecności guza pęcherza.
Objawowe ziarninujące zapalenie stercza (<i>granulomatous prostatitis</i>)	Objawowe rzadko obecne: wykonać posiew moczu.
	Chinolony
	Przy braku skuteczności chinolonów: izoniazyd (300 mg/dziennie) oraz ryfampicyna (600 mg/dziennie) przez 3 miesiące.
	Odstąpienie od terapii wewnątrzpęcherzowej.
Zapalenie jądra i najądrza [172]	Wykonać posiew moczu i podać chinolony.
	Odstąpienie od terapii wewnątrzpęcherzowej.
	Wycięcie jądra w przypadku ropnia lub braku odpowiedzi na leczenie.
Opcje postępowania z systemowymi skutkami ubocznymi	
Ogólne złe samopoczucie, gorączka	Zwykle ustępują w ciągu 48 godz. po zastosowaniu leków przeciwgorączkowych lub bez ich stosowania.
Bóle stawowe oraz/lub zapalenie stawów	Rzadkie powikłanie uważane za reakcję autoimmunologiczną.
	Bóle stawowe: leczenie za pomocą niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSAID).
	Zapalenie stawów: leki NSAID, a w przypadku braku odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi przejście na kortykosterydy, wysokie dawki chinolonów lub leków przeciwgruźliczych [171].
Uporczywie utrzymująca się wysoka gorączka (>38,5°C dłużej niż 48 godz.)	Trwałe zaprzestanie wykonywania wlewk BCG.
	Natychmiastowa ocena: posiew moczu, badania krwi, rtg klatki piersiowej.
	Szybkie leczenie więcej niż dwoma środkami przeciwbakteryjnymi po wykonaniu oceny diagnostycznej.
	Konsultacja ze specjalistą chorób zakaźnych.
Posocznica (sepsa) BCG	Zapobieganie: rozpoczęcie BCG po co najmniej 2 tygodniach od resekcji przezcewkowej (jeśli brak krwiomoczu).
	Zaniechanie terapii BCG.
	W przypadkach ciężkich infekcji: – wysoka dawka chinolonów lub izoniazydu, ryfampicyny oraz etambutolu 1,2 g codziennie przez 6 miesięcy; – wczesne, w wysokiej dawce podawane kortykosterydy przez cały czas trwania objawów. Należy rozważyć empiryczne podanie nieswoistego antybiotyku w celu działania na bakterie Gram-ujemne oraz /lub enterokoki.
Reakcje alergiczne	Leki antyhistaminowe i środki przeciwzapalne. Należy rozważyć podanie wysokiej dawki chinolonów lub izoniazydu oraz ryfampicyny w przypadku trwałych symptomów.
	Opóźnić rozpoczęcie terapii do momentu ustąpienia reakcji.

7.2.4. Optymalizacja dawki BCG

W celu zmniejszenia toksyczności immunoterapii BCG zaproponowano podanie zmniejszonej dawki.

Porównując zastosowanie jednej trzeciej dawki BCG z dawką pełną u 500 pacjentów, CUETO nie znalazła ogólnej różnicy w skuteczności. Niemniej jednak zasugerowano, że zastosowanie pełnej dawki BCG jest skuteczniejsze przy guzach wieloogniskowych [174, 175] (LE: 1b). Chociaż u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono objawy toksyczności przy zmniejszonej dawce, ilość występujących poważnych objawów toksyczności była podobna w obu grupach – dawki standardowej i zmniejszonej. Ta sama grupa hiszpańska w badaniu prospektywnym RCT pokazała, że jedna trzecia standardowej dawki BCG może być najmniejszą dawką skuteczną dla guzów o średnim stopniu ryzyka. Dalsze zmniejszenie dawki do jednej szóstej dało zmniejszenie skuteczności w zakresie zapobiegania nawrotom bez zmniejszenia toksyczności [176] (LE: 1b).

EORTC nie znalazł jednak żadnej różnicy w stopniu toksyczności pomiędzy jedną trzecią dawki a pełną dawką BCG, przy czym podawanie zmniejszonej do jednej trzeciej dawki kojarzono z wyższym stopniem nawrotowości, szczególnie gdy dawkę tę podawano jedynie przez rok [159] (LE: 1b).

7.2.5. Szczep BCG

Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za tym, że istnieje być może różnica w klinicznej skuteczności pomiędzy różnymi szczepami BCG.

7.2.6. Wskazania do zastosowania BCG

Chociaż BCG jest leczeniem bardzo skutecznym, to istnieje zgoda, że nie wszystkich pacjentów z nienaciekającym rakiem należy leczyć immunoterapią BCG z powodu istnienia ryzyka toksyczności. Ostatecznie wybór metody leczenia zależy od stopnia ryzyka pacjenta (tab. 8):

- Immunoterapia BCG nie zmienia naturalnego przebiegu choroby w przypadkach guzów niskiego ryzyka (tab. 8), i dla tej kategorii pacjentów może być uważana za nadmierne leczenie.
- U pacjentów z guzami wysokiego ryzyka, u których nie wykonuje się radykalnej cystektomii, wskazaniem jest 1–3-letnia terapia podtrzymująca BCG w pełnej dawce. Dodatkowy korzystny wpływ drugiego i trzeciego roku prowadzenia terapii podtrzymującej na nawrotowość u pacjentów wysokiego ryzyka winien być rozważony w kontekście dodatkowych kosztów i niedogodności.
- U pacjentów średniego ryzyka bardziej skuteczna jest immunoterapia BCG z pełną dawką w okresie 1 roku z dawką podtrzymującą niż chemioterapia w celu prewencji nawrotów; ma ona jednak więcej skutków ubocznych niż chemioterapia. Z tego powodu zarówno terapia BCG podtrzymująca oraz chemioterapia dopęcherzowa pozostają opcją. Ostateczny wybór powinien odzwierciedlać stopień ryzyka nawrotu u indywidualnego pacjenta oraz progresji, a także skuteczność i skutki uboczne każdego typu terapii.

7.3. Specyficzne aspekty terapii CIS

7.3.1. Strategia terapeutyczna

W przypadku CIS współistniejącego z rakiem naciekającym (MIBC) leczenie ustala się według wymogów terapeutycznych dla guza naciekającego.

Wykrycie CIS wraz z guzami Ta, T1 zwiększa ryzyko nawrotu i progresji guzów Ta, T1 [112, 113] i dalsze leczenie jest obowiązkowe. Strategia leczenia opiera się zazwyczaj o kryteria, które streszczono w rozdziałach 7.1, 7.2, 7.4 oraz 8.

CIS nie może być wyleczony za pomocą samej procedury endoskopowej. Po histopatologicznym rozpoznaniu CIS musi nastąpić dalsze leczenie – w postaci dopęcherzowych wlewk BCG albo radykalnej cystektomii (LE: 4). Nie istnieje zgodne stanowisko, czy należy zastosować terapię zachowawczą (dopęcherzowe wlewki BCG), czy terapię agresywną (radykalna cystektomia). Brak jest zrandomizowanych badań oceniających i porównujących wczesną terapię wlewkową z wczesną cystektomią radykalną jako natychmiastowymi pierwotnymi terapiami. Specyficzne przeżycie dla raka po wczesnej radykalnej cystektomii w przypadkach CIS jest doskonałe, ale aż dla 40–50% pacjentów może być to leczenie nadmierne [177] (LE: 3).

7.3.2. Badania kohortowe

W ocenach retrospektywnych pacjentów z CIS przy zastosowaniu chemioterapii dopęcherzowej stwierdzono 48% całkowitych odpowiedzi, a dla BCG 72–93% [118–121, 178] (LE: 2a). Nawet aż 50% pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź na leczenie, może w końcu ujawnić nawrót z ryzykiem naciekania oraz /lub rozprzestrzenienie pozapęcherzowe [121, 161, 178, 179] (LE: 3).

7.3.3. Prospektywne próby randomizowane

Niestety wykonano niewiele randomizowanych prób u pacjentów z samym CIS. Z tego powodu możliwość wykrycia różnic w wynikach poszczególnych terapii była niska, a pewność wniosków ograniczona [177].

Metaanaliza prób klinicznych, w których porównano dopęcherzowe wlewki BCG z chemioterapią dopęcherzową (MMC, epirubicyna lub adriamycyna) u pacjentów z CIS pokazały znamienne większy stopień odpowiedzi po BCG i 59% zmniejszenie szans na niepowodzenie leczenia (OR = 0,41; P = 0,0001). W próbach, w których porównywano BCG z MMC, długoterminowe korzyści BCG były mniejsze, ale BCG było lepsze od MMC w próbach zawierających podtrzymujące BCG (OR = 0,57; P = 0,04) [180] (LE: 1a).

W metaanalizie EORTC-GUCG progresji guzów, w podgrupie 403 pacjentów z CIS, immunoterapia BCG zmniejszyła ryzyko progresji o 35% w porównaniu do chemioterapii dopęcherzowej lub innej immunoterapii (OR = 0,65; 95% CI = 0,36–1,16; P = 0,10) [142] (LE: 1b). Nie było ani jednej próby, która udowodniłaby wyższość połączonych terapii BCG i MMC nad samą immunoterapią BCG [181].

Podsumowując, w porównaniu z chemioterapią, immunoterapia BCG w przypadkach CIS zwiększa całkowitą odpowiedź, ogólny procent pacjentów, którzy pozostają wolni od choroby, i zmniejsza ryzyko progresji guza (LE: 1a).

7.3.4. Leczenie pozapęcherzowego CIS

Pacjenci z CIS mają wysokie ryzyko rozwinęcia się pozapęcherzowego raka: w górnych drogach moczowych i w cewce sterczowej. Solsona i wsp. dowiedli, że u 87 z 138 pacjentów (63%) z CIS rozwinął się pierwotny lub powstały w trakcie okresu obserwacji nowotwór pozapęcherzowy [182]. Pacjenci z lokalizacją pozapęcherzową charakteryzowali się gorszą przeżywalnością niż ci jedynie z CIS w pęcherzu [182] (LE: 3).

W sterczu CIS może być obecny jedynie w wyściółce epitelialnej cewki sterczowej lub w przewodach stercza [177]. Należy odróżnić te sytuacje od inwazji guza do zrębu stercza, którego stadium określa się jako T4a, i dla którego natychmiastowa radykalna cystoprostatektomia jest zabiegiem obowiązkowym. Pacjenci z CIS w nabłonku cewki sterczowej mogą być leczeni dopęcherzowymi wlewkami BCG. Wycięcie przezcewkowe stercza może poprawić kontakt BCG z cewką sterczową [78, 177, 183] (LE: 3).

U pacjentów, u których zajęty jest przewód stercza, wyniki są obiecujące, ale wyniki te pochodzą jedynie z krótkich serii badań, tak więc jest zbyt mało danych, by sformułować jasne zalecenia terapeutyczne [184]. W terapii zachowawczej nie uzyskano jednoznacznych wyników, dlatego należy rozważyć przeprowadzenie radykalnej operacji [183] (LE: 3).

Leczenie raka śródnabłonkowego CIS zajmującego górne drogi moczowe omówiono w Wytycznych dotyczących raków urotelialnych górnych dróg moczowych.

7.4. Leczenie niepowodzeń terapii dopęcherzowej

7.4.1. Niepowodzenie chemioterapii dopęcherzowej

Pacjenci z nawrotem nienaciekającego raka pęcherza po chemioterapii mogą odnieść korzyści z wlewk BCG. Upřednio przeprowadzona chemioterapia dopęcherzowa nie wywiera wpływu na immunoterapię BCG [143] (LE: 1a).

7.4.2. Nawroty i niepowodzenie po dopęcherzowej immunoterapii BCG

Tab. 10. Rodzaje nieskutecznego leczenia dopęcherzowymi wlewkami BCG

Niepowodzenie terapii BCG
W okresie obserwacji wykryty kiedykolwiek naciekający mięśniówkę guz.
Guz oporny na BCG: - Jeżeli w okresie 3 miesięcy pojawia się wysokiego stopnia nienaciekający rak brodawczakowaty [185]. Kontynuacja leczenia zachowawczego z BCG związana jest ze zwiększonym ryzykiem progresji [122, 186] (LE: 3). - Jeżeli CIS (bez współistniejącego guza brodawczakowatego) jest obecny zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach. U pacjentów z CIS obecnym po 3 miesiącach dodatkowy cykl BCG może dać pełną odpowiedź w >50% przypadków [42] LE: 3). - Jeżeli guz wysokiego stopnia pojawia się w trakcie trwania terapii BCG.*
Nawrót guza wysokiego stopnia po BCG. Nawrót wysokiego stopnia / stopnia 3 (WHO 2004/1973) po zakończeniu terapii podtrzymującej BCG, pomimo początkowej odpowiedzi [187] (LE: 3).*
Nietolerancja BCG
Poważne skutki uboczne, które uniemożliwiają kontynuację wlewk BCG przed zakończeniem całkowitej serii indukcji [170].

* Pacjenci z nawrotem niskiego stopnia pojawiającym się w trakcie lub po terapii BCG nie są zaliczani do kategorii niepowodzenia BCG.

7.4.3. Leczenie niepowodzenia terapii BCG i nawrotu po terapii BCG

Zalecenia terapeutyczne zebrano w tabeli 11. Odpowiadają one kategoriom wymienionym w poprzednich akapitach oraz nawiązują do charakterystyki guzów w momencie nawrotu.

Pacjenci, u których terapia BCG nie dała pozytywnej odpowiedzi, mają nikłe szanse na wykazanie odpowiedzi na dalszą terapię BCG; dlatego też preferowaną opcją jest radykalna cystektomia. Wyniki różnych badań sugerują, że powtórna terapia BCG jest działaniem właściwym w przypadku niewysokiego stopnia guza, a nawet dla niektórych nawracających guzów wysokiego stopnia [188, 189] LE: 3).

Dodatkowo, istnieje obecnie kilka możliwych postępowań zachowania pęcherza, do których można zaliczyć: immunoterapię, chemioterapię, terapię ze wspomaganiem oraz terapię łączoną [190]. Przejście od BCG do tych opcji może spowodować odpowiedź w wybranych przypadkach niepowodzenia terapii BCG w raku nienaciekającym [188, 191–199] (LE: 3). Niemniej jednak, zakres zebranych doświadczeń jest niewielki, a terapie inne niż cystektomia radykalna muszą z punktu widzenia onkologicznego zostać obecnie uznane za gorsze [122, 185, 186] (LE: 3).

7.5. Zalecenia dotyczące terapii adjuwantowej przy guzach Ta, T1 i CIS

	GR
Typ terapii dopęcherzowej powinien zostać wybrany w oparciu o analizę grup ryzyka przedstawionych w tabelach 8 i 11.	A
Zaleca się wykonanie jednej natychmiastowej wlewki chemioterapii w przypadku guzów, o których sądzi się, że są guzami niskiego lub średniego ryzyka.	
U pacjentów z guzami Ta niskiego stopnia zaleca się wykonanie jednej, natychmiastowej wlewki chemioterapii jako całości terapii adjuwantowej.	A
U pacjentów z guzami Ta, T1 średniego ryzyka po wykonaniu jednej natychmiastowej wlewki chemioterapii należy w okresie 1 roku przeprowadzić pełnodawkową immunoterapię BCG albo następną wlewkę chemioterapii przez maksymalny okres 1 roku.	A
U pacjentów z guzami wysokiego ryzyka wskazaniem jest przeprowadzenie pełnodawkowej dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1–3 lat.	A
U pacjentów z CIS w nabłonku cewki sterczowej opcją jest wykonanie przezcewkowej resekcji stercza, a następnie dopęcherzowej wlewki BCG.	C
U pacjentów z najwyższym stopniem ryzyka progresji guza (tab. 11) należy rozważyć natychmiastowe wykonanie radykalnej cystektomii.	C
W przypadkach guzów opornych na BCG wskazaniem jest wykonanie radykalnej cystektomii.	B
Chemioterapia dopęcherzowa	
W przypadku oczywistej lub podejrzanej perforacji śród- albo pozaotrzewnowej w każdym przypadku należy unikać wykonania natychmiastowej wlewki chemioterapii (po rozległym wycięciu lub przy krwawieniu wymagającym płukania pęcherza).	C
Nie określa się optymalnego schematu dalszej chemioterapii dopęcherzowej i czasu jej trwania, ale nie powinien on przekraczać 1 roku.	C
Jeżeli stosowana jest chemioterapia dopęcherzowa, zaleca się podawanie leku w środowisku jego optymalnego pH oraz podtrzymywanie stężenia leku w trakcie wlewki poprzez ograniczenie przyjmowania płynów.	B
Czas trwania poszczególnych wlewek powinien wynosić od 1 do 2 godzin.	C
Dopęcherzowa terapia BCG.	
Bezwzględными przeciwwskazaniami wykonania dopęcherzowych wlewek BCG są: okres pierwszych 2 tygodni po resekcji, wystąpienie makroskopowego krwimoczu, traumatyczne cewnikowanie, objawy infekcji dróg moczowych.	C
Postępowanie w przypadkach objawów ubocznych po dopęcherzowych wlewkach BCG powinno być zależne od typu i stopnia tych objawów (tab. 9).	C

8. CYSTEKTOMIA RADYKALNA W PRZYPADKACH NIENACIEKAJĄCEGO RAKA PĘCHERZA

W przypadku wykonania cystektomii przed uzyskaniem potwierdzenia anatomopatologa o progresji do stadium guza naciekającego mięśniówkę, rozróżnia się radykalną cystektomię natychmiastową (natychmiast po rozpoznaniu raka nienaciekającego (NMIBC) oraz radykalną cystektomię wczesną (po niepowodzeniu terapii BCG). Podejmując decyzję o radykalnej cystektomii u wybranych pacjentów z rakiem nienaciekającym należy wziąć pod uwagę następujące uzasadnienia:

- Dokładność określenia stadium dla guzów T1 w trakcie przezcewkowej resekcji jest niska, radykalna cystektomia u 27–51% pacjentów podwyższa T do stadium guza naciekającego [90, 108, 200–211] (LE: 3).
- U niektórych pacjentów z guzami nienaciekającymi pojawia się progresja choroby do stadium guza naciekającego (tab. 7).
- Wykazano w badaniach retrospektywnych, że chorzy z rakiem nienaciekającym wysokiego ryzyka, którzy zostali poddani wcześniej nieopóźnionej cystektomii z powodu niepowodzenia pierwotnego leczenia TURBT i BCG, mają lepsze przeżycie [212] (LE: 3).

Potencjalna korzyść z wykonania radykalnej cystektomii musi być wyważona, biorąc pod uwagę ryzyko, śmiertelność i wpływ na jakość życia. Propozycja wykonania radykalnej cystektomii jest rozsądnym posunięciem u tych pacjentów, u których istnieje nienaciekający guz oraz najwyższe ryzyko progresji. Pacjentami takimi są chorzy z [35, 87, 112, 113] (LE: 3):

- wieloogniskowymi lub / i dużymi guzami (>3 cm) T1 wysokiego stopnia (G3);
- guzami T1, guzami wysokiego stopnia złośliwości (G3) ze współistniejącym CIS;
- nawracającymi guzami T1, o wysokim stopniu (G3);
- T1G3 i CIS w cewce sterczowej;
- mikrobrodawczakową odmianą raka nabłonkowego.

Zaleca się omówić z pacjentem natychmiastową cystektomię radykalną i leczenie zachowawcze wlewką BCG. Należy poinformować pacjenta o korzyściach i ryzyku rodzajów postępowania. Należy również rozważyć kwestie czynników indywidualnych, jak płeć i wiek pacjenta, z powodu istnienia gorszych rokowań u kobiet i istnienia ryzyka progresji w przypadku guzów wysokiego ryzyka do końca życia po terapii BCG.

Zaleca się zdecydowanie wykonanie radykalnej cystektomii u pacjentów z guzami opornymi na BCG, jak to już wspomniano powyżej. Opóźnianie wykonania cystektomii radykalnej może prowadzić do zmniejszenia przeżywalności specyficznej dla raka [213] (LE: 3). U pacjentów, u których wykonuje się cystektomię radykalną w momencie rozpoznania w stadium guza nienaciekającego, przeżywalność wolna od choroby w okresie 5-letnim przekracza 80% [214–219] (LE: 3).

Tab. 11. Zalecenia terapeutyczne w przypadku guzów Ta, T1 według grup ryzyka

Kategoria ryzyka	Definicja	Zalecenie terapeutyczne
Guzy niskiego ryzyka	Pierwotny, pojedynczy, Ta, G1, <3 cm, brak CIS	Jedna natychmiastowa wlewka chemioterapii
Guzy średniego ryzyka	Wszystkie przypadki pomiędzy kategorią niskiego a wysokiego ryzyka	Jedna natychmiastowa wlewka chemioterapii, po której następują dalsze wlewki, albo chemioterapii przez maksymalny okres 1 roku, albo 1 rok pełnodawkowej terapii BCG
Guzy wysokiego ryzyka	Każdy z poniższych: • guzy T1 • guzy G3 • CIS • Liczne i nawracające i duże guzy (>3 cm) TaG1G2 (muszą być spełnione wszystkie te warunki)	Dopełcherzowe pełnodawkowe wlewki BCG przez okres 1–3 lat lub cystektomia (w przypadku guzów najwyższego ryzyka)
Guzy najwyższego ryzyka	Podgrupa guzów najwyższego ryzyka T1G3, której towarzyszy współistniejący CIS pęcherza, wieloogniskowy i/ lub duży T1G3 oraz/ lub nawracający T1G3, T1G3 z CIS w cewce sterczowej, mikrobrodawczakowa odmiana raka nabłonkowego	Należy rozważyć wykonanie cystektomii
	Guzy odporne na BCG	Zaleca się wykonanie cystektomii

Tab. 12. Zalecenia terapeutyczne przy niepowodzeniu terapii BCG i nawrocie po BCG

Kategoria	Zalecenia terapeutyczne	GR
Guz oporny na BCG	1. Radykalna cystektomia 2. Postępowanie oszczędzające pęcherz u pacjentów niekwalifikujących się do cystektomii	B
Wysokiego stopnia nawrót po BCG	1. Cystektomia radykalna 2. Powtórzenie cyklu terapii BCG 3. Postępowanie oszczędzające pęcherz	C
Nawrót niewysokiego stopnia po terapii BCG w przypadkach pierwotnego guza o średnim stopniu ryzyka	1. Powtórna terapia BCG lub chemioterapia dopęcherzowa 2. Cystektomia radykalna	C

9. OBSERWACJA PACJENTÓW Z NIENACIEKAJĄCYMI GUZAMI PĘCHERZA

Z powodu istnienia ryzyka nawrotu i progresji pacjenci z guzami pęcherza Ta, T1 oraz z CIS muszą być poddani obserwacji. Niemniej jednak, zarówno częstotliwość cystoskopii i obrazowania, jak i okres, przez który badania te będą wykonywane, powinny odzwierciedlać stopień ryzyka poszczególnych pacjentów. Stosowanie oceny ryzyka (zob. tab. 6 i 7) umożliwia prognozowanie ryzyka, krótko- i długoterminowego nawrotu i progresji u poszczególnych pacjentów, można też zaadaptować odpowiednio schematy obserwacji [112]. Przy planowaniu procedur obserwacyjnych i stosowanych metod należy wziąć pod rozwagę następujące aspekty:

- *Szybkie wykrywanie nawrotów naciekającego i nienaciekającego nawrotowego guza wysokiego stopnia jest najistotniejsze, ponieważ opóźnienie postawienia rozpoznania i odroczenie leczenia może mieć skutki zagrażające życiu.*
- *Nawrót guza w grupach niskiego ryzyka niemal zawsze jest typu niskiego stopnia i niskiego stadium.* Nawroty rozmiarowo niewielkie, nienaciekające (Ta), niskiego stopnia brodawczakowate nie stanowią natychmiastowego zagrożenia dla pacjenta, a wczesne wykrycie nie jest istotne dla powodzenia leczenia [220–227] (LE: 2b). Ambulatoryjna koagulacja małych nawrotowych brodawczakowatych guzów może być bezpieczną opcją, która zmniejsza obciążenia terapeutyczne [85] (LE: 3). Niektórzy autorzy w wybranych przypadkach bronią nawet okresowej obserwacji [226–228] (LE: 3).
- *Pierwsza cystoskopia wykonana po 3 miesiącach od resekcji przezcewkowej stanowi bardzo ważny czynnik prognostyczny w ocenie nawrotów i progresji* [112, 116, 122, 229–231] (LE: 1a). Pierwsza cystoskopia powinna więc zawsze być wykonana w 3 miesiące po resekcji u wszystkich pacjentów z rakiem pęcherza Ta, T1.
- *W przypadkach guzów niskiego ryzyka, ryzyko nawrotu po 5 latach jest niskie* [230] (LE: 3). Należy rozważyć możliwość zaprzestania wykonywania cystoskopii lub zastąpienie ich metodami mniej inwazyjnymi [231].
- *W przypadkach guzów pierwotnie średniego lub wysokiego ryzyka spotyka się wznowy po 10 latach wolnych od guza* [232] (LE: 3). Dlatego też zaleca się prowadzenie obserwacji do końca życia [231].
- *Ryzyko nawrotu do górnych dróg moczowych zwiększa się u pacjentów z wieloogniskowymi guzami i guzami wysokiego ryzyka* [47] (LE: 3).
- *Dodatknie wyniki testów moczu mają pozytywny wpływ na jakość cystoskopii wykonywanych w okresie obserwacji* [77] (LE: 1b). Umacnia to pomocniczą rolę badań moczu w procesie obserwacji.

Nie zaproponowano żadnej nieinwazyjnej metody, która może zastąpić endoskopię, dlatego też obserwacja opiera się na regularnym wykonywaniu cystoskopii (zob. 5.8). Brak jest randomizowanych badań, które zajmowały się możliwością bezpiecznego zmniejszenia częstotliwości cystoskopii obserwacyjnych. Stąd też poniższe zalecenia opierają się głównie o doświadczenia retrospektywne.

9.1. Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów po przezcewkowej resekcji raków nienaciekających

	GR
Obserwacja guzów Ta, T1 opiera się na regularnym wykonywaniu cystoskopii.	A
Pacjenci z guzami niskiego ryzyka Ta powinni być poddawani cystoskopii co 3 miesiące. Jeśli wynik zabiegu jest negatywny, następna cystoskopia zalecana jest po 9 miesiącach, a następnie przez 5 lat raz w roku.	C
Pacjenci z guzami wysokiego ryzyka powinni mieć wykonaną cystoskopię i cytologię moczu po 3 miesiącach. W przypadku negatywnych wyników badań następna cystoskopia i cytologia powinny zostać wykonane ponownie co 3 miesiące przez okres 2 lat, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia okresu 5-letniego, potem raz w roku.	C
Pacjenci z guzami średniego ryzyka Ta, T1 powinni zostać objęci pośrednim planem obserwacji z zastosowaniem cystoskopii i cytologii, który to plan należy właściwie zaadaptować zależnie od czynników osobistych i subiektywnych.	C
Zaleca się regularne (co roku) wykonywanie badań obrazowania górnych dróg moczowych (urografia CT, urografia) w przypadku guzów wysokiego ryzyka.	C
Endoskopia w znieczuleniu i biopsje pęcherza należy wykonywać, gdy ambulatoryjnie przeprowadzona cystoskopia wykazuje podejrzaną zmianę albo jeśli cytologia moczu daje wynik pozytywny.	B
W okresie obserwacji u pacjentów z pozytywnym wynikiem cytologii i przy braku widocznego guza w pęcherzu zaleca się wykonywanie biopsji randomowej lub biopsji z PDD (jeśli dostępne jest właściwe urządzenie) oraz poszukiwanie lokalizacji pozapęcherzowych (urografia CT, biopsja cewki sterczowej).	B

10. PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
<http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases/index.php>
2. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009 Jun;27(3):289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
3. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):234-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
4. Bosetti C, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol, 2011. 60(1):1-15.
5. Ferlay J., Randi G, Bosetti C, et al., Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int 2008 Jan. 101(1):11-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971176>
6. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. Hum Mol Genet 2011 Nov 1;20(21):4268-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750109>
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug 17;306(7):737-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
8. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr 27;102(9):1428-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
9. Rushton L, Huchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. Br J Cancer 2012 Jun 19;107 Suppl 1:S3-S7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710676>
10. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. Occup Environ Med 2008 May;65(5):347-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17951336>
11. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2011 Jun 1;128(11):2695-708.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20715171>

12. Koutros S, Silverman DT, Baris D, et al. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int J Cancer* 2011 Dec 15;129(12):2894-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678399>
13. Ros MM, Gago-Dominguez M, Aben KK, et al. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. *Cancer Causes Control* 2012 Jul;23(7):1139-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581032>
14. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec:262-265.
<http://www.uicc.org/tnm/>
15. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1435-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>
16. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004:29-34.
17. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>
18. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
19. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095142>
20. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in Non-invasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010 May;57(5):850-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>
21. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1052-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765886>
22. Otto W, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):404-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>
23. Pellucchi F, Freschi M, Ibrahim B, et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2194-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019037>
24. Cao D, Vollmer RT, Luly J, et al. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Sep;76(3):593-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381131>
25. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002 Sep;168(3):968-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187201>
26. Witjes JA, Moonen PMJ, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial. *Urology* 2006 Apr;67(4):751-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566990>
27. Bol MG, Baak J, Buhr-Wildhagen S, et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1291-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629345>
28. Van der Meijden A, Sylvester R, Collette L, et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment on stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1533-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025698>

29. Van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):206-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002439>
30. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCGnon- treated patients. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):231-8, discussion 238.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963635>
31. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007 Oct;70(4):758-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991551>
32. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):378-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036775>
33. van Rhijn BW, Liu L, Vis AN, et al. Prognostic value of molecular markers, sub-stage and European Organisation for the Research and Treatment of Cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012 Oct;110(8):1169-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448597>
34. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2625-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
35. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Non-muscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>
36. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol* 2012 Dec;43(12):2124-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939957>
37. Comperat E, Roupret M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010 Dec;42(7):650-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080874>
38. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012 Nov;25(11):1534-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766788>
39. Frstrup N, Ulhøi BP, Birkenkamp-Demtröder K, et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol* 2012 May;180(5):1824-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449953>
40. Palou J, Algaba F, Vera I, et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):829-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926620>
41. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 2012 Jan;187(1):310-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099989>
42. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418>
43. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218>
44. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
45. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
46. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998 Jul;160(1):45-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602>

47. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1183-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992362>
48. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2670-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373>
49. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
50. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
51. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
52. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003 Jun;169(6):1975-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
53. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003 Jan;61(1):109-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559279>
54. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
55. Vrooman OPI, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):909-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162285>
56. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul-Aug;28(4):441-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610281>
57. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41.
58. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl.* 2008;7:422-5.
59. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010 Jun;10(6):787-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553203>
60. Zwarthoff EC. Detection of tumours of the urinary tract in voided urine. *Scand J Urol Nephrol* 2008 Sep;(218):147-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815929>
61. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics - where do we stand? *Expert Rev Anticanc* 2008 Jul;8(7):1111-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588456>
62. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090481>
63. Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci* 2008 Apr;99(4): 646-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18377416>
64. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):39-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092171>
65. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001 May;39(5): 498-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464029>
66. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008 Nov-Dec;26(6):645-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367109>
67. Schlomer BJ, Ho R, Sagalowsky A, et al. Prospective Validation of the Clinical Usefulness of Reflex Fluorescence In Situ Hybridization Assay in Patients With Atypical Cytology for the Detection of Urothelial Carcinoma of the Bladder. *J Urol* 2010 Jan;183(1):62-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913822>

68. Bergman J, Reznicek RC, Rajfer J. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in-situ hybridization on bladder washings. *BJU Int* 2008 Jan;101(1):26-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850364>
69. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite Analysis of Voided-Urine Samples for Surveillance of Low-Grade Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Feasibility and Clinical Utility in a Prospective Multicenter Study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial (CEFUB)). *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):659-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501499>
70. De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int* 2009 Jul;104(1):41-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500328>
71. Rouprêt M, Hupertan V, Yates DR, et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1448-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325051>
72. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005 Feb 29;293(7):810-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713770>
73. Lotan Y, Svatek RS, Malats N. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):13-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18030473>
74. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010 Nov-Dec;28(6):686-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062653>
75. Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006 Jan;295(3):299-305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418465>
76. Babjuk M, Soukup V, Pesl M, et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008 Apr;71(4):718-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400>
77. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010 Jan;183(1):76-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254>
78. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2 (Suppl 2):8-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309>
79. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009 Aug;104(4):506-9; discussion 509-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453>
80. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int* 2012 Jul;110(1):84-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122739>
81. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727>
82. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
83. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010 May;57(5):843-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>

84. Mariappan P, Finney SM, Head E, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012 Jun;109(11):1666-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434>
85. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of Low Grade Papillary Bladder Tumors. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090>
86. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4):267-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345>
87. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma *in situ* in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>
88. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
89. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
90. Huguet J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1):53-9; discussion 59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
91. Gupta NP, Nayyar R, Hemal AK, et al. Outcome analysis of robotic pyeloplasty: a large single-centre experience. *BJU Int* 2010 Apr;105(7):980-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874304>
92. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052>
93. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078>
94. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette- Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):655-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064>
95. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int* 2010 Mar;105(6):789-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725>
96. Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):293-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913351>
97. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2011 Mar 1;117(5):938-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351082>
98. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152>
99. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012 Jul;188(1):58-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22583635>

100. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010 Sep;76(3):658-63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223505>
101. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
102. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
103. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
104. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
105. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
106. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
107. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765>
108. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):300-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384>
109. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):60-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740595>
110. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
111. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
112. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
113. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>
114. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Sep;58(3):433-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646825>
115. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):423-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621906>
116. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009 Jun;73(6):1313-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341>

117. Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Urol Ann* 2011 Sep;3(3):119-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976923>
118. Lamm DL. Carcinoma *in situ*. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499-508.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>
119. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
120. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma *in situ* with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047>
121. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma *in situ* of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380817>
122. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
123. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, et al. Risk factors in carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Urology* 1995 Apr;45(4):581-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716838>
124. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma *in situ* of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861485>
125. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2158-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014799>
126. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>
127. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1589-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2511340>
128. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005 Sep;174(3):1115-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076>
129. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
130. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
131. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008 Jan;179(1):101-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997459>
132. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):773-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153001>
133. Bouffoux C, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853578>

134. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemo-immunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>
135. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1233-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538>
136. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986 Aug;136(2):482-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525861>
137. Günther JH, Jurczok A, Wulf T, et al. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999 Jun;59(12):2834-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383142>
138. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan;167(1):357-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743356>
139. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):336-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104>
140. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>
141. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6. Discussion 686-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
142. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
143. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
144. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
145. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>
146. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):709-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317>
147. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):81-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531502>
148. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 Jan;7(1):43-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389183>

149. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, et al; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr;93(8):597-604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436>
150. Giesbers AA, Van Helsdingen PJ, Kramer AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol* 1989 Feb;63(2): 176-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495144>
151. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer - The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004 May;45(5): 600-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202>
152. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):209-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>
153. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
154. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004 Mar;93(4):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>
155. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>
156. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>
157. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent Ta, T1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>
158. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004 Oct;27(5):522-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596924>
159. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur Urol* 2013 Mar;63(3):462-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>
160. Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976 Aug;116(2):180-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>
161. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1124-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
162. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):470-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>

163. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):429-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>
164. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012 Feb;187(2):435-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154>
165. Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012 Aug 9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017>
166. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>
167. Palou J, Angerri O, Segarra J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003 Nov 27;76(10):1514-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657696>
168. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol* 2006 Aug;176(2): 482-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813873>
169. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, et al. Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations. *Arch Esp Urol*. 2008 Jun;61(5):591-6. (Article in Spanish)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813>
170. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct;7(10):667-74.
171. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006 Apr;26(6):481-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289>
172. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymoorchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898>
173. Palou J, Rodríguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, et al., Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001;33(3):485-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277>
174. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002 May;89(7):671-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>
175. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
176. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1398-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>
177. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):363-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
178. Jakse G, Hall R, Bono A, et al and members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>

179. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma *in situ* after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009 May-Jun;27(3):258-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>
180. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005 Jul;174(1):86-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584>
181. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma *in situ* of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):637-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767365>
182. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma *in situ*: biological and therapy implications. *J Urol* 1996 Mar;155(3):895-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601>
183. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):50-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>
184. Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus calmettegu-érin for the treatment of carcinoma *in situ* involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006 May;49(5):834-8; discussion 838.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>
185. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
186. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>
187. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):493-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
188. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, et al. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008 Feb;71(2):297-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107>
189. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guérin plus interferon for urothelial carcinoma *in situ*. *J Urol* 2011 Sep;186(3):817-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050>
190. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1088-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
191. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Gu-erin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006 Jun;24(18):2729-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>
192. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, et al. Intravesicle gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol* 2008 Nov-Dec;26(6):616-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367121>
193. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacilli Calmette-Guerin therapy. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1098-102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012>
194. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma *in situ* of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000 Mar;163(3):761-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>
195. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009 Oct; 182(4):1313-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278>

196. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006 Jul-Aug;24(4):344-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189>
197. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010 Apr;116(8):1893-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>
198. Yates DR, Rouprêt M. Failure of bacille Calmette-Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. *BJU International* 2010 Jul;106(2):162-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201829>
199. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J* 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S199-205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019985>
200. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int* 2012 Sep;110(6):804-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321341>
201. Chalasani V, Kassouf W, Chin JL, et al. Radical cystectomy for the treatment of T1 bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *Can Urol Assoc J*. 2011 Apr;5(2):83-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470529>
202. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2011 Sep;45(4):251-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388337>
203. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):898-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244604>
204. Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, et al. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology* 2008 Feb;71(2):302-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308108>
205. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):146-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624657>
206. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, et al. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):33-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552951>
207. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):137-49; discussion 149-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197>
208. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004 Jul;172(1):70-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201740>
209. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994 Jan;151(1):31-5; discussion 35-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254828>
210. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep 1;76(5):833-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187>
211. Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004 Jul-Aug;22(4):290-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15283885>
212. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001 Oct;166(4):1296-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>

213. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>
214. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
215. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
216. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 year later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
217. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
218. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
219. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006 Sep;68(3):538-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979748>
220. Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with lowgrade pTa bladder tumour. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):271-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720851>
221. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumours: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumour markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1124-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257652>
222. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003 Oct;92(6):559-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511033>
223. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, et al. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1946-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569544>
224. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000 May;85(7):824-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792160>
225. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2106-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771728>
226. Soloway M, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):438-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853794>
227. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):303-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659>
228. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, et al. Conservative Management of Low Risk Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 2008 Jan;179(1):87-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997444>
229. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
230. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1008-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758711>

231. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012 Aug;62(2):290-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
232. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? Eur Urol 2012 Mar;61(3):503-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119022>

Skróty użyte w tekście

5-ALA	kwask 5-aminolewulinowy
BC	rak pęcherza moczowego
BCG	prątek gruźlicy Calmette-Guérin
BTA	antygen raka pęcherza
CIS	rak śródnabłonkowy
CT	komputerowa tomografia
GR	stopień zalecenia
HAL	kwask heksaminolewulinowy
IVU	urografia dożylna
LE	poziom dowodu naukowego
LUTS	objawy z dolnej części układu moczowego
LVI	zajęcie naczyń limfatycznych
MIBC	naciekający rak pęcherza
MMC	mitomycyna C
NBI	obrazowanie wąską wiązką
NMIBC	rak pęcherza nienaciekający mięśniówki
PDD	diagnozowanie fotodynamiczne
PUNLMP	papilarny przejściowokomórkowy nowotwór o niskim potencjale złośliwości
RCT	badanie randomizowane
TUR	resekcja przezcewkowa
UC	rak przejściowokomórkowy
UICC	Union International Centre le Cancer
US	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia



European Association of Urology

Wytyczne postępowania u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi górných dróg moczowych

Konsultacja merytoryczna

dr n. med. Artur A. Antoniewicz, FEBU



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2013

1. WPROWADZENIE

Ostatnie wytyczne terapeutyczne (*Guidelines*) wydane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology – EAU) dotyczące nowotworów przejściowonabłonkowych górnych dróg moczowych (*upper tract urothelial carcinomas* – UTUCs) opublikowano w 2011 roku [1]. Panel ekspertów w dziedzinie UTUC (EAU Guidelines Working Panel for UTUCs) przygotował uaktualnioną wersję Wytycznych w celu upowszechnienia najnowszych informacji opartych na faktach naukowych dla ich wykorzystania w postępowaniu leczniczym w przypadkach tych rzadkich guzów, aby pomóc klinicyście włączyć je do codziennej praktyki urologicznej. Niniejsze uaktualnienie opiera się na strukturalnym studium najnowszej literatury naukowej.

2. METODOLOGIA

2.1. Identyfikacja danych źródłowych

Przeprowadzono przeszukanie bazy Medline® w przedmiocie postępowania ze złośliwymi nowotworami przejściowonabłonkowymi górnych dróg moczowych, korzystając z kombinacji następujących słów kluczowych w ich wersji angielskojęzycznej: rak przejściowonabłonkowy, górne drogi moczowe, miedniczka nerkowa, moczowód, chemioterapia, nefroureterektomia, leczenie adjuwantowe, leczenie neoadjuwantowe, wznowa, czynniki ryzyka, nomogram, przeżycie. Publikacje dotyczące UTUCs były w większości retrospektywne, łącznie z pracami pochodzącymi z kilku dużych badań prowadzonych wielośrodkowo. Z powodu ograniczonej liczby danych randomizowanych, dla potrzeb niniejszych zaleceń artykuły wybierano w oparciu o następujące kryteria: ewolucja koncepcji, średnio- i długoterminowe wyniki leczenia, jakość badania klinicznego, stopień zbliżenia do przedmiotu badania (relewantność). W sposób selektywny włączono też wyniki dawniejszych badań, jeżeli miały dla przedmiotu istotne znaczenie historyczne, albo jeżeli we współczesnym piśmiennictwie jest zbyt mało danych na dany temat. W celu ułatwienia oceny jakości dostarczonych informacji wprowadzono kategoryzację poziomu jakości danych (*level of evidence* – LE) oraz stopnie istotności zaleceń (*grades of recommendation* – GR), co zostało przeprowadzone w zgodzie z ogólnymi zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine* – EBM) [2].

2.2. Historia publikacji Wytycznych EAU

Pierwsze wytyczne dotyczące raków górnych dróg moczowych przedstawiono w 2004 roku [3]. Dokument ten został uaktualniony i włączony do połączonych Wytycznych EAU (*EAU Guidelines compilation*) wydanych drukiem w 2011 roku. Niniejsze wydanie z 2013 roku jest uaktualnieniem dokumentu z 2011 roku. Przed opublikowaniem niniejszy dokument został poddany skrupulatnej niezależnej recenzji ekspertów (*peer review*).

2.3. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów

Członkowie panelu ekspertów przedłożyli oświadczenia dotyczące potencjalnego konfliktu interesów. Z treścią tych oświadczeń można się zapoznać na stronie internetowej EAU pod adresem: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

3. PODSUMOWANIE DANYCH NAUKOWYCH

3.1. Epidemiologia

Raki przejściowonabłonkowe zajmują – po raku gruczołu krokowego (lub sutka), raku płuc oraz raku jelita grubego – czwarte miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych [4, 5]. Raki te mogą umiejscawiać się w dolnych drogach moczowych (pęcherz i cewka moczowa) lub w górnych drogach moczowych (układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód). Raki pęcherza stanowią 90–95% wszystkich raków przejściowonabłonkowych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych [1, 5]. Natomiast przypadki UTUCs są rzadkie, odpowiadają jedynie za 5–10% raków przejściowonabłonkowych [4, 6]. Szacowana liczba

nowo pojawiających się rocznie przypadków UTUCs w krajach zachodnich wynosi około dwóch przypadków na każde 100 000 mieszkańców. Raki o lokalizacji miedniczkowo-kielichowej są spotykane dwukrotnie częściej niż raki moczowodu. W 17% przypadków UTUCs obecny jest również współistniejący rak pęcherza [7]. Wznowa nowotworu w pęcherzu występuje u 22–47% pacjentów z UTUCs [8–10], podczas gdy wznowę po przeciwnej stronie w górnej części dróg moczowych obserwuje się u 2–6% chorych [11, 12].

Historia naturalna przypadków UTUCs różni się od tej typowej dla raka pęcherza moczowego: 60% spośród przypadków UTUCs to nowotwory inwazyjne w momencie rozpoznania, podczas gdy inwazyjność jest cechą jedynie 15–25% raków pęcherza [13, 14]. Przypadki UTUCs najczęściej pojawiają się u osób w wieku lat 70–80 i trzykrotnie częściej występują u mężczyzn niż u kobiet [15, 16].

Znane są przypadki UTUCs występujących rodzinnie czy dziedzicznie, co łączy się z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością (*non-polyposis colorectal carcinoma* – HNPCC) [17]. Pośród pacjentów z UTUC podczas badania podmiotowego można znaleźć przypadki HNPCC [18]. Podejrzanie dziedzicznego UTUC występuje, jeżeli u chorego <60. roku życia zanotowano historię jednego z nowotworów związanych z HNPCC, pacjent znajduje się w pierwszym stopniu pokrewieństwa z osobą, u której przed 50. rokiem życia stwierdzono jeden z nowotworów związanych z HNPCC albo ma dwóch krewnych pierwszego stopnia z nowotworem związanym z HNPCC [18]. Tacy pacjenci powinni zostać poddani sekwencjonowaniu DNA w celu stwierdzenia występowania dziedzicznego raka, który w oparciu o niewystarczające dane kliniczne został błędnie sklasyfikowany jako rak sporadyczny [19].

Należy również dążyć do wykluczenia obecności innych nowotworów związanych z HNPCC. Pacjenci ci winni być przedmiotem bacznej obserwacji, zaleca się też skorzystanie z konsultacji genetyka [17, 19].

3.2. Czynniki ryzyka

Na rozwój raków UTUC wpływają wielorakie czynniki natury środowiskowej [20, 21]. Niektóre z nich są podobne do tych kojarzonych z rakiem pęcherza, podczas gdy inne są bardziej swoiste dla UTUC. Tytoń oraz ekspozycja związana z wykonywanym zawodem pozostają nadal głównymi czynnikami ryzyka pochodzenia zewnętrznego. Kontakt z tytoniem zwiększa relatywne ryzyko powstania UTUC z 2,5 do 7 [20, 21]. Guzy górnych dróg moczowych nazywane *amino tumours* związane są z kontaktem zawodowym z pewnymi aminami aromatycznymi. Te aromatyczne węglowodory stosuje się w wielu gałęziach przemysłu (są np. w barwnikach, tekstyliach, gumie, chemikaliach; występują w petrochemii oraz przetwórstwie węgla). Odpowiadają one za właściwości karcynogenne pewnych związków chemicznych, łącznie z benzydyną oraz β -naftalenem. W większości krajów uprzemysłowionych użycie tych dwóch związków chemicznych jest zakazane od lat 60. XX wieku. Średnia czasu kontaktu z karcynogenem potrzebna do wywołania UTUC wynosi około 7 lat, przy czym okres opóźnionego rozwoju nowotworu od ustania ekspozycji wynosi 20 lat. Szacowany współczynnik ryzyka pojawienia się raka w wyniku kontaktu z aminami aromatycznymi wynosi 8,3 [21, 22].

Nowotwory górnych dróg moczowych powstające w wyniku przyjmowania fenacetyny są już bardzo rzadko spotykane po wprowadzeniu zakazu stosowania tego leku w latach 70. XX wieku [21].

Mimo że częstotliwość występowania endemicznej nefropatii bałkańskiej również się zmniejsza, zaszeregowano, że kwas arystolochowy oraz zażywanie chińskich ziół mogą odgrywać rolę w patofizjologii i powstawaniu nefropatii [23–26]. Szereg badań wykazało karcynogenny potencjał kwasu arystolochowego zawartego w *Aristolochia fangchi* oraz *Aristolochia clematis* (rośliny endemicznie występujące na Bałkanach).

Kwas ten zawiera zestaw wysoce toksycznych pochodnych nitrofenolanu, które wykazują silne działanie mutagenne z powodu ich zdolności tworzenia połączeń kowalentnych z DNA komórek. Pochodna kwasu arystolochowego – d-aristolaktam – powoduje swoistą mutację genu *p53* w kodonie 139. Mutacja ta jest bardzo rzadka u populacji niemającej kontaktu z wymienionymi substancjami, natomiast jest obecna głównie wśród osób chorych na nefropatię z powodu zażywania ziół chińskich lub pacjentów chorych na endemiczną bałkańską nefropatię, u których występuje UTUC [21, 23, 24].

Wysoki stopień występowania UTUC opisano również na Tajwanie, szczególnie wśród populacji zamieszkującej południowo-zachodnie wybrzeże wyspy, gdzie zachorowalność sięga 20–25% przypadków raka przejściowonabłonkowego (*urothelial carcinoma* – UC) w regionie [21, 24]. Kwestia, czy jest związek pomiędzy występowaniem UTUC a chorobą „czarnej stopy” i ekspozycją na arsenik pozostaje niewyjaśniona [21, 24].

Zróznicowana zdolność osobnicza przeciwdziałania efektom działania karcynogenów może wpływać na podatność oraz ryzyko rozwinięcia tego nowotworu. Oczywiście jest stwierdzenie, że zmienny osobniczo genotyp może zapewniać ochronę jednego narządu, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka dla innego. Mimo że dla UTUC mogą istnieć te same czynniki ryzyka lub drogi prowadzące do zaburzeń molekularnych co dla raka urotelialnego pęcherza moczowego, oba rodzaje nowotworów mają pewne cechy swoiste. Niektóre postacie polimorfizmu genetycznego wiążą się z występowaniem zwiększonego ryzyka rozwoju choroby nowo-

tworowej lub jej szybszą progresją, co jest uzasadnieniem dla różnic w międzyosobniczej podatności na opisane powyżej czynniki ryzyka. Do tej pory opisano jedynie dwa polimorfizmy swoiste dla UTUC [27, 28]. Wariant allelu SULT1A1*2, który zmniejsza aktywność sulfotransferazy, oraz polimorfizm znajdujący się w allelu T w rs9642880 w chromosomie 8q24 podwyższają ryzyko rozwinienia się UTUC.

3.3. Histologia i klasyfikacja

3.3.1. Typy histologiczne

Ponad 95% nowotworów dróg moczowych wywodzi się z nabłonka i ma związek z UTUCs lub rakami pęcherza [13, 29]. Co do s, opisano takie odmiany morfologiczne, które obserwuje się częściej w przejściowonabłonkowych nowotworach nerek. Te odmiany zawsze odpowiadają za guzy wysokiego stopnia złośliwości i kojarzy się je z jedną z następujących odmian raka: mikrobrodawkowy, jasnokomórkowy, neuroendokrynnny lub limfoepitelialny [29, 30].

Rak z kanalików zbiorczych (*collecting-duct carcinoma*) ma podobną charakterystykę do UTUC z powodu wspólnego pochodzenia embriologicznego [31].

Nowotwory górnych dróg moczowych z czysto nienabłonkową histologią są wyjątkami [32, 33], ale u prawie 25% przypadków spotkać można tę jego odmianę [34]. Raki kolczystokomórkowe górnych dróg moczowych stanowią <10% guzów układu kielichowo-miedniczkowego, a w obrębie moczowodu są nawet jeszcze rzadsze. Rak kolczystokomórkowy dróg moczowych kojarzony jest z chronicznym stanem zapalnym i zakażeniem powodowanym przez kamienie moczowe [29, 30].

Innymi typami histopatologicznymi nowotworów górnych dróg moczowych są rak gruczołowy (<1%), drobnokomórkowy oraz mięsaki.

3.3.2. Klasyfikacja nowotworów górnych dróg moczowych

Klasyfikacja i morfologia UTUCs są podobne do tych dotyczących raków pęcherza moczowego [13]. Można wprowadzić rozróżnienie pomiędzy nieinwazyjnymi guzami o budowie brodawkowej (brodawczakowate guzy płaskonabłonkowe o niskim potencjale złośliwości, niskiego stopnia guzy brodawkowe, wysokiego stopnia guzy brodawkowe, zmiany płaskie (*carcinoma in situ* – CIS) oraz raki inwazyjne o charakterze naciekającym. Wszystkie warianty guzów płaskonabłonkowych opisane w pęcherzu można również zaobserwować w górnych drogach moczowych [34].

3.3.2.1. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (TNM)

Tabela 1 przedstawia zaproponowaną przez Union Internationale Contre le Cancer (UICC) w 2009 roku klasyfikację Tumour Node Metastasis (TNM), która została zastosowana w całym dokumencie EAU Guidelines 2013 [35]. Według klasyfikacji TNM, peryferyjne węzły chłonne, które należy brać pod uwagę, to węzły węńkowe, brzuszne paraaortalne oraz parakawalne, a także – dla moczowodu – węzły chłonne miedniczne. Przynależność do danej strony nie wywiera wpływu na klasyfikację N.

Obserwuje się tendencję używania podklasyfikacji dotyczącej miedniczek nerkowych pT3 w celu rozróżnienia pomiędzy mikroskopową infiltracją mięszu nerki (pT3a) a naciekaniem makroskopowym lub też inwazji tkanki tłuszczowej okołomiedniczkowej (pT3b) [34, 36]. Guzy pT3b mają większe prawdopodobieństwo nabycia agresywnych cech patologicznych i charakteryzują się większym ryzykiem wznowy [34, 36].

Tab. 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego TNM z roku 2009 dla raków przejściowonabłonkowych górnych dróg moczowych [35]*

T – Guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak dowodów na istnienie guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowy
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (CIS)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T3	Miedniczka nerkowa: Guz nacieka poza błonę mięśniową do tłuszczu okołomiedniczkowego lub zajmuje mięsz nerki Moczowód: Guz nacieka poza błonę mięśniową i zajmuje tłuszcz okomoczowodowy
T4	Guz nacieka sąsiednie narządy lub nacieka poprzez nerkę do torebki tłuszczowej nerki

N – Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zmiana przerzutowa w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości do 2 cm w najszerszym miejscu
N2	Zmiana przerzutowa w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości ponad 2 cm, lecz nie więcej niż 5 cm w najszerszym miejscu albo zmiany przerzutowe w licznych węzłach chłonnych, ale żadna nie jest większa niż 5 cm w najszerszym miejscu
N3	Zmiana przerzutowa do pojedynczego węzła chłonnego o wielkości ponad 5 cm w najszerszym miejscu
M – Przerzut/-y odległy/-e	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutu/-ów odległego/-ych

*Wszystkie zalecenia terapeutyczne EAU propagują stosowanie systemu klasyfikacji guzów TNM.

3.2.2.2 Stopień złośliwości histologicznej guza

Przed 2004 rokiem najczęściej stosowaną klasyfikacją stopnia złośliwości (*grade* – G) była klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) z 1973 roku, która rozróżniała jedynie trzy stopnie złośliwości histologicznej guza – G1, G2 oraz G3 [37]. W ostatnich latach molekularne dane biologiczne pozwoliły na dalsze rozróżnienie pomiędzy różnymi grupami guzów oraz umożliwiły opracowanie nowego systemu klasyfikacji, który lepiej odzwierciedla potencjalny rozrost tych guzów [38]. System ten, zwany Klasyfikacją WHO z 2004 roku, stosowany jest obecnie. W oparciu o przesłanki histologiczne dokonywane jest rozróżnienie pomiędzy trzema grupami guzów nienaciekających/nieinwazyjnych: brodawkowa zmiana przejściowonabłonkowa o niskim potencjale złośliwości (*papillary urothelial neoplasia of low malignant potential* – PUNLMP), raki o niskim stopniu złośliwości (*low-grade carcinomas*) oraz raki wysokiego stopnia złośliwości (*high-grade carcinomas*). W górnych drogach moczowych prawie nie występują guzy o niskim potencjale złośliwości [29, 30].

3.4. Objawy chorobowe

Postawienie rozpoznania UTUC może być kwestią przypadku albo wynikać z badania objawów chorobowych. Objawy są z reguły ograniczone [39]. Najczęstszym objawem UTUC jest makroskopowy lub mikroskopowy krwiomocz (70–80%) [40]. Ból w okolicy lędźwiowej występuje w 20–40% przypadków, a w 10–20% obecna jest lita masa w okolicy lędźwiowej [41, 42]. Jednakże zmiany o charakterze ogólnym (zmieniony stan zdrowia połączony z anoreksją, utratą masy ciała, złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, gorączka, nocna potliwość albo kaszel) połączone z UTUC powinny spowodować rozważenie wdrożenia bardziej rygorystycznej oceny przerzutów [41, 42].

3.5. Rozpoznanie

3.5.1. Obrazowanie

3.5.1.1. Urografia podczas tomografii komputerowej

Urografia podczas tomografii komputerowej (CT-U) jest techniką obrazowania o najwyższej dokładności diagnostycznej w przypadkach UTUC. Zastąpiła dożylną urografię i ultrasonografię stosowane dotychczas u chorych wysokiego ryzyka jako badania obrazowe I rzutu [40]. Czułość urografii CT w przypadkach UTUC podawana jest na poziomie od 0,67 do 1,0, a swoistość od 0,93 do 0,99, zależnie od zastosowanej techniki [43–50].

Urografia podczas tomografii komputerowej dróg moczowych pozwala uzyskać przynajmniej jedną serię obrazów w trakcie fazy wydalniczej, zazwyczaj 10–15 minut po podaniu dożylnym środka kontrastowego [51]. Szybkie pozyskanie cienkich warstw pozwala na sporządzenie obrazów wysokiej rozdzielczości; można je analizować w wielu płaszczyznach, co stanowi pomoc przy postawieniu rozpoznania bez pogorszenia rozdzielczości [52, 53].

Urografia podczas tomografii komputerowej może również pomóc stwierdzić pogrubienie miedniczki nerkowej albo moczowodu, co jest objawem UTUC, nawet gdy nie stwierdza się obecności masy tkankowej w świetle układu wyprowadzającego mocz (*luminal mass effect*). Jednak zmiany płaskie nie są wykrywalne, jeśli nie wywierają „efektu masy” albo nie powodują zgrubienia nabłonka [54]. Obecność wodonercza wtórnego do zwężenia drogi odpływu moczu udokumentowana na pozyskanych obrazach w przypadkach UTUC jest kojarzona z chorobą zaawansowaną i gorszymi wynikami onkologicznymi [51, 55].

3.5.1.2. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego

Urografia podczas rezonansu magnetycznego (MRI-U) jest wskazana u tych pacjentów, u których nie można wykonać urografii podczas CT. MRI-U zazwyczaj wykonywana jest w przypadkach, gdy przeciwwskazane jest

napromieniowanie lub zastosowanie kontrastu jodowego [56]. Czułość urografii podczas MR wynosi 75% po dożylnym podaniu kontrastu dla guzów <2 cm [56]. Urografia podczas rezonansu magnetycznego z pewnymi środkami kontrastowymi na bazie gadoliny jest przeciwwskazana u pacjentów, którzy mają poważne zaburzenia funkcji nerek (<30 ml/min klirensu kreatyniny) lub z powodu ryzyka powstania nerkopochodnego zwłóknienia uogólnionego (*nephrogenic systemic fibrosis*).

Ze względu na większą dokładność w diagnozowaniu UTUCs urografia podczas tomografii komputerowej jest techniką preferowaną w stosunku do urografii podczas MROKU. Ponadto jej koszt jest niższy, a tolerancja wśród pacjentów wyższa.

3.5.2. Cystoskopia i cytologia osadu moczu

Dodatni wynik cytologii osadu moczu w wysokim stopniu sugeruje UTUC nawet w przypadkach, gdy wynik cystoskopii jest prawidłowy i jeżeli wykluczono obecność CIS pęcherza lub cewki sterczowej (np. poprzez biopsję podejrzanych zmian, nawet z zastosowaniem metody fotodynamicznej – PDD) [13, 57]. Czułość cytologii osadu moczu jest niższa niż w przypadku raków pęcherza, nawet przy zmianach wysokiego stopnia złośliwości. Zabieg powinien być przeprowadzany *in situ* (bez uszkodzeń oraz bez urazów w obrębie moczowodu i układu kielichowo-miedniczkowego) [58]. Ureteropielografia wstępująca (wykonywana przez cewnik moczowodowy lub podczas ureteroskopii) pozostaje nadal opcją diagnostyczną w celu wykluczenia guza w obrębie górnych dróg moczowych [44, 59]. Jednakże zawsze powinno się wykonać cytologię osadu moczu, pobierając materiał z miedniczki nerkowej oraz ze światła moczowodu przed podaniem większych ilości środka kontrastowego, ponieważ może on obniżyć jakość próbek pobieranych do badań cytologicznych.

Czułość metody FISH (*fluorescence in situ hybridisation*) w określeniu nieprawidłowości molekularnych charakteryzujących UTUC dorównuje jej czułości w przypadkach raka pęcherza, jednakże przeważająca liczba nawrotów niskiego stopnia w populacji poddanej ścisłej obserwacji i terapii minimalnie inwazyjnej w przypadkach UTUC może ograniczyć użyteczność tej techniki [60, 61]. W dodatku FISH okazuje się mieć ograniczoną wartość w ścisłej obserwacji [60, 61].

3.5.3. Ureteroskopia diagnostyczna

Ureterorenofiberoskopia jest procedurą stosowaną do wizualizacji wnętrza i biopsji ściany moczowodu, miedniczki nerkowej i systemu zbiorczego nerki, dającą powodzenie w blisko 95% przypadków. Biopsja wykonana ureteroskopowo może pozwolić określić stopień zaawansowania guza w 90% przypadków przy niskim odsetku wyników fałszywie ujemnych, i to bez względu na wielkość próbki [62]. Zaniżenie stopnia (*stage*) może nastąpić na podstawie biopsji diagnostycznej, co powoduje, że intensywna obserwacja jest konieczna, jeżeli wybiera się leczenie oszczędzające nerkę [63].

Ureteroskopia ułatwia również selektywne pobranie materiału z moczowodu dla potrzeb cytologicznej oceny *in situ* [59, 64, 65]. Giętka ureteroskopia jest techniką szczególnie użyteczną w sytuacjach braku pewności diagnostycznej, gdy rozważa się podjęcie leczenia z zachowaniem narządu moczowego albo u pacjentów z jedyną nerką. Jeśli jest to możliwe, należy wykonać ureteroskopię oraz biopsję podczas przedoperacyjnej oceny każdego pacjenta z UTUC. Połączenie wyników biopsji ureteroskopowej, wyników obrazowania (np. obecność wodonercza) oraz wyniku cytologii osadu moczu może pomóc w podjęciu decyzji o radykalnej nefroureterektomii (RNU) w miejsce leczenia endoskopowego [64, 66].

Nowości techniczne w zakresie ureteroskopów giętkich oraz stosowanie nowoczesnych i nowatorskich technik poprawiają obrazowanie i diagnozowanie zmian płaskich. Obrazowanie wąską wiązką (*narrow band imaging* – NBI) wydaje się być techniką najbardziej obiecującą, ale wyniki są jeszcze w stadium wstępnym [66, 67]. Tabela 2 wyszczególnia zalecenia dotyczące rozpoznawania raków górnych dróg moczowych.

Tab. 2. Zalecenia dotyczące diagnostyki UTUC

Zalecenia	GR
Cytologia osadu moczu	A
Cystoskopia w celu wykluczenia współistniejącego raka pęcherza	A
Urografia CT	A
Ureteroskopia diagnostyczna i biopsja	C
Ureteropielografia wstępująca	C

CT = tomografia komputerowa

3.6. Czynniki prognostyczne

UTUCs, które naciekają mięśniówkę, zazwyczaj mają bardzo złe rokowanie. Dla pT2/pT3 pięcioletnie przeżycie swoiste dla raka wynosi <50%, zaś dla pT4 <10% [67, 68]. Poniżej omówiono pokrótce czynniki prognostyczne uznawane obecnie za wartościowe [69].

3.6.1. Stadium zaawansowania i stopień złośliwości guza

Według zasad najnowszej klasyfikacji, głównymi uznawanymi czynnikami prognostycznymi są stadium zaawansowania i stopień złośliwości guza [64, 69–71]. Rozrost pozawęzłowy okazuje się ważnym prognostykiem wyników klinicznych u pacjentów z UTUC i dodatnimi wynikami przerzutów do węzłów chłonnych [72].

3.6.2. Wiek i płeć pacjenta

Płeć pacjenta nie jest już uważana za niezależny czynnik prognostyczny, który wpływa na śmiertelność w przypadkach UTUC [15, 69, 73]. Natomiast wiek pacjenta jest nadal uważany za niezależny czynnik prognostyczny. Im starszy pacjent w momencie rozpoznania, tym niższa jest jego przeżywalność związana z chorobą nowotworową (LE: 3) [69, 74]. Mimo to, sam wiek metrykalny nie powinien być absolutnym czynnikiem wykluczającym pacjenta z kategorii potencjalnie wyleczalnego UTUC, a jedynie ogólna przeciętna długość życia. Znaczna część pacjentów w starszym wieku nadal może być wyleczona za pomocą RNU [74]. Stąd sugestia, że sam metrykalny wiek pacjenta nie jest adekwatnym wskaźnikiem wyniku leczenia u starszych pacjentów z UTUC [74, 75].

3.6.3. Pochodzenie rasowe

Pomiędzy pacjentami pochodzącymi z europejskiej i dalekowschodniej grupy etnicznej istnieją różnice w klinicznej patologicznej charakterystyce guzów górnych dróg moczowych. Jednakże jak dotąd rasa i pochodzenie narodowe nie zostały uznane za niezależne czynniki wpływające na przeżywalność (LE: 3) [76].

3.6.4. Lokalizacja guza

Zgodnie z wynikami najnowszych badań lokalizacja pierwotnego miejsca powstania guza w obrębie górnych dróg moczowych (tzn. moczowód w odróżnieniu od miedniczki nerkowej) jest czynnikiem prognostycznym [77–79] (LE: 3). Lokalizacja guza wywiera prognostyczny wpływ, gdy doda się do niej korektę związaną ze stadium guza: guzy moczowodowe i wieloogniskowe mają gorsze rokowanie od guzów miedniczek nerkowych [69, 78–80].

3.6.5. Nikotynizm

Intensywność palenia tytoniu (ekspozycja długookresowa) oraz bycie palaczem w momencie zdiagnozowania choroby zwiększają ryzyko złych wyników onkologicznych (LE: 3) [81–83].

3.6.6. Zajęcie naczyń limfatycznych

Inwazja do naczyń limfatycznych ma miejsce u około 20% chorych z UTUC i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w aspekcie przeżycia [84, 85]. Status inwazji do naczyń limfatycznych powinien być systematycznie włączany i wyraźnie podawany w sprawozdaniach z badań histopatologicznych we wszystkich przypadkach po nefroureterektomii (LE: 3) [84, 86].

3.6.7. Marginesy chirurgiczne

Dodatni wynik marginesu chirurgicznego po RNU zdaje się być istotnym czynnikiem stadium przerzutowego UTUC (LE: 3). Patolodzy powinni poszukiwać i opisać dodatnie wyniki badania marginesów na poziomie przecięcia moczowodu, mankietu pęcherza moczowego (tzw. rozeta okołomoczowodowa pęcherza) oraz wokół guza, jeżeli guz jest >T2 [87].

3.6.8. Inne czynniki prognostyczne

Rozległa martwica guza u pacjentów, którzy poddawani są RNU, jest niezależnym prognostykiem złych wyników klinicznych. Rozległą martwicę guza definiuje się jako >10% obszaru guza (LE: 3) [88, 89].

Architektura guzów UTUC (np. czy jest to guz brodawkowaty, czy osadzony na szerokiej podstawie) zdaje się być kojarzona z rokowaniem po RNU. Typ rozrostu guza osadzonego na szerokiej podstawie kojarzony jest z najgorszymi wynikami (LE: 3) [90, 91].

Obecność współtowarzyszącego CIS u pacjentów z UTUC ograniczonym do jednego narządu kojarzona jest z wyższym ryzykiem nawrotów i śmiertelnością powodowaną przez chorobę nowotworową (LE: 3) [92, 93]. Podobnie do sytuacji w przypadkach raka dolnych dróg moczowych, współistniejący CIS jest niezależnym pro-

gnostykiem gorszych wyników w chorobie ograniczonej do jednego narządu [94]. Uprzednia historia CIS pęcherza kojarzona jest ze zwiększonym ryzykiem wznowy i śmierci z powodu UTUC (LE: 3) [95].

Punktacja Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (American Society of Anesthesiologists – ASA) również jest silnie związana z odsetkiem przeżycia w przypadku choroby nowotworowej po RNU (LE: 3) [96], ale stan ogólny chorego określony w skali *ECOG performance status* jest związany jedynie z ogólną przeżywalnością tych chorych [97].

Otyłość i zwiększony indeks masy ciała negatywnie wpływają na wyniki związane z chorobą nowotworową u pacjentów z UTUCs (LE: 3) [98].

3.6.9. Markery molekularne

Grupy badaczy pracują nad charakterystyką UTUC i drogami karcynogenezy. Liczne badania zajmowały się wartością prognostyczną różnych markerów, które są związane z takimi procesami komórkowymi, jak: przyleganie komórek (E-kadheryna oraz CD24), różnicowanie komórek (Snail i receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu), angiogeneza (czynnik 1 α indukowany hipoksją oraz metaloproteinazy), proliferacja komórek (Ki67), transformacja fenotypu mezenchymalnego w nabłonkowy (Snail), mitozę (Aurora-A), apoptozę (Bcl-2 oraz surwiwina), a także inwazja naczyniowa (receptor RON, jak również białko c-met MET) [69, 99–102]. Jednakże, ponieważ choroba jest rzadka, głównymi ograniczeniami, które wpływają na wszystkie te badania, są ich retrospektywny charakter oraz niewielkie rozmiary grup.

Niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability* – MSI) jest niezależnym markerem molekularnym, który stosuje się przy określaniu rokowania dla chorego z guzem [103]. Oprócz tego MSI może pomagać w wykrywaniu tzw. mutacji w obrębie komórek rozrodczych, otwierając drogę do diagnostyki raków dziedzicznych [17].

Do chwili obecnej żaden z markerów nie spełnia kryteriów klinicznych i statystycznych, które są niezbędnym warunkiem do wprowadzenia tych markerów do podejmowania codziennie decyzji klinicznych.

3.7. Rokowanie i stratyfikacja ryzyka

W przypadkach UTUC dostępność dokładnych narzędzi prognostycznych jest niewielka.

W praktyce spotyka się dwa modele w sytuacji przedoperacyjnej: jeden do określania zakresu wycięcia węzłów chłonnych [104] w przypadkach nowotworu zaawansowanego miejscowo u chorych poddawanych nefroureterektomii; oraz drugi służący do prognozowania nowotworu zaawansowanego miejscowo, który ma duże prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z wykonania nefroureterektomii [105].

Ponadto istnieją dwa nomogramy, z pomocą których można prognozować przeżycie po operacji w oparciu o standardowe cechy patologiczne: jeden z nich pochodzi z grupy międzynarodowej [106], zaś drugi zbudowano na podstawie populacji pochodzącej wyłącznie z Europy [107].

3.8. Leczenie

3.8.1. Choroba ograniczona miejscowo

3.8.1.1. Nefroureterektomia radykalna

Nefroureterektomia radykalna (ang. RNU, pol. NUR) z wycięciem rozety pęcherza jest złotym standardem w leczeniu UTUC, bez względu na lokalizację guza w górnych drogach moczowych (LE: 3) [14]. Procedura RNU musi spełniać wymogi zawarte w zasadach onkologicznych, na które składa się prewencja rozsiewu guza poprzez unikanie uszkodzenia ciągłości dróg moczowych w trakcie resekcji guza [14]. Wycięcie dystalnego moczowodu i jego ujścia wykonuje się dlatego, że jest to część dróg moczowych obciążona znacznym ryzykiem wznowy. Po usunięciu części bliższej moczowodu, zarówno obrazowanie, jak i metody endoskopowe są zupełnie bezwartościowe w trakcie obserwacji. W najnowszych publikacjach dotyczących przeżywalności po RNU stwierdza się, że usunięcie dalszej części moczowodu i kołnierza pęcherza jest korzystne dla poprawy przeżycia [108–110].

McDonald i wsp. zaprezentowali technikę tzw. *pluck technique* w 1952 roku, ale dopiero w 1995 roku [111] doceniono wartość zastosowania endoskopowego wycięcia dalszego odcinka moczowodu. Wówczas ponownej ocenie poddano szereg innych technik alternatywnych zaproponowanych w celu uproszczenia resekcji moczowodu dalszego – wśród nich: *stripping* (wywleknięcie moczowodu przez cewkę moczową), przezcewkową elektroresekcję moczowodu w odcinku śródściennym wraz z jego ujściem pęcherzowym (TUR-U), a także techniki z wgłębieniem (*intussusception techniques*) [11, 109]. Oprócz samego *strippingu*, żadna z tych technik nie jest gorsza od wycięcia kołnierza pęcherza (LE: 3) [74–76, 78]. Niemniej jednak, leczenie endoskopowe kojarzy się w sposób oczywisty z podwyższonym ryzykiem następnej wznowy w obrębie pęcherza moczowego [112]. Zwłoka pomiędzy momentem postawienia rozpoznania a usunięciem guza może zwiększać ryzyko progresji

choroby. Nie określono jednoznacznie punktu krytycznego tego opóźnienia. Kwestionowano m.in. problem zwiększonego ryzyka progresji w sytuacjach, gdy zabieg chirurgiczny wykonywany był w okresie od 45 dni do 3 miesięcy od chwili rozpoznania. Zagadnienie to pozostaje nadal przedmiotem otwartej debaty (LE: 3) [113–115].

Wycięcie węzłów chłonnych (*lymph node dissection – LND*) kojarzone z RNU jest przedmiotem zainteresowania terapeutycznego; otwiera ono możliwość optymalnego określania stadium zaawansowania choroby (LE: 3) [116, 117]. Niemniej, lokalizacja anatomiczna i zakres LND nie zostały jeszcze jasno określone. Schemat LND ma szansę wywrzeć większy wpływ na przeżywalność pacjentów niż sama liczba usuniętych węzłów [118].

Wycięcie węzłów chłonnych wydaje się zbędne w przypadkach pTa-T1, ponieważ podano, że przyniosło pożądany skutek w 2,2% przypadków T, zaś w guzach pT2-4 odsetek ten wyniósł 16% [117]. Co więcej, opisano stały wzrost prawdopodobieństwa choroby z dodatnim wynikiem w węzłach chłonnych w związku z klasyfikacją pT [117]. Dane te są jednak retrospektywne, stąd prawdopodobne jest, że prawdziwy odsetek podawanych dodatnich wyników w węzłach chłonnych jest zaniżony. Standaryzacja LND czy to w postaci wskazań do wykonania, czy zakresu LND nie jest jeszcze możliwa.

Jednakże, adekwatny przebieg LND powinien obejmować drogi spływu chłonki z okolicy zajętej chorobą nowotworową w sposób następujący: LND przysródkowo od moczowodu w guzie zlokalizowanym w okolicy miednicznej, podczas gdy w przypadkach raków moczowodu położonych wyżej oraz / lub guza miedniczki nerkowej – LND przestrzeni zaotrzewnowej (po prawej stronie: graniczna żyła główna, po lewej stronie: graniczna aorta) [116–118].

W kwestii zabiegu laparoskopowego RNU nie dostarczono jeszcze ostatecznego dowodu na jego bezpieczeństwo. Istnieją dawniejsze doniesienia na temat przerzutowego rozsiewu zaotrzewnowego oraz rozsiewu wzdłuż traktu trokara/-ów podczas/w związku z postępowaniem dotyczącym dużych guzów w lokalizacji objętej odłą otrzewnową [119, 120].

Należy przedsięwziąć szereg poniższych środków ostrożności w trakcie wykonywania operacji w warunkach odmy otrzewnowej, aby nie zwiększać rozsiewu guza:

- Należy unikać uszkodzenia ciągłości dróg moczowych.
- Należy unikać bezpośredniego kontaktu instrumentów z guzem.
- Laparoskopowa RNU musi być przeprowadzana w systemie zamkniętym. Należy unikać rozczłonkowywania guza, zaś do jego ekstrakcji z miejsca zabiegu użyć *endobag*.
- Nerka, jak i moczowód muszą zostać usunięte *en bloc* razem z rozetą pęcherza.
- Inwazyjne lub duże guzy (T3/T4 oraz / lub N+/M+) stanowią przeciwwskazanie do wykonania laparoskopowej RNU, chyba że zostanie udowodnione inaczej.

Najnowsze dane wskazują na porównywalne wyniki onkologiczne po RNU wykonanej z dostępu laparoskopowego i otwartego [121–126]. W dodatku, dostęp laparoskopowy wydaje się być lepszy niż otwarty zabieg chirurgiczny w aspekcie wyników czynnościowych (LE: 3) [121–126]. Jedyne prospektywne badanie randomizowane na grupie 80 chorych dostarczyło dowodów na to, iż laparoskopowa RNU nie jest mniej korzystna niż otwarta RNU (LE: 2) [127]. Wykazano też, że w okresie ostatnich trzech dekad wyniki onkologiczne po RNU nie zmieniły się w sposób znaczący, mimo postępów w określaniu stopnia zaawansowania choroby i udoskonalenia technik chirurgicznych (LE: 3) [128]. Zalecenia dotyczące leczenia podano w tabeli 3.

Tab. 3. Zalecenia dotyczące radykalnego postępowania w przypadkach UTUC: RNU

Wskazania do wykonania RNU w przypadkach UTUC	GR
Podjęzienie naciekania UTUC w obrazowaniu	B
Guz wysokiego stopnia złośliwości (cytologia osadu moczu)	B
Wieloogniskowość (przy dwóch czynnych nerkach)	B
Nieinwazyjny duży guz pierwotny (>2 cm)	B
Techniki RNU w przypadkach UTUC	
Dostęp otwarty i laparoskopowy są technikami równorzędnymi w aspekcie skuteczności	B
Usunięcie rozety pęcherza jest absolutną koniecznością	A
Akceptuje się różne techniki wycięcia rozety pęcherza, za wyjątkiem strippingu	C
Zaleca się wykonanie limfadenektomii w przypadkach inwazyjnego UTUC	C
Zaleca się wykonanie wlewek pooperacyjnych dopęcherzowych (chemioterapii) po RNU w celu uniknięcia wznowy choroby w pęcherzu	B

3.8.1.2. *Organooszczędzające leczenie chirurgiczne*

Leczenie oszczędzające narząd moczowy (moczowód, nerkę) – czyli tzw. konserwatywny zabieg chirurgiczny w przypadkach UTUC niskiego ryzyka – umożliwia zachowanie zespołu nerkowego przy oszczędzeniu pacjentowi problemów towarzyszących otwartemu radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu o dużej rozległości. Postępowanie konserwatywne w przypadkach UTUC można brać pod uwagę w sytuacjach priorytetowych, jak niewydolność nerkowa lub jedyna funkcjonująca nerka, albo w sytuacjach wyboru spośród rozwiązań alternatywnych, np. gdy druga nerka pracuje, w przypadkach guzów niskiego stopnia i jednocześnie niskiego stadium (LE: 3) [110, 129, 130]. Wybór techniki operacji zależy od ograniczeń technologicznych, anatomicznej lokalizacji guza oraz od doświadczenia chirurga.

3.8.1.2.1. Ureteroskopia

W ściśle określonych przypadkach oraz w przypadkach wymienionych poniżej można rozważyć wykonanie ablacji endoskopowej [131–133]:

- W dyspozycji chirurga znajdują się giętki (bardziej preferowany niż sztywny) ureteroskop, generator laserowy [134] oraz szczypce łyżeczkowe lub szczoteczki do wykonywania biopsji (LE: 3) [132, 135].
- Pacjent został poinformowany o potrzebie prowadzenia ściślejszej, surowszej obserwacji pooperacyjnej.
- Stanowczo sugeruje się wykonanie całkowitej resekcji guza.

W tych przypadkach, gdy prowadzone jest leczenie wyłącznie endoskopowe, istnieje ryzyko zaniżenia stopnia zaawansowania i złośliwości choroby.

3.8.1.2.2. Odcinkowe wycięcie moczowodu

Resekcja odcinkowa moczowodu z szerokimi marginesami dostarcza wystarczającej ilości materiału do badania histopatologicznego i oceny stopnia zaawansowania nowotworu przy równoczesnym zachowaniu ipsilateralnej nerki. Zespolenie moczowodowo-moczowodowe (uretero-ureterostomia) jest wskazane w przypadkach nieinwazyjnych guzów niskiego stopnia bliższego odcinka moczowodu lub środkowej części moczowodu, które nie mogą zostać całkowicie usunięte sposobami endoskopowymi (ze względu na ich rozmiar bądź wieloogniskowość) oraz w przypadkach guzów wysokiego stopnia lub inwazyjnych w przypadkach zabiegów chirurgicznych oszczędzających nerkę (RSS), gdyż celem leczenia jest zachowanie funkcji nerki (LE: 3). Guzy wysokiego stopnia moczowodu bliższego lub moczowodu środkowego powinny być przedmiotem zabiegu RNU z wycięciem rozety pęcherza, gdy to tylko jest możliwe. Kompletna ureterektomia odcinka dystalnego z neocystostomią (reimplantacją moczowodu do pęcherza) zalecana jest w przypadkach guzów nieinwazyjnych, niskiego stopnia i znajdujących się w dystalnym odcinku moczowodu, których nie można usunąć doszczętnie metodą endoskopową (z powodu rozmiaru lub ich liczby), ale także dla guzów wysokiego stopnia, miejscowo inwazyjnych (LE: 3) [136–138]. Jest jednak konieczne, aby podczas stosowania którejkolwiek z tych metod: uretero-ureterostomii oraz radykalnej ureterektomii dystalnej wraz z neocystostomią, spełnić warunek, żeby nie naruszać obszaru tkanki wokół guza. Resekcja segmentarna biodrowego i lędźwiowego moczowodu kojarzona jest z odsetkiem niepowodzeń większym niż tych dotyczących dystalnego odcinka moczowodu w odcinku miedniczym [136–138]. Otwartej resekcji guzów miedniczki nerkowej prawie się już nie wykonuje. Resekcja guzów miedniczki i kielicha jest technicznie trudna, a odsetek wznów wyższy niż w przypadkach guzów moczowodu.

3.8.1.2.3. Metody przezskórne

Postępowanie z dostępu przezskórnego można brać pod uwagę w przypadkach guzów niskiego stopnia lub nieinwazyjnych UTUCs zlokalizowanych w obrębie układu kielichowo-miedniczkowego (LE: 3) [132, 139, 140]. Wybór tej opcji terapeutycznej proponuje się pacjentom z guzami niskiego stopnia zlokalizowanymi w dolnej części UKM, które są albo niedostępne, albo trudne do wykonania za pomocą ureteroskopii. Na przebiegu traktu nakłucia istnieje teoretyczne ryzyko rozsiewu nowotworu, podobnie jak w miejscach perforacji UKM, które mogą pojawić się w trakcie wykonywania procedury chirurgicznej. Metody przezskórne jednak stopniowo się porzuca wraz z pojawieniem się nowych, ulepszonych materiałów i ze znaczącym postępem technologicznym umożliwiającym optymalizację zgięcia dystalnej końcówki najnowszych ureteroskopów giętkich (*distal-tip deflection*) [132, 139, 140].

3.8.1.3. *Adjuwantowe metody leczenia miejscowego*

Wlewka BCG lub mitomycyny C do górnych dróg moczowych za pomocą nefrostomii przezskórnej urządzeniem trzyczaworowym otwartym przy ciśnieniu 20 cm H₂O (po kompletnym usunięciu guza), przeprowadzona na drodze zstępującej po leczeniu konserwatywnym UTUC lub w celu leczenia CIS, jest technicznie wykonalna (LE:3)

[141]. Wlewki o charakterze wstępującym wykonywane przez cewnik moczowodowy lub za pomocą odpływu wstecznego uzyskanego za pomocą cewnika JJ (*double J stent*) również były stosowane [142]. Jednakże techniki te mogą być groźne z powodu możliwej obstrukcji moczowodowej oraz równoczesnego odpływu miedniczkowo-żylnego pojawiającego się w trakcie wlewki. Wyniki średnioterminowe są podobne do tych obserwowanych po leczeniu guzów pęcherza, jednakże nie zostały potwierdzone w badaniach długoterminowych (LE: 3) [141, 142].

Jedno prospektywne badanie randomizowane z udziałem 144 pacjentów dostarczyło dowodów na to, że pojedyncza pooperacyjna dawka dopęcherzowa mitomycyny C zmniejsza ryzyko (tzn. absolutne ryzyko 11%) wystąpienia raka pęcherza w okresie pierwszego roku po RNU (LE: 2) [143]. W tabeli 4 podano zalecenia w tym zakresie.

Tab. 4. Zalecenia postępowania konserwatywnego w przypadkach UTUC

Wskazania do podjęcia leczenia konserwatywnego UTUC	GR
Guz jednoogniskowy	B
Wielkość guza poniżej 1 cm	B
Guz niskiego stopnia (cytologia lub biopsja)	B
Brak dowodów istnienia zmian naciekających w urografii podczas CT	B
Zrozumienie przez chorego ścisłego rygoru obserwacji	B
Techniki wykorzystywane w postępowaniu konserwatywnym w UTUC	
W leczeniu endoskopowym należy korzystać z lasera	C
Preferuje się zastosowanie ureteroskopii giętkiej nad ureteroskopią sztywną	C
Zabieg przezskórny pozostaje opcją w przypadkach małych i niskiego stopnia guzów kielichowych nienadających się do leczenia ureteroskopowego	C
Uretero-ureterostomia jest wskazana dla nieinwazyjnych guzów niskiego stopnia, zlokalizowanych w zakresie bliższego odcinka moczowodu lub środkowego odcinka moczowodu, którego nie można usunąć endoskopowo w całości, oraz dla guzów wysokiego stopnia lub inwazyjnych w sytuacji, gdy celem jest zachowanie funkcji nerki (<i>renal sparing surgery</i>)	C
Kompletna ureterektomia dystalna oraz neocystostomia są wskazane w przypadkach nieinwazyjnych guzów niskiego stopnia zlokalizowanych w moczowodzie dystalnym, których nie można w całości usunąć metodami endoskopowymi oraz w przypadkach wysokiego stopnia guzów miejscowo inwazyjnych	C

3.8.2. Choroba zaawansowana

3.8.2.1. Nefroureterektomia

W przypadkach choroby przerzutowej (M+) nie odnosi się korzyści z zastosowania RNU, aczkolwiek można rozważyć ten sposób jako opcję leczenia paliatywnego (LE: 3) [14, 117].

3.8.2.2. Chemioterapia

UTUCs są guzami przejściowonabłonkowymi, dlatego też należy oczekiwać, że chemioterapia oparta na zastosowaniu cisplatyny przyniesie podobne efekty do obserwowanych w raku pęcherza. Wysunięto propozycje stosowania pewnej liczby schematów chemioterapii opartej na cisplatynie [144].

Niemniej jednak, obciążanie populacji z zaburzoną pooperacyjną funkcją nerek poprzez dodanie toksyczności związanej z zastosowaniem chemioterapii, szczególnie nefrotoksyczności powodowanej pochodnymi platyny, może mieć również związek ze zmniejszoną przeżywalnością wśród tych pacjentów [145, 146]. W dodatku, nie wszyscy pacjenci otrzymują takie leczenie z powodu współistniejących chorób oraz zaburzonej funkcji nerek po radykalnym zabiegu chirurgicznym.

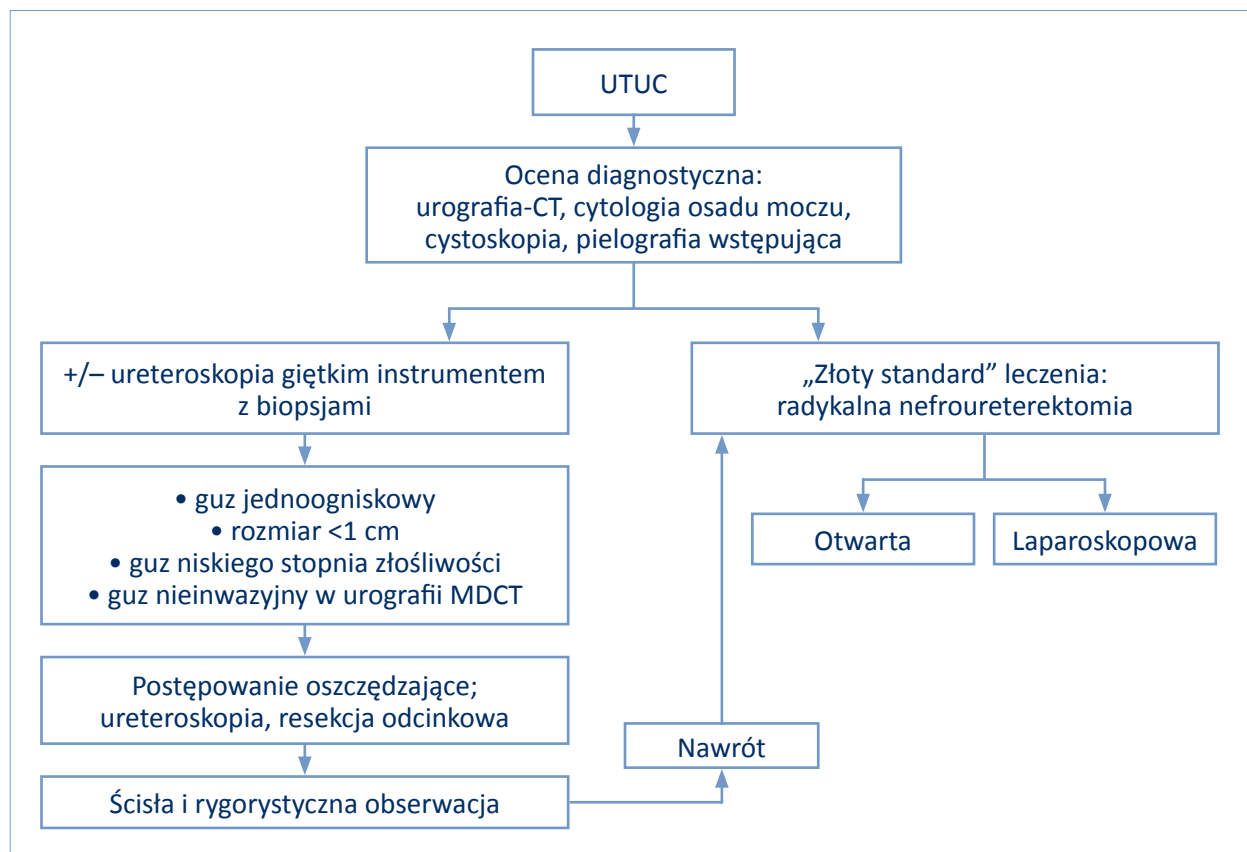
W przeciwieństwie do tego, co wykazano dla raka pęcherza, w jedynym badaniu opublikowanym dotychczas nie podano informacji o efektach chemioterapii neoadjuwantowej w przypadkach UTUCs [147]. Dane dotyczące przeżywalności muszą „dojrzeć” i należy poczekać na wyniki dłuższego okresu obserwacji. Obecnie dostępne dane wstępne stanowią uzasadnienie dla propagowania badań, w których przyjmuje się tę właśnie strategię wobec UTUCs.

Chemioterapia adjuwantowa może w jakiś sposób poprawić wyniki leczenia w postaci zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od wznowy choroby na poziomie do 50%, nie ma jednak wyraźnego wpływu na przeżycie [148, 149]. Oczekuje się danych z obecnie trwającej randomizowanej prospektywnej próby POUT (*Peri-Operative Chemotherapy or sUrveillance In Upper Tract Urothelial Cancer*) [150]. W obecnej chwili liczba danych jest niewystarczająca do sformułowania jakichkolwiek zaleceń.

3.8.2.3. Radioterapia

Radioterapia adjuwantowa może spowodować poprawę miejscowego opanowania choroby [151]. Gdy stosuje się ją w połączeniu z cisplatyną, może wpłynąć na wydłużenie okresu wolnego od choroby i na ogólną przeżywalność (LE: 3) [152]. Wydaje się, że w obecnych czasach radioterapia stosowana zarówno jako jedyna, jak i w skojarzeniu z chemioterapią, jako terapia adjuwantowa traci na znaczeniu (ryc. 1).

Ryc. 1. Diagram proponowanej kolejności postępowania w przypadkach UTUC



MDCT (multidetector computed tomography) = tomografia wielorzędowa

3.9. Obserwacja

U pacjentów z UTUC po leczeniu chirurgicznym obowiązuje obserwacja o zaostrzonym reżimie, której celem jest wykrycie metachronicznych raków pęcherza (we wszystkich przypadkach), wznowy miejscowej, a także przerzutów odległych (w przypadku guzów inwazyjnych).

W momencie wykonywania RNU wznowa miejscowa jest spotykana rzadko, zaś ryzyko wystąpienia przerzutów odległych jest bezpośrednio związane z czynnikami ryzyka, o których była mowa poprzednio. Opublikowane wyniki dotyczące odsetka wznowy w pęcherzu po leczeniu pierwotnego UTUC wykazują znaczny rozrzut – od 22% do 47% [8, 10]. Dlatego we wszystkich przypadkach należy prowadzić ścisłą obserwację pęcherza moczowego.

Reżim ścisłej obserwacji bazuje na wykonywaniu cystoskopii i cytologii osadu moczu przez okres co najmniej 5 lat po leczeniu [8–10]. Wznowa choroby w pęcherzu nie powinna być uważana za nawrót odległy. Gdy podejmuje się leczenie organooszczędzające, ipsilateralne górne drogi moczowe wymagają dokładnej obserwacji z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia wznowy [129, 133, 135]. Mimo zdecydowanego postępu technologii endourologicznych, obserwacja pacjentów poddanych terapii oszczędzającej jest trudna, niezbędne są więc często powtarzane procedury endoskopowe. Tabela 5 podaje wzory zalecanych schematów obserwacji.

Tab. 5. Wytyczne dotyczące obserwacji pacjentów z UTUC po leczeniu wstępnym

Po RNU, przez okres 5 lat	GR
<i>Guz nieinwazyjny</i>	
Cystoskopia /cytologia moczu przez 3 miesiące, a następnie raz w roku	C
CT raz w roku	C
<i>Guz inwazyjny</i>	
Cystoskopia /cytologia moczu po 3 miesiącach, a następnie co roku	C
Urografia CT co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co roku	C
Po postępowaniu konserwatywnym przez okres co najmniej 5 lat	
Cytologia moczu i urografia CT po 3 i 6 miesiącach, a następnie co roku	C
Cystoskopia, ureteroskopia oraz cytologia <i>in situ</i> po 3 i 6 miesiącach, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata, a potem co roku	C

4. WNIOSKI

Niniejsze, uaktualnione zalecenia terapeutyczne dotyczące UTUCs zawierają zestaw informacji dotyczących diagnostyki i leczenia i są zgodne z obecnym podejściem uznawanym za standard. W momencie określania optymalnego schematu procesu leczenia dla swoich pacjentów urolodzy muszą brać pod uwagę charakterystykę kliniczną danego pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek oraz uwzględniając medyczne aspekty ewentualnych chorób współistniejących, a także lokalizację guza, jego stopień zaawansowania i złośliwości, jak również wyniki markerów molekularnych.

5. PIŚMIENICTWO

1. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):584-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269756>
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2013]
3. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
4. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1523-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>
5. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>
7. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2012 May. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552732>
8. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma *in situ* of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012 May;61(5):1069-70. [no abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402109>

9. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006 Dec;98(6):1181-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125475>
10. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1368-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241252>
11. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):963-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
12. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009 Feb;16(2):187-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>
13. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):997-1008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458150>
14. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115(6):1224-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
15. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):481-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
16. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010 Feb;75(2):321-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>
17. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1226-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>
18. Audenet F, Colin P, Yates DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int* 2012 Jun. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703159>
19. Acher P, Kiela G, Thomas K, et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Aug;106(3):300-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
20. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992 Jan;52(2):254-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728398>
21. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009 Nov;104(10):1436-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>
22. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995 Sep;2(4):243-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564742>
23. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jul;104(29):12129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>
24. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 May;109(21):8241-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493262>
25. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000 Jun;342(23):1686-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841870>

26. Laing C, Hamour S, Sheaff M, et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* 2006 Jul;368(9532):338.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860704>
27. Rouprêt M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G, et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol* 2012 Feb;187(2):424-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177160>
28. Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Nov;16(11):2500-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006944>
29. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1545-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672>
30. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006 Apr;19(4):494-503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378>
31. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):49-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667862>
32. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006 Mar;67(3):518-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527570>
33. Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2011 Aug;37(5):366-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257269>
34. Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012 Aug;188(2):398-404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698626>
35. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edition, Wiley-Blackwell, uicc 2009:258-261.
<http://www.uicc.org/tnm/>
36. Roscigno M, Cha EK, Rink M, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int* 2012 Sep;110(5): 674-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348322>
37. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
38. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 110-23.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
39. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009 Jul;115(13):2853-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434668>
40. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012 Mar;9(4):218-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>
41. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011 Nov-Dec;29(6):716-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
42. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011 May;185(5):1621-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429>

43. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, Sommer G. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Aug;189(2):314-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646456>
44. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1363-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
45. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006 Jun;16(6):1244-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404565>
46. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Feb;194(2):453-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093609>
47. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008 Mar;179(3):862-7; discussion 867.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221955>
48. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009 Feb;181(2):524-31; discussion 531.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>
49. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010 Jan;183(1):48-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253>
50. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011 May;196(5):1102-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512076>
51. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
52. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008 Nov-Dec;33(6):707-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253780>
53. Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, et al. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Apr;192(4):941-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304698>
54. Xu AD, Ng CS, Kamat A, et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Oct;195(4):959-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858825>
55. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2011.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.07.011>
56. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1330-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>
57. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):607-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116164>
58. Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011 Sep;108(5):701-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320275>

59. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010 Mar;65(3):185-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273>
60. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, et al. Voided urine fluorescence *in situ* hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010 Sep;184(3):879-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443>
61. Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008 Jun;22(6):1371-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665>
62. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.05.010>.
63. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology* 2011 Jul;78(1):82-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550642>
64. Clements T, Messer JC, Terrell JD, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol* 2012 Apr;26(4):398-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192113>
65. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 Sep;184(3):883-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446>
66. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jul;184(1):69-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585>
67. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, et al. Troubling Outcomes From Population-level Analysis of Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology* 2010 Oct;76(4):895-901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743>
68. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):315-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237>
69. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):100-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381168>
70. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1281-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125909>
71. Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):1127-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243511>
72. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012 Mar;187(3):845-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248522>
73. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology* 2009 Jan;73(1):142-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322>
74. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1672-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201>
75. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):473-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499902>
76. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E304-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507184>

77. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2177-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662>
78. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E7-E13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177329>
79. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1258-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665356>
80. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):245-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975249>
81. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2012 May. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642265>
82. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al. Impact of Smoking on Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol* 2012. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743166>
83. Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011 Dec;43(4):1039-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547471>
84. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Feb;27(4):612-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275>
85. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: An International Validation Study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1064-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073>
86. Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 2012 Sep ;110(6) :798-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313599>
87. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of Positive Surgical Margin Status After Radical Nephroureterectomy on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Survival. *Ann Surg Oncol* 2012 Oct;19(11):3613-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843187>
88. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour Necrosis Is an Indicator of Aggressive Biology in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):575-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276>
89. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1895-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680>
90. Remzi M, Haitel A, Margulis V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009 Feb;103(3): 307-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163>
91. Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012 Sep;30(5):666-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933445>
92. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, et al. Concomitant carcinoma *in situ* as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):487-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249372>

93. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., et al. Concomitant carcinoma *in situ* is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012 May-Jun;30(3):252-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416>
94. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, et al. Concomitant carcinoma *in situ* and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Nov;106(9):1319-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394618>
95. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma *in situ* on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2011 Apr;77(4):861-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167566>
96. Berod AA, Colin P, Yates DR, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int* 2012 Dec;110(11c):E1035-E1040.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568669>
97. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012 Apr;109(8):1155-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883847>
98. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011 Jul;186(1):66-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571333>
99. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, et al. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Aug;102(5):532-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384628>
100. Comperat E, Rouprêt M, Chartier-Kastler E, et al. Prognostic value of MET, RON and histoprognostic factors for urothelial carcinoma in the upper urinary tract. *J Urol* 2008 Mar;179(3):868-72; discussion 872.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221954>
101. Scarpini S, Rouprêt M, Renard-Penna R, et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2012 Mar- Apr;30(2):182-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189840>
102. Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res* 2010 Dec;16(23): 5814-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947514>
103. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005 Jun;65(6):1233-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421>
104. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 Aug;184(2):453-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397>
105. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):77-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631698>
106. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2012 Apr;61(4):818-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284969>
107. Yates DR, Hupertan V, Colin P, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer* 2012 Mar;106(6):1083-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374463>
108. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis? A Population-based Study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018438>

109. Phé V, Cussenot O, Bitker MO, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011 Jul;108(1):130-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070580>
110. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):720-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207315>
111. Palou J, Caparrós J, Orsola A, et al. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol* 1995 Jul;154(1):43-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776453>
112. Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2012 May.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.052>.
113. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012 May-Jun;30(3):266-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869888>
114. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012 May;26(5):566-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879886>
115. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010 Mar;105(6):812-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052>
116. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):776-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798659>
117. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Jan;75(1):118-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>
118. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010 Oct;17(10):848-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812922>
119. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):81-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880>
120. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1301. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>
121. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361911>
122. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical Nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):645-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065>
123. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicentre analysis in Japan. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1397-407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299072>
124. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1142-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349569>
125. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011 Aug;108(3):406-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078048>
126. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan;19(1):301-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691878>

127. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):520-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259>
128. Adibi M, Youssef R, Shariat SF, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. *Int J Urol* 2012 Dec;19(12): 160-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882743>
129. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003 Jul;98(1):55-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833455>
130. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2148-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399468>
131. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1608-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564677>
132. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012 Sep;110(5):614-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471401>
133. Bagley DH, Grasso M, 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):143-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233>
134. Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS. EAU guidelines on laser technologies. *Eur Urol* 2012 Apr;61(4):783-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285403>
135. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Apr; 28(2):151-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752>
136. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1324-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666>
137. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer* 2009 Dec;45(18):3291-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615885>
138. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012 Oct;110(8):1134-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394612>
139. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3):709-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852>
140. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004 Jul;172(1):66-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201739>
141. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):955-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807456>
142. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002 Jan;59(1):53-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>
143. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):703-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068>

144. Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2010 Sep. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>
145. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy May Affect the Use of Perioperative Chemotherapy. *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):581-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>
146. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010 Jun;116(12):2967-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402>
147. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010 Jul;116(13):3127-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621>
148. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009 Sep;182(3):900-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616245>
149. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011 Dec;117(24):5500-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638278>
150. Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E. Time to Define an International Standard of Postoperative Care for Resected Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma (TCC) - Opening of the Peri-Operative Chemotherapy Versus Surveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT) Trial. *BJU Int* 2012 Oct;110(7):919-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882350>
151. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998 Sep;160(3 Pt 1):703-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720526>
152. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1271-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822>

Skróty użyte w tekście

CIS	rak śródnabłonkowy
CT	tomografia komputerowa
CT-U	urografia podczas tomografii komputerowej
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GR	stopień zaleceń
HNPCC	rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością
LE	poziom jakości danych
LND	wycięcie węzłów chłonnych
MRI	rezonans magnetyczny
MRI-U	urografia podczas rezonansu magnetycznego
RNU	radikalna nefroureterektomia
TNM	stopień zaawansowania choroby nowotworowej
UTUC	rak przejściowonabłonkowy dróg moczowych
UC	rak przejściowokomórkowy



European Association of Urology

Wytyczne postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego

Konsultacja merytoryczna

dr hab. n. med. Anna Kołodziej (rozdz. 1–7)

Konsultacja merytoryczna

dr hab. n. med. Marcin Matuszewski (rozdz. 8–15)



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2013

1. WPROWADZENIE

1.1. Uwagi wstępne

Panel ekspertów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) opracowujący Wytyczne postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego przygotował niniejsze zalecenia, aby pomóc urologom w ocenie i podjęciu opartego na materiale diagnostycznym leczenia raków pęcherza naciekających mięśniówkę (*muscle invasive bladder cancer* – MIBC) oraz by umożliwić im włączenie ogólnych wytycznych do praktyki klinicznej. W skład panelu opracowującego Wytyczne EAU wchodzi międzynarodowi eksperci wielu dyscyplin i specjalności z dziedziny urologii, histopatologii, radiologii oraz onkologii.

Jest rzeczą oczywistą, że opracowanie i wdrożenie optymalnych strategii terapeutycznych w przypadkach MIBC wymaga współpracy grupy specjalistów z wielu dziedzin oraz takiego modelu zintegrowanej opieki zdrowotnej, dzięki któremu uda się uniknąć fragmentacji i rozdzielania opieki nad pacjentem.

Wytyczne dotyczące naciekającego i przerzutowego raka pęcherza są jedną z czterech części publikacji EAU zawierającej zalecenia terapeutyczne dotyczące raka pęcherza moczowego (nienaciekającego raka pęcherza (Ta, T1 oraz CIS), zalecenia dotyczące raków przejściowonabłonkowych górnych dróg moczowych oraz zalecenia terapeutyczne EAU dotyczące pierwotnych raków cewki moczowej. Wszystkie te opracowania razem wzięte stanowią kompleksowy przegląd postępowania w przypadkach nowotworów urotelialnych [1–3].

1.2. Metodologia

1.2.1. Ustalenie zakresu danych

Dla każdej z części Wytycznych terapeutycznych dotyczących MIBC zaprojektowano kompleksowe przeglądy literatury przedmiotu, w czym korzystano z pomocy zewnętrznego eksperta-konsultanta. W wyniku szczegółowych dyskusji wewnętrznych dokonano poszukiwań literatury znajdującej się w bazach danych Cochrane Library database of Systematic Reviews, Cochrane Library of Controlled Clinical Trials oraz Medline & Embase on the Dialog-Datatar platform. Podczas tych poszukiwań korzystano z terminologii kontrolnej poszczególnych baz danych. W poszukiwaniu odpowiednich terminów przeanalizowano MeSH oraz Emtree; największymi dostępnymi terminami pojedynczymi były: nowotwory pęcherza moczowego (Medline) oraz rak pęcherza (Embase).

Na dokładność poszukiwań wpływ miało również korzystanie przez poszukujących wolnych tekstów (*free text*), aczkolwiek wynikające z tego wyboru równoległe obciążenie członków panelu, którzy musieli ocenić znaczny zakres literatury, znacznie się zwiększyło.

Strategie poszukiwania obejmowały w większości przypadków materiały z ostatnich 10 lat w bazie Medline, zaś w Embase było tak w większości przypadków. Wykorzystane strategie randomizowanych prób kontrolnych (RCT) oparte były o filtry Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oraz Modified McMaster/Health Information Research Unit (HIRU) dla zrandomizowanych prób kontrolnych RCT, systematycznych recenzji oraz zaleceń na platformie OVID. Członkowie panelu zapoznali się ze wszystkimi wynikami poszukiwań. Z powodu skrupulatności poszukiwań w wielu przypadkach zakres danych do przestudiowania był bardzo szeroki.

Istnieje niewątpliwie potrzeba prowadzenia stałej rewaluacji informacji przedstawianych przez panel ekspertów w niniejszych Wytycznych. Należy z naciskiem podkreślić, że niniejsze Wytyczne zawierają informacje dotyczące leczenia indywidualnych pacjentów według podejścia standardowego.

Poziom dowodów (*level of evidence* – LE), a także stopień zaleceń (*grade of recommendation* – GR), które znalazły się w niniejszych Wytycznych spełniają warunki podane w tabelach 1 i 2 [4]. Celem wprowadzenia stopniowania zaleceń jest stworzenie przejrzystości relacji pomiędzy materiałem naukowym stanowiącym podstawę zalecenia a samym zaleceniem.

Należy jednakże podkreślić, że w sytuacjach, w których wprowadzono stopniowanie zaleceń, związek pomiędzy poziomem materiału naukowego a stopniem zalecenia jest niekoniecznie liniowy. Dostępność RCT niekoniecznie przekłada się na stopień A zalecenia tam, gdzie istnieją ograniczenia metodologiczne lub rozbieżność opublikowanych wyników.

Alternatywnie, brak wysokiej jakości materiałów naukowych niekoniecznie uniemożliwia przyznanie stopnia A danego zalecenia, jeżeli w tej kwestii istnieje przeważające doświadczenie, praktyka kliniczna i powszechna zgoda. W dodatku mogą wystąpić sytuacje nadzwyczajne, gdzie badań potwierdzających wykonać nie można, np. z przyczyn etycznych lub z innych powodów, i w takich przypadkach podanie zaleceń rozbieżnych uważa się za pożyteczne dla czytelnika. Jakość leżącego u podstaw materiału naukowego – choć jest czynnikiem niezwykle istotnym – musi zostać oceniona w kontekście ewentualnych korzyści i obciążeń, wartości oraz preferencji, a także kosztów wszędzie tam, gdzie zaleceniu przyporządkowuje się stopień [5–7].

Ani zespół, ani biuro Wytycznych EAU nie przeprowadzają oceny kosztów, nie są również w stanie odnieść się w sposób usystematyzowany do preferencji lokalnych czy narodowych. Jeśli kiedykolwiek dane takie będą dostępne, eksperci włączą te informacje do tekstu Wytycznych.

1.2.2. Historia publikacji Wytycznych EAU

Pierwsze Wytyczne dotyczące leczenia raka pęcherza EAU wydało w 2000 r. W dokumencie tym omówiono zarówno powierzchniowego (nienaciekającego) raka pęcherza, jak i MIBC. Ponieważ w każdym z tych przypadków stosuje się inne strategie terapeutyczne zdecydowano, że tematy te zostaną rozdzielone. Pierwszą publikację dotyczącą zaleceń odnośnie leczenia MIBC wydano w 2004 roku, po czym ukazały się uaktualnienia wydane w latach 2007, 2009, 2010, 2011, 2012 oraz niniejsze uaktualnienie, wydane w 2013 roku. Równolegle z szeregiem publikacji naukowych dostępne jest też wydawnictwo umożliwiające szybkie skorzystanie z właściwych informacji [8–10].

Ze wszystkimi tekstami można się zapoznać i przenieść do własnego komputera, do użytku osobistego, z następującej strony internetowej EAU: www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

1.3. Streszczenie uaktualnień

Niniejsze opracowanie (na rok 2013) zawiera szereg poniżej wyszczególnionych zmian:

Rozdział 2. „Epidemiologia i czynniki ryzyka”

- Część 2.2.8. Dodano *Carcinoma in situ*.

Rozdział 3. „Klasyfikacja”

- Części 3.3 do 3.3.5 zostały poddane rewizji, w wyniku czego zalecenia zawarte w tych częściach zostały nieco zmienione. W części 3.3.4. dodano subklasyfikację pT2 w chorobie z ujemnym wynikiem w węzłach po cystektomii.
- Część 3.3.5. Zalecenia dotyczące oceny materiału histopatologicznego guzów.

Rozdział 4. „Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania”

- Dodano części: 4.2.1.2. Wykorzystanie CT do oceny miejscowego zaawansowania MIBC, 4.2.2. Obrazowanie węzłów chłonnych w MIBC oraz 4.2.3. Rak urotelialny nabłonka górnych dróg moczowych (UTUC), a także część 4.2.5. Prognozowanie trendów.

Rozdział 6. „Chemioterapia neoadjuwantowa”

- Włączono nową część 6.2. Rola obrazowania w ocenie odpowiedzi na leczenie. Jej treść została uaktualniona poprzez wzięcie pod uwagę nowej literatury przedmiotu, w wyniku czego zmieniono wnioski i zalecenia (część 6.4).

Rozdział 7. „Radykalne leczenie chirurgiczne i odprowadzenie moczu”

- Dodano nową część 7.1.4. (MIBC a choroby współistniejące oraz klasyfikowanie pacjentów do zabiegu wykonania ortotopowego zbiornika jelitowego).

Rozdział 12. „Choroba przerzutowa”

- Dodano nowe informacje i dane, szczególnie do części 12.3. Standardowa chemioterapia I rzutu dla pacjentów spełniających kryteria terapii cisplatyną (*cisplatin-fit*).

Rozdział 14. „Obserwacja”

- Dodatkowe informacje dotyczą nawrotów i wtórnych guzów cewki moczowej.

Dla wszystkich zmienionych części sprawdzono podaną literaturę pod względem jej aktualności.

Uaktualnienia rozdziałów 5–8–9–10–11 oraz 13 są przewidziane w wydaniu Wytycznych w 2014 roku.

Tab. 1. Klasyfikacja poziomu dowodów*

Poziom	Typ dowodu naukowego
1a	Dowody naukowe uzyskane z metaanalizy randomizowanych prób klinicznych
1b	Dowody naukowe uzyskane z co najmniej jednej randomizowanej próby klinicznej
2a	Dowody naukowe uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego kontrolowanego, bez randomizacji
2b	Dowody naukowe uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego innego typu
3	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania komparatywne, badania korelacji oraz sprawozdań z przebiegu historii choroby
4	Dowód naukowy uzyskany ze sprawozdań specjalistycznych zespołów lub opinii albo z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [4].

Tab. 2. Stopień zaleceń*

Stopień	Charakter zalecenia
A	Oparte o dobrej jakości i spójne badania kliniczne, nawiązujące do konkretnych zaleceń i zawierające co najmniej jedną randomizowaną próbę kliniczną
B	Oparte o dobrze przeprowadzone badania kliniczne, ale bez randomizowanych prób klinicznych
C	Podane mimo braku bezpośrednio odnoszących się do sytuacji badań klinicznych dobrej jakości

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [4].

1.4. Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów

Członkowie panelu ekspertów przedstawili oświadczenia dotyczące ich potencjalnych konfliktów interesów; z dokumentami tymi można się zapoznać na stronie internetowej EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.

1.5. Piśmiennictwo

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
2. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
3. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
4. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [access date January 2013]
5. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun 19;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May;336(7652):1049-51.
<http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>
8. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.; European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol 2011 Jun;59(6):1009-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454009>
9. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.; European Association of Urology. [Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma]. Actas Urol Esp 2010 Jan;34(1):51-62. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223133>
10. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2009 Apr;55(4):815-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157687>

2. EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

2.1. Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego zajmuje dziewiątą pozycję na liście najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie, z ponad 330 tys. nowych przypadków rocznie i z ponad 130 tys. zgonów powodowanych każdego roku przez tę chorobę.

W momencie postawienia diagnozy raka pęcherza po raz pierwszy 70% przypadków oznacza się jako nienaciekający rak pęcherza (NMIBC), zaś około 30% jako naciekający rak pęcherza (MIBC). Wśród pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii z powodu MIBC, u 57% z nich w momencie zdiagnozowania choroby stwierdzono naciekanie mięśniówki, zaś u 43% pierwotnie stwierdzono NMIBC, który postępował mimo leczenia oszczędzającego organ [2]. U około jednej trzeciej pacjentów zdiagnozowanych z MIBC stwierdzono również niewykryte przerzuty istniejące już w momencie leczenia guza pierwotnego [3], podczas gdy 25% pacjentów, którzy zostali poddani radykalnej cystektomii, miało zajęty co najmniej jeden węzeł chłonny w momencie wykonywania zabiegu chirurgicznego.

2.2. Czynniki ryzyka towarzyszące rakowi pęcherza

2.2.1. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest najlepiej ustalonym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka pęcherza, odpowiada za 50–65% przypadków choroby wśród mężczyzn i 20–30% wśród kobiet [4]. W badaniach, w których z rozsądną dawką zaufania można było wyłączyć przypadek, brak obiektywizmu i pomyłkę, ustalono związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy kontaktem z tytoniem a rakiem [5].

Występowanie raka pęcherza ma prosty związek z długością okresu palenia oraz liczbą papierosów wypalanych dziennie [6]. Ryzyko zapadnięcia na raka pęcherza jest również wyższe u tych osób, które zaczęły palenie w młodym wieku albo które narażone były w środowisku na ekspozycję na dym papierosowy w okresie dzieciństwa [7]. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza zajęła się 216 badaniami obserwacyjnymi dotyczącymi palenia tytoniu i raka obejmującymi lata 1961–2003, w których znajdowały się szacunkowe dane dotyczące liczby osób obecnie palących tytoń oraz liczby osób, które palenie porzuciły. Skumulowane szacunki ryzyka zapadnięcia na raka pęcherza wykazują istotny związek między tymi czynnikami, który dotyczy zarówno osób palących, jak i byłych palaczy. W analizie obejmującej 21 badań ogólne relatywne ryzyko obliczone dla osób obecnie palących papierosy wynosi 2,77 (95% przedział ufności [CI]: 2,17–3,54), podczas gdy analiza 15 badań wykazała, że ogólne relatywne ryzyko obliczone dla byłych palaczy wyniosło 1,72 (95% CI: 1,46–2,04) [8]. Wśród osób, które zaprzestały palenia, zaobserwowano natychmiastowe zmniejszenie ryzyka zapadnięcia na raka pęcherza. Ryzyko to zmniejszyło się o około 40% w okresie 1–4 lat po zaprzestaniu palenia i o 60% po 25 latach od porzucenia palenia [6]. Zachęcanie do zaprzestania palenia tytoniu zmniejszyłoby ryzyko zachorowania na raka pęcherza zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet.

2.2.2. Ekspozycja na chemikalia związana z wykonywanym zawodem

Drugim co do liczebności czynnikiem ryzyka zapadania na raka pęcherza jest ekspozycja na substancje chemiczne związana z wykonywanym zawodem. W wielu przypadkach związane jest to z wykonywaną pracą (20–25% przypadków raka pęcherza). Określono substancje chemiczne, na które ekspozycja stwarza zagrożenie: są to pochodne benzenu oraz arylamin (2-naftyloamina, metylenodwuaniolina, o-toluidyna). Ryzyko na taką ekspozycję występuje u osób wykonujących pracę w bezpośrednim kontakcie z barwnikami, gumą, tekstyliami, farbami, skórą i chemikaliami [9]. Ryzyko zapadnięcia na raka pęcherza z powodu ekspozycji związanej z wykonywaną pracą w środowisku, w którym obecne są rakotwórcze aminy aromatyczne, jest w sposób wyraźny większe po co najmniej 10-letnim okresie narażenia; średnia długość okresu utajenia zazwyczaj przekracza 30 lat [10, 11]. Wspomniane środki chemiczne w krajach zachodnich, z powodu zaostreżenia przepisów, wykazywały już tylko minimalny wpływ na bieżącą zapadalność na raka pęcherza. W rzeczywistości zaobserwowano trend zmniejszania się liczby nowych przypadków raka pęcherza związanych z narażeniem zawodowym, co wykazano w przeprowadzonych w latach 1976 i 1996 skumulowanych analizach danych pochodzących z 11 europejskich badań typu *case-control* raka pęcherza [12].

Przykładem narażenia zawodowego jest kontakt z aminami aromatycznymi. Są to uznane substancje karcynogenne działające na nabłonek urotelialny, które mogą zostać aktywowane w drodze acetylacji metabolicznej. Obecność NAT2 genotypu powolnej acetylacji skojarzono z wyższym ryzykiem raka pęcherza [13] sugerując, że pacjenci, którzy są tzw. wolnymi acetylatorami, mogą być bardziej narażeni na zapadnięcie na raka pęcherza niż tzw. szybcy acetylatorzy.

Wśród innych czynników ryzyka znajduje się fenacetyna, którą Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) w 1987 roku włączyła do grupy udowodnionych substancji karcynogennych działających na człowieka. Niektóre badania sugerują, że ryzyko raka pęcherza spowodowanego fenacetyną zależy od wielkości dawki; jednakże dane dotyczące jej metabolitu acetaminofenu są kontrowersyjne [14].

2.2.3. Radioterapia

Podano informacje o zwiększonym występowaniu wtórnych nowotworów złośliwych w pęcherzu u pacjentów, u których zastosowano radioterapię zewnętrzną wiązką (EBRT) w przypadku złośliwych zmian w obrębie narządów rodnych, przy relatywnym ryzyku sięgającym 2–4 [15]. Przeprowadzone ostatnio badanie kohortowe ujawniło istnienie w amerykańskiej bazie danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 243 082 mężczyzn, których leczono na raka stercza w latach 1988–2003. Standaryzowany współczynnik występowania raka pęcherza, rozwijającego się po wykonaniu u nich radykalnej prostatektomii (RP), EBRT, brachyterapii (BT) oraz EBRT-BT wyniósł odpowiednio 0,99, 1,42, 1,10, i 1,39 – wszystko w odniesieniu do całkowitej populacji USA. W okresie obserwacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko raka pęcherza u pacjentów poddawanych EBRT, BT lub EBRT-BT, choć w ostatnim badaniu prawdopodobieństwo zgonu z tego powodu zostało określone jako bardzo niskie [16]. Wysznięto ostatnio sugestię, że pacjenci, którzy zostali poddani radioterapii z powodu raka stercza z wykorzystaniem nowoczesnych urządzeń i metod, jak radioterapia wiązką intensywnie modulowaną (IMRT), mogą charakteryzować się niższymi współczynnikami wystąpienia wtórnych nowotworów w polu naświetlanego pęcherza oraz w okolicy odbytu [17].

Niemniej jednak, ponieważ nie ma jeszcze danych za dłuższy okres, a rak pęcherza wymaga długiego czasu, by się rozwinąć, pacjenci leczeni za pomocą promieniowania i z długą oczekiwaną średnią przeżycia są narażeni na większe ryzyko. Dlatego też uważa się, że powinni być pod tym kątem obserwowani do końca życia [17].

2.2.4. Czynniki żywieniowe

Z występowaniem raka pęcherza wiąże się szereg czynników dietetyczno-żywieniowych, niemniej związki te są przedmiotem kontrowersji. Z ostatniego okresu pochodzą nieliczne dowody naukowe wykazujące związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy rakiem pęcherza a czynnikami natury żywieniowej. Metaanaliza 38 artykułów podających dane na temat diety i jej związku z rakiem pęcherza zdaje się popierać hipotezę, że spożywanie warzyw i owoców zmniejsza ryzyko wystąpienia tego raka [18]. W przypadku raka pęcherza wydaje się, że nie istnieje związek pomiędzy spożywaniem znajdujących się w pożywieniu nasyconych kwasów tłuszczowych (TFA) i zwiększonego ryzyka, jakie obserwuje się w odniesieniu do zapadalności na raka stercza [19].

2.2.5. Bilharczoza pęcherza (schistosomatoza)

Infestacja przywrą *Schistosoma haematobium*, bilharczoza (schistosomatoza) jest drugą co do częstości zapadania pośród chorób / infekcji pochodzenia pasożytniczego po malarii, bowiem w Afryce, Azji, Ameryce Południowej i na Karaibach na zachorowanie narażonych jest około 600 milionów osób [20]. Chociaż istnieje silnie ustalony związek pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym pęcherza i bilharczozą, w endemicznych strefach, jak Egipt, obserwuje się zmianę trendów w zachorowaniu na raka pęcherza. Dane pochodzące z National Cancer Institute (NCI) w Kairze, który jest największym szpitalem onkologicznym w Egipcie, pokazują, że pacjenci zdiagnozowani w 2005 roku w porównaniu do pacjentów zdiagnozowanych w 1980 roku sześć razy bardziej byli narażeni na zapadnięcie na raka urotelialnego [21]. Obserwowana zmiana zapadalności od raka płaskonabłonkowego do raka urotelialnego przypisywana jest zmniejszeniu wykrywalności jajeczek przywry w badanym moczu, co wynika prawdopodobnie ze skuteczniejszej walki z chorobą wśród populacji wiejskich [22, 23].

2.2.6. Chroniczna infekcja dróg moczowych

Naciekający rak pęcherza, a szczególnie naciekający rak płaskonabłonkowy, są łączone z niezależną od obecności przywry chroniczną infekcją dróg moczowych (UTI). W szeregu badań typu *case-control* zaobserwowano bezpośredni związek pomiędzy rakiem pęcherza a UTI; wyniki tych badań podają dwukrotny wzrost ryzyka zachorowania na raka pęcherza u pacjentów z nawracającym UTI. Uważa się jednak, że niektórym z tych wyników można przypisać błąd systemowy [24]. Ponadto, do chwili obecnej w trakcie badań prospektywnych nie stwierdzono istnienia prostej zależności pomiędzy jakimikolwiek infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi a rakiem pęcherza [25]. Niemniej jednak opisano wzrost ryzyka zapadalności na raka pęcherza u pacjentów długotrwale zcewnikowanych [26].

2.2.7. Chemioterapia

Stosowanie cyklofosfamid, czynnika alkilującego podawanego w leczeniu chorób limfoproliferacyjnych i innych schorzeń nienowotworowych, skojarzono z następowym pojawieniem się NMIBC, po okresie 6–13 lat. Metabolitem cyklofosfamid odpowiedzialnym za wzrost zachorowalności na raka pęcherza jest akroleina. Działanie to jest niezależne od występowania krwotocznego zapalenia pęcherza, któremu zapobiega się przez podawanie merkapto-etanosulfonatu (metanosulfonianu) (Mesna) [29].

2.2.8. Synchroniczne i metachroniczne nowotwory górnych dróg moczowych

W niektórych przypadkach istnieje związek pomiędzy rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (UTUC) a rakiem pęcherza. Według wyników badań występowanie UTUC po zdiagnozowaniu u pacjenta NMIBC zaobserwowano u 1,7–26% pacjentów. Chociaż współistniejące UTUC i NMIBC są nieczęsto spotykane, 46% spośród takich UTUC jest typu naciekającego.

W retrospektywnym przeglądzie 1529 pacjentów z pierwotnym nienaciekającym rakiem pęcherza, którzy poddani zostali wstępnym badaniom górnych dróg moczowych w postaci urografii fazy wydalniczej, ci z rakiem na trójkącie pęcherza tworzyli grupę prawie sześciokrotnie bardziej narażonych na współistnienie nowotworu w górnych drogach moczowych [30]. Badanie wyłącznie górnych dróg moczowych u pacjentów z guzem w trójkącie pęcherza albo z wieloogniskowym rakiem pęcherza było w stanie zdiagnozować w tych przypadkach odpowiednio między 41% a 69% obecność UTUC. W przypadkach guzów wieloogniskowych albo guzów wysokiego stopnia ryzyka istnieje zwiększone ryzyko nawrotu guza w górnych drogach moczowych. Rak śródnabłonkowy (CIS) w pęcherzu moczowym jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nawrotu w górnych drogach moczowych [31]. Podobnie w licznych badaniach wykazano, że obecność guza w dystalnym odcinku moczowodu stwierdzonego podczas radykalnej cystektomii stanowi niezależny czynnik ryzyka dla powstania metachronicznego nawrotu w górnych drogach moczowych (mUUT) [32, 33], przy około 2,6-krotnym wzroście stopnia ryzyka relatywnego [33].

Co więcej, w piśmiennictwie podaje się, że ogólnie w 15–50% przypadków po przeprowadzeniu leczenia UTUC pojawia się rak pęcherza. Nie jest jeszcze dostępny materiał naukowy I poziomu z prowadzonych prospektywnych prób randomizowanych. Nawroty wewnątrzpęcherzowe tłumaczy się mechanizmem rozsiewu nowotworu w świetle pęcherza lub tzw. defektem pola dotyczącym całego nabłonka urotelialnego. W większości przypadków rak pęcherza pojawia się w pierwszych 2 latach po przeprowadzeniu terapii UTUC. Jednakże ryzyko trwa do końca życia pacjenta, a powtórzenia epizodów są częste. Nie istnieją zmienne, które pozwoliłyby w sposób jednoznaczny przewidzieć przyszły nawrót raka pęcherza u pacjentów z UTUC. Jedynymi klinicznymi czynnikami ryzyka, które podaje współczesna literatura przedmiotu, są historia raka pęcherza poprzedzającego leczenie z powodu UTUC oraz wieloogniskowy nowotwór górnych dróg moczowych [34].

2.2.9. Płeć

W retrospektywnym badaniu pacjentów, którzy poddani zostali radykalnej cystektomii okazało się, że ryzyko wystąpienia naciekającego mięśniówkę pierwotnego raka pęcherza było większe u kobiet niż u mężczyzn (85% vs 51%) [2]. Zaproponowano, że w momencie zdiagnozowania kobiety mają szanse znajdować się w starszym wieku niż mężczyźni, co ma bezpośredni wpływ na przeżywalność. W dodatku, jest bardziej prawdopodobne, że rozpoznanie u kobiet będzie spóźnione, ponieważ po wystąpieniu hematurii paleta możliwych rozpoznań u kobiet zawiera również schorzenia, które występują częściej niż rak pęcherza [35].

Różnice w częstości występowania raka pęcherza pomiędzy pacjentami różnej płci powodowane mogą być również innymi czynnikami, oprócz palenia tytoniu i kontaktu z substancjami chemicznymi. W dużym prospektywnym badaniu kohortowym nawet po korekcie uwzględniającej palenie tytoniu zwiększenie ryzyka zapadalności na raka pęcherza wiązało się ze statusem postmenopauzalnym pacjenta. Wyniki te sugerują, że występujące pomiędzy mężczyznami a kobietami różnice w poziomie estrogenów i androgenów mogą być odpowiedzialne za pewne aspekty odmienności pomiędzy płciami w zapadalności na raka pęcherza [36–38]. Ostatnio przeprowadzone badanie kobiet w Egipcie wykazało, że niższy wiek w momencie wystąpienia menopauzy (<45 lat) był czynnikiem kojarzonym ze zwiększeniem się ryzyka wystąpienia raka pęcherza, podczas gdy wielokrotne ciążę i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych kojarzono z obniżeniem się ryzyka zachorowania na raka pęcherza. Uzasadnienie tych skojarzeń było silniejsze w przypadku grupy raka urotelialnego [39]. Ostatnio wydana publikacja podaje, że płeć żeńska niesie ze sobą znacznie bardziej negatywny wpływ na przeżywalność u tych pacjentów chorych na raka, którzy są młodszy i u których zanotowano przerzuty do naczyń limfatycznych, co może sugerować istnienie różnych fenotypów klinicznych [40].

2.2.10. Status etniczny i socjoekonomiczny

Dane dotyczące tego tematu są bardzo ograniczone, ale badanie oparte na 13 234 przypadkach zdiagnozowanych w bazie danych SEER w latach 1979–2003 pokazało, że czas przeżycia od momentu rozpoznania raka u pacjentów o niskim statusie socjoekonomicznym (SES) był znacznie niższy niż ten u pacjentów o wyższym SES. Stopień zagrożenia we wszystkich związkach przyczynowych i śmiertelność spowodowana chorobą nowotworową wśród ludzi rasy czarnej w porównaniu z rasą białą dla ośmiu najczęściej spotykanych rodzajów raka łącznie utracił znaczenie statystyczne po wprowadzeniu poprawek uwzględniających czynniki dotyczące SES i rodzaju leczenia.

Mimo wszystko prognoza dla ludzi rasy czarnej nadal była mniej korzystna niż dla rasy białej, nawet po wprowadzeniu poprawek uwzględniających SES i leczenie guzów, takich jak rak sutka, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak pęcherza [41].

2.3. Wnioski i zalecenia dotyczące epidemiologii i czynników ryzyka

Wnioski	LE
Przez ostatnie 5 lat nie zaobserwowano zmiany w częstości występowania raka naciekającego.	
Głównym czynnikiem ryzyka pozostaje aktywne palenie tytoniu i biernie jego wchłanianie, podczas gdy liczba zachorowań związanych z ekspozycją zawodową spada.	2a
W okresie obserwacji pacjenta należy wziąć pod uwagę istniejące podwyższone ryzyko zachorowania na raka pęcherza u pacjentów poddawanych radioterapii (EBRT), brachyterapii lub kombinacji EBRT i brachyterapii. Jako że rak pęcherza potrzebuje czasu na rozwiniecie się, pacjenci leczenia naświetleniami w młodym wieku znajdują się w grupie najwyższego ryzyka i powinni być bardzo dokładnie obserwowani.	3
Proporcja zapadalności na raka pęcherza między płciami wynosi 3,8 : 1,0. Kobiety są bardziej narażone na zachorowanie na pierwotnego naciekającego mięśniówkę raka niż mężczyźni.	3
W obecnej sytuacji decyzje terapeutyczne nie mogą opierać się na wynikach badań markerów molekularnych.	3
Zalecenia	GR
Naistotniejszą metodą pierwotnej prewencji raka pęcherza moczowego jest wyeliminowanie czynnego i biernego palenia papierosów.	B
Bez ograniczania postanowień znajdujących się w ostrzejszych przepisach i zaleceniach należy informować pracowników fizycznych o potencjalnie rakotwórczych właściwościach pewnej liczby substancji uznanych za rakotwórcze, o czasie trwania ekspozycji oraz o okresach utajenia choroby. Należy zalecić tym osobom stosowanie środków ochronnych.	A

2.4. Piśmiennictwo

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan;165(1):47-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125361>
3. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun;43(6):2532-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/455239>
4. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011 Aug 17;306(7):737-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000 Apr;86(2):289-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
7. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006 Nov;119(10):2412-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894557>

8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jan;122(1):155-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872>
9. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002 Nov-Dec;10(6):311-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
10. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010 May;67(5):351-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447989>
11. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71(13-14):906-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569594>
12. Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 2003 Dec;14(10):907-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750529>
13. García-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005 Aug;366(9486):649-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112301>
14. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000 Apr;82(7):1364-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755416>
15. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jul;174(1):107-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588>
16. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008 Nov;180(5):2005-9; discussion 2009-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517>
17. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):953-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172904>
18. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000 Apr;151(7):693-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752797>
19. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary trans fatty acids and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2011 Nov;20(6):530-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701388>
20. [No authors listed.] Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June, 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
21. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008 May;19(4):421-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188671>
22. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007 Jun;19(2):158-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337>
23. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma-associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. *Urology* 2012 Feb;79(2):379-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112287>
24. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Jun;3(6):327-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763645>

25. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008 Sep;(218):79-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815920>
26. Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol* 1985 Jun;133(6):1034-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3999203>
27. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sept 27;63(1):1-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7558434>
28. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707439>
29. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):9-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039416>
30. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61; discussion 861.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
31. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (Non-muscle-invasive Bladder Cancer). In: EAU Guidelines. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2012. ISBN-978-90-79754-09-0.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
32. Tran W, Serio AM, Raj GV, et al. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008 Jan;179(1):96-100.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997449>
33. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol* 2009 Dec;182(6):2632-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836794>
34. Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011 Mar-Apr;29(2):130-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>
35. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, et al. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Jul;108(1):169-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816072>
36. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder Cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006 Feb;163(3):236-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319290>
37. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009 Jan;115(1):68-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984>
38. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):729.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965044>
39. Wolpert BJ, Amr S, Ezzat S, et al. Estrogen exposure and bladder cancer risk in Egyptian women. *Maturitas* 2010 Dec;67(4):353-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813471>
40. May M, Stief C, Brookman-May S, et al. Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. *World J Urol* 2012 Oct;30(5):707-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984471>
41. Du XL, Lin CC, Johnson NJ, et al. Effects of individual-level socioeconomic factors on racial disparities in cancer treatment and survival: Findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-2003. *Cancer* 2011 Jul;117(14):3242-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264829>

3. KLASYFIKACJA

3.1. Klasyfikacja guza, węzła chłonnego i przerzutu

Niniejsza klasyfikacja – guz, węzeł chłonny, przerzut (*tumour, nodulus, metastasis* – TNM), dotycząca guzów złośliwych, jest najszerszej stosowaną metodą klasyfikowania rozległości choroby nowotworowej. Ostatnio opublikowane wydanie z 2010 roku było siódmym z kolei [1] (tab. 3). Nie pojawiły się w tym wydaniu żadne istotne zmiany w stosunku do poprzedniego wydania z 2000 roku, które dotyczyłyby raka pęcherza.

Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (2009)

T – Guz pierwotny	
Tx	Pierwotny guz bez możliwości oceny
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowy
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : „płaski rak niebrodawkowy”
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą
T2a	Guz nacieka tkankę mięśniową (wewnętrzną połowę)
T2b	Guz nacieka głęboko tkankę mięśniową (zewnątrzną połowę)
T3	Guz nacieka tkankę okołopęcherzową:
T3a	mikroskopowo
T3b	makroskopowo
T4	Guz nacieka którykolwiek z następujących narządów: stercz, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka stercz, pęcherzyki nasienne, macicę lub pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub powłoki brzuszne
N – Węzły chłonne regionalne	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego w obrębie miednicy (podbrzusne, zasłonowe, biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N2	Przerzut w wielu węzłach chłonnych w obrębie miednicy (podbrzusne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne, przedkrzyżowe)
N3	Przerzut(y) do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych
M – Przerzut odległy	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

3.2. Klasyfikacja histopatologiczna nienaciekających mięśniówki właściwej nowotworów pęcherza

W 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz International Society of Urological Pathology (ISUP) zaproponowały stosowanie nowej klasyfikacji nienaciekających guzów pęcherza. Klasyfikacja ta została opublikowana przez WHO w 2004 roku [2, 3] (zob. tabela poniżej). Główną zaletą tej klasyfikacji jest szczegółowy opis histopatologiczny różnych stopni nowotworów urotelialnych z zastosowaniem swoistych kryteriów oceny cytologicznej i architektonicznej. Powstała również strona internetowa, która służy zilustrowaniu przykładów poszczególnych stopni i zwiększa precyzję systemu (<http://www.pathology.jhu.edu/bladder>).

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1973 i 2004 roku brodawczakowego guza nabłonka urotelialnego [2, 3] – porównanie

Klasyfikacja WHO z 1973 roku
• Stopień 1: dobrze zróżnicowany
• Stopień 2: średnio zróżnicowany
• Stopień 3: słabo zróżnicowany

Klasyfikacja WHO z 2004 roku

- Nabłonkowy nowotwór brodawkowaty o potencjalnie niskiej złośliwości (PUNLMP)
- Nabłonkowy nowotwór brodawkowaty niskiego stopnia (LG)
- Nabłonkowy nowotwór brodawkowaty wysokiego stopnia (HG)

3.2.1. Klasyfikacja WHO

Klasyfikacja WHO z 2004 roku wprowadza rozróżnienie pomiędzy brodawczakiem (*papilloma*), nabłonkowym nowotworem brodawkowatym o potencjalnie niskiej złośliwości (*papillary urothelial neoplasms of low malignant potential* – PUNLMP) oraz niskiego i wysokiego stopnia rakami urotelialnymi.

Brodawczak (*papilloma*) złożony jest z delikatnego włóknisto-naczyniowego jądra pokrytego zwykłym nabłonkiem. PUNLMP definiuje się jako brodawkowaty włóknisto-naczyniowy rozrost pokryty proliferującym nabłonkiem, którego grubość przekracza zwykłe rozmiary. Chociaż guzy PUNLMP charakteryzują się nieznacznym stopniem ryzyka progresji, nie są całkowicie łagodne i mają tendencję do nawrotów (3b). Grupa brodawkowatych raków urotelialnych niskiego stopnia zawiera większość przypadków znajdujących się w stopniu 1 poprzedniej klasyfikacji (WHO 1973) i niektóre przypadki dawnego stopnia 2 (jeśli w dużym powiększeniu zauważa się zróżnicowanie cech architektonicznych i cytologicznych).

Zaleca się stosowanie klasyfikacji WHO z 2004 roku, bowiem umożliwia ona jednolitą stratyfikację pod względem potencjalnego ryzyka. Jednakże dopóki dalsze próby kliniczne nie zweryfikują klasyfikacji WHO z 2004 roku guzy należy klasyfikować stosując obydwie klasyfikacje WHO: z 1973 oraz z 2004 roku [4].

Większość prób klinicznych na temat guzów pęcherza opublikowanych do chwili obecnej wykonano z zastosowaniem klasyfikacji WHO z 1973 roku, więc tę klasyfikację stosuje się w niniejszym wydaniu Wytycznych z 2013 roku.

3.3. Patologia

3.3.1. Postępowanie urologów z materiałem do badania histopatologicznego

W przypadku materiału histopatologicznego pochodzącego z resekcji przezcewkowych (TUR), powierzchowne i głębokie części guza muszą zostać przesłane do laboratorium histopatologicznego osobno. Jeżeli wykonano również losowe biopsje śluzówki (mapping), każdy z bioptatów śluzówki również musi być przesłany osobno.

W przypadkach cystektomii radykalnej utwalenie materiału tkankowego, w tym pęcherza, należy wykonać w najkrótszym możliwie czasie. Anatomopatolog musi rozciąć strzałkowo pęcherz od cewki do szczytu pęcherza, a następnie utwalić materiał w formalinie. W niektórych okolicznościach procedury te może wykonać również urolog. W przypadku materiału pochodzącego z cystektomii kobiecej powinien on być sprawdzony w całości najlepiej przez chirurga urologa na całej długości segmentu cewki usuniętej *en bloc* wraz z materiałem do badania histopatologicznego [5].

3.3.2 Postępowanie histopatologów z materiałem histologicznym

Postępowanie z materiałem do badań histopatologicznych powinno spełniać wymogi wszystkich zasad ogólnych, które zostały upublicznione przez grupę współpracujących anatomopatologów i urologów [6, 7]. Należy z naciskiem podkreślić, że identyfikacja zmian nowotworowych w materiale pochodzącym z cystektomii od pacjenta po TUR lub po przebytej chemioterapii może być bardzo trudna, dlatego do badania histopatologicznego należy przysłać materiał pobrany z całego bliznowato zmienionego lub owrzodzonego obszaru.

Obowiązkowe jest wykonanie badania cewki moczowej, moczowodu oraz stercza u mężczyzn, a także marginesu radialnego [8]. W przypadku cystektomii oszczędzającej moczowód należy udokumentować: poziom odcięcia cewki moczowej; doszczętność usunięcia stercza, szczególnie w obrębie szczytu (*apex*) (u mężczyzn), oraz dołączenie całej szyi pęcherza i odpowiedniej ilości przyległej cewki (u kobiet).

Wszystkie materiały dotyczące węzłów chłonnych powinny być dostarczone do badania w stanie kompletnym, w prawidłowo oznakowanych i opisanych pojemnikach. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości albo gdy istnieją trudności w odróżnieniu tkanki tłuszczowej od węzłów chłonnych, należy przesać całą usuniętą tkankę do badania.

Węzły chłonne należy policzyć i pomierzyć w poszczególnych preparatach, w informacji pisemnej podać również zajęcie torebki węzła oraz procent zajęcia węzłów limfatycznych, a także obecność zatorów nowotworowych w naczyniach chłonnych. Jeżeli nastąpiło nowotworowe zajęcie okołopęcherzowej tkanki tłuszczowej bez realnych struktur w węzłach chłonnych (*capsule, subcapsular sinus*), tego rodzaju lokalizacja winna mimo wszystko być zakwalifikowana jako N+.

Badanie preparatów świeżo mrożonych śródoperacyjnie może pomóc w określeniu strategii terapeutycznej. Ostatnie badania potwierdzają przydatność świeżo mrożonych części węzłów chłonnych wypieracza,

jednakże polecono wykonanie podobnych badań w celu potwierdzenia tych wyników [9]. Jak dotychczas świeżo mrożone skrawki wykorzystywane były głównie w środowisku badań klinicznych.

3.3.3. Histopatologia naciekającego raka pęcherza

W przypadkach naciekającego raka pęcherza zazwyczaj nie występują przypadki PUNLMP ani raki niskiego stopnia. Wszystkie przypadki to przypadki wysokiego stopnia raka urotelialnego. Z tego powodu klasyfikowanie zmian nie dostarczy żadnych dalszych informacji prognozujących [10]. Niektóre podtypy morfologiczne mogą stanowić pomoc przy ocenie prognozy i wyborze opcji terapeutycznych. Obecnie stosuje się następujące rozróżnienie:

1. Rak urotelialny (ponad 90% wszystkich przypadków).
2. Rak urotelialny z częściowym zróżnicowaniem płaskonabłonkowym lub/oraz gruczołowym [11, 12].
3. Mikrobrodawkowaty rak urotelialny.
4. Podtyp gniazdowaty raka urotelialnego (*nested carcinoma*) [13].
5. Rak urotelialny ze zróżnicowaniem trofoblastycznym.
6. Raki drobnokomórkowe [14].
7. Raki wrzecionokomórkowe.

Zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM 2002/2010 (wydanie 6. lub 7.) w celu opisanego stopnia (w zakresie dotyczącym raka pęcherza zawartość tych wydań jest identyczna). Inwazja na naczynia krwionośne oraz infiltracja węzłów chłonnych mają niezależne znaczenie prognostyczne [15]. Wydaje się, że kategoria pN jest ściśle związana z liczbą węzłów chłonnych zbadanych przez anatomopatologa [16]. Z tego powodu niektórzy autorzy podają, że aby prawidłowo podać informację o pN0, należy zbadać co najmniej dziewięć węzłów chłonnych [17].

3.3.4. Subklasyfikacja pT2 w węzłowoujemnej chorobie po cystektomii

W 1997 roku American Joint Committee on Cancer (AJCC) dokonało uaktualnienia systemu stopniowania TNM, wprowadzając podstopnie dla stadium guza T2 [18]. Najnowsze wydanie tego opracowania opublikowano w 2009 roku, jednakże w nowym wydaniu nie pojawiły się żadne zmiany w stosunku do zawartości z 2002 roku. [1]. Takie stopniowanie miało umożliwić lepszą ocenę ryzyka dla strategii obserwacyjnych, ale także poprawę poradnictwa na rzecz pacjentów w zakresie opcji terapii adjuwantowej [19]. Jednakże następne badania podważyły prognostyczne znaczenie dzielenia guzów pT2 na takie, które zajmują spodnią połowę wypieracza (T2a) oraz te zajmujące połowę zewnętrzną (T2b) u pacjentów z węzłowoujemnym rakiem pęcherza pT2a-T2b, i zasugerowano, że dwa podstopnie powinny zostać połączone w jeden [20–22]. Ograniczenie tych badań polegało na zakresie limfadenektomii oraz braku dokładnego podania liczby pozyskanych węzłów chłonnych, co mogło zaburzyć wyniki analizy ostatecznej przeżywalności [22]. W dodatku pacjenci z rakiem nieurotelialnym oraz ci, którzy poddani zostali chemioterapii neoadjuwantowej nie zostali z tych analiz wyłączeni [20, 21].

Najnowsza seria badań prowadzonych w wielu ośrodkach na 565 pacjentach z rakiem urotelialnym pęcherza pT2 próbowała więc pokonać te ograniczenia i wykazała znaczne różnice w przeżywalności pomiędzy tymi dwoma podstopniami w chorobie węzłowoujemnej pT2 [23]. Wyniki te potwierdzono również w przeprowadzonej w jednym ośrodku w Egipcie próbie kohortowej na 1737 pacjentach z rakiem pęcherza pT2, z których 54% chorych miało raka płaskonabłonkowego komórkowego [24]. Co więcej, w prowadzonej w jednym ośrodku próbie z pacjentami z rakiem urotelialnym pęcherza pT2, których leczono cystektomią z zastosowaniem rozszerzonej limfadenektomii miedniczej, potwierdzono istotne różnice w przeżywalności bez nawrotowej i przeżyciach specyficznych dla raka [25]. Subklasyfikacja pT2 została również ostatnio dodana do modeli prognostycznych utworzonych w celu prognozowania podwyższenia stopnia i nawrotu po radykalnej cystektomii.

Prowadzone w wielu ośrodkach badanie sugeruje korzystanie z ważonego modelu prognostycznego dla pacjentów z węzłowoujemnym rakiem pęcherza pT2. Wśród różnych niezależnych czynników ryzyka (obecność choroby wysokiego stopnia zaawansowania lub nacieki naczyń limfatycznych) subklasyfikacja stopnia pT2 była najmocniejszym czynnikiem przy przeżywalności bez nawrotowej [26]. Odkrycie to zostało potwierdzone w dużej, prowadzonej w jednym ośrodku serii badań z udziałem 948 pacjentów z rakiem pęcherza cT2N0M0, w której to serii subklasyfikacja stopnia pT2 również okazała się zapowiedzią ryzyka nawrotu [27, 28]. Podsumowując, współczesne dane popierają stosowanie obecnego podejścia z zastosowaniem subklasyfikacji stopnia węzłowoujemnego raka pęcherza pT2, można je stosować w celu dokładniejszego dopasowania terapii adjuwantowej.

Badane są nowe markery prognostyczne [29]. Obecnie nie istnieje wystarczający materiał naukowy, by na jego podstawie zalecać standardowe korzystanie z markera prognostycznego p53 w przypadkach raka

naciekającego o wysokim stopniu ryzyka, jako że dzisiaj żadne badania nie prezentują wystarczających danych, by na ich podstawie opierać leczenie poszczególnych pacjentów.

3.3.5. Zalecenia dotyczące oceny materiału histopatologicznego guza

Oceny obowiązkowe
Podtyp histopatologiczny
Głębokość nacieku
Marginesy resekcji chirurgicznej łącznie z CIS
Ocena węzłów chłonnych z rozszerzonej limfadenektomii
Ocena opcjonalna
Inwazja nowotworowa w naczyniach ściany pęcherza
CIS, <i>carcinoma in situ</i>

3.4. Wnioski i zalecenia dotyczące klasyfikacji w przypadkach MIBC

Wnioski i zalecenia	LE	GR
Subklasyfikacja węzłowoujemnego raka pęcherza pT2 wprowadzona przez AJCC ma wartość prognostyczną u pacjentów po radykalnej cystektomii, których nie poddano chemioterapii neoadjuwantowej.	3	B
Subklasyfikacja na pT2a i b jest niewykonalna w przypadku materiału pochodzącego z TURB.		
Sprawozdanie histopatologiczne powinno określać głębokość naciekania mięśniówki u pacjentów z węzłowoujemnym rakiem pęcherza pT2 po cystektomii.	3	B

3.5. Piśmiennictwo

- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
<http://www.nicc.org/tnm/>
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998 Dec;22(12):1435-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>
- Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/index.php>
- Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. Am J Clin Pathol 2010 May;133(5):788-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>
- Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 2004 Aug;46(2):170-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245809>
- Stenzl A. Current Concepts for Urinary Diversion in Women. Eur Urol (EAU Update Series 1);2003:91-9.
- Varinot J, Camparo P, Roupret M, et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. Virchows Arch. 2009 Nov;455(5):449-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841937>
- Hansel DE, Amin MB, Comperat E, et al. A Contemporary Update on Pathology Standards for Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radical Cystectomy Specimens. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):321-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088996>
- Herr HW. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. Cancer 2002 Aug;95(3):668-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
- Baltaci S, Adsan O, Ugurlu O, et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. BJU Int 2011 Feb;107(4):547-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633004>

10. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression free survival. *Am J Surg Pathol* 2000 Jul;24(7):980-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820>
11. Kapur P, Lotan Y, King E, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. *Am J Clin Pathol* 2011 Jun;135(6):822-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571954>
12. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol* 2010 Mar;183(3):915-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083267>
13. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 2010 Feb;41(2):163-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800100>
14. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int* 2009 Mar;103(6):747-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076139>
15. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003 Mar;169:955-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821>
16. Jensen JB, Høyer S, Jensen KM. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Scan J Urol Nephrol* 2011 Dec;45(6):419-24.
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365599.2011.599336>
17. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008 Jan;18(1):1-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090481>
18. Sobin DH, Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th Edn. New York: Wiley-Liss. pp.199-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101136037>
19. Greene FL, P. D., Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. (2002) *AJCC Cancer Staging Manual*. pp. 335-337, Lippincott-Raven, Philadelphia
20. Boudreaux KJ Jr, Chang SS, Lowrance WT, et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer pathologic stage T3a versus T3b urothelial carcinoma: analysis of patient outcomes. *Cancer* 2009 Feb 15;115(4):770-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152431>
21. Tokgoz H, Turkolmez K, Resorlu B, et al. Pathological staging of muscle invasive bladder cancer. Is substaging of pT2 tumors really necessary? *Int Braz J Urol* 2007 Nov-Dec;33(6):777-83; discussion 783-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199345>
22. Yu RJ, Stein JP, Cai J, et al. Superficial (pT2a) and deep (pT2b) muscle invasion in pathological staging of bladder cancer following radical cystectomy. *J Urol* 2006 Aug;176(2):493-8; discussion 498-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813876>
23. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, et al. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. *Eur Urol* 2010 Jul;58(1):112-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097469>
24. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
25. Gakis G, Schilling D, Renninger M, et al. Comparison of the new American Joint Committee on Cancer substratification in node-negative pT2 urothelial carcinoma of the bladder: analysis of patient outcomes in a contemporary series. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):919-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392208>
26. Sonpavde G, Khan MM, Svatek RS, et al. Prognostic risk stratification of pathological stage T2N0 bladder cancer after radical cystectomy. *BJU Int* 2011 Sep;108(5):687-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087453>
27. Mitra AP, Skinner EC, Miranda G, et al. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):240-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928881>

28. Gakis G. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):186-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928948>
29. Tiguert R, Lessard A, So A, et al. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2002 Aug;20:190-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196903>

4. ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

4.1. Rozpoznanie wstępne

4.1.1. Objawy

Bezbolesny krwimocz to najczęściej zgłaszany problem. Wśród pozostałych znajdują się: parcie naglące, dysuria, częstomocz oraz, w przypadku guzów bardziej zaawansowanych, bóle w obrębie miednicy i objawy związane z obstrukcją w drogach moczowych.

4.1.2. Badanie fizykalne

Badanie fizykalne powinno składać się z badania oburęcznego przezodbytniczego i przez pochwę. U pacjentów z guzem miejscowo zaawansowanym w obrębie miednicy daje się wyczuć istnienie oporów patologicznych. W dodatku przed wykonaniem TUR lub po nim należy wykonać badanie oburęczne w znieczuleniu, aby ocenić, czy w miejscu badania znajduje się wyczuwalna masa oraz czy guz jest nieruchomy w stosunku do ściany miednicy [1, 2]. Jednakże, biorąc pod uwagę istnienie rozbieżności pomiędzy badaniem oburęcznym a stopniem pT po cystektomii (w 11% występuje kliniczne zawyżenie stopnia, a w 31% kliniczne zaniżenie), sugeruje się ostrożność przy interpretowaniu wyników badania oburęcznego [3].

4.1.3. Obrazowanie pęcherza

Pacjenci z masą w pęcherzu, którą pokazała którakolwiek z technik obrazowania diagnostycznego, powinni zostać poddani cystoskopii. Należy wykonać biopsję oraz /lub resekcję w celu przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej i określenia stopnia zaawansowania guza.

4.1.4. Badanie cytologiczne moczu i markery nowotworowe w moczu

Badanie wydalonego moczu lub płynu z przepłukiwania pęcherza w celu znalezienia i zbadania złuszczonych komórek rakowych jest niezwykle istotne w przypadkach guzów wysokiego stopnia (LE: 3); jest ono pożytecznym wskaźnikiem w przypadkach guzów o wysokim stopniu złośliwości lub CIS.

Dodatni wynik cytologii moczu może być spowodowany przez guz nabłonkowy znajdujący się w dowolnym miejscu dróg moczowych. Przeszkodą w dokonaniu oceny materiału cytologicznego może być mała ilość pozyskanych komórek, UTI, kamienie lub wlewki dopęcherzowe, ale u doświadczonych cytopatologów swoistość rozpoznania przekracza 90% [4, 5] (LE: 2b). Ujemny wynik badania cytologicznego nie wyklucza istnienia guza. Badanie cytologiczne należy wykonywać ze świeżo pobranego moczu odpowiednio utrwalonego. Mocz pobrany wcześniej rano, po całonocnym gromadzeniu w pęcherzu, nie nadaje się ze względu na możliwość częstej obecności cytolizy. Nie istnieje znany marker obecny w moczu służący konkretnie zdiagnozowaniu naciekającego raka pęcherza [6].

4.1.5. Cystoskopia

Ostateczna diagnoza raka pęcherza stawiana jest na podstawie wyników cystoskopii i oceny histopatologicznej wyciętych tkanek. Ogólnie rzecz biorąc, cystoskopia wykonywana jest najpierw w warunkach ambulatoryjnych z użyciem cystoskopu giętkiego. Jeżeli wcześniejsze badania obrazujące, jak na przykład tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) albo badanie ultrasonograficzne (US), wykryły niewątpliwe istnienie guza pęcherza, można zrezygnować z wykonania zabiegu cystoskopii diagnostycznej, a pacjent może zostać skierowany bezpośrednio na TUR w celu postawienia diagnozy histopatologicznej.

Konieczne jest wykonanie dokładnego opisu wyników cystoskopii. Opis powinien zawierać lokalizację miejsca, rozmiary, liczbę oraz wygląd (brodawczakowy czy lity) guzów, a także opis zmian śluzówki. Zaleca się wykorzystanie diagramu pęcherza.

Rozważyć należy zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej, szczególnie w przypadku wysokiego stopnia guza T1, by odszukać towarzyszące CIS. Współistnienie obecność CIS może prowadzić do zmodyfikowania

planu terapeutycznego (zob. 5.1). Diagnostyka fotodynamiczna jest niezwykle istotna w celu wykrycia CIS; przy odpowiednim doświadczeniu procent wyników fałszywie dodatnich może być podobny do liczby takich wyników otrzymywanych w badaniach w technice zwykłej cystoskopii w świetle białym [7].

4.1.6. Resekcja przezcewkowa (TUR) naciekających guzów pęcherza

Celem zabiegu TUR jest umożliwienie postawienia diagnozy histopatologicznej i określenie stopnia zaawansowania, co wymaga włączenia mięśniówki pęcherza do materiału pochodzącego z biopsji resekcyjnych.

Strategia resekcji zależy od wielkości zmiany. Małe guzy (poniżej 1 cm) mogą być resekowane w całości (*en bloc*), wówczas materiał histopatologiczny zawiera kompletny guz oraz część podłoża będącego ścianą pęcherza łącznie z mięśniówką. Guzy większych rozmiarów muszą być wycinane osobno, w osobnych (tzw. badanie frakcjonowane) częściach, w skład których wchodzi egzofityczna część guza, dno guza będące ścianą pęcherza wraz z mięśniową tkanką wypieracza oraz obrzeże resekowanego obszaru. Do oceny histopatologicznej konieczne należy wysłać część materiału wyciętego z głębszych warstw guza, który powinien się znajdować w osobnym i opisanym pojemniku, aby umożliwić histopatologowi postawienie prawidłowej diagnozy. Na tyle, na ile jest to tylko możliwe, w trakcie wykonywania resekcji należy unikać rozległej koagulacji tkanek, które będą przesłane do badania, aby zapobiec ich zniszczeniu. W przypadkach, w których stosuje się diagnostykę fotodynamiczną, miejsca reagujące fluorescencją powinny być wcześniej poddane biopsji w celu sprawdzenia istnienia guza pierwotnego lub zmian współistniejącego CIS. Endoskopii fluorescencyjnej nie należy wykonywać w okresie pierwszych sześciu tygodni po jakiegokolwiek terapii wlewkowej, ze względu na otrzymywanie większej liczby wyników fałszywie dodatnich.

4.1.7. Losowa biopsja pęcherza i cewki sterczowej

Guzy pęcherza często mają postać wieloogniskową i towarzyszyć im może CIS albo dysplazja. Zmiany te mogą być widoczne jako miejsca o powierzchni podobnej do aksamitu lub miejsca o zaczerwienionej śluzówce i nie można ich odróżnić od miejsc zmienionych zapalnie; mogą też wcale nie być widoczne.

Biopsje pochodzące z normalnie wyglądającej śluzówki u pacjentów z naciekającym rakiem pęcherza, tzw. zwane biopsje losowe, dawniej zwane ślepymi [przyp. tłumacza], mają niską wartość diagnostyczną [8]. Cystoskopia fluorescencyjna wykonywana jest poprzez zastosowanie filtrowanego światła niebieskiego po wykonaniu dopęcherzowej wlewki zawierającej czynnik uczulający na dane światło, którym w eksperymentach był kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA), a ostatnio jego ester – heksaminolewulinat (HAL), po jego zatwierdzeniu przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency). Wykazano, że biopsje i elektroresekcje wykonywane w świetle fluorescencyjnym charakteryzują się większą niż konwencjonalna cystoskopia czułością wykrywania złośliwych nowotworów, szczególnie CIS [9–12] (LE: 2a). Jednakże pozyskiwane wyniki fałszywie dodatnie mogą mieć swoją przyczynę w istniejącym zapaleniu, wcześniejszej procedurze TUR lub dopęcherzowej terapii wlewkowej. Przeprowadzona ostatnio prospektywna międzynarodowa próba wieloośrodkowa wykazała, że lekarze często wykonujący cystoskopię fluorescencyjną mają wyniki fałszywie dodatnie nie częściej niż w przypadku wyników otrzymywanych w zwykłych cystoskopiach przeprowadzanych w świetle białym [7].

Materiał pozyskany z biopsji losowych lub celowanych musi zostać wysłany do oceny przez histopatologa w osobnych pojemnikach.

Ukazały się również informacje o zajęciu cewki sterczowej i przewodów sterczowych u pacjentów płci męskiej, u których stwierdzono guzy pęcherza. Dokładne ryzyko jest nieznane, ale wydaje się, że jest ono większe, jeżeli guz umiejscowiony jest w trójkącie albo szyi pęcherza, i przy obecności CIS pęcherza, oraz w przypadku guzów mnogich [13, 14] (LE: 3). Zidentyfikowanie zajęcia cewki sterczowej następuje albo w momencie wykonywania pierwotnego zabiegu TUR, albo w trakcie wykonywania procedur cystoprostatektomii poprzez wykonanie badania śródoperacyjnego skrawków świeżo mrożonych. Badanie to ma wyższą negatywną wartość prognostyczną i jest bardziej dokładne [15–17].

4.1.8. Powtórna resekcja (re-TURB)

Istnieje poważne ryzyko pozostawienia guza resztkowego w pęcherzu moczowym po pierwotnej TUR [18, 19] (LE: 1). Guz resztkowy (*residual tumour*) obserwuje się u 33–53% pacjentów [19–25]. Przez pierwotną resekcję guz może być niedoszacowany w zakresie stopnia zaawansowania. W 4–25% istnieje prawdopodobieństwo, że guzy pierwotnie zaklasyfikowane jako nienaciekające są w rzeczywistości guzami naciekającymi [20, 21].

Prawidłowe zaklasyfikowanie jest niezwykle istotne, ponieważ w sposób bezpośredni wpływa na typ leczenia. Powtórna TUR musi być wykonana zawsze wtedy, gdy pierwsza resekcja była niecałkowita, gdy obecny jest guz wieloogniskowy lub duży, albo gdy anatomopatolog informuje, że przesłany do badania materiał nie zawiera tkanki mięśniowej. Powtórna TUR powinna być wykonana, gdy podczas pierwszej TUR stwierdzony zo-

stanie wysokiego stopnia guz nienaciekający albo każdy guz T1. Nie ma konsensusu co do strategii lub czasu wykonania powtórnej TUR. Większość autorów zaleca jej wykonanie powtórne po 2–6 tygodniach po pierwszej TUR. Procedura powinna dotyczyć również resekcji miejsca lokalizacji pierwotnego guza.

4.1.9. Współwystępujący rak stercza

Wykluczenie istnienia raka stercza jest ważne, ponieważ 25–46% pacjentów poddawanych cystektomii z powodu raka pęcherza [26, 27] ma również raka gruczołu krokowego, co potwierdza analiza histopatologiczna resektowanego materiału.

4.1.10. Szczegółowe zalecenia w przypadkach wstępnej oceny guzów prawdopodobnie naciekających mięśniówkę pęcherza

(Informacje ogólne dotyczące oceny guzów pęcherza znaleźć można w Wytycznych EAU dotyczących nienaciekającego raka pęcherza [28])

Zalecenia	GR
Protokół z cystoskopii powinien opisywać wszystkie makroskopowe cechy guza (lokalizację, wielkość, liczbę oraz wygląd) oraz zmiany w śluzówce. Zaleca się użycie diagramu pęcherza.	C
Zaleca się wykonanie biopsji cewki sterczowej w przypadkach guza szyi pęcherza, gdy stwierdza się lub podejrzewa obecność CIS pęcherza, gdy wynik badania cytologicznego jest pozytywny, lecz brak jest guza w pęcherzu moczowym albo gdy widoczne są nieprawidłowe zmiany cewki sterczowej. Jeżeli w trakcie pierwotnej procedury nie wykonuje się biopsji, biopsja powinna być wykonana w trakcie powtórnej resekcji.	C
U kobiet poddawanych procedurze ortotopowego pęcherza zastępczego wymagana jest informacja dotycząca procedury (łącznie z oceną histopatologiczną) szyi pęcherza i marginesu cewki albo przed cystoskopią, lub w czasie cystoskopii.	C
Raport histopatologiczny powinien określać stopień zaawansowania i głębokość inwazji guza oraz czy w materiale do badania histopatologicznego znalazły się blaszka właściwa (<i>lamina propria</i>) oraz mięśniówka pęcherza.	C

4.2. Obrazowanie w celu ustalenia stopnia zaawansowania MIBC

Leczenie i prognoza MIBC ustalane są w odniesieniu do stadium guza i jego stopnia zaawansowania [29]. W praktyce klinicznej stosuje się obrazowanie za pomocą techniki CT oraz MRI.

Celem wykorzystania obrazowania do określenia stadium MIBC jest ustalenie prognozy i pozyskanie informacji pomagającej w wyborze leczenia. Ustalenie stadium guza musi być dokładne, aby zapewnić prawidłowy wybór leczenia.

Parametry obrazowania wymagane w celu ustalenia stadium MIBC są następujące:

- zakres inwazji guza miejscowego;
- rozprzestrzenianie się guza do węzłów chłonnych;
- rozprzestrzenianie się guza do górnych dróg moczowych oraz narządów odległych (wątroba, płuca, kości, otrzewna, opłucna, nadnercza i in.).

4.2.1. Miejscowa klasyfikacja stopnia zaawansowania MIBC

Do oceny lokalnej inwazji wykorzystywać można zarówno CT, jak i MRI. Jednakże techniki te nie są w stanie dokładnie zdiagnozować inwazji mikroskopowej do tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej (T3a) [30]. Głównym celem zastosowania CT i MRI jest więc wykrycie guza w stopniu T3b lub wyższym.

4.2.1.1. Wykorzystanie MRI do miejscowego określenia stopnia inwazyjnego raka pęcherza

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) ma w porównaniu do CT znacznie lepszą rozdzielczość kontrastową w tkankach miękkich, ale niestety gorszą rozdzielczość przestrzenną. W badaniach wykonanych zanim dostępne stało się wielodetektorowe urządzenie CT podawano, że w ocenie stanu miejscowego urządzeniem bardziej dokładnym był MRI. Dokładność MRI w przypadkach określania stopnia guza pierwotnego waha się między 73% a 96% (średnia 85%). Wartości te były 10–33% (średnia 19%) wyższe niż pozyskane za pomocą CT [31]. MRI z dynamicznym wzmocnieniem kontrastu (*dynamic contrast-enhanced MRI*) może pomóc w rozróżnieniu guza pęcherza od tkanek pęcherza z odczynem po elektroresekcji, ponieważ wzmocnienie obrazu tkanek guza następuje wcześniej niż obrazu normalnej ściany pęcherza z powodu neowaskularyzacji [32–34].

W 2006 roku ustalono związek pomiędzy zastosowaniem czynników kontrastowych opartych na gadolinium a nefrogennym zwłóknieniem systemowym (*nephrogenic systemic fibrosis* – NSF), które może powodować zagrażające życiu lub poważnie osłabiające zwłóknienie systemowe (*systemic fibrosis*). Pacjenci z zaburzo-

nymi funkcjami nerek narażeni są na ryzyko wystąpienia u nich NSF, dlatego należy unikać podawania im niejonowych linearnych środków kontrastujących pochodzących z gadolinium (gadodiamid, gadopentetat dimegluminy oraz gadowersetamid). Zalecane jest używanie stabilnego makrocyclicznego środka kontrastującego (gadobutrol, gadoterat megluminy lub gadoteridol). Alternatywnie można wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym z wykorzystaniem środków kontrastujących zawierających jod [35] (LE: 4).

4.2.1.2. Wykorzystanie tomografii komputerowej do oceny miejscowego zaawansowania MIBC

Do zalet CT należą: wysoka rozdzielczość przestrzenna, krótszy czas pozyskania obrazów, większy zakres zmian obrazowanych w czasie pojedynczego wstrzymanego oddechu oraz niższa podatność na zmienne czynniki pacjenta. Tomografia komputerowa nie jest w stanie rozróżnić pomiędzy stadiem Ta a T3a, ale jest użyteczna do wykrywania inwazji do tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej (T3b) oraz narządów sąsiednich. Dokładność CT w określeniu zasięgu guza pozapęcherzowego waha się pomiędzy 55% a 92% [36] i zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby [37].

4.2.2. Obrazowanie węzłów chłonnych w MIBC

Ocena przerzutów do węzłów chłonnych oparta jedynie na wielkości jest ograniczona z powodu niezdolności zarówno CT, jak i MRI do zidentyfikowania przerzutów w normalnej wielkości lub minimalnie powiększonych węzłach. Czułość urządzeń do wykrycia przerzutów do węzła chłonnego jest niska, sięga od 48% do 87%. Swistość jest również niska, jako że powiększenie węzła może być spowodowane schorzeniem łagodnym. Ogólnie rzecz biorąc, CT oraz MRI charakteryzują się podobnymi wynikami w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych w gamie pierwotnych guzów w obrębie miednicy [38–43]. Węzły miednicze, mierzone aparatem CT lub MRI, które są większe niż 8 mm oraz węzły brzuszne o średnicy większej niż 10 mm w najszerszym miejscu krótszej osi, powinny być uważane za patologicznie powiększone [44, 45].

Obecnie brak jest dowodów naukowych potwierdzających rutynowe stosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii komputerowej (PET/CT) w ustalaniu stopnia zajęcia węzłów regionalnych w raku pęcherza, chociaż metoda ta była weryfikowana ze zmiennymi rezultatami w niewielkich próbach prospektywnych [46–49].

4.2.3. Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)

Urograficzna tomografia komputerowa fazy wydalniczej jest techniką obrazowania o najwyższym stopniu dokładności dla UTUC. Zastąpiła ona konwencjonalną urografię dożylną oraz ultrasonografię jako badanie obrazujące pierwszej linii u pacjentów wysokiego ryzyka [50]. Czułość urografii CT w przypadkach UTUC jest podawana w wartościach pomiędzy 0,67 a 1,0, zaś swistość pomiędzy 0,93 a 0,99, zależnie od zastosowanej techniki [51–58]. Dla uzyskania optymalnych wyników bardzo ważne jest staranne przeprowadzenie badania w odpowiedniej technice.

W przypadkach UTUC wykrytych przez urografię CT zaleca się wykonanie biopsji zarówno w celu uzyskania histopatologicznego potwierdzenia postawionej diagnozy, jak i po to, aby wyeliminować wyniki fałszywie dodatnie, a także, by dostarczyć informacji odnośnie stopnia zaawansowania guza, która pomoże wybrać właściwe leczenie [52, 53, 59–61]. Wykonuje się to zazwyczaj ureteroskopowo.

4.2.4. Przerzuty odległe poza węzłami chłonnymi

Przed rozpoczęciem każdego leczenia z zamiarem wyleczenia niezwykle ważna jest ocena istnienia przerzutów odległych.

Tomografia komputerowa oraz MRI są technikami diagnostycznymi z wyboru, które mają wykryć przerzuty do płuc oraz do wątroby. Przerzuty do kości lub mózgu w sytuacji obecnego raka pęcherza są rzadkie. Skan kości oraz dodatkowe obrazowanie mózgu nie są w takim razie rutynowo zlecane do wykonania, chyba że pacjent informuje o specyficznych objawach albo oznakach wskazujących na przerzuty do kości lub mózgu [62, 63]. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego jest czulszą i bardziej swoistą techniką do zdiagnozowania przerzutów do kości niż scyntygrafia kości [64, 65] (LE: 2b).

4.2.5. Prognozowanie trendów

W literaturze pojawia się coraz więcej materiałów naukowych, które sugerują, że pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) z deoksyglukozą znakowaną izotopem ^{18}F (FDG-PET/CT) może mieć potencjalnie zastosowanie kliniczne do określania stadium przerzutowego raka pęcherza [66, 67], lecz na ten temat nie ma jeszcze powszechnej zgody. Oczekiwane są wyniki dalszych prób, zanim zostaną podane następne zalecenia.

Niedawno opublikowano wyniki pierwszego badania, które wskazuje na możliwość wykorzystania rezonansu magnetycznego z ważoną dyfuzją (*diffusion-weighted magnetic resonance imaging* – DW MRI) do oceny odpowiedzi terapeutycznej na chemioterapię indukcyjną działającą przeciwko MIBC [68]. Wysoka swoistość DWI pokazuje, że jest ono użytecznym narzędziem do dokładnego prognozowania kompletnej odpowiedzi histopatologicznej, pozwala na lepszy dobór pacjentów do przeprowadzenia protokołów oszczędzających pęcherz. Oczekiwane są obecnie wyniki z badań prospektywnych.

4.2.6. Wnioski i zalecenia dotyczące oceny stopnia zaawansowania rozpoznanego MIBC

Wnioski	LE
Obrazowanie jako część procesu określania stopnia zaawansowania w przypadkach naciekających mięśniówkę raków pęcherza (MIBC) dostarcza informacji dotyczących prognozowania oraz pomaga w wyborze najodpowiedniejszego typu leczenia.	2b
Obecnie nie ma wystarczającej liczby danych dotyczących stosowania DW MRI oraz FDG-PET/CT w MIBC, aby na podstawie tych danych zezwolić na formułowanie zaleceń terapeutycznych.	

DW MRI (*diffusion-weighted magnetic resonance imaging*) = rezonans magnetyczny z ważoną dyfuzją; FDG-PET/CT (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*) = pozytonowa tomografia emisyjna z deoksyglukozą znakowaną izotopem ¹⁸F

Zalecenia	GR
U pacjentów, u których potwierdzono istnienie naciekającego mięśniówkę raka pęcherza, optymalną formą ustalenia stopnia guza jest wykonanie CT klatki piersiowej, brzucha i miednicy, łącznie z urografią CT fazy wydaliniczej w celu przeprowadzenia pełnego badania górnych dróg moczowych.	B
Do diagnozowania przypadków UTUC preferuje się raczej wykonanie urografii CT fazy wydaliniczej niż urografii MR z powodu jej większej dokładności diagnostycznej, niższego kosztu oraz lepszej tolerancji wśród pacjentów. Urografię MR stosuje się wtedy, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonania urografii CT z powodów związanych z problemami z podawaniem kontrastu lub z dawką napromieniowania.	C
Zaleca się wykonanie ureterorenoskopii z biopsją celem uzyskania histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania postawionego w trakcie przedoperacyjnej oceny UTUC.	C
Zaleca się wykonanie CT lub MRI celem oceny miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby u pacjentów, dla których rozważane jest podjęcie leczenia radykalnego.	B
Ogólnie rzecz biorąc, nie ma różnic pomiędzy CT i MRI w diagnozowaniu brzusznych przerzutów regionalnych lub odległych, jednak w celu stwierdzenia przerzutów do płuc preferuje się wykonanie CT.	C

CT = tomografia komputerowa; MRI = obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego; UTUC = rak urotelialny górnych dróg moczowych

4.3. Piśmiennictwo

1. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
2. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998 May;81(5):686-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634042>
3. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012 May-Jun;30(3):247-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451418>
4. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al. FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002 Mar;41(3):284-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
5. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005 Dec;66 (6 Suppl 1):35-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
6. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast Th. Urine Markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
7. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152>

8. May F, Treiber U, Hartung R, et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):47-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814674>
9. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al; PC B302/01 Study Group A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma *in situ* in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):68-73; discussion 73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499291>
10. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al; PC B302/01 Study Group. A phase III, multicentre comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007 Jul;178(1):62-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499283>
11. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma *in situ* with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
12. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer-a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(1):226-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>
13. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
14. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
15. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counselling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008 Jul;180(1):164-7; discussion 167.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485384>
16. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol* 2009 Jul-Aug;27(4):352-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439852>
17. Lebre T, Herve JM, Barre P, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998;33(2):170-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519359>
18. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
19. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
20. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004 May;45(5):539-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
21. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
22. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
23. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
24. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>

25. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of Second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
26. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):648-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600614>
27. Gakis G, Schilling D, Bedke J, et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):468-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
28. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/online/online-guidelines/>
29. Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1072-4. [no abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
30. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1693-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162>
31. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6(2):129-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968>
32. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996 Oct;201(1):185-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816542>
33. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004 Aug;12(3):545-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271370>
34. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011 Dec;66(12):1140-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924408>
35. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am* 2009 Sep;47(5):827-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597>
36. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Apr 180(4):1045-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453>
37. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994 Oct;193(1):239-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>
38. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004 Jun;231(3):725-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118111>
39. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Dec;167(6):1503-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
40. Yang WT, Lam WW, Yu MY, et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Sep;175(3):759-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954463>
41. Kim SH, Kim SC, Choi BI, et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994 Mar;190(3):807-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115631>

42. Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990 Apr;175(1):45-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315503>
43. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994 Feb;190(2):315-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
44. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944>
45. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991 Aug;180(2):319-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292>
46. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):641-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579>
47. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4314-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070>
48. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012 Sep;81(9):2411-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899971>
49. Vargas HA, Akin O, Schöder H, et al. Prospective evaluation of MRI, ¹¹C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol* 2012 Dec;81(12):4131-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858427>
50. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012 Mar;9(4):218-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>
51. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Aug;189(2):314-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646456>
52. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1363-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
53. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006 Jun;16(6):1244-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404565>
54. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Feb;194(2):453-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093609>
55. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008 Mar;179(3):862-7; discussion 867.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221955>
56. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009 Feb;181(2):524-31; discussion 531.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>
57. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010 Jan;183(1):48-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253>
58. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011 May;196(5):1102-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512076>

59. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
60. Albani JM, Ciaschini MW, Streem SB, et al. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol* 2007 Feb;177(2):644-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222650>
61. Gray Sears C, Ward JF, Sears ST, et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2457-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441939>
62. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996 Jan;77(1):36-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
63. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988 Mar-Apr;29(2):251-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
64. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004 Oct;233(1):139-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952>
65. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005 Jul;55(1):33-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099>
66. Yang Z, Cheng J, Pan L, et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer. *Ann Nucl Med* 2012 Aug;26(7):571-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763630>
67. Maurer T, Souvatzoglou M, Kübler H, et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol* 2012 May;61(5):1031-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196847>
68. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 May 1;83(1):e21-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414281>

5. NIEPOWODZENIE TERAPII INWAZYJNEGO RAKA PĘCHERZA NIENACIEKAJĄCEGO MIĘŚNIÓWKI WŁAŚCIWEJ

5.1. Rak urotelialny nienaciekający mięśniówki z grupy wysokiego ryzyka

Nawrót i stopień progresji NMIBC związane są ściśle ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego guza oraz inwazją w obrębie blaszki podstawnej. Progresja guza do formy T2 wynosi pomiędzy 6% a 25% w Ta, zaś 27% do 48% wszystkich guzów T1 niezależnie od stopnia zróżnicowania histopatologicznego. Niepełna zgodność w powtarzalności oceny danego preparatu histopatologicznego oraz ocena, czy i w jakim stopniu TUR była kompletna (*inter- and intra-observer variability*) są czynnikami utrudniającymi interpretację wyników prowadzonych obecnie długotrwałych badań dotyczących TUR, z leczeniem dopęcherzowym lub bez niego.

Błędne niedoszacowanie stopnia zaawansowania guza Ta, T1 stwierdza się w dużych seriach nowotworów po cystektomiach 35–62%. Jest ono spowodowane istnieniem guzów w większości nierozpoznanych podczas leczenia przed wykonaniem cystektomii, lecz także niewykonaniem powtórnego TUR [1–3] (LE: 3). Powtórna elektroresekcja (re-TUR) wykrywa 24–49% guzów T2, które zdiagnozowano pierwotnie jako guzy nienaciekające mięśniówki [4, 5] (LE: 3). Jednakże, mimo tych wad, ostatnio przeprowadzone metaanalizy udowodniły, że terapia Bacillus Calmette-Guérin (BCG) przeciwdziała ryzyku nawrotu guza [6, 7]. Dwie inne meta-

analizy wykazały, że terapia BCG zmniejsza ryzyko progresji guza [8, 9]. Jak dotąd nie wykazano jednak, by takie leczenie miało korzystny wpływ na przeżycie ogólne lub swoiste dla raka w porównaniu z brakiem leczenia dopęcherzowego w ogóle [8–10] (LE: 1).

Odsetek progresji choroby u pacjentów z małymi guzami (<3 cm) i bez współtowarzyszącego CIS jest niski. U 20% pacjentów obserwuje się progresję choroby w okresie 5 lat, przy czym około 90% pacjentów zachowuje pęcherz nietknięty w czasie obserwacji przez okres do 10 lat [11] (LE: 2). Jednakże w ostatnio opublikowanym prospektywnym badaniu wieloośrodkowym stopień progresji był znacznie niższy niż podawano dotychczas, nawet gdy brano pod uwagę współistniejący CIS. Powodem tego stanu rzeczy było prawdopodobnie zastosowanie powtórnej elektroresekcji przed włączeniem do próby, a także stosowanie dopęcherzowej terapii podtrzymującej będącej częścią protokołu [12] (LE: 1b).

Progresja do MIBC w sposób istotny zmniejsza stopień przeżywalności uwarunkowany chorobą nowotworową (CSS). W trakcie przeglądu 19 prób i 3088 pacjentów, CSS po progresji z NMIBC do MIBC wynosił 35%; wynik ten jest znacznie gorszy w porównaniu do wyniku pacjentów z MIBC bez historii poprzedzającego NMIBC. Świadczy to o konieczności zalecania wczesnego leczenia radykalnego w przypadkach niepowodzenia terapii dopęcherzowej [13, 14].

Według Wytycznych EAU dotyczących nienaciekającego raka pęcherza proponowanie wykonania natchmiastowej cystektomii radykalnej tym pacjentom, u których stwierdzono guz nienaciekający, a którzy mają najwyższe ryzyko progresji, jest zasadne [14]. Przypadkami takimi są:

- wieloogniskowy oraz / lub duży (>3 cm) guz T1, wysokiego stopnia (G3);
- T1, wysokiego stopnia guz (G3) wraz z współwystępującym CIS;
- nawracający, wysokiego stopnia guz T1, wysokiego stopnia guzy (G3);
- T1G3 oraz CIS w cewce sterczowej;
- mikrobroadawkowaty wariant raka nabłonkowego.

Aczkolwiek duże serie cystektomii nie podają ani odsetka pacjentów z pierwotnym guzem Ta, T1, ani wskazania do wykonania cystektomii w przypadku guza Ta, T1, to 10-letnia przeżywalność wolna od nawrotów wynosi około 80% i jest podobna do wyników leczenia zachowawczego elektroresekcją (TUR) skojarzoną z terapią podtrzymującą BCG [1, 3, 15, 16] (LE: 3). W przypadku nawracającego Ta, T1, często ze współistniejącym CIS, odsetek niedoszacowania stopnia zaawansowania, które ma miejsce w momencie wykonywania cystektomii, wynosi 34%, ale dla pacjentów z guzami pT1 i pT2 przeżywalność 10-letnia nie różni się w sposób istotny [17] (LE: 3). Wynik ten kontrastuje z wynikami wcześniejszego raportu, w którym podawano znacznie gorszy wynik dla pacjentów po uprzednich wielokrotnych elektroresekcjach [18] (LE: 3).

Niewątpliwie pacjenci ze wznową raka naciekającego mięśniówkę najlepiej leczeni są poprzez wykonanie radykalnej cystektomii. Niemniej jednak, wynik leczenia, biorąc pod uwagę możliwość obecności przerzutów do węzłów chłonnych i związaną z tym przeżywalność wolną od nawrotów, może być gorszy niż u pacjentów z tym samym stopniem zaawansowania guza, lecz poddanych pierwotnie radykalnej cystektomii [19] (LE: 3).

Istnieje niepewność co do leczenia tych pacjentów, u których pojawia się nawrót guza mimo zastosowania terapii BCG, z powodu różnych schematów terapii BCG oraz z powodu braku powszechnej / jednoznacznej definicji niepowodzenia terapii BCG. Wskazano, że nawrót (przetrvanie) guza po 9 miesiącach pomimo stosowania terapii BCG jest kojarzony z 30% ryzykiem pojawienia się guza naciekającego oraz zgonu z powodu choroby przerzutowej [20] (LE: 3). Solsona i wsp. wykazali, że u 80% pacjentów, u których istniała po okresie 3 miesięcy terapii choroba przetrwała, wystąpiła progresja do formy naciekającej [21] (LE: 3). W dodatku, kluczowym czynnikiem przy rozważaniu wyniku terapii zachowawczej jest właściwe pobranie materiału histopatologicznego z cewki sterczowej, jako że guzy cewkowe kojarzone są ze znacznym zmniejszeniem przeżywalności wolnym od obecności guza [22] (LE: 3). Jednakże, przy dokładnym, starannym wyborze i aktywnym nadzorze możliwe jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi także u pacjentów z rozpoznaniem powierzchownego urotelialnego raka pęcherza zajmującego również cewkę sterczową [23]. W oparciu o te wyniki, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię dopęcherzową BCG, cystektomię należy wykonać najpóźniej po okresie 9 miesięcy, ponieważ dodatkowa terapia BCG powoduje odpowiedź jedynie u 27–51% pacjentów i to nie wiadomo na jak długi czas [24, 25] (GR: C). Chemioterapia dopęcherzowa ratunkowa kojarzona jest z ograniczoną odpowiedzią i nie powinna być w takich przypadkach proponowana [26, 27] (LE: 3).

U pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w okresie 2 lat od pierwotnej TUR i zastosowanej terapii BCG, notuje się lepsze wyniki niż u pacjentów, u których stwierdzono już formę naciekającą, co wskazuje, że cystektomia powinna zostać wykonana przy pierwszym nawrocie, nawet gdy jest to forma nienaciekająca [19] (LE: 3; GR: C).

5.2. Carcinoma in situ (CIS)

Pierwotny CIS ograniczony do pęcherza leczy się dopęcherzowo BCG, co daje odsetek całkowitych odpowiedzi wynoszący 83–93% [28, 29] (LE: 2). Rak *in situ* skojarzony z Ta, T1 leczy się według wskazań dla istniejącego jawnego guza.

U około 50% pacjentów rozwija się choroba nawrotowa z naciekaniem lub guzem poza pęcherzem [28, 30] (LE: 2). Od 11% do 21% pacjentów umiera z powodu choroby w ciągu 5–7 lat po pierwotnej odpowiedzi całkowitej [28, 31] (LE: 2). Ci, u których brak jest odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których odpowiedź była niecałkowita, mają znaczne ryzyko progresji guza w 33–67% przypadków [21, 32] (LE: 2).

Niniejsze zalecenia terapeutyczne dotyczące nienaciekającego raka pęcherza określają niepowodzenie terapii BCG w sposób następujący:

- Zawsze, gdy w okresie obserwacji wykrywa się naciekający mięśniówkę guz.
- Jeżeli guz nienaciekający wysokiego stopnia złośliwości jest obecny po 3 i po 6 miesiącach.
- Jeżeli następuje nawrót wysokiego stopnia złośliwości guza po BCG, progresja (więcej nawrotów, Ta → T1 albo podwyższenie stopnia, pojawienie się CIS).

U pacjentów, u których guz obecny jest po 3 miesiącach, dodatkowa seria BCG może pomóc osiągnąć pełną odpowiedź w >50% przypadków, zarówno u pacjentów z guzem brodawczakowym, jak i z CIS, ale przy zwiększeniu ryzyka progresji.

Istnieje obecnie szereg strategii leczenia zachowawczego pęcherza, które można nazwać immunoterapią, chemioterapią, terapią z wykorzystaniem dodatkowego urządzenia oraz terapią skojarzoną [33]. Niemniej jednak praktyka i wyniki ich dotyczące są ograniczone, zaś leczenie inne niż radykalna cystektomia musi być obecnie uważane za rozwiązanie gorsze onkologicznie [34–36].

5.3. Zalecenia przy niepowodzeniu leczenia nienaciekającego raka pęcherza

Zalecenia	GR
We wszystkich guzach T1 z wysokim ryzykiem progresji (guz wysokiego stopnia złośliwości, wieloogniskowy, <i>carcinoma in situ</i> , a także wielkość guza >3 cm, jak to określono w Wytycznych EAU dotyczących nienaciekającego raka pęcherza [14], opcjonalne jest natychmiastowe leczenie radykalne.	C
Wszystkim pacjentom z guzem T1 z niepowodzeniem terapii dopęcherzowej należy zaproponować leczenie radykalne.	B

5.4. Piśmiennictwo

- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
- Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
- Herr WH. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743>
- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003231.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917955>
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>

8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
9. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
10. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
11. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004 Jun;45(6):730-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149744>
12. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>
13. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):493-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
14. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
15. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. *Urology* 2002 Feb;59(2):227-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
16. Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology* 2007 Jan;69(1):78-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
17. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep;76(5):833-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187>
18. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy-often too late? *Eur Urol* 1987;13(6):361-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3428318>
19. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001 Oct;166(4):1296-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
20. Merz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder. *Br J Urol* 1995 Feb;75(2):180-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850322>
21. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004 Dec;94(9):1258-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610101>
22. Hugué J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1):53-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
23. Taylor JH, Davis J, Schellhammer P. Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. *Clin Genitourin Cancer* 2007 Sep;5(6):386-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956711>

24. Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1697-701.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799163>
25. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Long-term results. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2054-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500457>
26. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1124-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081852>
27. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma *in situ* of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000 Mar;163(3):761-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>
28. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>
29. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
30. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1124-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
31. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma *in situ* of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005 Feb;173(2):405-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643181>
32. Hudson MA, Herr WH. Carcinoma *in situ* of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861485>
33. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1088-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
34. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
35. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
36. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>

6. CHEMIOTERAPIA NEOADJUWANTOWA

6.1. Wstęp

Radykalna cystektomia jest standardowym leczeniem pacjentów z naciekającym mięśniówką rakiem pęcherza. Jednakże u około 50% pacjentów ten 'złoty standard' daje jedynie 5-letnią przeżywalność [1–5]. W celu poprawienia tych niekorzystnych wyników od lat 80. ubiegłego wieku bada się skuteczność chemioterapii okołoooperacyjnej. U pacjentów z kwalifikującym się do operacji naciekającym mięśniówką rakiem urotelialnym pęcherza moczowego z klinicznie ujemnymi węzłami chłonnymi (cN0) istnieje wiele zalet stosowania chemioterapii przed planowaną operacją radykalną (albo terapią naświetlaniem), łącznie z następującymi:

- Chemioterapia jest przeprowadzana jak najszybciej po zdiagnozowaniu raka, gdy można się spodziewać, że obciążenie pochodzące z choroby mikroprzerzutowej będzie niskie.
- Potencjalne odzwierciedlenie chemiowrażliwości *in vivo*.
- Należy się spodziewać, że tolerancja chemioterapii przez chorego będzie lepsza przed cystektomią niż po niej.
- Hipotetycznie, pacjenci z mikroprzerzutami mogą odpowiedzieć na terapię neoadjuwantową, co może się przekładać na korzystniejsze wyniki badań histopatologicznych, głównie w zakresie ujemnych (niezajętych) węzłów chłonnych i marginesu operacyjnego wolnego od nacieku nowotworowego.

6.2. Rola obrazowania w ocenie odpowiedzi na leczenie

W przypadkach pacjentów odpowiadających na chemioterapię neoadjuwantową, których określa się mianem respondentów, a szczególnie w przypadkach tych, którzy wykazują się całkowitą odpowiedzią (pT0 N0), chemioterapia neoadjuwantowa ma duży wpływ na ogólną przeżywalność (OS) [6]. Nadmierne leczenie (*overtreatment*) pacjentów nieodpowiadających na terapię (*non-responders*) oraz pacjentów znajdujących się w grupie populacji niecelowanej (tzn. wśród pacjentów bez choroby mikroprzerzutowej), to główne wady chemioterapii neoadjuwantowej. Najlepszą opcją jest wczesna przedoperacyjna identyfikacja respondentów wykorzystująca molekularne profilowanie guza w materiale pobranym podczas TUR, jednakże nadal brak jest pewnych metod przydatnych do stosowania klinicznego [7]. Alternatywnie, niektórzy badacze testują metody obrazowania w celu osiągnięcia wczesnego wyselekcjonowania respondentów w czasie trwania cyklu leczenia.

Wyniki małego badania pilotażowego wykorzystującego obrazowanie PET w celu monitorowania odpowiedzi na chemioterapię sugerują, że zmiany w metabolizmie guza pojawiają się na długo przed pojawieniem się widocznych zmian w badaniu CT lub MRI [8].

W ostatnio przeprowadzonej ocenie 27 pacjentów poddanych całkowitej lub częściowej cystektomii po chemioterapii neoadjuwantowej (n = 8), chemoradiacji neoadjuwantowej (n = 10) albo bez żadnej terapii neoadjuwantowej (n = 9), u 59,3% pacjentów stopień guza oceniony w MRI zgadzał się jedynie z wynikami badania histopatologicznego wykonanego po cystektomii [9].

Inne badanie oceniało konwencjonalne MRI w porównaniu z szybkim dynamicznym MRI ze wzmocnieniem kontrastu przed i po 2, 4 i 6 cyklach chemioterapii systemowej (*metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplastylna* – MVAC) [10]. Jedynie 9 z 22 pacjentów poddano następnie cystektomii. Po dwóch cyklach MVAC dokładność, czułość oraz swoistość konwencjonalnego MRI w odróżnianiu respondentów od tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wynosiły odpowiednio 73%, 79% i 63%. Gdy stosowano technikę dynamiczną, wyniki osiągnęły odpowiednio 95%, 93% i 100%. Różnice nie były znamienne statystycznie. Autorzy doszli do wniosku, że po dwóch cyklach dynamiczny MRI pomógł wykryć 13 z 14 respondentów oraz 8 na 8 niewykazujących odpowiedzi.

Podsumowując, bazowanie na wynikach badań obrazowych i odpowiedzi na leczenie adjuwantowe powinno być traktowane ostrożnie. Wyzwaniem pozostaje znalezienie pewnego i powtarzalnego sposobu obrazowania do zastosowania we wczesnym procesie selekcji pacjentów do wdrożenia chemioterapii neoadjuwantowej.

W terapii adjuwantowej ocena obecności zmian przerzutowych sygnalizowanych markerem pozwala na testowanie różnych i nowych kryteriów odpowiedzi obrazowania [11]. Natomiast w terapii neoadjuwantowej jedynym markerem zmiany chorobowej jest sam guz pierwotny. Należy przeprowadzić pomiar wielkości guza przed chemioterapią neoadjuwantową i po niej, celem wyłonienia pacjentów, którzy odpowiadają lub nie odpowiadają na leczenie.

W opublikowanej niewielkiej części wyników badań podjęto próbę zidentyfikowania pacjentów poddanych chemioterapii neoadjuwantowej. Odpowiedzi sugerują, że rezultat po dwóch cyklach neoadjuwantowej terapii jest związany z wcześniejszymi wynikami badań, ale jednoznaczne wnioski nie mogą być na tym etapie wysunięte [8, 9].

Nie jest znane znaczenie stabilnej choroby po dwóch cyklach chemioterapii neoadjuwantowej. Stosuje się określenie progresji w trakcie obrazowania wykonanego w okresie podawania chemioterapii neoadjuwantowej, i to pomimo braku opublikowanych danych, które potwierdzałyby skuteczność tej techniki.

6.2.1. Wnioski i zalecenia

Wnioski	LE
Nadmierne leczenie pacjentów nieodpowiadających na terapię oraz tych z populacji niebędącej populacją celowaną (to jest pacjentów bez choroby mikroprzerzutowej) jest poważną wadą i zjawiskiem negatywnym podczas stosowania chemioterapii neoadjuwantowej.	
Leczenie neoadjuwantowe respondentów, a szczególnie pacjentów, którzy wykazują się całkowitą odpowiedzią (pT0 N0) ma duży wpływ na ogólną przeżywalność.	2
Zalecenia	
W przypadku wystąpienia progresji podczas chemioterapii neoadjuwantowej terapia ta powinna zostać przerwana.	

6.3. Wady chemioterapii neoadjuwantowej

Chemioterapia neoadjuwantowa ma też wady:

- Ocena klinicznego zaawansowania choroby z wykorzystaniem obrazowania CT lub MR może często skutkować zawyżeniem bądź zaniżeniem stopnia zaawansowania klinicznego, a dokładność tej oceny wynosi tylko 70% [12, 13]. Możliwym negatywnym skutkiem takiego stanu rzeczy może być zbyt intensywne leczenie (*overtreatment*).
- Opóźnienie cystektomii może w sposób negatywny wpłynąć na wyniki leczenia u pacjentów niereagujących na działanie chemioterapii [14, 15].

Należy też rozważyć skutki uboczne chemioterapii neoadjuwantowej, które wpływają na wyniki śmiertelności pooperacyjnej. W jednej randomizowanej próbie [16] w obu częściach badania uwidoczniły się takie same powikłania pooperacyjne w stopniu 3–4 [16]. W połączonych próbach nordyckich NCS1 + NCS2 (n = 620) chemioterapia neoadjuwantowa nie wywierała żadnych niekorzystnych skutków ubocznych na odsetek wykonywalnych cystektomii. Analiza wyników eksperymentu (*intention-to-treat analysis*) wykazała, że częstość wykonywania cystektomii w części eksperymentalnej wynosiła 86%, zaś w części kontrolnej 87%, podczas gdy 71% pacjentów otrzymało wszystkie trzy cykle chemioterapii [17].

Kilka randomizowanych prób III fazy badało kwestię, czy chemioterapia neoadjuwantowa zwiększała szanse na przeżycie, lecz ich wyniki były rozbieżne [18–34].

Różnice pomiędzy projektami prób dotyczyły głównie typu chemioterapii (tzn. monoterapia cisplatyną czy leczenie wielolekowe) oraz liczby planowanych cykli. Z punktu widzenia statystyki, badania różniły się wielkością, charakterystyką pacjentów (np. włączeniem klinicznych stadiów T) oraz typem dozwolonego leczenia definitywnego (cystektomia oraz/lub radioterapia). Pacjenci musieli być gotowi i zdolni do przyjęcia cisplatyny. Z powodu braku przejrzystości i mimo przeprowadzenia znacznej liczby prób randomizowanych przeprowadzono trzy metaanalizy w celu znalezienia odpowiedzi na ważne pytanie, czy chemioterapia neoadjuwantowa wydłuża przeżywalność [35–37].

- Pierwsza metaanaliza, opublikowana w 2003 roku [35], zawierała 10 randomizowanych prób (oprócz wyników badania INT 0080 [26]) i wykazała 13% zmniejszenie ryzyka śmierci, co jest równoznaczne z 5% absolutną korzyścią po 5 latach (zwiększona przeżywalność ogólna [OS] z 45% do 50%).
- Druga metaanaliza, opublikowana w 2004 roku [36], zawierała 11 z 16 randomizowanych prób z danymi OS pochodzącymi od 2605 pacjentów. Zauważono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmierci (10%), co jest równoznaczne z 5% absolutną poprawą OS o 5% (z 50% do 55%).
- W najnowszej metaanalizie, opublikowanej w 2005 roku [38], dotyczącej uaktualnionych danych pacjentów z 11 prób randomizowanych (3005 pacjentów), spostrzeżono również statystyczny wzrost w zakresie przeży-

walności na korzyść chemioterapii neoadjuwantowej. Wyniki tej analizy potwierdziły uprzednio podawane dane i pokazały 5% absolutną poprawę w przeżywalności po 5 latach. Kombinowana próba nordycka wykazała 8% poprawę absolutną w przeżywalności po 5 latach oraz 11% w klinicznej podgrupie T3, co się przekładało na liczbę NNT (*Numbers Needed to Treat*) równą 9 [17]. Warto zauważyć, że jedynie chemioterapia wielolekowa z cisplatyną i z co najmniej jednym dodatkowym środkiem chemioterapeutycznym skutkowała znaczącymi korzyściami [35, 37]; przy czym testowanymi schematami terapeutycznymi były MVA(E)C, CMV, CM, cisplatyna/adriamycyna, cisplatyna/5-fluorouracyl (5-FU) oraz karboMV. Do chwili obecnej nie wiadomo, czy istniejące już bardziej nowoczesne schematy chemioterapii są tak samo skuteczne.

Uaktualniona analiza największej randomizowanej próby III fazy [24] z medianą obserwacji 8 lat potwierdziła poprzednie wyniki i wskazała na pewne nowe, interesujące wnioski:

- 16% zmniejszenie ryzyka śmierci.
- Poprawa w 10-letnim okresie przeżywalności z 30% do 36% przy stosowaniu neoadjuwantowej CMV.
- Brak korzyści pod kątem kontroli zaawansowania lokoregionalnego i przeżywalności w grupie chorych wolnych od schorzenia miejscowo zaawansowanego w kategorii, gdy niezależnie od leczenia definitywnego dodaje się do niego neoadjuwantową CMV.

Obecność mikroprzerzutów w przypadkach guzów o mniejszym zaawansowaniu (T2) w porównaniu do guzów o większym zaawansowaniu (T3b-T4b) uważa się za mniej możliwą. Guzy w stopniu T4 narażone są częściej na niedoszacowanie ich stopnia klinicznego przed zabiegiem, ponieważ przerzuty tych ekstensywnych guzów w węzłach wykrywa się znacznie częściej w materiale po cystektomii [38]. Dalsze dane uzasadniają stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w podgrupie guzów T2b-T3b (wg dawniejszej klasyfikacji T3), co – jak wykazano – daje niewielką, ale znaczącą poprawę w długoterminowej przeżywalności i stopniowe obniżanie się stadium (*downstaging*).

6.4. Wnioski i zalecenia dotyczące chemioterapii neoadjuwantowej

Wnioski	LE
Skojarzona chemioterapia neoadjuwantowa zawierająca cisplatynę poprawia ogólną przeżywalność.	1a
W chemioterapii neoadjuwantowej zauważa się pewne ograniczenia związane z doбором pacjentów, obecnym stanem rozwoju techniki chirurgicznej oraz dostępnymi kombinacjami cytostatyków.	
W codziennej praktyce klinicznej trudno jest obecnie wybrać pacjentów, którzy odpowiedzą na chemioterapię neoadjuwantową, a to z powodu braku dostępnego testu do szerokiego stosowania. W przyszłości markery genetyczne w sytuacjach medycyny spersonalizowanej ułatwią wybór pacjentów do takiego leczenia i odróżnienie respondentów od pacjentów nieodpowiadających na terapię.	
Zalecenia	GR
Zaleca się stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej przy raku pęcherza T2-T4a, cN0M0; zawsze powinna to być terapia wielolekowa oparta na cisplatynie.	A
Nie zaleca się stosowania chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów w stanie ogólnym PS ≥ 2 oraz /lub z upośledzoną funkcją nerek.	B

6.5. Piśmiennictwo

1. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(3):666-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
3. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1111-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649>
4. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>
5. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997 Aug;158(2):393-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224310>

6. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1229-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189383>
7. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):523-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677572>
8. Letocha H, Ahlström H, Malmström PU, et al. Positron emission tomography with L-methyl-11-Cmethionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1994 Dec;74(6):767-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827849>
9. Nishimura K, Fujiyama C, Nakashima K, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. *Int Urol Nephrol* 2009 Dec;41(4):869-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396568>
10. Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1998 Jun;207(3):791-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609906>
11. Krajewski KM, Fougeray R, Bellmunt J, et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. *Eur J Cancer* 2012 Jul;48(10):1495-502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176867>
12. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
13. Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990 Oct;17(5):590-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218571>
14. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
15. Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):116-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
16. 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 Aug;349(9):859-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
17. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):297-303.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>
18. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991 Jun;67(6):608-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206>
19. Font A, Saladie JM, Carles J, et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:71, abstr #355.
20. Martínez-Piñeiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):964-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584>
21. Rintala E, Hannisdahl E, Fosså SD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27(3):355-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916>
22. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996 Jun;155(6):1903-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>

23. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999 Aug;354(9178):533-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
24. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011 Jun;29(16):2171-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>
25. Bassi P PG, Cosciani S, Lembo A, et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998 (Suppl);33:142,abstr 567.
26. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
27. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41(5):447-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
28. 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 Aug;349(9):859-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
29. Italian Bladder Cancer Study Group (GISTV). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996;8(suppl 4):345-6.
30. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Aug;33(1):173-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
31. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3576-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
32. Marcuello E TJ, Villavicencio H, Algaba F, et al. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (PTS) with invasive bladder cancer (IBC). Preliminary results: NCT improves pathological complete response rate. *Eur J Cancer* 1995;31A:S241, abstr 1155.
33. Cannobbio L CA, Boccardo F, Venturini M, et al. A randomized study between neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer. A 6 year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:245, abstr 654.
34. Abol-Enein H E-MM, El Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997;79 (Suppl 4):174.
35. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Jun;361(9373):1927-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
36. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
37. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):202-205; discussion 205-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
38. Sherif A HL, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomized prospective Nordic trials. *Urology* 2006;68(Suppl 1):137, MP-1307.

7. RADYKALNE LECZENIE CHIRURGICZNE I ODPROWADZENIE MOCZU

7.1. Usunięcie pęcherza zmienionego nowotworowo

7.1.1. Uwagi wstępne

W większości krajów zachodnich stosuje się radykalną cystektomię jako standardowe leczenie zlokalizowanego MIBC [1, 2]. Najnowsze zainteresowanie „jakością życia” pacjentów (QoL) wzmoгло poszukiwanie sposobów oszczędzenia pęcherza, jak na przykład radio- oraz/lub chemioterapia (zob. 9 i 10). Ogólny stan pacjenta (*performance status* – PS) i jego wiek wywierają wpływ na wybór terapii pierwotnej oraz na typ zastosowanego odprowadzenia moczu, przy czym cystektomię rezerwuje się dla pacjentów młodszych bez współistniejącej choroby i w lepszym stanie ogólnym. W najnowszej analizie wielowariantowej silnie podkreślono znaczenie oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta przed określeniem wskazań do zabiegu chirurgicznego i jego wykonaniem [3].

Analiza wykazuje związek pomiędzy chorobami współistniejącymi a wynikami histopatologicznymi oraz wynikiem przeżywalności po cystektomii radykalnej [3]. Ogólny stan pacjenta oraz choroby współistniejące mają różny wpływ na wyniki leczenia i muszą być oceniane osobno [4].

Nadal pozostaje wiele kontrowersji dotyczących związku między wiekiem pacjenta, radykalną cystektomią a zastosowaniem typu odprowadzenia moczu. Cystektomii nie towarzyszy zwiększone ryzyko śmierci pacjentów po 80. roku życia zarówno z przyczyn związanych z chorobą, jak i schorzeń współistniejących [3]. Największe do tej pory retrospektywne, prowadzone w jednej instytucji badanie dotyczące cystektomii zanotowało u pacjentów w wieku powyżej 80. lat zwiększoną zachorowalność pooperacyjną, ale nie zwiększoną śmiertelność. Niektórzy pacjenci z powodzeniem przeszli procedurę wytworzenia pęcherza jelitowego, większość pacjentów otrzymała odprowadzenie moczu za pomocą wstawki jelitowej (*ileal conduit diversion*) [5].

Jest szczególnie istotne, aby ocenić ogólny stan zdrowia oraz jakość życia starszych wiekiem pacjentów z wykorzystaniem standardowej oceny geriatrycznej oraz by wykonać u nich standardową ocenę medyczną (zob. 7.1.4) [6].

7.1.2. Optymalny czas wykonania cystektomii i jej opóźnienie

Retrospektywne badania z udziałem 153 pacjentów z oczywistym wskazaniem do cystektomii radykalnej z powodu miejscowo zaawansowanego raka pęcherza udowodniły, że u pacjentów poddanych zabiegowi później niż 90 dni od postawienia pierwotnej diagnozy znacząco częściej stwierdzano nowotwór szerzący się poza pęcherz (81% vs 52%) [7].

Opóźnienie wykonania cystektomii ma wpływ nie tylko na wynik leczenia, ale również na typ zastosowanego odprowadzenia moczu. W raku nabłonkowym ograniczonym do jednego narządu średni czas pomiędzy pierwotnym rozpoznaniem choroby a cystektomią wynosił 12,2 miesiąca u pacjentów, którzy otrzymali zastępczy pęcherz jelitowy oraz 19,1 miesiąca u tych, którzy otrzymali odprowadzenie moczu za pomocą wstawki jelitowej.

Zjawisko to było jeszcze bardziej widoczne w przypadkach raka naciekającego ograniczonego do pęcherza; średni czas upływający do zabiegu chirurgicznego wynosił 3,1 miesiąca w przypadku zastępczego pęcherza jelitowego i 15,1 miesiąca w przypadku wstawki jelitowej [8]. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu 247 pacjentów: przeżycia wolne od wznowy oraz ogólna przeżywalność (OS) były znacząco lepsze u pacjentów poddanych leczeniu przed upływem 90 dni w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu po 90 dniach [9].

7.1.3. Wskazania

Tradycyjnie, radykalną cystektomię zalecano pacjentom z MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0 [1]. Wśród innych wskazań znajdowały się wysokiego ryzyka i nawracające guzy powierzchniowe, Tis oporny na BCG, T1G3 (zob. 5), a także rozległa choroba brodawkczakowa (brodawczakowatość pęcherza), której nie daje się opanować za pomocą TUR i samej terapii dopęcherzowej.

Zaleca się wykonanie cystektomii radykalnej u pacjentów nieodpowiadających na terapię konwencjonalną, w przypadkach nawrotów po leczeniu oszczędzającym pęcherz, w przypadkach niebędących rakiem urotelialnym (te guzy słabo reagują na chemioterapię i radioterapię) oraz jako interwencje wyłącznie paliatywne, stany z powstałą przetoką, bólem i/ lub nawracającym krwimoczem (zob. 8.1.).

7.1.4. MIBC oraz choroby współistniejące

Powikłania związane z radykalną cystektomią mogą być bezpośrednio związane z zastanymi już chorobami współistniejącymi u pacjenta, ale również z samą procedurą chirurgiczną, zespoleniem jelitowym lub z odpro-

wadzeniem moczu. W licznych publikacjach dokonano oceny użyteczności czynnika wieku pacjenta jako czynnika prognostycznego do wykonania radykalnej cystektomii [10–12]. Zaawansowany wiek określa się jako czynnik ryzyka wystąpienia powikłań w radykalnej cystektomii, choć wiek metrykalny jest mniej ważny od wieku biologicznego. Innymi czynnikami ryzyka powikłań są wcześniej wykonane u pacjenta zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej, choroba pozapęcherzowa i wcześniejsza radioterapia [13], podczas gdy podwyższony indeks masy ciała kojarzony jest z wyższym odsetkiem rozejścia się rany pooperacyjnej oraz występowaniem przepuklin [14].

7.1.4.1. Ocena występowania chorób współistniejących

Rochon i wsp. wykazali, że ocena występowania choroby współistniejącej daje lepsze wskazanie spodziewanej długości życia w przypadku MIBC, niż wynika to z wieku pacjenta [15]. Ocena ta pomaga określić uwarunkowania medyczne, które mają wysokie prawdopodobieństwo wpływu na leczenie, rozwój sytuacji oraz rokowanie w MIBC [16].

Wartość dokonania ogólnej oceny zdrowia przed określeniem wskazań i przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego podkreślili Zietman i wsp., którzy wykazali związek pomiędzy wystąpieniem choroby współistniejącej oraz negatywnych wyników patologicznych i przeżywalności w następstwie radykalnej cystektomii [17]. Podobne wyniki otrzymano badając wpływ chorób współistniejących na powodowaną rakiem i innymi czynnikami śmiertelność na podstawie danych pochodzących od 11 260 pacjentów uzyskanych z baz SEER. Wiek niósł ze sobą najwyższy stopień ryzyka w innych przyczynach zgonów, ale nie w przypadkach zwiększonej umieralności z powodu raka. W tym samym badaniu stan zaawansowania klinicznego był najsilniejszym czynnikiem prognozowania zmniejszonej przeżywalności w związku z chorobą nowotworową [18]. Podział starszych pacjentów na grupy według opracowanych dla nich profili ryzyka i korzyści z zastosowaniem podejścia interdyscyplinarnego pomoże wyselekcjonować tych pacjentów, którzy mają największe prawdopodobieństwo skorzystania z zabiegu radykalnego i zoptymalizuje wyniki prowadzonego leczenia [19].

Niestety, większość serii danych oceniających radykalną cystektomię w ocenach pacjentów nie zawiera indeksów występowania chorób współistniejących.

7.1.4.2. Skale występowania chorób współistniejących

Opracowano szereg skal występowania chorób współistniejących [20], z których sześć zostało poddanych ocenie (LE: 3):

- CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [21],
- Kaplan-Feinstein index [22],
- Charlson Comorbidity Index (CCI) [23],
- ICD (Index of Coexistent Disease) [24],
- ACE-27 [25],
- Total Illness Burden Index (TIBI) [26].

Skala indeksu występowania chorób współistniejących Charlsona (Charlson Comorbidity Index) sięga od 0 do 30 w zależności od ważności chorób współistniejących opisanych na czterech poziomach; wynik oblicza pracownik służby zdrowia na podstawie medycznej historii pacjenta. Wynik został poddany szerokiej weryfikacji dla pacjentów z rakiem pęcherza i okazało się, że jest on niezależnym czynnikiem rokującym w sprawie śmiertelności okołopooperacyjnej [27, 28], śmiertelności ogólnej [29], a także śmiertelności z powodu choroby nowotworowej [30–33]. Jedynie ta wersja indeksu współwystępowania chorób Charlsona, która zawierała korektę z uwagi na wiek, została skorelowana zarówno ze śmiertelnością spowodowaną przez chorobę nowotworową, jak i śmiertelnością z innych powodów [34].

ICD ocenia 14 możliwych chorób współistniejących, oblicza się go również na podstawie historii zdrowia pacjenta.

CIRS daje ocenę ilościową wagi choroby organicznej w 14 systemach, oblicza się go na podstawie historii zdrowia pacjenta. Okazało się, że wyniki obliczeń CIRS wykonywanych przez pielęgniarki i lekarzy były porównywalne [35]. Chociaż CIRS został zweryfikowany dla osób w starszym wieku [36, 37], nie został poddany weryfikacji w leczeniu raka pęcherza.

Indeks Kaplana-Feinsteina ocenił 12 chorób współistniejących, korzystając z punktacji od 0 do 3, gdzie 0 wskazuje brak problemu, 1 wskazuje stan lekki lub niechroniczny, zdekompensowane współistnienie jednostek chorobowych, 2 wskazuje znaczny stopień dekompensacji, zaś 3 wskazuje na dekompensację w stopniu poważnym. Ostateczny wynik na skali od 0 do 3 jest najwyższym wynikiem, który przypisany jest chorobie. Wynik ostatecz-

ny może wynosić 3, jeżeli dwie lub więcej sytuacje patologiczne otrzymały wynik 2. Pracownik służby zdrowia oblicza indeks danych Kaplana-Feinsteina na podstawie historii zdrowia pacjenta.

TIBI ocenia 16 jednostek chorobowych w zakresie 110 tematów. Kwestionariusz TIBI pacjent wypełnia sam. TIBI pierwotnie zweryfikowano w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2. TIBI został następnie skorelowany z QoL, wiekiem, liczbą dni spędzonych przez pacjenta w łóżku w okresie trzech miesięcy poprzedzających badanie oraz ze zmniejszoną mobilnością w kohorcie 1638 mężczyzn z rakiem stercza [38]. Żadna z wyżej wymienionych czterech skal (ICD, CIRS, Indeks Kaplana-Feinsteina, TIBI) nie była zatwierdzona w ustalonym leczeniu raka pęcherza.

Działania Charlson Comorbidity Index oraz ACE-27 są mniej więcej takie same (LE: 3). Indeks Charlsona skorygowany o wiek (tab. 4) jest obecnie najszerzej stosowanym indeksem występowania chorób współistniejących przy raku w celu dokonania szacunkowej oceny przeżywalności długoterminowej i z zastosowania specjalnego kalkulatora musi być łatwo obliczalny [39].

Tab. 4. Obliczanie indeksu Charlsona

Liczba punktów	Uwarunkowania
1 punkt	wiek 50–60 lat zawał mięśnia sercowego choroba serca obwodowa niewydolność naczyniowa choroba naczyń mózgowych demencja
2 punkty	wiek 61–70 lat porażenie połowicze choroba nerek średniego do ciężkiego stopnia cukrzyca z towarzyszącym uszkodzeniem narządu guz z dowolnej przyczyny
3 punkty	wiek 71–80 lat choroba nerek średniego do ciężkiego stopnia
4 punkty	wiek 81–90 lat
5 punktów	wiek >90 lat
6 punktów	przerzutowy guz lity AIDS

Interpretacja

- Oblicz indeks Charlsona lub Indeks = i
 - Dodaj wynik choroby współistniejącej do wyniku punktacji wieku
 - Podsumuj wyżej wspomniane jako „i” w obliczeniu prawdopodobieństwa Charlsona (zob. poniżej).
i = suma wyników występowania choroby współistniejącej i wyniku punktacji wieku.
- Oblicz prawdopodobieństwo Charlsona (śmiertelność w okresie 10-letnim)
 - Oblicz $Y = 10^{(i \times 0,9)}$
 - Oblicz $Z = 0,983^Y$ (gdzie Z jest wynikiem przeżywalności okresu 10-letniego)

Ocena zdrowia pacjenta onkologicznego musi być uzupełniona pomiarem poziomu aktywności pacjenta. Extermann i wsp. wykazali, że nie było związku pomiędzy zachorowalnością i poziomem aktywności pacjenta [4]. Zweryfikowano też wyniki ECOG-PS oraz indeks Karnofsky’ego w celu mierzenia poziomu aktywności pacjenta (LE: 3) [40]. Skorelowano stan ogólny pacjenta z ogólną przeżywalnością po radykalnej cystektomii [32, 41] oraz chemioterapiami paliatywnymi [42–44].

Wynik ASA został zweryfikowany w zakresie przedoperacyjnej oceny ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych. W sytuacji choroby raka pęcherza wyniki ASA o wartości równej lub większej 3 kojarzone są z poważnymi powikłaniami [45, 46], w szczególności te, które dotyczą lub są wynikiem danego typu odprowadzenia moczu (tab. 5) [47].

Tab. 5. Wyniki ASA [48]

ASA
1. Brak patologii organicznej lub dotyczy pacjentów, u których wykryto proces chorobowy, lecz nie wywołuje on żadnych zakłóceń systemowych ani nieprawidłowych zmian.
2. Grupę tę tworzą umiarkowane, lecz wyraźne zakłócenia systemowe powodowane albo przez chorobę, na którą pacjent jest leczony, albo przez konieczność interwencji chirurgicznej, albo przez inne istniejące procesy patologiczne.
3. Zakłócenia systemowe poważnego stopnia z jakiegokolwiek powodu lub powodów. Nie istnieje możliwość stwierdzenia ani podania absolutnej miary powagi stopnia, jako że jest to zależne od oceny klinicznej.
4. Ekstremalne zakłócenia systemowe, które stanowią już nieuchronne zagrożenie życia, bez względu na typ leczenia. Z powodu czasu trwania i charakteru tych zakłóceń w organizmie pacjenta zaszły nieodwracalne uszkodzenia.
5. Pacjenci w stanie agonii, których okres spodziewanego życia nie przekracza 24 godzin, po lub bez zabiegu chirurgicznego.

Według uzgodnienia osiągniętego na konferencji narodowych instytutów zdrowia, celem Standardowej Oceny Geriatrycznej (Standardized Geriatric Assessment – SGA) jest stwierdzenie, opisanie i wyjaśnienie wielu problemów osób w podeszłym wieku, skatalogowanie zasobów, środków i siły starszych osób, ocena usług na rzecz jednostki i opracowanie skoordynowanego planu opieki. SGA jest zatem indeksem medyczno-psychologiczno-socjalnym.

SGA można wykonać stosując szereg protokołów. Protokoły te różnią się między sobą w zakresie kompletności badań diagnostycznych. Protokołem o najwyższym stopniu kompletności jest Całkowita Ocena Geriatryczna (*Comprehensive Geriatric Assessment – CGA*) [49]. CGA jest protokołem odpowiednim do zastosowania przy opiece nad pacjentami onkologicznymi [50]. W przypadkach raka pęcherza stosowano CGA do zaadaptowania chemioterapii gemcytabinowej u uprzednio nieleczonych pacjentów w podeszłym wieku z zaawansowanym stadium raka pęcherza [51].

Program Onkologiczny dla Dorosłych w Podeszłym Wieku (*Senior Adult Oncology Program*), zaproponowany przez Balducciego i wsp., stanowi nieco mniej pełną ocenę niż ocena SGA [52]. Chociaż protokoły te wykazują istnienie uprzednio niezdiagnozowanych problemów z dziedziny medycyny geriatrycznej i społecznej, ich użyteczność nie została jak dotąd w pełni udokumentowana [53]. Podobnie CGA, gdy wykonuje się go u pacjentów w medycynie ogólnej, nie zmienia ryzyka hospitalizacji lub śmierci w ciągu 2 lat od dokonania oceny [54]. Aby miało to przynieść jakąkolwiek korzyść dla pacjentów, CGA powinno się skojarzyć z rozwiązaniem problemów, które badanie to zdiagnozowało [55].

7.1.4.3. Wnioski i zalecenia dotyczące skal występowania chorób współistniejących

Wnioski	LE
Wiek metrykalny ma ograniczone znaczenie.	3
Wynik występowania chorób współistniejących, opracowany w szczególności do oceny pacjentów, u których zdiagnozowano raka pęcherza, stanowiłby ogromną pomoc.	3
Zalecenia	GR
Decyzję o oszczędzeniu pęcherza lub o wykonaniu radykalnej cystektomii u pacjentów starszych/geriatrycznych z naciekającym rakiem pęcherza opierać należy na ocenie stopnia zaawansowania guza oraz współistnieniu innych chorób określonych najlepiej jak można w zweryfikowanym arkuszu punktacji, jak na przykład indeks Charlsona.	B
Wynik kwestionariusza ASA nie uwzględnia chorób współistniejących i w tej sytuacji nie powinien być stosowany.	B

7.1.5. Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
3. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003 Jan;169(1):105-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>

4. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1582-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552069>
5. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998 Jul;83(1):141-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304>
6. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consens Statement Online 1987 Oct Online 19-21 [cited 2013 Feb, 6th];6(13):1-21.
<http://consensus.nih.gov/1987/1987GeriatricAssessment065html.htm>
7. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501697>
8. Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol* 1998 Jun;159(6):1845-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598473>
9. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
10. Gamé X, Soulié M, Seguin P, et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol* 2001 May;39(5):525-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464032>
11. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005 Jul 1;104(1):36-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515>
12. May M, Fuhrer S, Braun KP, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 2007 Nov-Dec;33(6):764-73; discussion 774-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199344>
13. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):983-1001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227172>
14. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009 Sep;182(3):914-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616246>
15. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care* 1996 Nov;34(11):1093-101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911426>
16. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970 Dec;23(7):455-468.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968170900548>
17. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000 Feb;32(1):34-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576>
18. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2011 Jan 1;117(1):103-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803606>
19. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):443-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481861>
20. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. *J Clin Epidemiol* 2003 Mar;56(3):221-9. How to measure comorbidity. a critical review of available methods.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725876>
21. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968 May;16(5):622-6. [No abstract available].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906>

22. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974 Sep;27(7-8):387-404. [No abstract available].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
24. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, et al. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care* 1993 Feb;31(2):141-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433577>
25. Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol* 2002 Mar;116(3):200-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893262>
26. Litwin MS, Greenfield S, Elkin EP, et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer* 2007 May 1;109(9):1777-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354226>
27. Mayr R, May M, Martini T, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2012 Sep;110(6 Pt B):E222-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314129>
28. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2011 Sep;186(3):829-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788035>
29. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan;19(1):309-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701925>
30. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003 Jan;169(1):105-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
31. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2384-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404699>
32. Bolenz C, Ho R, Nuss GR, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int* 2010 Nov;106(9):1324-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500510>
33. Yoo S, You D, Jeong IG, et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J Urol* 2011 Jul;52(7):446-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860763>
34. Mayr R, May M, Martini T, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):662-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534059>
35. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. et al. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol* 2005 Jun;58(6):603-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878474>
36. Nagaratnam N, Gayagay G Jr. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Arch Gerontol Geriatr* 2007 Jan-Feb;44(1):29-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621072>
37. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995 Feb;43(2):130-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836636>
38. Stier DM, Greenfield S, Lubeck DP, et al. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer. *Urology* 1999 Sep;54(3):424-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475347>

39. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004 Dec 20;4:94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610554>
40. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003 Sep 15;89(6):1022-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966419>
41. Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1287-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382715>
42. Logothetis CJ, Finn LD, Smith T, et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 Sep;13(9):2272-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666085>
43. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3068-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
44. Niegisch G, Fimmers R, Siener R, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):1087-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839579>
45. Boström PJ, Kössi J, Laato M, et al. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009 Jan;103(2):191-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671789>
46. de Vries RR, Kauer P, van Tinteren H, et al. Short-term outcome after cystectomy: comparison of two different perioperative protocols. *Urol Int* 2012;88(4):383-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433508>
47. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, et al. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 2001 Jan;39(1):79-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11173943>
48. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 1995 Mar;50(3):195-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717481>
49. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):905-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907291>
50. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000 Nov;14(11A):221-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195414>
51. Castagneto B, Zai S, Marengo D, et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology* 2004;67(1):27-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459492>
52. Balducci L, Cox CE, Greenberg H, et al. Management of Cancer in the Older Aged Person. *Cancer Control* 1994 Mar;1(2):132-137.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886961>
53. Miller DK, Lewis LM, Nork MJ, et al. Controlled trial of a geriatric case-finding and liaison service in an emergency department. *J Am Geriatr Soc* 1996 May;44(5):513-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617898>
54. Fletcher AE, Price GM, Ng ES, et al. Population-based multidimensional assessment of older people in UK general practice: a cluster-randomised factorial trial. *Lancet* 2004 Nov 6-12;364(9446):1667-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530627>
55. Stuck AE, Egger M, Hammer A, et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002 Feb 27;287(8):1022-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11866651>

7.1.6. Cystektomia radykalna – technika i zakres

W ramach zabiegu cystektomii radykalnej wykonywany jest również zabieg wycięcia lokalnych węzłów chłonnych. Na temat limfadenektomii istnieje bardzo wiele danych. Kontrowersje związane z oceną klinicznego znaczenia limfadenektomii dotyczą dwóch głównych aspektów wycięcia węzłów: procedury leczniczej oraz / lub instrumentu oceny stanu zaawansowania nowotworu.

W jedynym badaniu autopsyjnym przeprowadzonym do tej pory wykazano, że u 215 pacjentów z MIBC i rozsiewem węzłowym częstość występowania przerzutu wynosiła 92% do węzłów lokalnych (pozaopęcherzowych lub w obrębie miednicy), 72% do zaotrzewnowych, 35% do brzusznych węzłów chłonnych. Istnieje również silny związek pomiędzy wystąpieniem przerzutów do węzłów a współistniejącymi przerzutami odległymi ($p < 0,0001$). Około 47% pacjentów miało równocześnie przerzuty w węzłach oraz rozsianie odległe, a tylko 12% pacjentów miało przerzuty w węzłach jako jedyną widoczną postać przerzutów [1].

Pewna liczba badań nad lokalizacją limfadenektomii [2–7] wykazała, zarówno retrospektywnie, jak i prospektywnie, że jeżeli u pacjentów chorych na raka pęcherza węzły chłonne w obrębie miednicy nie są zajęte przez przerzuty, w węzłach chłonnych poza miednicą przerzutów guza nie ma.

Podjęto wysiłki w celu opracowania i ustalenia klasyfikacji zakresu limfadenektomii. Standardowy zabieg limfadenektomii u pacjentów z rakiem pęcherza polega również na usunięciu wszelkich tkanek węzłów chłonnych dogłównie aż do rozwidlenia naczynia biodrowego wspólnego i łącznie z nim, gdzie granicą przyśrodkową jest moczowód, ale razem z wewnętrznymi biodrowymi, przedkrzyżowymi i zasłonowymi oraz zewnętrznymi węzłami biodrowymi [8]. Limfadenektomia rozszerzona usuwa wszystkie węzły chłonne w obszarze rozwidlenia aorty oraz naczyń biodrowych wspólnych przyśrodkowo od miejsca skrzyżowania z moczowodem. Granicami bocznymi są nerwy płciowo-udowe do ogonowo-okrężnej żyły biodrowej, więzadła zatokowego oraz limfatyczny węzeł Cloqueta, a także obszar opisany w zasadach limfadenektomii standardowej [9–11]. Limfadenektomia znacznie rozszerzona poszerza obszar dogłównie do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej [12].

W celu dokonania oceny, czy, a jeśli tak, to jak wyniki leczenia nowotworu podlegają wpływom różnego zakresu limfadenektomii wykonanej u pacjentów z klinicznym N0M0 MIBC, dokonano systematycznego przeglądu literatury, aby przeprowadzić studia porównawcze. Metodologię przeglądów systematycznych ze szczegółami opisano gdzie indziej [13]. Streszczając, systematyczny przegląd literatury został przeprowadzony w zgodzie z wytycznymi PRISMA [14]. Dwóch niezależnych recenzentów dokonało przeglądu abstraktów i pełnych tekstów prac, podsumowania danych oraz ryzyka stroniczości. Wyniki w postaci tabel w zakresie ich charakterystyk podstawowych i streszczenia wniosków umieszczono w tabelach. Sporządzono również syntetyczną prezentację materiału naukowego.

Z 1696 pozyskanych i ocenionych abstraktów 18 spełniało kryteria przeglądu i zostało do niego włączonych [15–31, 31b]. Spośród 9 badań, które porównywały limfadenektomię rozszerzoną z limfadenektomią standardową lub ograniczoną, 6 badań podało istnienie poprawy w zakresie przeżywalności w przypadkach limfadenektomii rozszerzonej. Dwa badania porównywały wyniki z ośrodka o wysokim wskaźniku liczby wykonywanych zabiegów (*high-volume centre*) wykonujących limfadenektomię rozszerzoną do wyników innego ośrodka o tym samym wskaźniku wykonanych zabiegów rozszerzonych o wycięcia węzłów chłonnych (*superextended lymph node dissection*) u pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii. Obydwa badania podały brak różnicy w zakresie ogólnej przeżywalności i nawrotowości raka [31, 32].

Dwa inne przeglądy podały podobne wnioski z poszukiwań. Karl i wsp. [33] doszli do wniosku, że bardziej ograniczone pole wycięcia węzłów chłonnych (LND) w obrębie miednicy kojarzone z suboptymalną oceną stanu zaawansowania nowotworu oraz gorszymi wynikami w porównaniu z limfadenektomią standardową lub rozszerzoną, i to zarówno u pacjentów z chorobą węzłowododatką, jak i węzłowoujemną. Svatek i wsp. [34] doszli do wniosku, że rozszerzone wycięcie / rozszerzony zakres wycięcia węzłów chłonnych (LND) z kompletną skletonizacją / kompletnym ogołoceniem wszystkich struktur w obrębie miednicy aż do górnej części naczyń biodrowych wspólnych było korzystniejsze od ograniczonej LND. Niemniej jednak, wszystkie te wymienione badania obarcza się wadą znacznych ograniczeń metodologicznych oraz podatnością na stroniczość, przez co obniża się ich jakość i wiarygodność dowodu naukowego. Oczekuje się na dalsze dane pochodzące z obecnie prowadzonych randomizowanych prób klinicznych dotyczących terapeutycznego znaczenia zakresu wykonywanej limfadenektomii.

Wysunięto sugestię, że przeżywalność wolna od nawrotów oraz OS mogą mieć związek z liczbą węzłów chłonnych usuniętych w trakcie zabiegu chirurgicznego, choć nie ma wiarygodnych danych dotyczących minimalnej liczby węzłów chłonnych, które muszą zostać usunięte. Niemniej jednak, prawdopodobieństwo przeżycia zwiększa się wraz z liczbą wyciętych węzłów chłonnych [35]. Usunięcie więcej niż 10–15 węzłów chłonnych postulowano w badaniach retrospektywnych jako liczbę wystarczającą do przeprowadzenia oceny stanu zajęcia węzłów chłonnych oraz korzystną dla OS [7, 36, 37].

Jednakże nie wydaje się, aby liczba usuniętych węzłów chłonnych miała związek z anatomicznym szablonek limfadenektomii. Wśród sugerowanych wyjaśnień znajdują się takie czynniki, jak istnienie różnic między pacjentami, trudności w dokładnym anatomicznym przypisaniu usuniętych węzłów chłonnych, różnice pomiędzy chirurgami, a także różnice pomiędzy zastosowanymi metodami przekazywania do badania węzłów chłonnych [38–41].

7.1.7. Cystektomia laparoskopowa i cystektomia z użyciem robota operacyjnego

Wykazano, że cystektomie laparoskopowe z użyciem robota operacyjnego (RALC) są wykonalne zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [42, 43]. Zarówno cystektomię, jak i limfadenektomię wykonano w małych seriach, według tych samych zasad stosowanych od wielu dekad w cystektomii oraz w wytrzewieniu przednim [44]. Jednakże techniki te wciąż należą do kategorii technik eksperymentalnych z powodu ograniczonej liczby opisanych przypadków, braku długoterminowych danych dotyczących wyników onkologicznych i funkcjonalnych oraz możliwej stronniczości w doborze [45, 46].

Laparoskopowo wykonana, wewnątrzustrojowa konstrukcja odprowadzenia moczu (z pomocą robota, czy bez) została przetestowana jedynie w niewielkich seriach [45, 47, 48]. Jest to trudna, czasochłonna procedura przy wykorzystaniu obecnie dostępnych urządzeń i z tego powodu musi być nadal traktowana jako eksperymentalna. Cystektomia laparoskopowa oraz limfadenektomia w obrębie miednicy (z pomocą robota, czy bez), przy pozauustrojowej konstrukcji odprowadzenia moczu, jest opcją do stosowania w leczeniu operacyjnym (LE: 3).

Dane dotyczące laparoskopowej cystektomii radykalnej oraz tejże wspomaganą robotem obarczone są wadą stronniczości doboru młodszych pacjentów, niższego stopnia guza, a także minimalnych chorób współistniejących w porównaniu z większością współcześnie realizowanych serii otwartych [49–51]. Stronniczość doboru powoduje, że interpretacja wyników okołoperacyjnych jest trudna.

7.2. Odprowadzenie moczu po radykalnej cystektomii

Z punktu widzenia anatomicznego po wykonaniu cystektomii możliwe są obecnie trzy procedury:

- Odprowadzenie brzuszne, takie jak ureterokutaneostomia, odprowadzenie jelitowe (do jelita cienkiego lub grubego) oraz różne formy zbiornika kontynentnego.
- Odprowadzenie cewkowe (*urethral diversion*); w tej kategorii znajdują się różne formy zbiorników jelitowych (*gastrointestinal pouches*) przyłączonych do cewki moczowej (*urethra as a continent*), ortotopowe odprowadzenie moczu (*neobladder*, *orthotopic bladder substitution*).
- Odprowadzenia odbytniczo-esicze (*rectosigmoid diversions*), jak na przykład uretero(ileo-)rektostomia (*uretero (ileo-) rectostomy*).

W celu rekonstrukcji dróg moczowych stosowane były różne typy segmentów drogi jelitowej, łącznie z żołądkiem, jelitem cienkim i grubym oraz wyrostkiem robaczkowym [52]. W badaniach kohortowych pacjentów z różnymi typami odprowadzenia moczu porównywano pewne aspekty jakości życia (QoL) związane ze zdrowiem, takie jak funkcje seksualne, trzymanie moczu oraz wizerunek ciała. Niezbędne są jednak dalsze badania dotyczące przedoperacyjnego stanu zaawansowania nowotworu i ogólnego stanu pacjenta (PS), statusu socjoekonomicznego, okresu, który minął do pierwotnego zabiegu chirurgicznego, itp.

7.2.1. Przygotowanie do zabiegu chirurgicznego

Do wykonania cystektomii niezbędne jest ogólne przygotowanie pacjenta, jak ma to miejsce przy każdym innym poważnym zabiegu chirurgicznym w obrębie miednicy lub jamy brzusznej. Jeżeli odprowadzenie moczu tworzone będzie z fragmentów układu jelitowego, należy wziąć pod uwagę długość lub wielkość właściwych segmentów i ich patofizjologię podczas obecności w nich moczu [53]. Pomimo koniecznego przerwania ciągłości przewodu pokarmowego i ponownego zespolenia jelita, formalne przygotowanie przewodu pokarmowego może nie być konieczne [54]. Co więcej, czas powrotu perystaltyki jelita i prawidłowej czynności przewodu pokarmowego zredukowano poprzez szybkie uruchomienie pacjenta, wczesne włączanie żywienia doustnego (dojelitowego) oraz stymulację gastrojelitową metoklopramidem i gumą do żucia [55].

Pacjenci poddawani zabiegowi kontynentnego odprowadzenia moczu winni być motywowani do poznania charakteru wprowadzonej do organizmu zmiany, ale także do nauki jej obsługi. Wśród przeciwwskazań do zastosowania bardziej złożonych form odprowadzenia moczu znajdują się:

- osłabiające choroby neurologiczne i psychiatryczne,
- ograniczona spodziewana długość życia,
- zaburzenia funkcjonowania wątroby lub nerek,
- rak urotelialny marginesu cewki lub innych marginesów chirurgicznych.

Relatywnymi przeciwwskazaniami do wykonania ortotopowego pęcherza jelitowego są wysokie dawki przedoperacyjnej radioterapii, znacznego stopnia zwężenie cewki moczowej, a także znacznego stopnia niewydolność zwieracza cewki sugerująca możliwość nietrzymania moczu [56–58].

7.2.1.1. Dobór pacjentów do wykonania ortotopowego odprowadzenia moczu

Radykalna cystektomia i odprowadzenie moczu są dwoma stadiami jednej operacji. Niemniej, literatura jednoznacznie podaje informacje o powikłaniach występujących po zabiegu radykalnej cystektomii, lecz pomija fakt, że większość powikłań związana jest właśnie z wykonanym odprowadzeniem moczu [59]. Sam wiek pacjenta nie jest kryterium decydującym o zaproponowaniu wykonania odprowadzenia z możliwością trzymania moczu [60, 61]. Współistniejące choroby, stan funkcji serca i płuc, a także stan kognitywny pacjenta są ważnymi czynnikami do wzięcia pod uwagę, jak również stopień wsparcia i pomocy socjalnej dla pacjenta oraz jego preferencje.

7.2.2. Ureterokutaneostomia

Odprowadzenie moczu poprzez wszczepienie moczowodów do powłok brzucha jest najprostszą formą skórno-odprowadzenia moczu (*cutaneous diversion*). Ten sposób uważany jest za procedurę bezpieczną. Dlatego właśnie wybiera się go w przypadku pacjentów starszych lub mających inne ograniczenia, którzy potrzebują odprowadzenia ponadpęcherzowego [62, 63]. Niemniej jednak, inni autorzy wykazali, że u starannie dobranych pacjentów w starszym wieku wszystkie inne formy mokrego lub suchego odprowadzenia moczu, łącznie z ortotopowymi, zastępczymi pęcherzami jelitowymi są możliwe [64].

Technicznie wygląda to tak, że albo jeden moczowód, do którego drugi krótszy został przymocowany, jest bezpośrednio połączony ze skórą (transuretero-ureterokutaneostomia), albo obydwa moczowody są bezpośrednio zespolone ze skórą. Z powodu mniejszej średnicy moczowodów, w takim przypadku częściej niż w przypadku stomii jelitowych obserwuje się wystąpienie zwężenia zespolenia [62].

W ostatnio przeprowadzonych retrospektywnych porównaniach z krótkim okresem obserwacji lub z medianą obserwacji 16 miesięcy, w przypadku ureterokutaneostomii odsetek powikłań związanych z odprowadzeniem moczu uznano za niski w porównaniu do odprowadzenia typu wstawka jelitowa (*ileal or colon conduit*) [65].

Chociaż istnieje mało danych porównawczych, należy wziąć pod uwagę fakt, iż dawniejsze dane oraz doświadczenie kliniczne sugerują, że zwężenia na poziomie skóry oraz wstępujące infekcje dróg moczowych są powikłaniami występującymi znacznie częściej w porównaniu z sytuacją dotyczącą odprowadzenia moczu przy użyciu wstawek jelitowych (*ileal conduit diversion*). Badanie retrospektywne porównujące różne formy odprowadzenia moczu wykazało, że wstawki jelitowe dawały mniej późno występujących powikłań niż zastępcze zbiorniki jelitowe lub ortotopowe pęcherze jelitowe [66].

7.2.3. Wstawka z jelita krętego (*ileal conduit*)

Wstawka z jelita krętego jest wciąż poważną opcją przynoszącą dobrze znane i przewidywalne wyniki. Jednakże aż u 48% pacjentów pojawiają się wczesne powikłania łącznie z UTI, zapaleniami odmiedniczkowymi nerek, przeciekami moczowodowo-jelitowymi oraz zwężeniami [66].

Wśród głównych powikłań w długoterminowych badaniach okresu obserwacyjnego znajdują się komplikacje ze strony zespoła w odsetku do 24% przypadków oraz funkcjonalne lub/i morfologiczne zmiany górnych dróg moczowych w odsetku do 30% [67–69]. Wzrost liczby powikłań zaobserwowano w zwiększonej obserwacji w serii berneńskiej 131 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 5 lat (mediana okresu obserwacji 98 miesięcy) [67]: stopień powikłań wzrastał od 45% po 5 latach do 94% u tych, którzy przeżyli ponad 15 lat. W tej ostatniej grupie u 50% pacjentów pojawiły się zmiany w górnych drogach moczowych, zaś u 38% wystąpiła kamica moczowa.

7.2.4. Kontynentne (szczelne) odprowadzenie moczu (*continent cutaneous urinary diversion*)

Niskociśnieniowy, detubularyzowany zbiornik jelitowy może być wykorzystany do szczelnego odprowadzenia moczu opróżnianego podczas samocewnikowania; opisywano również zbiorniki uformowane z fragmentu żołądka, odcinka krętniczo-kątniczego i esicy [70–72]. Stosowane są różne techniki wszczepiania przeciwréfluksowego [73]. Większość pacjentów ma dobrze działający zbiornik charakteryzujący się kontynencją dzienną i nocną na poziomie zbliżonym do 93% [74]. W retrospektywnym badaniu przeglądowym obserwacji poddano wyniki ponad 800 pacjentów: zaobserwowano zwężenie stomii (*stomal stenosis*) u 23,5% pacjentów ze stomią wytworzoną z wyrostka oraz u 15% z wgłębionym jelitem cienkim (*efferent intussuscepted ileal nipple*). Kamienie tworzyły się w zbiorniku u 10% pacjentów [74–76]. W małej serii uprzednio naświetlanych pacjentów płci żeńskiej odsetek nietrzymania moczu oraz zwężeń stomii sięgał 18% (8/44 pacjentów) [77].

7.2.5. Odprowadzenie moczu do jelita grubego

Najstarszą i najpowszechniejszą formą było refluksowe, a następnie przeciwréfluksowe zespolenie moczowodów bez kontaktu z esico-odbytniczym odcinkiem jelita grubego (uretero [recto] sigmoidostomia) [78, 79]. Większość wskazań do zastosowania tej procedury obecnie jest już nieaktualna z powodu wysokiego odsetka infekcji górnych dróg moczowych oraz długoterminowego ryzyka pojawienia się raka jelita grubego [80, 81]. Dodatkowo występującymi skutkami ubocznymi zastosowania tego typu odprowadzenia moczu były: częstość wypróżnień oraz nietrzymanie z powodu parcia (*urge incontinence*). Istnieje jednak możliwość obejścia wyżej wymienionych problemów poprzez wprowadzenie fragmentu jelita krętego pomiędzy moczowodami a ścianą odbytnicy lub esicy celem zwiększenia pojemności zbiornika i eliminacji bezpośredniego kontaktu nabłonka dróg moczowych z treścią kałową i śluzówki jelita z moczem [82].

7.2.6. Zastępczy ortotopowy pęcherz jelitowy

Obecnie zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet powszechnie stosuje się zastępczy ortotopowy pęcherz jelitowy. Współczesne badania dokumentują bezpieczeństwo i długoterminową wiarygodną skuteczność tej procedury. W wielu dużych ośrodkach stało się to odprowadzeniem z wyboru dla większości pacjentów poddawanych cystektomii [58, 83, 84]. Jednakże u pacjentów w starszym wieku (>80 lat) zabieg ten jest bardzo rzadko wykonywany, nawet w ośrodkach o dużym doświadczeniu i przeprowadzających wiele tego typu zabiegów [85, 86].

Do utworzenia zastępczego pęcherza z wykorzystaniem odcinka gastrojelitowego najczęściej stosowany jest końcowy odcinek jelita krętego, natomiast doświadczenia z wstępującym odcinkiem jelita grubego łącznie z kątnicą lub esicą są mniejsze [83]. Opróżnianie zbiornika zespolonego z cewką wymaga napięcia tłoczni brzusznej, perystaltyki jelita oraz rozluźnienia zwieracza. Dane dotyczące wczesnych i późnych powikłań podają 22% [87, 88]. Do odległych powikłań należą: dzienne (8–10%) i nocne nietrzymanie moczu (20–30%), zwężenia zespolen moczowodowo-jelitowych (3–18%), zatrzymania moczu (4–12%) zarówno u pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej, zaburzenia metabolizmu oraz niedobór witaminy B12, co wykazano w seriach liczących 1054 i ponad 1300 pacjentów [58, 89]. W ostatnim badaniu porównującym kontrolę raka i skłonność do nawrotów choroby u pacjentów z ortotopowym zbiornikiem jelitowym oraz z odprowadzeniem moczu do wstawki, gdy wprowadzono poprawkę uwzględniającą stopień zaawansowania patologicznego, nie można było zidentyfikować żadnej różnicy pomiędzy tymi dwiema grupami w przeżyciu swoistym dla nowotworu [90]. Nawrót cewkowy u pacjentów z pęcherzem jelitowym wydaje się rzadki (1,5–7% dla zarówno mężczyzn, jak i kobiet) [58, 91]. Wyniki te wskazują, że wybranie opcji ortotopowego pęcherza jelitowego zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet nie grozi pogorszeniem wyniku onkologicznego cystektomii. Pozostaje kwestią dyskusji, czy ortotopowy zastępczy pęcherz jelitowy jest lepszym rozwiązaniem biorąc pod uwagę QoL w porównaniu do nieszczelnych odprowadzeń moczu [92–94].

Opisano różnorodne formy zabezpieczenia przed refluksem w górnych drogach moczowych, łącznie z prostym tunelem izoperystaltycznym, oraz bezpośrednio podśluzówkowe i podsurowicówkowe wszczepienie zwężone segmentu jelita krętego [76, 88]. Według wyników z obserwacji wieloletniej górne drogi moczowe są przez każdą z tych metod zabezpieczone w stopniu wystarczającym.

Podsumowując, standardowa cystektomia radykalna u mężczyzn z rakiem pęcherza polega na usunięciu całego pęcherza, stercza, pęcherzyków nasiennych, końcowych odcinków moczowodów (długość segmentu pozostała nieokreślona) oraz korespondujących węzłów chłonnych (zakres niepodany) (LE: 2b). Nie jest obecnie możliwe zalecenie jakiegóś szczególnego typu odprowadzenia moczu. Niemniej jednak, w oparciu o konkretne doświadczenia kliniczne, większość instytucji preferować będzie ortotopowy pęcherz jelitowy lub odprowadzenie z użyciem wstawki jelitowej (*ileal conduits*) [95, 96]. U wybranych pacjentów najmniej obciążającym pod

względem chirurgicznym typem odprowadzenia moczu jest ureterokutaneostomia (LE: 3). Zalecenia dotyczące cystektomii radykalnej oraz odprowadzenia moczu podano w części 7.6.

7.3. Powikłania i śmiertelność

W wynikach ostatnio przeprowadzonego pełnego badania długoterminowego (n = 1054) podano, że okołoooperacyjna śmiertelność wynosiła 3% przypadków, zaś wczesne powikłania, określone jako „jakiegokolwiek powikłania”, które wystąpiły w okresie do 3 miesięcy od zabiegu chirurgicznego występowały w 28% przypadków [84, 89]. Późne powikłania zazwyczaj zależą od rodzaju wybranego odprowadzenia moczu (zob. powyżej). Powikłania wczesne związane z przeprowadzeniem radykalnej cystektomii w przypadkach NMIBC (przy wysokim ryzyku progresji choroby) są porównywalne, ale nie mniejsze niż te związane z cystektomią wykonywaną z powodu guza naciekającego mięśniówkę [97]. Ogólnie rzecz biorąc, mniejsze powikłania i śmiertelność zostały zaobserwowane przez chirurgów, a także przez szpitale, w których wykonuje się większą liczbę danych procedur, a więc mających większe doświadczenie [98].

7.4. Przeżycie

Jeśli chodzi o długość przeżycia, wyniki badań pokazują dobre rezultaty:

- Według wieloośrodkowej bazy danych obejmującej 888 pacjentów poddanych cystektomii oraz limfadenektomii z powodu raka pęcherza, całkowite przeżycie bez nawrotu wynosiło po 5 latach 58%, zaś przeżycie swoiste dla nowotworu 66% [99].
- Przeżycie bez nawrotów i przeżycie całkowite (OS) oceniane w dużym badaniu przeprowadzonym w jednym ośrodku na grupie 1054 mężczyzn i kobiet zaobserwowano odpowiednio u 68% i 66% po 5 latach oraz 60% i 43% po 10 latach [100].
- U pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi w kolejnym przeprowadzonym badaniu w okresie 10-letnim odsetki przeżyć swoistych dla choroby oraz przeżyć całkowitych (OS) wynosiły odpowiednio 27,7% i 20,9% [148]. W tej kohorcie 10-letnie przeżycie swoiste dla choroby i OS wynosiły odpowiednio 72,9% i 49,1% dla choroby ograniczonej do pęcherza (określonej jako < pT3a) oraz 33,3% i 22,8% dla choroby nieograniczonej do narządu [101].
- W innym badaniu 5-letnie przeżycie bez nawrotu wyniosło 76% u pacjentów z guzami pT1, 74% dla pT2, 52% dla pT3 oraz 36% dla guzów pT4 [102]. Jedynymi niezależnymi prognostykami przeżycia były stadium guza oraz zajęcie węzłów chłonnych [103].

7.5. Wnioski dotyczące odprowadzenia moczu po radykalnej cystektomii

Wnioski	LE
Dla MIBC ograniczonego do pęcherza leczeniem z wyboru jest radykalna cystektomia.	3
Doświadczenie wynikające ze znacznej liczby przeprowadzonych procedur w danym ośrodku wpływa na zmniejszenie liczby powikłań i śmiertelność po cystektomii.	3
Radykalna cystektomia jest zabiegiem, w ramach którego wykonuje się również usunięcie regionalnych węzłów chłonnych.	3
Istnieją dane, które wspierają pogląd, że wykonanie rozszerzonej LND (w porównaniu z wykonaniem standardowej lub ograniczonej LND) poprawia wyniki przeżycia po zabiegu radykalnej cystektomii.	3
Radykalna cystektomia nie musi we wszystkich przypadkach u obojga płci obejmować usunięcia całej cewki, może być wykorzystana w wytworzeniu ortotopowego pęcherza zastępczego.	3
Segmenty jelit, które z wyboru służą do wykonania odprowadzenia moczu, to końcowy odcinek jelita krętego oraz jelito grube.	3
Typ odprowadzenia moczu nie ma wpływu na onkologiczny wynik leczenia.	3
Cystektomia laparoskopowa z zastosowaniem robota jest zabiegiem możliwym do wykonania, lecz nadal pozostaje w sferze badań.	3
Cystektomia jest opcją u pacjentów z MIBC, których wiek wynosi powyżej 80 lat.	3
Na wynik zabiegu chirurgicznego wpływ mają współistniejące choroby, wiek, uprzednio przebyte leczenie raka pęcherza oraz innych chorób w obrębie miednicy, chirurg oraz liczba cystektomii wykonanych w danym szpitalu, a także typ wykonanego odprowadzenia moczu.	2
Chirurgiczne powikłania cystektomii oraz odprowadzenia moczu powinny być podawane według ujednoliconego systemu stopniowania. Ostatnio najlepiej zaadaptowanym systemem dla cystektomii jest system stopniowania Clavienna.	2

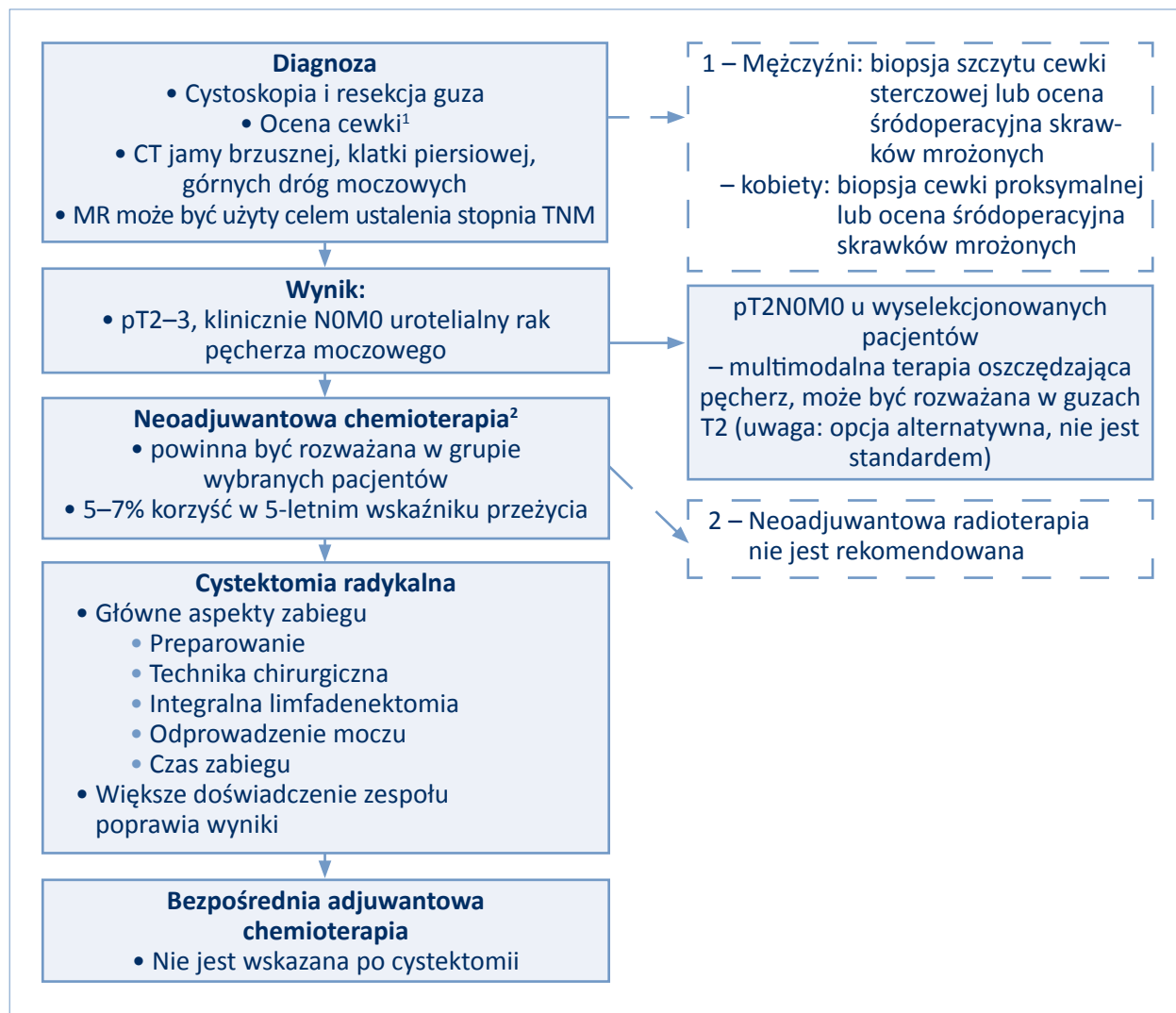
7.6. Zalecenia dotyczące wykonania radykalnej cystektomii oraz odprowadzenia moczu

Zalecenia	GR
Zaleca się wykonanie radykalnej cystektomii w przypadkach T2-T4a, N0M0 oraz nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza z grupy wysokiego ryzyka (jak wyszczególniono powyżej).	A*
Nie należy opóźniać wykonania cystektomii powyżej 3 miesięcy, ponieważ zwiększa to ryzyko progresji i śmierci z powodu choroby nowotworowej.	B
Nie zaleca się wykonywania przedoperacyjnej radioterapii w sytuacji planowanej cystektomii z odprowadzeniem moczu.	A
Wycięcie węzłów chłonnych powinno być integralną częścią zabiegu cystektomii. Zaleca się wykonanie rozszerzonej LND.	B
Cewkę moczową można zachować, jeżeli marginesy chirurgiczne są wolne od nacieku nowotworowego. Jeżeli cewki moczowej nie połączono z pęcherzem zastępczym, należy ją regularnie kontrolować.	B
Cystektomia laparoskopowa lub cystektomia wykonana z pomocą robota są możliwe do zastosowania jako opcje terapeutyczne. Jednakże na podstawie dostępnych danych nie można w sposób wystarczający określić korzystnych raz niekorzystnych aspektów cystektomii laparoskopowej lub wykonywanej z pomocą robota dla wyników zarówno onkologicznych, jak i funkcjonalnych.	C
Przed wykonaniem cystektomii pacjent powinien zostać w pełni poinformowany o korzyściach, jak i potencjalnym ryzyku wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych, zaś ostateczna decyzja powinna zapaść po wyważonej dyskusji pomiędzy pacjentem a chirurgiem.	B
Przedoperacyjne przygotowanie przewodu pokarmowego nie jest obowiązkowe. Podjęte czynności w ramach tzw. szybkiej ścieżki mogą skrócić czas powrotu czynności przewodu pokarmowego.	C
Zastępczy pęcherz ortotopowy należy proponować pacjentom obojga płci, u których nie ma żadnych przeciwwskazań i u których nie ma nowotworu w cewce moczowej ani w linii cięcia chirurgicznego.	B

LND (*lymph node dissection*) = wycięcie węzłów chłonnych

*Stopień podwyższony na skutek zgody Panelu Roboczego EAU.

Ryc. 1. Schemat terapii raków urotelialnych pęcherza T2-T4a N0M0



7.7. Piśmiennictwo

1. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999;62(2):69-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461106>
2. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KM. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):199-205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002670>
3. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004 May;171(5):1830-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076287>
4. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004 Jan;171(1):139-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665862>
5. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):205-11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879039>
6. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):457-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363560>
7. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(10):2358-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800327>
8. Mills RD, Fleischmann A, Studer UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results. *Surg Oncol Clin N Am* 2007 Jan;16(1):233-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336246>
9. Stein JP. The role of lymphadenectomy in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Curr Oncol Rep* 2007 May;9(3):213-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430693>
10. Schilling D, Horstmann M, Nagele U, et al. Cystectomy in women. *BJU Int* 2008 Nov;102(9 Pt B):1289-95
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035894>
11. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study--a single center experience. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1818-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540728>
12. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):243-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119158>
13. Bruins M, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Stewart F, Lam T, Neuberger M, Dahm P, Witjes F, N'Dow J. Systematic review of role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for cN0M0 muscle invasive bladder cancer: Methods protocol (EAU MIBC Guideline 2013 update). http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_Bladder_Cancer_2013_update.pdf
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
15. Brössner C, Pycha A, Toth A, et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int* 2004 Jan;93(1):64-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678370>
16. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008 Mar;179(3):873-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221953>
17. Finelli A, Gill IS, Desai MM, et al. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1809-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540725>

18. Holmer M, Bendahl PO, Davidsson T, et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol* 2009 Aug;27(4):521-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145436>
19. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):215-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817313>
20. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen K. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: Impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol* 2012 Jan;19(1):39-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050425>
21. Abd El-Latif A, Miocinovic R, Stephenson AJ. Impact of extended (E) versus standard lymph node dissection (SLND) on post-cystectomy survival (PCS) among patients with LN-negative urothelial bladder cancer (UBC). *J Urol* 2011;(185, No. 4S, Suppl):abstract #1896.
22. Abd El-Latif A, Miocinovic R, Stephenson AJ. Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. *J Urol* 2012 May;187 S4 Suppl, abstract # 1752.
23. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A Prospective Single-Center Study. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):572-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684070>
24. Dharaskar A, Kumar V, Kapoor R, et al. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? *Indian J Cancer* 2011 April-June; 48,(2):230-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768672>
25. Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy.
Int J Urol 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03148.x. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970939>
26. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super Extended Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Comparative Study. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1261-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849183>
27. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2012 Apr;109(8):1147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883849>
28. Liu JJ, Leppert J, Shinghal R. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the veterans affairs central cancer registry (VACCR). *J Urol* 2011 May; 185 (4S, Suppl), abstract #1404.
29. Isaka S, Okano T, Sato N, et al. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1989 Mar;80(3):402-6. [Article in Japanese].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2733302>
30. Miyakawa M, Oishi K, Okada Y, et al. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. *Kinyokika Kiyo* 1986 Dec;32(12):1931-9. [Article in Japanese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825830>
31. Simone G, Eneim HA, Ferreira M, et al. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol* 2012 May;(187 4S Suppl):e708, abstract #1755.
- 31b. Bostrom PJ, Mirtti T, Nurmi M, et al. Extended lymphadenectomy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. Abstracts of the 2011 AUA Annual meeting. *J Urol* 2011.
32. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1261-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849183>
33. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):826-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150582>
34. Svatek R, Zehnder P. Role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2012 Apr;13(2):115-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328190>

35. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH: Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006 Nov;107(10):2368-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041887>
36. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2401-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383515>
37. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):887-9; discussion 889-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956714>
38. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology* 2013 Feb;81(2):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374802>
39. Parkash V, Bifulco C, Feinn R, et al. To count and how to count, that is the question: interobserver and intraobserver variability among pathologists in lymph node counting. *Am J Clin Pathol* 2010 Jul;134(1):42-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551265>
40. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991 Jan;145(1):45-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984097>
41. Stein JP, Penson DF, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. *J Urol* 2007 Mar;177(3):876-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296365>
42. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010 Mar;183(3):862-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083269>
43. Kasraeian A, Barret E, Cathelineau X, et al. Robot-assisted laparoscopic cystoprostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy, extracorporeal enterocystoplasty, and intracorporeal enterourethral anastomosis: Initial Montsouris experience. *J Endourol* 2010 Mar;24(3):409-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218885>
44. Schumacher MC, Jonsson MN, Wiklund NP. Does extended lymphadenectomy preclude laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy in advanced bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2009 Sep;19(5):527-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553823>
45. Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol* 2009 Sep;19(5):522-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550335>
46. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):274-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560255>
47. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 2010;57:1013-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079567>
48. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology* 2007 Nov;70(5):910-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068447>
49. Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol* 2009 Sep;19(5):522-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550335>
50. Pruthi RS, Nielsen ME, Nix J, et al. Robotic radical cystectomy for bladder cancer: surgical and pathological outcomes in 100 consecutive cases. *J Urol* 2010 Feb;183(2):510-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006884>
51. Cha EK, Wiklund NP, Scherr DS. Recent advances in robot-assisted radical cystectomy. *Curr Opin Urol* 2011 Jan;21(1):65-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21171200>
52. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 1999 May;9(3):241-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098>

53. Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol* 2002 Aug;20(3):151-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898>
54. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2010 Jan;210(1):93-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338>
55. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* 2007 Dec;70(6):1053-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012>
56. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3):168-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290206>
57. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3):157-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316737>
58. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):305-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152>
59. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010 Sep;184(3):990-4; quiz 1235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643429>
60. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):305-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152>
61. Stein JP, Ginsberg DA, Skinner DG. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am* 2002 Aug;29(3):725-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476536>
62. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005 Aug;66(2):299-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040096>
63. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77(3):245-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213>
64. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998 Jul;83(1):141-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304>
65. Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008 Oct;54:825-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502026>
66. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008 Apr;53:834-42; discussion 842-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904276>
67. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):985-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827>
68. Wood DN, Allen SE, Hussain M, et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2300-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538253>
69. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Jun;290(6483):1695-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924218>
70. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999 Feb;26(1):125-47, ix.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055>

71. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, et al. Ten years' experience with the submucosally embedded *in situ* appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):625-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805408>
72. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):632-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805409>
73. Stenzl A, Nagele U, Kuczuk M, et al. Cystectomy - Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005 Sep; 3(3):138-146.
<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/uuus/article/PIIS1570912405000310/abstract>
74. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):315-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676186>
75. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, et al. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the *in situ*, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006 Jul;176(1):155-9; discussion 159-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753391>
76. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002 Nov;168(5):2030-4; discussion 2034.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394702>
77. Leissner J, Black P, Fisch M, et al. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology* 2000 Nov;56(5):798-802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068305>
78. Simon J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success. *JAMA* 1911;56:398.
79. Coffey R. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911;LVI(6):397-403.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=435854>
80. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, et al. Neoplasia after reterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999 Dec;42(12):1632-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486>
81. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003 Jan;91(2):143-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519116>
82. Kälble T, Busse K, Amelung F, et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res* 1995;23(6):365-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788273>
83. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
84. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
85. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, et al. Radical cystectomy in octogenarians—does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010 Jun;183(6):2171-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399461>
86. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol* 2011 Jun;185(6): 2207-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497841>
87. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004 Aug;172(2):584-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737>

88. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001 May;165(5):1427-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342891>
89. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003 Jul;92(1):12-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823375>
90. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003 Jan;169(1):177-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478130>
91. Stein JP, Clark P, Miranda G, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1163-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758728>
92. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1729-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217273>
93. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
94. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1318-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758789>
95. Vallancien G, Abou El Fattouh H, Cathelineau X, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2413-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929>
96. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010 Sep-Oct;36(5):537-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>
97. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003 Jun;169(1):101-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478113>
98. Eastham JA. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? *Urol Oncol* 2009 Jul-Aug;27(4):417-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573772>
99. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 2422.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
100. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
101. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):440-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074817>
102. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
103. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>

8. GUZY NIEOPERACYJNE

8.1. Cystektomia paliatywna w przypadkach naciekającego raka pęcherza

U pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym guzem (T4b, naciekającym ścianę miednicy lub powłoki brzuszne) radykalna cystektomia nie jest zazwyczaj opcją terapeutyczną [1]. Leczenie takich pacjentów pozostaje wyzwaniem dla praktyki klinicznej. Pacjenci ci są kandydatami do różnych form leczenia paliatywnego, takich jak radioterapia paliatywna.

Nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym guzom towarzyszyć mogą liczne objawy, łącznie z krwawieniem, bólem, dysurią oraz zatrzymaniem moczu. Dla pacjentów z takimi objawami istnieje szereg opcji terapeutycznych. W przypadkach zaawansowanego raka pęcherza, któremu towarzyszy krwawienie, najbardziej radykalnym leczeniem jest cystektomia z odprowadzeniem moczu. Towarzyszy mu jednak najwięcej powikłań, więc cystektomia powinna być wzięta pod uwagę wyłącznie wtedy, gdy nie ma innych możliwości [1].

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem w obrębie miednicy i zajęciem pęcherza paliatywną radykalną cystektomią z odprowadzeniem moczu z wykorzystaniem fragmentów jelita wykonuje się zazwyczaj w celu uniknięcia bólu, nawracających krwawień, dokuczliwych parć i powstawania przetok [2].

Zebic i wsp. (2005) [3] retrospektywnie przeanalizowali przypadki pacjentów w wieku ≥ 75 lat, którym wykonano radykalną cystektomię z intencją wyleczenia lub paliatywną. Wskazaniem do wykonania cystektomii paliatywnej był zaawansowany guz w obrębie miednicy z ostrymi objawami dyzurycznymi, ostrym bólem i nawracającym krwimoczem wymagającym transfuzji krwi [3]. Zebic i wsp. (2005) doszli do wniosku, że u starszych osób istnieje większe ryzyko objawów ubocznych i śmiertelności okołoperacyjnej, szczególnie u tych z bardzo zaawansowanymi nowotworami, którzy poddani zostali cystektomii paliatywnej [3].

Zaawansowany MIBC może współistnieć z zamknięciem moczowodu. W przypadkach guzów inwazyjnych mechanizm obstrukcji powodowany jest prawdopodobnie przez kombinację blokady mechanicznej stwarzanej przez guz oraz inwazję komórek guza, które zaburzają perystaltykę układu moczowego. Obustronna blokada moczowodów lub blokada jednostronna jedynej funkcjonującej nerki może skutkować mocznicą. Leczenie takich pacjentów jest ciągle problematyczne.

El-Tabey i wsp. dokonali retrospektywnego przeglądu danych dotyczących pacjentów, u których stwierdzono raka pęcherza oraz uremię z powodu obstrukcji moczowodów [4]. Pacjenci z nieoperacyjnymi, miejscowo zaawansowanymi guzami pęcherza (23 pacjentów, 37,7%) w celu zlikwidowania obstrukcji leczeni byli za pomocą nefrostomii na stałe; radykalna cystektomia w tych przypadkach nie była stosowana.

Natomiast u 26,3% pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym wykonano cystektomię paliatywną bez limfadenektomii, u 4 pacjentów z zaawansowanym zajęciem węzłów i u 6 pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą naciekającą ścianę miednicy. U wszystkich 10 pacjentów stwierdzono miejscowy nawrót w obrębie miednicy w pierwszym roku obserwacji [4].

W innym badaniu opisano wynik pooperacyjny po wykonaniu pierwotnej radykalnej cystektomii u 20 pacjentów z rakiem pęcherza T4 (7 z tych raków oznaczono jako T4b). Autorzy doszli do wniosków, że pierwotna cystektomia w przypadku raka pęcherza T4 była technicznie możliwa i przyniosła dość dobre wyniki, jeżeli chodzi o objawy uboczne i śmiertelność okołoperacyjną [5].

8.2. Wnioski i zalecenia dotyczące leczenia guzów nieoperacyjnych

Wnioski		
Pierwotna radykalna cystektomia w raku pęcherza T4b nie jest opcją prowadzącą do wyleczenia.		
W razie występowania objawów radykalna cystektomia może być opcją paliatywną.		
Odprowadzenie moczu z użyciem i bez użycia jelita można stosować z wykonaniem lub bez wykonania cystektomii paliatywnej.		
Zalecenia	LE	GR
U pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami nieoperacyjnymi (T4b) pierwotna cystektomia radykalna jest opcją w ramach postępowania paliatywnego i jako taka nie może być proponowana w podstawowym procesie terapii.		B
Pacjentom, u których występują wyraźne symptomy, można proponować wykonanie cystektomii paliatywnej.		
Przed podjęciem jakichkolwiek dalszych interwencji należy omówić z pacjentem skutki możliwych powikłań i zachorowalności związanej z operacją oraz jakość życia.	3	B

8.3. Opieka podtrzymująca

U pacjentów z inwazyjnym, nieoperacyjnym rakiem pęcherza oraz u tych, u których z powodu istnienia choroby przerzutowej nie wykonano cystektomii, mogą pojawić się poważne problemy miejscowe. Mogą to być: ból, krwawienia, problemy z wypróżnianiem oraz obstrukcja górnych dróg moczowych (UUT).

Obstrukcja górnych dróg moczowych (UUT)

Zastosowanie jednostronnej (lepszą nerka) lub obustronnej nefrostomii stanowi najłatwiejsze rozwiązanie w przypadku obstrukcji górnych dróg moczowych, chociaż pacjenci odczuwają obecność drenów nefrostomijnych jako kłopotliwą i wolą cewniki moczowodowe. Jednakże założenie stentów może okazać się trudne do wykonania, a poza tym stenty trzeba regularnie wymieniać. Istnieje również ryzyko zablokowania się lub wysunięcia się stentu.

Innym rozwiązaniem jest możliwość ponadpęcherzowego odprowadzenia moczu z wykonaniem lub bez wykonania cystektomii paliatywnej.

Krwawienie i ból

W przypadku wystąpienia krwawienia należy przede wszystkim zbadać pacjenta w zakresie zaburzeń krzepliwości lub sprawdzić, czy pacjent stosuje leki przeciwzakrzepowe. Koagulacja przezcewkowa (laserowa) może być utrudniona w pęcherzu wypełnionym krwawiącym guzem. Dopęcherzowe płukanie pęcherza 1% roztworem azotanu srebra lub 1–2% siarczanem glinowo-potasowym może być skuteczne [6] i zazwyczaj można je wykonać bez żadnego znieczulenia. Wlewka z formaliny (2,5–4% przez 30 minut) jest bardziej agresywnym i bardziej bolesnym zabiegiem, wymaga ogólnego lub miejscowego znieczulenia. Użycie formaliny niesie ze sobą również większe ryzyko powstania powikłań, na przykład zwłóknienia pęcherza, ale daje większe szanse zatrzymania krwawienia [7]. Należy też wykluczyć refluks pęcherzowo-moczowodowy w celu zapobieżenia powikłaniom nerkowym.

Inną powszechną strategią stosowaną w celu ograniczenia krwawienia jest radioterapia, którą zaleca się również w celu ograniczenia bólu. W starszych doniesieniach zatrzymanie krwimoczu i zmniejszenie bólu osiągnięto odpowiednio w 59% i 73% [8]. Możliwymi działaniami ubocznymi są podrażnienie pęcherza oraz dolegliwości w obrębie jamy brzusznej wywołane napromieniowaniem, są one jednak zazwyczaj łagodne. Wśród opcji niezachowawczych znajduje się embolizacja konkretnych tętnic w obrębie miednicy mniejszej. Stopień jej powodzenia sięga nawet 90% [9]. Ostatecznym środkiem jest wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego polegającego na cystektomii i odprowadzeniu moczu.

8.4. Piśmiennictwo

1. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365>
2. Ubrig B, Lazica M, Waldner M, et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology* 2004 May;63(5):973-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993>
3. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005 Jun;95(9):1211-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803>
4. El-Tabey NA, Osman Y, Mosbah A, et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology* 2005 Sep;66(3):531-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140072>
5. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007 Aug;25(4):401-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>
6. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol* 1985 Jun;133(6):956-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3999219>
7. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. *J Urol* 1989 Apr;141(4):809-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648027>
8. Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6(1):11-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513538>

9. Ghahestani SM, Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J* 2009 Summer;6(3):149-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711266>

9. RADIOTERAPIA NEOADJUWANTOWA/ADJUWANTOWA W PRZYPADKACH NACIEKAJĄCEGO RAKA PĘCHERZA

W przeciwieństwie do danych pochodzących z literatury omawiających radioterapię wykonywaną w przypadkach naciekającego raka pęcherza przed interwencją chirurgiczną (neoadjuwantowo), omówienia danych dotyczących wniosków adjuwantowej radioterapii – wykonywanej po radykalnej cystektomii są niezwykle rzadkie i zdezaktualizowane, poza tym w większości odnoszą się jedynie do raka nieurotelialnego [1]. Również z powodu możliwych późniejszych powikłań jelitowych pooperacyjna radioterapia nigdy nie weszła do powszechnego użycia. Wraz z pojawieniem się coraz to nowocześniejszego sprzętu pozwalającego precyzyjniej określić efekty leczenia oraz powodującego mniej szkód w tkankach sąsiednich wydaje się, że w przyszłości należałoby ponownie zająć się tą sprawą [2, 3].

9.1. Radioterapia przedoperacyjna

9.1.1. Badania retrospektywne

Efektom wykonania radioterapii przedoperacyjnej u pacjentów z rakiem pęcherza poświęcono szereg opracowań.

- Największe badanie retrospektywne (n = 526) wykazało, że radioterapia przedoperacyjna w dawce 50 Gy skutkowała obniżeniem stadium rozwoju guza u 73% pacjentów z guzem cT3 w porównaniu z 29% w grupie pacjentów, którzy nie zostali poddani radioterapii przed operacją [4, 5]. Z 72% do 91% wzrosła poprawa przeżycia pacjentów z guzem pT3b (n = 91), lecz nie pacjentów z guzem pT2 lub pT3a, podczas gdy ogólna przeżywalność wzrosła z 40% do 52%.
- Wyniki badania nierandomizowanego porównującego radioterapię w dawkach 40 Gy z dawkami 5–20 Gy i z wynikami bez radioterapii wykazały, że jedynie przedoperacyjna radioterapia 40 Gy zmniejszyła ryzyko miejscowych nawrotów z 27% do 11% i poprawiła przeżywalność z 21% do 63% [6].
- Generalnie, prawie wszystkie badania retrospektywne dotyczące radioterapii przedoperacyjnej w dawkach 40–50 Gy, po których w czasie 4–6 tygodni wykonywano cystektomię, wykazały [4–12]:
 - obniżenie stadium guza (u 40–65% pacjentów);
 - niższe ryzyko miejscowego nawrotu (10–42%);
 - poprawę przeżywalności (11–12%).
- Niektóre badania wykazały poprawę lokalnej kontroli, która była największa w przypadkach guzów T3b [5–7].
- Inne badania wykazały, że osiągnięcie całkowitej remisji (CR) było czynnikiem wpływającym na szanse przeżycia [6–8].
- Jedno badanie retrospektywne [8] wykazało brak znaczącego wzrostu toksyczności spowodowanej zastosowaniem radioterapii przedoperacyjnej (10% vs 3%).

9.1.2. Badania zrandomizowane

Istnieje sześć opublikowanych badań zrandomizowanych poświęconych radioterapii przedoperacyjnej.

- Największa próba randomizowana (n = 234 pacjentów) oceniała stosowanie radioterapii przedoperacyjnej w dawce 45 Gy z frakcjami wielkości 1,8–2,2 Gy w przypadkach guzów naciekających mięśniówkę. Wyniki wykazały znaczny wzrost odsetka całkowitych remisji (z 9% do 34%) na korzyść radioterapii przedoperacyjnej przy braku znaczącego wzrostu w przeżywalności po 5 latach (od 33% do 45%) [13]. W grupie pacjentów, którym nie podawano chemioterapii adjuwantowej, przeżywalność była znacznie lepsza niż wśród pacjentów otrzymujących radioterapię przedoperacyjną (25–52%). Całkowita remisja stanowiła czynnik prognostyczny dla lepszej przeżywalności. Znaczącym ograniczeniem było jednak wyłączenie z analizy prawie 50% pacjentów, ponieważ nie otrzymali oni planowanego leczenia.
- Badanie przeprowadzone przez Southwest Oncology Group (SWOG) (n = 124), w trakcie którego stosowano przedoperacyjną dawkę 5 x 4 Gy, nie wykazało przewagi w przeżywalności [14].
- Egipskie badanie z udziałem pacjentów z rakiem pęcherza spowodowanym przez bilhariozę (głównie rak płaskonabłonkowy, n = 92) wykazało znaczną korzyść w aspekcie przeżywalności dla pacjentów z guzami >T3, ale w całej grupie badanej różnica była nieistotna [15].

- Małe, zrandomizowane badanie 44 pacjentów [16] wykazało znaczny wzrost w CR (18–55%) oraz niewielki wzrost w 5-letniej przeżywalności (61–72%, nieistotny statystycznie), przy czym wartość wyniku badania była ograniczona ze względu na nieliczną populację pacjentów oraz zróżnicowane schematy radioterapii (32–54 Gy).
- W innym małym, trójramiennym badaniu (n = 72) pacjenci zostali zrandomizowani pomiędzy zabiegiem chirurgicznym, zabiegiem chirurgicznym z radioterapią przedoperacyjną (45 Gy w czasie 4–5 tygodni) oraz samą radioterapią (50–60 Gy w czasie 4–6 tygodni) [17]. W grupie pacjentów, u których zastosowano radioterapię przedoperacyjną, 24% osiągnęło całkowitą remisję. Pomiedzy ramionami badania nie zanotowano znaczących różnic w przeżywalności czy toksyczności.
- W żadnym z wyżej wspomnianych badań nie zanotowano wzrostu toksyczności z powodu zastosowania radioterapii przedoperacyjnej.
- W żadnym z tych badań nie udokumentowano szczegółowo wpływu na odsetek miejscowych nawrotów.
- W trzech spośród badań zrandomizowanych przeanalizowano obniżenie stopnia zaawansowania i stwierdzono wzrost częstości CR po przeprowadzeniu radioterapii przedoperacyjnej z 9% do 34% [10], z 0% do 24% [14] oraz z 18% do 55% [16].
- Informacje o miejscowych nawrotach nie były podane [13, 17] i nie były jednakowe we wszystkich przeprowadzonych badaniach randomizowanych [16].
- We wszystkich z pięciu badań randomizowanych przyjrano się przeżywalności. Największe badanie wykazało znaczącą poprawę (z 25% do 52%) w przeżywalności u tych pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii adjuwantowej [13]. Badanie egipskie stwierdziło poprawę wskaźnika przeżywalności jedynie u pacjentów z guzem T3 lub wyższego stopnia [15]. Żadne z badań nie stwierdziło znaczącej poprawy w przeżywalności dla całej grupy.
- Metaanaliza zrandomizowanych prób dotyczących wartości radioterapii przedoperacyjnej wykazała iloraz szans (*odds ratio* – CI) dla różnicy w przeżywalności 5-letniej w wysokości 0,71 (95% CI: 0,48–1,06). Jednakże wynik metaanalizy był potencjalnie zaburzony, gdyż wielu pacjentów w największym badaniu nie otrzymało planowanego leczenia. Po odrzuceniu wyników tego badania współczynnik szans *odds ratio* wyniósł 0,95 (95% CI: 0,57–1,55), wskazując, że nie udowodniono istnienia poprawy przeżywalności przy zastosowaniu radioterapii przedoperacyjnej [18, 19].
- Szóste randomizowane badanie kliniczne nie zostało włączone do metaanalizy [18], gdyż jego wyniki różniły się od wszystkich pozostałych. Co więcej, okres obserwacji wynosił jedynie dwa lata [20].

9.1.3. Efekt leczenia pacjentów wstępnym cyklem radioterapii neoadjuwantowej przed wykonaniem cystektomii

Najnowsze badanie porównywało długoterminowe wyniki leczenia pacjentów poddanych działaniu wstępnego cyklu radioterapii neoadjuwantowej przed wykonaniem cystektomii (n = 90) z wynikami grupy niepoddawanej radioterapii (n = 97). Nowotwór znajdował się w klinicznym stadium T1-3. Obniżenie stadium guza w badaniu histopatologicznym po cystektomii do T0 zaobserwowano u 7% (7/97) pacjentów bez radioterapii i u 57% (51/90) po radioterapii. W przypadkach guzów cT3 wyniki te wynosiły odpowiednio 0% (0/16) vs 59% (19/34). Obniżenie stadium skutkowało dłuższym przeżyciem bez wznowy (PFS). W przypadkach guzów cT3 osiągnięto również znacznie dłuższe przeżycie specyficzne dla nowotworu. Jednakże wartość tych wyników jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz retrospektywny charakter badania.

Inne ostatnio przeprowadzone badanie retrospektywne dotyczące radioterapii neoadjuwantowej również wykazało zalety w aspekcie przeżywalności, aczkolwiek wartość wyników także była ograniczona [21].

9.2. Wnioski i zalecenia dotyczące radioterapii przedoperacyjnej

Wnioski	LE
Nie istnieją dane, które wspierałyby twierdzenie, że radioterapia przedoperacyjna w przypadkach operacyjnego naciekającego raka pęcherza zwiększa przeżywalność.	2
Radioterapia przedoperacyjna stosowana w przypadkach operacyjnych naciekających raków pęcherza, w której stosuje się dawkę 45–50 Gy we frakcjach 1,8–2 Gy, skutkuje obniżeniem stadium raka po 4–6 tygodniach.	2
Radioterapia przedoperacyjna stosowana w dawce 45–50 Gy we frakcjach 1,8–2 Gy nie zwiększa w sposób istotny toksyczności po zabiegu chirurgicznym.	3
Starsze prace zawierają sugestie, że radioterapia przedoperacyjna zmniejsza miejscową nawrotowość naciekającego raka pęcherza.	3

Zalecenia	GR
Radioterapia przedoperacyjna nie jest zalecana jako sposób na podniesienie wyników przeżywalności.	B
Radioterapia przedoperacyjna w przypadkach operacyjnego naciekającego raka pęcherza skutkuje obniżeniem stadium guza po 4–6 tygodniach.	C

9.3. Piśmiennictwo

1. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):511-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612951>
2. Zaghloul MS. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010 Oct;10(10):895-901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942623>
3. El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2011 Feb 24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794>
4. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994 Nov;74(10):2819-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954243>
5. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):331-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751174>
6. Spera JA, Whittington R, Littman P, et al. A comparison of preoperative radiotherapy regimens for bladder carcinoma. The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1988 Jan;61(2):255-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334959>
7. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, et al. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan;37(1):41-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054875>
8. Chougule P, Aygun C, Salazar O, et al. Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. A tenyear experience. *Urology* 1988 Aug;32(2):91-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3135646>
9. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, et al. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. *Urology* 1981 Jul;18(1):15-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6789529>
10. Fosså SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
11. Gilloz A, Héritier P. Comparative study of actuarial survival rates in P3 P4 (N+ Mo) transitional cell carcinoma of bladder managed by total cystectomy alone or associated with preoperative radiotherapy and pelvic lymphadenectomy. *Prog Clin Biol Res* 1984;162B:15-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6504893>
12. Smith JA, Batata M, Grabstald H, et al. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 1982 Mar;49(5):869-973.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6800628>
13. Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9(4):393-405.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>
14. Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997 Mar;157(3):805-7; discussion 807-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
15. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985 Aug;134(2):266-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>

16. Anderström C, Johanson S, Nilsson S, et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
17. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972 Dec;108(6):875-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
18. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998 May;18(3b):1931-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
19. Awwad HK, Baki HA, El Bolkainy, et al. Preoperative irradiation of T3 carcinoma in Bilharzial bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1070 Jun;5(6):787-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/500410>
20. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
21. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4):293-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>
22. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998 May;18(3b):1931-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
23. Awwad HK, Baki HA, El Bolkainy, et al. Preoperative irradiation of T3 carcinoma in Bilharzial bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1070 Jun;5(6):787-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/500410>
24. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
25. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4):293-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>

10. LECZENIE ZACHOWUJĄCE PĘCHERZ W PRZYPADKACH CHOROBY OGRANICZONEJ DO NARZĄDU

10.1. Przezcewkowa resekcja guza pęcherza (TURB)

Gdy u pacjentów z pierwotnie zdiagnozowanym naciekającym rakiem pęcherza podczas drugiej resekcji (re-TURB) określono stopień zaawansowania jako pT0 lub pT1 i zakwalifikowano ich jedynie do dalszej resekcji przezcewkowej (TURB), to blisko połowa z nich musiała być później poddana radykalnej cystektomii z powodu nawracającego naciekającego raka, zaś odsetek zgonów spowodowany nowotworem wyniósł w tej grupie 47% [1, 2]. Brak cech wznowy choroby u pacjenta podczas zabiegu re-TURB wydaje się być kluczowy przy podejmowaniu decyzji o niewykonywaniu radykalnej cystektomii [3, 4]. Prospektywne badanie przeprowadzone przez Solsona i wsp. [3], obejmujące grupę 133 pacjentów po radykalnym TURB i ujemnej ponownej biopsji, zostało ostatnio uzupełnione o wyniki obserwacji w okresie 15-letnim [5]. Pacjenci mieli regularnie wykonywane cystoskopy i biopsje, i byli leczeni według uzyskiwanych wyników. Jedynie 6,7% spośród nich uzyskało obniżenie stadium zaawansowania choroby po wstępnym TURB, 30% miało nawrót nienaciekającego raka (NMIBC) i potem zostali poddani terapii dopęcherzowej, zaś 30% (n=40) wykazało progresję, z czego 27 zmarło z powodu raka pęcherza. Dane pokazują osiągnięcie przeżywalności specyficznej dla nowotworu (CSS) na poziomie 81,9%, 79,5% oraz 76,7% oraz przeżywalności bez progresji (PFS) przy zachowaniu pęcherza uzyskanym odpowiednio u 75,5%, 64,9%, 57,8%, po 5, 10 i 15 latach.

Przezcewkowa resekcja guza (TUR) jest sposobem leczenia w przypadkach, gdy rozrost guza ograniczony jest do powierzchniowej warstwy mięśniówki oraz jeżeli biopsje wykonane w celu ponownego ustalenia stadium dają wynik ujemny [6]. Ograniczenie się jedynie do TUR w przypadku guza naciekającego należy brać pod uwagę wyłącznie wówczas, gdy stan zdrowia pacjenta nie pozwala na wykonanie cystektomii lub w przypadku multimodalnego podejścia oszczędzającego pęcherz, bądź też gdy pacjent odmawia poddania się otwartemu zabiegowi chirurgicznemu [7].

10.1.1. Wnioski i zalecenia dotyczące TURB

Wnioski i zalecenia	LE	GR
Sama resekcja przezcewkowa naciekającego guza pęcherza (TURB) nie jest metodą leczenia dla większości pacjentów.	2a	B

10.1.2. Piśmiennictwo

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977 Aug;37(8 Pt 2):2895-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872119>
2. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001 Jan;19(1):89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
3. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998 Jan;159(1):95-8; discussion 98-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400445>
4. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997 Aug;158(2):389-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
5. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Aug;184(2):475-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402>
6. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987 Nov;138(5):1162-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
7. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7. [no abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>

10.2. Radioterapia zewnętrzna (EBRT)

Obszar poddany leczeniu zazwyczaj ogranicza się jedynie do samego pęcherza, z marginesem bezpieczeństwa 1,5–2 cm potrzebnym, aby skompensować nieuniknione przemieszczenia narządów [1–4]. Nie wykazano korzystnych rezultatów przy zwiększeniu obszaru napromieniania. Dawką dla radioterapii leczniczej jest 60–66 Gy na pęcherz, z następnym dodatkowym wzmocnieniem (*boost*) za pomocą teleradioterapii albo brachyterapii źródłami zstosowanej. Dawka dzienna zazwyczaj wynosi 1,8–2 Gy, zaś kurs radioterapii nie powinien trwać dłużej niż 6–7 tygodni, aby zminimalizować namnażanie się komórek rakowych. Wykorzystanie nowoczesnych technik radioterapeutycznych ogranicza występowanie poważnych, późnych objawów ubocznych ze strony pęcherza moczowego lub jamy brzusznej do mniej niż 5% u wyleczonych pacjentów [5–9]. Oprócz wrażliwości na radioterapię wśród istotnych czynników prognostycznych dla wyników radioterapii znajdują się:

- wielkość guza,
- wodonercze,
- stopień doszczętności pierwotnego zabiegu TURB.

Ogólnie rzecz biorąc, 5-letnie przeżycie u pacjentów z rakiem pęcherza naciekającym mięśniówkę (MIBC) zawiera się w przedziale pomiędzy 30% i 60%, zależnie od tego, czy u pacjenta notuje się pełną odpowiedź (CR) po wykonaniu radioterapii. Odsetki przeżywalności specyficznej dla nowotworu wynoszą pomiędzy 20% a 50% [10–14].

Czynniki prognostyczne powodzenia leczenia poddane zostały ocenie w badaniu w jednym ośrodku we Włoszech, które objęło 459 naświetlanych pacjentów, w tym około 30% pacjentów w złym stanie, z T1; badaniu towarzyszył 4,4-letni okres obserwacji. W wieloczynnikowej analizie przeżycia ustalono, że istotnymi czynnikami są:

- wiek,
- kategoria T (dla wszystkich punktów końcowych),
- dawka naświetlenia guza (tylko dla przeżywalności bez nawrotu) [15].

W oparciu o dostępne badania analiza Cochrane'a wykazała, że wykonanie radykalnej cystektomii niesie w porównaniu z radioterapią korzyść w aspekcie przeżycia [16].

Radioterapia zewnętrzna (EBRT) może być leczeniem alternatywnym u pacjentów niekwalifikujących się do radykalnego zabiegu chirurgicznego, co wykazano w grupie 92 starszych lub będących w złym stanie osób z rakiem pęcherza T2-4 N0-1 M0, u których mediana wieku wynosiła 79 lat. Całkowita dawka naświetlenia wyniosła 55 Gy w okresie 4 tygodni. Odsetek całkowitych remisji w badaniu cystoskopowym w okresie 3 miesięcy wynosił 78%, odsetek uzyskania miejscowej kontroli guza po okresie 3 lat wynosił 56%, zaś ogólna przeżywalność po okresie 3-letnim wyniosła 36%. U 81% pacjentów zachowano pojemność pęcherza sprzed zabiegu [17].

Podobne wyniki długoterminowe podali Chung i wsp. [18]. Trzystu czterdziestu pacjentów z MIBC poddano: samej EBRT oraz EBRT z jednocześnie podawaną chemioterapią albo neoadjuwantową chemioterapią, po której nastąpiła EBRT. CR dla całej grupy wyniosła 55%, zaś 10-letnie przeżycie specyficzne dla nowotworu (DSS) oraz przeżycie ogólne (OS) wyniosły odpowiednio 35% i 19%. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 64%, 79% i 52% odpowiednio: po samej EBRT, po jednocześnie podawanej chemioterapii (n=36) oraz po chemioterapii neoadjuwantowej (n=57), przy czym w tej ostatniej grupie większość pacjentów miała guzy w stadium T3 i T4. Niższy wiek, niższy stopień zaawansowania guza oraz nieobecność raka śródnabłonkowego (CIS) wiązały się ze znaczną poprawą wyniku przeżywalności. Na przykład w grupie T2 pięcioletnie OS wynosiło 44%, zaś DSS 58%. Nawrót w okresie 2 do 3 lat był złym czynnikiem rokowniczym. Autorzy doszli do wniosku, że monoterapia EBRT może być opcją jedynie u ściśle określonych pacjentów.

10.2.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania radioterapii z pól zewnętrznych

Wnioski	LE
Nieskojarzona z innym postępowaniem terapeutycznym radioterapia zewnętrzna jako opcja terapeutyczna powinna być brana pod uwagę jedynie wtedy, gdy stan pacjenta nie pozwala na przeprowadzenie cystektomii lub podjęcie postępowania zmierzającego do oszczędzenia pęcherza za pomocą innych metod.	3
Radioterapia może być również stosowana w celu zatrzymania krwawienia z guza, gdy z powodu rozległości rozrostu miejscowego nie udaje się tego osiągnąć zabiegami przezcewkowymi.	3
Zalecenia	GR
Interwencja chirurgiczna lub leczenie skojarzone są preferowanymi sposobami postępowania terapeutycznego, ponieważ są bardziej skuteczne niż sama radioterapia.	B

10.2.2. Piśmiennictwo

- Gospodarowicz MK, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487-496.
- Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. Radiother Oncol 1986 Dec;7(4):299-310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101140>
- Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J Urol 1989 Dec;142(6):1448-53; discussion 1453-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585617>
- Gospodarowicz MK, Quilty PM, Scalliet P, et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. Int J Urol 1995 Jun;2(Suppl 2):41-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553304>
- Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Nov;39(4):937-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369144>
- Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. Radiother Oncol 1991 Jul;21(3):163-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924851>

7. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
8. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
9. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>
10. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996 May;14(2):86-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8734736>
11. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
12. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(2):247-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836076>
13. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun;326(24):1593-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>
14. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year followup of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018372>
15. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Feb;18(1):52-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920>
16. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
17. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical Results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008 Jun;184(6):313-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535807>
18. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007 Jul-Aug;25(4):303-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628296>

10.3. Chemioterapia

Chemioterapia nieskojarzona z innym postępowaniem terapeutycznym rzadko pozwala osiągnąć trwałą całkowitą remisję. Ogólnie rzecz biorąc, odsetek całkowitej odpowiedzi klinicznej wysokości do 56%, jaki podano w wynikach niektórych badań, musi być skorygowany ze względu na istniejące błędne określenie stadium guza w ponad 60% przypadków [1–2]. Odpowiedź na chemioterapię jest czynnikiem prognostycznym w aspekcie wyniku leczenia i ewentualnego przeżycia [3], choć niewłaściwy dobór pacjentów może wywierać negatywny wpływ na spójność wyników.

Liczne grupy podawały wyniki badań dotyczących stosowania chemioterapii w przypadkach guzów operacyjnych (podejście neoadjuwantowe) oraz w przypadkach guzów pierwotnie nieoperacyjnych [4–7]. Chemioterapia neoadjuwantowa z 2–3 cyklami MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna) albo CMV (cisplatyna, metotreksat i winblastyna) doprowadzała do obniżenia stopnia zaawansowania guza pierwotnego w różnych badaniach prospektywnych [4–6]. Całkowite odpowiedzi patologiczne w przypadkach pierwotnych guzów pęcherza osiągnięto u 12–50% pacjentów po MVAC oraz u 12–22% pacjentów po GC (gemcytabina z cisplatyną) w badaniach II i III fazy [4–6, 8–16]. Współczesne badania z podaniem GC, po którym następowała radykalna cystektomia, określono jako przynoszące gorsze odsetki pT0, co może mieć związek z brakiem odpowiedniej dawki i opóźnieniem zabiegu chirurgicznego [17]. Co do kwestii oszczędzenia pęcherza, odpowiedź na leczenie jest oceniana wyłącznie za pomocą cystoskopii i CT, po których kontynuowano baczny obserwację. Tego rodzaju podejście obarczone jest wysokim procentem błędnego określenia stadium choroby, co może narazić pacjenta na ryzyko miejscowego nawrotu oraz / lub choroby przerzutowej.

Dla bardzo wąskiej i specjalnie dobranej grupy pacjentów strategia oszczędzająca pęcherz z wykorzystaniem TUR i systemowej chemioterapii opartej na cisplatynie, najlepiej z MVAC, może umożliwić długoterminową przeżywalność przy zachowanym pęcherzu [18]. Jednakże tego rodzaju podejście nie może być zalecane jako podejście rutynowe.

10.3.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii w przypadkach naciekających mięśniówkę guzów pęcherza moczowego

Wnioski	LE
Przy chemioterapii opartej na cisplatynie jako terapii pierwotnej w przypadkach miejscowo zaawansowanych guzów u ściśle wyselekcjonowanych pacjentów uzyskano wyniki w postaci całkowitej oraz częściowej miejscowej odpowiedzi.	2b
Zalecenia	GR
Chemioterapia jako samodzielna terapia nie jest zalecana jako postępowanie pierwotne w przypadkach raka pęcherza ograniczonego do narządu.	A

10.3.2. Piśmiennictwo

1. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol 1988 Mar;139(3):470-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
2. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1298-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>
3. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer 2003 Apr 1;97(7):1644-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
4. 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 Aug 28;349(9):859-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
5. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999 Aug 14;354(9178):533-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
6. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997 Mar;15(3):1022-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
7. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. Eur Urol 2007 Aug;52(2):478-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1988 Mar;139(3):461-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
9. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990 Jun;8(6):1050-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992 Jul;10(7):1066-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
11. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2000 May;18(9):1921-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
12. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. Urol Oncol 2002 Jul-Aug;7(4):153-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>

13. Moore MJ, Winkquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999 Sep;17(9):2876-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561365>
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
15. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
16. von der Maase H, Andersen L, Crinò L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999 Dec;10(12):1461-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643537>
17. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009 Feb 15;115(4):792-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>

10.4. Leczenie skojarzone z oszczędzeniem pęcherza moczowego

Najnowsze strategie zmierzające do zachowania narządu wykorzystują TURB, chemioterapię i naświetlania [1, 2]. Racjonalnym uzasadnieniem wdrożenia postępowania składającego się z TURB oraz naświetlania jest miejscowe opanowanie guza. Włączenie systemowej chemioterapii, najczęściej w postaci MCV (metotreksat, cisplatyna oraz winblastyna), ma na celu zlikwidowanie mikroprzerzutów. Wiele protokołów polega na stosowaniu cisplatyny i / lub 5-FU oraz, ostatnio, gemcytabiny z naświetlaniem, z powodu potwierdzonej roli tych środków jako radiouczulaczy. Chemioterapia oparta na cisplatynie w połączeniu z radioterapią, po wykonaniu TURB, skutkuje odsetkiem uzyskania pełnej odpowiedzi na poziomie 60–80%.

W najnowszym, małym badaniu I–II fazy podkreślono wartość gemcytabiny w leczeniu skojarzonym, z wynikiem 5-letniego całkowitego przeżycia na poziomie 70,1%, zaś przeżycia specyficznego dla nowotworu na poziomie 78,9% [3].

Inne ostatnio przeprowadzone badanie, ze średnim 42-miesięcznym okresem obserwacji, porównało TURB plus radiochemioterapię (n=331) z TURB plus radioterapię (n=142) [4]. Ogólny odsetek CR był wysoki (70,4%), ale grupa poddana radiochemioterapii zanotowała wyraźnie większą przeżywalność (mediana = 70 miesięcy) w porównaniu z grupą po radioterapii (mediana = 28,5 miesięcy). Długoterminowe wyniki uzależnione były od stopnia zaawansowania miejscowego, zajęcia węzłów chłonnych, stadium guza pozostawionego po wstępnej elektroresekcji oraz od stopnia wstępnej odpowiedzi ocenianej przy re-TUR (powtórnej elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza).

W japońskim badaniu z udziałem 82 pacjentów poddanych pierwotnemu TURB z chemioterapią potwierdzono również, że radykalność pierwotnego TUR jest niezwykle ważna [5]. Wstępny odsetek kompletnej remisji ocenianej w badaniu mikroskopowym (pCR) był relatywnie niski (39%), gdy nie stosowano radykalnego pierwotnego TURB. Mimo to, całkowita remisja oceniana klinicznie (cCR) (84%) oraz wyniki przeżywalności były wysokie (5-letnie OS 77,7%, 5-letnie PFS 64,5%), aczkolwiek na wynik składały się też wyniki pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe typu *salvage*. Pacjenci z pierwotnym cT2 wykazali znacznie lepszą przeżywalność w porównaniu z pacjentami z cT3-4 i z tymi, u których stwierdzono nawroty.

Pewna liczba innych mniejszych ostatnio przeprowadzonych badań potwierdza wartość protokołów leczenia skojarzonego [6–9]. Odsetki OS po okresach 5-letnich, jak się podaje, sięgają 70%. Jednakże dla każdego badania schematy postępowania są inne, różnią się również zasady doboru pacjentów. Pacjenci z nawrotami zazwyczaj rokują źle, tak jak i pacjenci z guzem z progresją z NMIBC do MIBC. Niskie stadium rozwoju guza oraz kompletna TUR pozostają ważnymi czynnikami prognostycznymi.

Zaleca się, aby poddawać wczesnej cystektomii pacjentów, którzy nie wykazują pełnej odpowiedzi po terapii skojarzonej. Około 40–45% z tych chorych może przeżyć z zachowanym pęcherzem 4–5 lat [2].

Porównywalne wyniki sięgające 50–60% przeżyć w okresie 5-letniej obserwacji podawane są zarówno w badaniach oceniających skojarzone postępowanie oszczędzające pęcherz, jak i cystektomię. Jednakże takie podejścia terapeutyczne nigdy nie zostały między sobą porównane bezpośrednio, a dobór pacjentów do badań z leczeniem skojarzonym jest bardzo specyficzny [2, 10–12].

Skojarzona strategia oszczędzająca pęcherz wymaga bardzo ścisłej współpracy interdyscyplinarnej i wysokiego stopnia współpracy ze strony pacjenta. Nawet jeżeli obserwuje się pełną odpowiedź na wielopostaciową strategię oszczędzającą pęcherz, pozostaje on potencjalnym miejscem nawrotu. Około połowy pacjentów może przeżyć z zachowanym własnym pęcherzem. Uzyskanie stopnia T0 w re-TUR po pierwotnej resekcji przezcewkowej guza, po której nastąpiła chemioterapia w połączeniu z naświetlaniami, określono jako ważny czynnik prognostyczny. Jednakże nawet tacy pacjenci narażeni są na dożywotnie ryzyko rozwinięcia się u nich nawrotowego guza wewnątrzpęcherzowego i wymagają bardzo starannej obserwacji oraz wielu procedur inwazyjnych. Zaproponowano, że opóźnienie w wykonaniu radykalnej cystektomii spowodowane podjęciem próby oszczędzenia pęcherza zwiększa odsetek ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych do 26%, ocenianym kiedy to cystektomia staje się zabiegiem niezbędnym z powodu niepowodzenia leczenia.

10.4.1. Wnioski i zalecenia dotyczące skojarzonego leczenia w przypadkach naciekającego raka pęcherza

Wnioski	LE
W szczególnie dobranej grupie pacjentów odsetek długoterminowego przeżycia po leczeniu skojarzonym jest porównywalny z tym dotyczącym pacjentów z wcześniej wykonaną cystektomią.	3
Opóźnienie w wykonaniu zabiegu chirurgicznego może zagrozić wynikowi przeżycia.	2b
Zalecenia	GR
Większości pacjentów nie można proponować samej przezcewkowej resekcji guza pęcherza jako standardowego postępowania z intencją wyleczenia.	B
Sama radioterapia jest mniej efektywna niż zabieg chirurgiczny i jest zalecana jedynie jako opcja terapeutyczna wtedy, gdy stan pacjenta nie pozwala na wykonanie cystektomii lub podjęcie postępowania skojarzonego oszczędzającego pęcherz.	B
Nie zaleca się stosowania samej chemioterapii jako terapii pierwotnej w przypadkach naciekającego raka pęcherza.	A
Preferowanymi sposobami podejścia terapeutycznego są interwencja chirurgiczna lub postępowanie skojarzone, ponieważ są bardziej skuteczne niż sama radioterapia.	B
Leczenie skojarzone można proponować jako alternatywę wybranym, dobrze poinformowanym i w pełni współpracującym pacjentom, szczególnie tym, dla których cystektomia nie jest opcją terapeutyczną.	B

10.4.2. Piśmiennictwo

1. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for highrisk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 2006 May;24(15):2318-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710030>
2. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002 Jul;20(14):3061-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
3. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. Cancer 2011 Mar 15;117(6):1190-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960501>
4. Krause FS, Walter B, Ott OJ, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. Anticancer Res 2011 Mar;31(3):985-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498726>
5. Hara T, Nishijima J, Miyachika Y, et al. Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. Jpn J Clin Oncol 2011 Jul;41(7):902-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616918>
6. Zapatero A, Martin de Vidales C, Arellano R, et al. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. Urol Oncol 2010 Jul-Aug;28(4):368-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362865>

7. Maarouf AM, Khalil S, Salem EA, et al. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int* 2011 May;107(10):1605-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825396>
8. Villavicencio H, Rodriguez Faba O, Palou J, et al. Bladder preservation strategy based on combined therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: management and results at long-term followup. *Urol Int* 2010;85(3):281-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689253>
9. Aboziada MA, Hamza HM, Abdraham AM. Initial results of bladder preserving approach by chemoradiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2009 Jun;21(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057568>
10. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001 Sep;58(3):380-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549485>
11. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002 Jul;60(1):62-7; discussion 67-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923>
12. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C, et al. Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009 Nov;93(2):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837472>

11. CHEMIOTERAPIA ADJUWANTOWA

Prowadzona jest obecnie dyskusja na temat chemioterapii adjuwantowej stosowanej u pacjentów po radykalnej cystektomii z chorobą pT3/4 oraz / lub dodatnimi węzłami chłonnymi (N+), lecz bez klinicznie stwierdzonych przerzutów (M0) [1, 2]. Wśród korzyści chemioterapii adjuwantowej wymienia się następujące:

- Chemioterapia stosowana jest po wykonaniu dokładnego histopatologicznego określenia stopnia zaawansowania guza.
- Unika się nadmiernego leczenia (*overtreatment*) u pacjentów z niskim ryzykiem mikroprzerzutów.
- Nie powstaje opóźnienie w zastosowaniu definitywnego leczenia chirurgicznego, szczególnie u pacjentów niereagujących na chemioterapię.

Wady chemioterapii adjuwantowej to:

- Nie jest możliwe dokonanie oceny *in vivo* chemowrażliwości guza.
- Opóźnienie lub nietolerancja chemioterapii z powodu stanu zdrowia po operacji.

Jest zbyt mało materiału naukowego przemawiającego za rutynowym stosowaniem chemioterapii adjuwantowej [2, 8]. Do chwili obecnej opublikowano jedynie pięć randomizowanych oceniających ją badań [3–7] i jedną metaanalizę [8], z uaktualnionymi danymi od pacjentów pochodzącymi z sześciu prób i całkowitej liczbie jedynie 491 pacjentów użytej do analizy przeżywalności. Co więcej, wszystkie te próby były niedoskonałe i miały poważne wady, do których należały: niewielkie rozmiary próby badanej, podawanie gorszej niż standardowa chemioterapii, wczesne zatrzymanie włączania pacjentów do badania oraz błędy w stadium projektowania i analizy statystycznej, łącznie z wyborem niewłaściwych punktów końcowych lub z brakiem zaleceń dotyczących chemioterapii ratunkowej w wypadku wznowy lub przerzutów [2]. Posiadane dane nie są wystarczająco przekonujące, by przekazać jednoznaczne zalecenie stosowania chemioterapii adjuwantowej.

Z dostępnego do tej pory materiału naukowego nie wynika jasno, czy natychmiastowa chemioterapia adjuwantowa lub chemioterapia w momencie wystąpienia wznowy jest lepszym postępowaniem, czy też te dwa podejścia są równe w aspekcie ogólnego końcowego przeżycia. W ostatnio przeprowadzonych uaktualnieniach badań chemioterapia złożona oparta na cisplatynie umożliwiła osiągnięcie długoterminowego przeżycia bez nawrotu, nawet w chorobie przerzutowej, chociaż głównie u pacjentów jedynie z przerzutami do węzłów chłonnych i w dobrym stanie ogólnym [9–11].

Pacjenci z chorobą pozapęcherzową oraz / lub z dodatkimi węzłami po cystektomii powinni być, ilekroć jest to możliwe, kwalifikowani do badań klinicznych. Dla chorych, którzy nie kwalifikują się do takiego postępowania, opcją jest chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie, jednak pod warunkiem, że pacjent jest dobrze poinformowany o niewielkiej ilości danych na temat skuteczności takiego leczenia.

W opublikowanych badaniach randomizowanych oceniających chemioterapię adjuwantową stosowano trzy lub cztery cykle CMV (cisplatyna, metotreksat, winblastyna), CISCA (cisplatyna, cyklofosfamid oraz adriamycyna), MVA(E)C (metotreksat, winblastyna, adriamycyna lub epirubicyna oraz cisplatyna) i CM (cisplatyna, metotreksat) [12].

Nie ma materiału naukowego potwierdzającego, że nowocześniejsze lub zawierające karboplatinę schematy chemioterapii są skuteczne.

Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną nie powinni mieć podawanej chemioterapii adjuwantowej.

11.1. Wnioski i zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii adjuwantowej

Wnioski	LE
Chemioterapia adjuwantowa jest obecnie przedmiotem dyskusji. Ani próby zrandomizowane, ani metaanalizy nie dostarczyły wystarczającej liczby danych dla potwierdzenia rutynowego stosowania chemioterapii adjuwantowej.	1a
Zalecenia	GR
Doradza się stosowanie chemioterapii adjuwantowej w ramach badań klinicznych, jednakże nie jako rutynowej opcji terapeutycznej.	A

11.2. Piśmiennictwo

- Cohen SM, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006 Jun;11(6):630-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242>
- Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000 Jul;11(7):851-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
- Bono A, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996 Feb;155(2):495-9; discussion 499-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
- Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995 Jan;153(1):47-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994 Jul;152(1):81-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990 Nov;8(4):279-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol* 2005 Aug;48(2):189-199; discussion 199-201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
- Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007 Apr;34(2):122-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>

11. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
12. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al; AUO-AB 05/95. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005 Aug;23(22):4963-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>

12. CHOROBA PRZERZUTOWA

U około 30% pacjentów z rakiem urotelialnym powstaje nowotwór naciekający mięśniówkę, a u około połowy dochodzi do wznowy po radykalnej cystektomii, w zależności od patologicznego stopnia guza pierwotnego i od stanu węzłów chłonnych. Miejscowa wznowa lokalna występuje w ~30% nawrotów, podczas gdy przerzuty odległe są znacznie częstsze. U około 10–15% pacjentów stwierdza się przerzuty już w momencie rozpoznania [1]. Przed opracowaniem skutecznej chemioterapii pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym rzadko osiągnęli medianę przeżycia przekraczającą 3–6 miesięcy [2].

12.1. Czynniki prognostyczne i decyzje dotyczące leczenia

Wynik chemioterapii zależy od czynników ściśle związanych z pacjentem oraz z przebiegiem choroby przed rozpoczęciem leczenia. Ustalono zestaw czynników prognostycznych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie i przeżycia. W analizie wieloczynnikowej stan sprawności określany skalą Karnofsky'ego wynoszący $\leq 80\%$ oraz obecność przerzutów trzewnych są niezależnymi czynnikami prognostycznymi wskazującymi na złe rokowanie przeżycia po leczeniu za pomocą MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna). Te tak zwane czynniki prognostyczne Bajorina [3] były również weryfikowane dla nowszych schematów chemioterapii [4, 5] oraz dla schematów z karboplatiną [6]. Te czynniki prognostyczne są kluczowe dla oceny wyników badań II fazy i dla prób stratyfikacyjnych fazy III [7, 8]. Opracowano prospektywnie dodatkowe dane dotyczące wartości prognostycznej podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej oraz liczby miejsc zajętych przez chorobę (powyżej lub poniżej trzech) [9]. Retrospektywna analiza wykazała, że stopień sprawności u pacjentów starszych Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS wynoszący 2–3 oraz poziom hemoglobiny <10 mg/dl były niezależnymi czynnikami prognostycznymi złego rokowania [9]. Sam wiek nie miał wpływu na odpowiedź ani na toksyczność [10].

W przypadkach pacjentów opornych na chemioterapię opartą na platynie lub wykazujących progresję wkrótce po tej terapii ustalono cztery grupy prognostyczne w oparciu o trzy niekorzystne czynniki, które rozwijają się u pacjentów leczonych winfluniną i były zweryfikowane w niezależnej ocenie danych: Hb <10 g/dl; obecność przerzutów do wątroby; ECOG PS ≥ 1 [11].

12.1.1. Choroby współistniejące w chorobie przerzutowej

Choroby współistniejące definiuje się jako „obecność jednej lub większej liczby chorób obecnych równolegle z chorobą główną (zob. 7). Pacjenci z chorobą nowotworową w wywiadzie mają średnio trzy współistniejące jednostki chorobowe, co jest raczej regułą niż wyjątkiem. Występowalność chorób współistniejących wzrasta z wiekiem. Współistnienie innych jednostek chorobowych jest ważnym czynnikiem prognostycznym klinicznego wyniku leczenia raka [12]. Niemniej jednak pacjenci ze współistniejącymi chorobami zazwyczaj nie są kwalifikowani do udziału w próbach klinicznych [13].

W pewnej liczbie badań współistnienie chorób wpływało na wskaźnik 1–5-letniej śmiertelności w odróżnieniu od nie zawsze potwierdzonego wpływu wieku i płci.

Źródło	Liczba chorych	Choroby współistniejące	Wartość prognostyczna
Charlson ¹³	218	+	śmiertelność w okresie 5 lat
Inouye ¹⁴	318	+	śmiertelność w okresie 2 lat
Lee ¹⁵	8009	+	śmiertelność w okresie 4 lat
Walter ¹⁶	1427	+	śmiertelność w okresie 1 roku

Występowanie chorób towarzyszących zwiększa się wraz z wiekiem. Jednakże wiek metrykalny niekoniecznie pozostaje w zależności z upośledzeniem czynności życiowych. Osłabienie fizjologiczne różni się w sposób znaczący pomiędzy poszczególnymi osobami. Istnieje szereg czynników, na podstawie których pacjenci mogą zostać wskazani jako niekwalifikujący się do chemioterapii, ale wiek nie jest takim czynnikiem.

12.1.2. Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) przeprowadziła pierwszą zrandomizowaną próbę II/III fazy dotyczącą pacjentów z rakiem przejściowokomórkowym, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii cisplatyną [14]. Progi kryterium kwalifikacyjnego są następujące:

- zakwalifikowani: GFR ≥ 60 ml/min oraz PS 0-1,
- niezakwalifikowani: GFR < 60 ml/min oraz/lub PS 2.

Kolejne badanie przeglądowe z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym klasyfikowało pacjentów niekwalifikujących się do przyjęcia chemioterapii opartej na cisplatynie, którzy wyjściowo mieli: PS > 1 ; GFR ≥ 60 ml/min; stopień uszkodzenia słuchu w audiometrii ≥ 2 ; obwodową neuropatię oraz III stopień niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA) [15].

Ponad 50% pacjentów z rakiem urotelialnym nie kwalifikuje się do przyjęcia chemioterapii opierającej się na cisplatynie [16–19].

U chorych z rakiem urotelialnym sprawą najwyższej wagi jest ocena funkcjonowania nerek. Obliczanie klirensu kreatyniny (CrCl) z 24-godzinnej zbiórki moczu według wzoru ma tendencję do niedoszacowania klirensu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z bezpośrednim pomiarem CrCl [16, 21].

12.2. Chemioterapia jednoskładnikowa

Odsetek odpowiedzi na jednoskładnikową chemioterapię pierwszej linii jest zmienny. W szeregu dużych badań II fazy najbardziej przekonujące wyniki wykazuje odsetek odpowiedzi na poziomie około 25% dla gemcytabiny pierwszej i drugiej linii [32–39].

Odpowiedzi na pojedyncze chemioterapeutyki są zazwyczaj krótkotrwałe, całkowita remisja zdarza się rzadko. Warto zauważyć, że w przypadkach stosowania jednoskładnikowej chemioterapii nie podano w sprawozdaniach żadnego przeżycia długoterminowego. Mediana przeżycia u takich pacjentów wynosiła jedynie 6–9 miesięcy. Pacjenci z WHO PS 3–4, z dodatkowymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi lub bez nich, jak należy się spodziewać, nie skorzystają z chemioterapii złożonej. Najbardziej właściwym podejściem dla tej grupy pacjentów jest najlepsza opieka podtrzymująca (*best supportive care* – BSC) lub, najwyżej, chemioterapia jednoskładnikowa.

12.3. Standardowa chemioterapia pierwszej linii dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym

Chemioterapia złożona zawierająca w swoim zestawie cisplatynę jest standardowym leczeniem od końca lat 80. ubiegłego wieku. Udowodniono, że jako monoterapia MVAC jest lepszy od cisplatyny oraz chemioterapii złożonej CISCA (cisplatyna, cyklofosfamid i adriamycyna) [8, 30], a także – według najnowszych danych – lepszy od schematu cisplatyna/docetaksel [31]. MVAC oraz schemat gemcytabina/cisplatyna (GC) dają przeżycie wydłużone odpowiednio do 14,8 i 13,8 miesięcy, w porównaniu do monoterapii cisplatynowej oraz CISCA [32–34]. Żadna z tych dwóch kombinacji nie wykazuje przewagi nad drugą, ale równoważność wyników nie była badana. Odsetki odpowiedzi wynosiły odpowiednio 46% i 49% dla MVAC oraz GC. Wyniki przeżycia długoterminowego potwierdziły spodziewaną równorzędność obydwu reżymów chemioterapeutycznych [9]. Wyżej wymienione kombinacje różnią się przede wszystkim toksycznością. Niższy poziom toksyczności GC [34] poskutkował w objęciu przez ten schemat pozycji nowego standardu terapeutycznego [35]. MVAC jest lepiej tolerowany, gdy łączy się go z czynnikiem wspomagającym kolonie granulocytów (G-CSF) [31, 35].

Wysoko dawkowy MVAC (HD-MVAC) z G-CSF jest w kategoriach gęstości dawki, kompletnej odpowiedzi oraz odsetka 2-letniego przeżycia mniej toksyczny i przynosi bardziej pożądany skutek niż standardowy MVAC. Jednakże nie ma istotnej różnicy w medianie przeżywalności pomiędzy tymi dwoma schematami terapeutycznymi [36, 37].

Wykazano, że wszystkie lokalizacje choroby reagują na chemioterapię opartą na cisplatynie, ale najczęściej pojawiają się przykłady odpowiedzi w węzłach chłonnych. Stwierdzono odsetek odpowiedzi odpowiednio 66%

i 77% dla MVAC i HD-MVAC dla węzłów chłonnych zaotrzewnowych, zaś w lokalizacjach pozawęzłowych odpowiednio 29% i 33% [36]. Lokalizacje choroby mają również wpływ na długoterminowe przeżycie. W chorobie zlokalizowanej jedynie w węzłach chłonnych 20,9% pacjentów po 5 latach wciąż żyło w porównaniu do 6,8% pacjentów, którzy mieli przerzuty do jamy otrzewnowej [9].

Dalsze zintensyfikowanie leczenia z zastosowaniem nowego potrójnego schematu PCG (paclitaksel, cisplatyna oraz gemcytabina) nie przyniosło rezultatów w postaci znacznej poprawy OS w populacji dużej zrandomizowanej próby III fazy leczonej z intencją wyleczenia, w której porównywano potrójny PCG z gemcytabiną/cisplatyną [38]. Jednakże ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) był wyższy w grupie pacjentów leczonych potrójnym schematem (56% vs 44%; $P=0,0031$). Trend poprawy OS (15,8 vs 12,7 miesięcy; $HR=0,85$, $P=0,075$) okazał się znaczący także w analizie *post-hoc* tych pacjentów, którzy mieli pierwotny guz pęcherza. PCG stanowi jedną z nowych opcji dla leczenia pierwszego rzutu w przypadkach raka urotelialnego.

Dodanie paclitakselu do GC nie wpłynęło na pojawienie się poważnych dodatkowych działań niepożądanych. Neutropenia G4 pojawiała się częściej (35,8% vs 20% przy GC), podobnie było w przypadku gorączki neutropenicznej (13,2% vs 4,3%), co wiązało się z częstszą koniecznością podawania G-CSF (17% vs 11%). Sam GC powodował więcej samej trombocytopenii G4 i krwawienia wywołanego trombocytopenią (11,4% vs 6,8%).

12.4. Chemioterapia zawierająca karboplatinę u pacjentów kwalifikujących się do terapii

Chemioterapia zawierająca karboplatinę nie jest równoważna ze schematami z cisplatyną i nie powinna być uważana za terapię zamienną ani za standard.

Pewna liczba randomizowanych prób II fazy oceniających chemioterapię karboplatiną i schematów z cisplatyną wykazała niższe odsetki CR i krótszy OS w ramionach z karboplatiną [49–52].

12.5. Chemioterapia kombinowana bez związków platyny

Badano różne kombinacje gemcytabiny i paclitakselu w roli terapii pierwszego i drugiego rzutu. Oprócz poważnej toksyczności płucnej przy cotygodniowym podawaniu obydwu leków ta kombinacja jest dobrze tolerowana i uzyskuje odsetki odpowiedzi pomiędzy 38% a 60% w obu rzutach. Bezplatynowej chemioterapii kombinowanej nie porównywano do standardowej chemioterapii cisplatynowej w próbach zrandomizowanych, dlatego nie zaleca się ich do stosowania w pierwszym rzucie u pacjentów w dość dobrym stanie ogólnym [29, 43–49].

12.6. Chemioterapia u pacjentów kwalifikujących się do zastosowania cisplatyny

Prawie 50% pacjentów nie kwalifikuje się do zastosowania chemioterapii zawierającej cisplatynę albo z powodu niskiego PS, albo/i zaburzonego funkcjonowania nerek, albo z powodu współistniejących schorzeń, które wykluczają wysokie nawodnienie [50, 51]. Pierwsza zrandomizowana próba II/III fazy w takiej sytuacji, przeprowadzona przez EORTC, porównała metotreksat/karboplatinę/winblastynę (M-CAVI) z karboplatiną/gemcytabiną (GemCarbo) stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do podania cisplatyny. Obydwa schematy wykazały aktywność. Ostrą toksyczność (*severe acute toxicity* – SAT) zaobserwowano u 13,6% pacjentów leczonych GemCarbo przy 23% u leczonych M-CAVI, podczas gdy ORR wyniósł 42% dla GemCarbo i 30% dla M-CAVI. Dalsza analiza wykazała, że pacjentom z PS 2 i zaburzonym funkcjonowaniem nerek chemioterapia kombinowana dała ograniczone korzyści [52]. Zarówno ORR, jak i SAT osiągnęły 26% dla pierwszej z grup oraz odpowiednio 20% i 24% dla drugiej grupy [52]. Najnowsze dane dotyczące fazy III potwierdzają te wyniki [53].

12.7. Leczenie drugiego rzutu

Dane dotyczące chemioterapii drugiego rzutu są wysoce zmienne; czynniki prognostyczne zostały ustalone dopiero niedawno (patrz 12.1.) [11].

Być może rozsądną strategią jest ponowienie próby u pacjentów, którzy wcześniej zareagowali na cisplatynę, jeśli progresja pojawiła się co najmniej 6–12 miesięcy po chemioterapii pierwszej linii opartej na cisplatynie.

Odsetek odpowiedzi drugiej linii na paclitaksel (podawany co tydzień), docetaksel, oksaliplatin, ifosfamid, topotecan, pemetreksed, lapatinib, gefitinib oraz bortezomib zawiera się w marginesie wartości od 0% do 28% w małych próbach II fazy [64–72]. Chociaż gemcytabina również dała znakomite odsetki odpowiedzi w stosowaniu w drugiej linii [22, 26–29, 63, 64], większość pacjentów otrzymuje już ten lek jako część leczenia pierwszej linii.

Paclitaksel z gemcytabiną wykazały się odsetkiem odpowiedzi na poziomie 38–60%, zależnie od doboru pacjentów. Nie przeprowadzono adekwatnych zrandomizowanych prób III fazy w celu dokonania oceny prawdziwej wartości tej kombinacji drugiej linii [2, 44, 48].

Winflunina, nowa, trzecia generacja alkaloidu barwinka, pozwoliła na wykazanie obiektywnych odpowiedzi u 18% i stabilizacji choroby u 67% pacjentów [65]. Ostatnio przeprowadzona zrandomizowana próba III fazy porównywała winfluninę połączoną z najlepszą opieką podtrzymującą (*best supportive care* – BSC) z samym BSC u pacjentów wykazujących progresję po leczeniu pierwszej linii chemioterapią kombinowaną z zawartością cisplatyny (chemioterapia dla choroby przerzutowej) [66]. Wyniki pokazały umiarkowany ORR (8,6%) i korzyść kliniczną z korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz, co najważniejsze, korzyść w aspekcie przeżywalności w stosunku do winfluniny, co było wynikiem statystycznie istotnym w grupie pacjentów w stanie ogólnym wystarczającym do włączenia chemioterapii (nie w populacji leczonych z intencją wyleczenia – ITT). Dla terapii drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowokomórkowego ta próba osiągnęła najwyższy poziom wiarygodności, jaki kiedykolwiek opisano. Obecnie winflunina jest jedynym zatwierdzonym leczeniem drugiej linii; jakiegokolwiek inne leczenie powinno być zarezerwowane do prób klinicznych.

12.8. Choroba z niewielką ilością przerzutów i postępowanie chirurgiczne po chemioterapii

W przypadkach chemioterapii kombinowanej zawierającej cisplatynę można uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi, łącznie z wysokim stopniem CR u pacjentów z przerzutami wyłącznie do węzłów, z dobrym PS i z adekwatnym funkcjonowaniem nerek: do 20% pacjentów osiąga długoterminowe przeżycie wolne od choroby [9, 37, 67, 68]. W tym pozytywnym zjawisku prognostycznym rolę pełnić może obniżenie się stadium choroby. Retrospektywne badanie zabiegów chirurgicznych po chemioterapii wykonanych po częściowej lub całkowitej odpowiedzi wskazuje, że u wybranych pacjentów zabieg chirurgiczny może przyczynić się do długoterminowego przeżycia wolnego od choroby [69–71].

12.9. Postępowanie w przypadku przerzutów do kości

Odsetek występowania przerzutowej choroby kości (MBD) u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem przejściowokomórkowym wynosi 30–40% [72]. Powikłania szkieletowe z powodu MBD mają zły wpływ na odczuwanie bólu oraz jakość życia, towarzyszy im również podwyższona śmiertelność [73]. Bisfosfoniany zmniejszają i opóźniają występowanie powikłań ze strony układu kostnego poprzez przerzuty do kości i hamowanie ich resorpcji. W małym badaniu pilotażowym u pacjentów z rakiem pęcherza opóźniono SRE powodowany przerzutami do kości [74]. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) i go neutralizuje. W ten sposób hamuje funkcję osteoklastyczną i zapobiega ogólnej resorpcji kości oraz miejscowemu zniszczeniu tkanki kostnej. Denosumab nie jest w działaniu prewencyjnym lub opóźniającym SRE gorszym lekiem od kwasu zoledronowego (ZA) u pacjentów z zaawansowanym MBD i rakiem przejściowokomórkowym [75]. Denosumab został ostatnio zatwierdzony przez European Medicines Agency (EMA) do leczenia pacjentów z przerzutami z guzów litych do kości. Tak więc u pacjentów z MBD, bez względu na to, jaki mają typ raka, należy przeanalizować celowane leczenie kości [73].

Pacjentów leczonych ZA lub denosumabem należy poinformować o możliwych skutkach ubocznych; powinni oni otrzymać leczenie profilaktyczne w kierunku martwicy żuchwy i hypokalcemii, które częściej występują przy podawaniu denosumabu.

Zaleca się uzupełnianie wapnia i witaminy D. Sposób dawkowania ZA powinien być zgodny z zaleceniami i dostosowany do zaawansowania choroby [76]. W przypadku stosowania denosumabu nie jest wymagane korygowanie dawki przy zmianach funkcjonowania nerek.

12.10. Wnioski i zalecenia w przypadkach choroby przerzutowej

Wnioski	LE
W warunkach leczenia pierwszego rzutu PS oraz obecność lub nieobecność przerzutów trzewnowych są niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla przeżycia.	1b
W sytuacji drugiej linii czynnikami prognostycznymi są: przerzut do wątroby, PS oraz hemoglobina <10 g/dl).	2
Kombinowana chemioterapia zawierająca cisplatynę może pozwolić osiągnąć medianę przeżycia do 14 miesięcy, z długoterminowym przeżyciem wolnym od choroby u ~15% pacjentów z chorobą w węzłach chłonnych i dobrym PS.	1b
Chemioterapia jednoskładnikowa daje niskie odsetki odpowiedzi o zazwyczaj krótkim czasie trwania.	2a
Kombinowana chemioterapia z karboplatiną jest w aspektach kompletnej odpowiedzi i przeżycia mniej skuteczna niż chemioterapia cisplatinowa.	2a

Niezawierająca platyny chemioterapia kombinowana dała korzystne odpowiedzi w sytuacjach pierwszej i drugiej linii, ale nie została zbadana w porównaniu ze standardową chemioterapią u pacjentów, którzy kwalifikują się i nie kwalifikują się do leczenia.	2a
Nie ma zdefiniowanego standardu chemioterapii dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowokomórkowym niekwalifikujących się do leczenia.	2b
Winflunina osiągnęła najwyższy poziom wiarygodności, jaki kiedykolwiek był podany do zastosowania w drugiej linii.	1b
Zabieg chirurgiczny po chemioterapii, po częściowej lub całkowitej odpowiedzi, może przyczynić się do osiągnięcia wyniku w postaci długoterminowego przeżycia bez choroby.	3
ZA i denosumab zostały zatwierdzone dla wszystkich typów raka łącznie z rakiem przejściowokomórkowym, ponieważ redukują i opóźniają wystąpienie SRE w MBD.	1

Zalecenia	GR
<i>Leczenie pierwszej linii dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia:</i>	
Zaleca się stosowanie chemioterapii kombinowanej z zawartością cisplatyny, czyli: GC, PCG, MVAC, najlepiej z G-CSF, albo HD-MVAC z G-CSF.	A
Nie zaleca się stosowania karboplatyny ani chemioterapii kombinowanej bez zawartości platyny.	B
<i>Leczenie pierwszej linii dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</i>	
Należy stosować chemioterapię kombinowaną z karboplatyną lub pojedyncze chemioterapeutyki.	C
W przypadkach pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, z PS 2 lub z zaburzonym funkcjonowaniem nerek, a także tych ze złymi czynnikami prognostycznymi Bajorina (wynik 0–1) oraz zaburzonym funkcjonowaniem nerek wskazane jest leczenie chemioterapią kombinowaną z zawartością karboplatyny, najlepiej w zestawie gemcytabina/karboplatyna.	A
<i>Leczenie drugiej linii:</i>	
Pacjentom z progresją po leczeniu choroby przerzutowej za pomocą chemioterapii kombinowanej opartej na platynie należy proponować winfluninę. W innym wypadku można proponować leczenie w ramach badań klinicznych.	A*
W przypadkach przerzutów do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu.	B

*Zalecenie w stopniu A ulega osłabieniu ze względu na problemy z uzasadnieniem statystycznym.

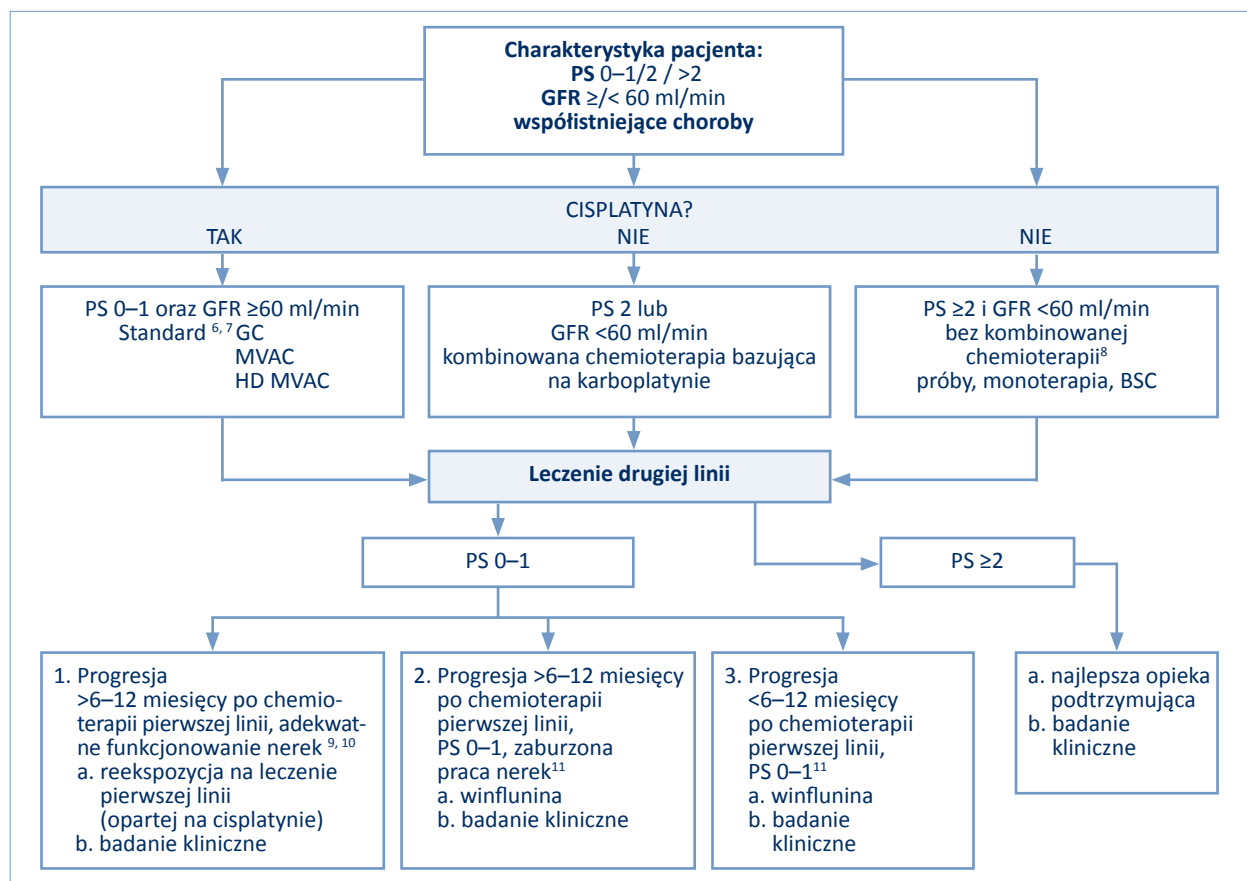
BSC = najlepsza opieka podtrzymująca; GC = gemcytabina z cisplatyną; G-CSF = czynnik stymulujący kolonie granulocytów; GFR = przesączanie kłębuszkowe; MVAC = metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; HD-MVAC = wysoka dawka MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna); PS = stopień sprawności; ZA = kwas zoledronowy

12.11. Biomarkery

Niski odsetek kontroli choroby wraz ze sporadycznie zaznaczającymi się odpowiedziami na leczenie spowodowały, że u niektórych pacjentów z przejściowokomórkowym rakiem pęcherza rozpoczęto badania biomarkerów. Badanie to ma na celu postawienie prognozy pooperacyjnej oraz dokonanie oceny potencjalnej wartości chemioterapii śródoperacyjnej i jako prognostyków odpowiedzi na chemioterapię lub jej monitorowanie. Większość biomarkerów kojarzona jest z angiogenezą. Niewielkie badania, zazwyczaj o charakterze retrospektywnym, zajęły się gęstością mikronaczyń, zmienioną ekspresją p53 [77], osoczowym czynnikiem wzrostu nabłonka [78], zawartym w moczu lub w tkance podstawowym czynnikiem wzrostu fibroblastów [79], zawartym w moczu receptorem 3 [80] dla czynnika wzrostu fibroblastów i – w ostatnim okresie – trombospodyną 1 [81], krążącymi komórkami nowotworowymi [82, 83] oraz genami oporności wielolekowej [84]. Chociaż kilka biomarkerów ma potencjalną wartość, żadnemu nie towarzyszy wystarczający materiał naukowy wspierający jego rutynowe zastosowanie kliniczne (LE: 3).

Zalecenia dotyczące stosowania biomarkerów	GR
Obecnie nie można zalecić stosowania żadnych biomarkerów do codziennej praktyki klinicznej, ponieważ nie wywierają one wpływu na prognozowanie ostatecznego wyniku ani na decyzje terapeutyczne czy na monitorowanie terapii w przypadkach naciekającego raka pęcherza.	A*

* Wobec osiągniętego przez panel ekspertów konsensusu stopień został podwyższony.

Ryc. 2. Schemat postępowania przy przerzutowym raku pęcherza

BSC = najlepsze leczenie wspomagające; GC = gemcytabina z cisplatyną; GFR = współczynnik przesączania kłębuszkowego; MVAC = średnia dawka metotreksatu, winblastyny, adriamycyny, cisplatyny; HD-MVAC = wysoka dawka metotreksatu, winblastyny, adriamycyny, cisplatyny; PS = stopień sprawności pacjenta

12.12. Piśmiennictwo

- Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005 Jul;174(1):14-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569>
- Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Jun;46(Suppl):S105-S115.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 Oct;17(10):3173-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
- Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 2002 Aug;95(4):751-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
- Sengeløv L, Kamby C, von der Maase H. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. Eur Urol 2001 Jun;39(6):634-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051>
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012 Jan 10;30(2):191-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
- Bajorin D. The phase III candidate: can we improve the science of selection? J Clin Oncol 2004 Jan;22(2):211-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665614>

8. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
9. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
10. Bamias A, Efsthathiou E, Mouloupoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005 Feb;16(2):307-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668289>
11. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010 Apr 10;28(11):1850-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682>
12. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol* 2010 Sep 10;28(26):4086-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644100>
13. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-69.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968170900548>
14. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5634-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 Jun 10;29(17):2432-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
16. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006 Aug;107(3):506-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
17. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May 1;97(9):2180-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
18. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>
19. De Santis, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):363-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632>
20. Wedding U, Koddig D, Pientka L. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Oct;64(1):1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17613243>
21. Raj GV, Iasonos A, Herr H, et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3095-100.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
22. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 Feb;3(1):11-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345>
23. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997 Dec;15(12):3441-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396395>
24. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997 Nov;15(11):3394-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363871>

25. Marenco D, Castagneto B, Zai S. Gemcitabine monochemotherapy in the elderly patient with advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:150b (abstr 2414).
26. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994 Feb;5(2):182-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186164>
27. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998 Jul;34(8):1208-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849481>
28. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment Of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999 Jan-Feb;150(1):11-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367539>
29. Albers P, Siener R, Härtlein M, et al; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002 Feb;25(1):47-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883>
30. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
31. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):220-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607>
32. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989 Dec;64(12):2448-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2819654>
33. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
34. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3068-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
35. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988 Jun;318(22):1414-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>
36. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial Of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2638-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
37. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(1):50-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
38. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012 Apr 1;30(10):1107-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>

39. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004 Apr;100(8):1639-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073851>
40. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996 Jan;77(2):344-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625244>
41. Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, et al. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1543.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=102093
42. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997 Nov;80(10):1966-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366300>
43. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001 Dec;92(12):2993-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
44. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001 Jun;19(12):3018-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>
45. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;200:abstr 798.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=798
46. Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 2413.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=2413
47. Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006 Jan;60(1):27-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409425>
48. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel T, et al. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 767.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=767
49. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009 Jun 15;115(12):2652-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817>
50. Nogué-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al; Spanish Cooperative Group. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May;97(9):2180-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
51. Balducci L. Evidence-based management of cancer in the elderly. *Cancer Control* 2000 Jul-Aug;7(4):368-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895132>
52. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5634-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>

53. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2012 Jan 10;30(2):191-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
54. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002 Feb;20(4):937-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814>
55. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75(4):606-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419>
56. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1853-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195>
57. Moore M, Winquist E, Vokes E, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have received prior chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1638.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=100319
58. Witte RS, Manola J, Burch PA, et al. Topotecan in previously treated advanced urothelial carcinoma: an ECOG phase II trial. *Invest New Drugs* 1998;16(2):191-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848585>
59. Petrylak D, Faulkner J, Van Veldhuizen P, et al. Evaluation of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: a Southwest Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1619.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=104215
60. Sridhar S, Stadler W, Le L, et al. Phase II study of bortezomib in advanced or metastatic urothelial cancer. A trial of the Princess Margaret Hospital [PMH] Phase II Consortium. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S Part I of II (June 1 Suppl), 2005:4677.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=33648
61. Wulfing C, Machiels J, Richiels D, et al. A single arm, multicenter, open-label, ph II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelialtract. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S, Part I of II (June 1 Suppl), 2005:4594.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=31739
62. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma.
J Clin Oncol 1997 Feb;15(2):589-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053481>
63. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(21):3451-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849761>
64. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007 Jun;25(3):265-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146733>
65. Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006 May;94(10):1395-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447>
66. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4454-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
67. Stadler WM. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer.
Semin Oncol 2002 Feb;29(1 Suppl3):15-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>

68. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001 May;19(9):2527-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>
69. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or Regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
70. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder?
J Urol 2003 Jun;169(6):2113-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
71. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. *J Urol* 2004 Jan;171(1):145-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
72. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 Jun;27(3):165-76. Review.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
73. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
74. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010 Aug;15(4):382-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354750>
75. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011 Mar;29(9):1125-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>
76. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun 15;100(12):2613-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
77. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G Jr, et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol* 2009;27:9-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039591>
78. Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol* 2010;183:1744-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299037>
79. Song S, Wientjes MG, Gan Y, et al. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8658-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890892>
80. Gomez-Roman JJ, Saenz P, Molina M, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth.
Clin Cancer Res 2005;11 (2 Pt 1):459-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701828>
81. Ioachim E, Michael MC, Salmas M, et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. *BMC Cancer* 2006;6:140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732887>
82. Gallagher DJ, Milowsky MI, Ishill N, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Ann Oncol* 2009;20:305-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836088>
83. Flaig TW, Wilson S, van Bokhoven A, et al. Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. *Urology* 2011 Oct;78(4):863-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813167>
84. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. Neoplasia 2010 Aug;12(8):628-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757>

13. JAKOŚĆ ŻYCIA

13.1. Uwagi wstępne

Ocena zależnej od stanu zdrowia jakości życia (HRQoL) dotyczy aspektów psychologicznych, emocjonalnych i funkcjonowania w społeczeństwie.

Zbadano szereg kwestionariuszy oceniających jakość życia (HRQoL) u pacjentów z rakiem pęcherza, łącznie z FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [1], EORTC QLQ-C30 [2], EORTC QLQ-BLM (moduł dotyczący naciekającego mięśniówki raka pęcherza) [3] oraz wersję skróconą SF-36 [4, 5], a także, ostatnio, kwestionariusz BCI opracowany specjalnie i zweryfikowany dla pacjentów z rakiem pęcherza [6].

Test psychometryczny – taki, jak FACT-BL – należy stosować do rejestrowania stopnia zaawansowania raka pęcherza. Nowe, specyficzne techniki zbierania wywiadu dodają cenne informacje do zasobów naszej wiedzy o HRQoL, która głównie zależy od preferencji życiowych poszczególnych pacjentów [7]. Niestety, większość badań retrospektywnych nie ocenia związku pomiędzy HRQoL a związanymi z rakiem pęcherza problemami obecnymi po cystektomii, jak na przykład dzienne i nocne nietrzymanie moczu albo zaburzenia potencji. Co więcej, rzadko kiedy bierze się pod uwagę takie ważne współistniejące zmienne, jak wiek pacjenta, stan umysłowy, zdolność do radzenia sobie albo płęć [8, 9]. Nadal trudno jest więc prognozować znaczenie objawów pooperacyjnych, z powodów różnic pomiędzy pacjentami w zdolności do tolerowania uciążliwości symptomów.

13.2. Wybór typu odprowadzenia moczu

Istnieje spór, który typ odprowadzenia moczu jest najlepszy w aspekcie HRQoL pacjenta [10]. Niektóre badania wykazały brak różnic we wpływie na HRQoL [9, 11, 12]. Niemniej jednak większość pacjentów podawała, że gdyby mogli wybierać, to raczej woleliby odprowadzenie ortotopowe niż wstawkę jelitową [13]. Inne badanie podało, że chociaż funkcja oddawania moczu jest realizowana lepiej u pacjentów z wstawką, to stopień uciążliwości jest w obu typach zastosowanego odprowadzenia identyczny i skutkuje taką samą oceną HRQoL [14].

Ponieważ w zabiegach wytworzenia zastępczego pęcherza jelitowego technika chirurgiczna poprawiła się, niektóre współczesne badania zalecają stosowanie takich substytutów pęcherza [3, 15–18]. Dwa badania wykazały statystycznie istotne różnice w HRQoL na korzyść pęcherzy jelitowych [18, 19]. Pacjenci z pęcherzem ortotopowym mieli znacznie lepszą wydolność fizyczną i prowadzili bardziej aktywny styl życia w porównaniu z pacjentami mającymi wstawkę jelitową. Należy podkreślić, że parametry HRQoL okazały się niezależnymi czynnikami prognostycznymi w aspekcie przeżywalności ogólnej [20]. Pacjenci z trzymającym mocz pęcherzem jelitowym ogólnie wypadali w punktacji korzystniej niż ci z urostomią, co było oceniane w aspektach wizerunku ciała, aktywności społecznej i funkcji fizycznych [14, 15, 21].

13.3. Nieuleczalny lub przerzutowy rak pęcherza

W przypadkach nieuleczalnego lub przerzutowego raka pęcherza ocena jakości życia jest zmniejszona z powodu towarzyszących problemów z mikcją, krwawieniem, bólem oraz związanym w tym zakłóceniem życia społecznego i seksualnego [22]. Mało jest piśmiennictwa opisującego HRQoL u pacjentów z przypadkami raka, którzy poddawani są postępowaniu paliatywnemu [23]. Istnieją jednak doniesienia o zmniejszeniu nasilenia objawów związanych z pęcherzem, jakie niosą zabiegi chirurgii paliatywnej [24], radioterapia [25] oraz/lub chemioterapia [26].

Alternatywne sposoby radykalnego leczenia naciekającego raka pęcherza, jak na przykład złożona terapia ukierunkowana na zachowanie pęcherza, pozwalają uzyskać podobne okresy przeżycia w porównaniu z cystektomią. Jednakże wpływ takiego postępowania na jakość życia jest przedmiotem kontrowersji [26–32].

13.4. Wnioski i zalecenia dotyczące jakości życia pacjentów

Wnioski	LE
Żadne zrandomizowane, prospektywne badanie HRQoL nie oceniło różnych form rodzajów postępowania przy naciekającym raku pęcherza.	
W większości grup pacjentów, które badano, ogólny HRQoL po cystektomii pozostaje dobry, bez względu na typ zastosowanego odprowadzenia moczu. Sugestie, iż odprowadzeniem pozwalającym na brak urostomii towarzyszy wyższy HRQoL, nie zostały wystarczająco poparte dowodami.	2b
Istotnymi determinantami subiektywnej oceny jakości życia są osobowość pacjenta, zdolność radzenia sobie z przeciwnościami oraz wsparcie otoczenia.	
Zalecenia	GR
U pacjentów z MIBC przy ocenie HRQoL zaleca się korzystanie ze zweryfikowanych kwestionariuszy.	B
Jeśli współistniejące choroby pacjenta, cechy samego guza oraz zdolność pacjenta do radzenia sobie w życiu nie stanowią oczywistych przeciwwskazań, należy proponować choremu odprowadzenie pozwalające na trzymanie moczu.	C
Przedoperacyjne poinformowanie pacjenta, dobór pacjentów, technika chirurgiczna oraz ścisła obserwacja pooperacyjna są najistotniejszymi czynnikami prowadzącymi do osiągnięcia dobrych wyników długoterminowych.	C
Należy zachęcać pacjentów do aktywnego współuczestnictwa w procesie podejmowania decyzji. Należy przekazać jasne i wyczerpujące informacje o wszystkich potencjalnych korzyściach i skutkach ubocznych, pozwalając i umożliwiając pacjentom podjęcie świadomych decyzji.	C

HRQoL = jakość życia zależna od stanu zdrowia; MIBC = naciekający rak pęcherza

13.5. Piśmiennictwo

1. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):570-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 Mar;85(5):365-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
3. Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008 May;71(5):919-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900>
4. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
5. Ware JE Jr, Keller SD, Gandek B, et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care* 1995 Summer;11(3):525-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551>
6. Gilbert SM, Dunn RL, Hollenbeck BK, et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol* 2010 May;183(5):1764-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299056>
7. Ramirez A, Perrotte P, Valiquette L, et al. Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients. *Can J Urol* 2005 Feb;12(1):2537-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777491>
8. Månsson A, Caruso A, Capovilla E, et al. Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: a comparison between Italian and Swedish men. *BJU Int* 2000 Jan;85(1):26-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619940>
9. Autorino R, Quarto G, Di Lorenzo G, et al. Health related quality of life after radical cystectomy: comparison of ileal conduit to continent orthotopic neobladder. *Eur J Surg Oncol* 2009 Aug;35(8):858-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824319>
10. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>

11. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, et al. 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 Sep;90(4):386-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175394>
12. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007 Mar;4(3):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347659>
13. Saika T, Arata R, Tsushima T, et al; Okayama Urological Research Group. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. *Acta Med Okayama* 2007 Aug;61(4):199-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17853939>
14. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology* 2010 Sep;76(3):671-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451964>
15. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002 Jul;168(1):164-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050514>
16. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002 Jan;89(1):10-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849152>
17. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010 Sep-Oct;36(5):537-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>
18. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy - a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009 Oct;91(7):565-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558757>
19. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
20. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):673-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586805>
21. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, et al. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000 Feb;9(1):1-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10981202>
22. Fosså SD, Aaronson N, Calais da Silva F, et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol* 1989;16(5):335-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317>
23. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation-the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699072>
24. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007 Aug;25(4):401-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>
25. Fokdal L, Høyer M, von der Maase H. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 Feb;6(2):269-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379>
26. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005 Jan;15(1):28-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662604>
27. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20(14):3061-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>

28. Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):358-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762631>
29. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
30. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5536-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158539>
31. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000 Feb;32(1):34-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576>
32. Lodde M, Palermo S, Comploj E, et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):773-8; discussion 778-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925072>

14. OBSERWACJA

Prawidłowy kalendarz monitorowania choroby powinien opierać się na następujących czynnikach:

- spodziewany czas nawrotu choroby,
- prawdopodobieństwo nawrotu,
- zaburzenia funkcji poszczególnych organów,
- możliwości leczenia nawrotu [1].

Opracowano normogramy dotyczące przeżycia związanego z chorobą nowotworową po radykalnej cystektomii, po czym poddano je zewnętrznej weryfikacji. Jednak ich szersze zastosowanie może być zalecane dopiero po zebraniu dalszych danych [2–4].

Współczesne badania dotyczące cystektomii udowodniły istnienie 5–15% prawdopodobieństwa nawrotu w obrębie miednicy. Większość nawrotów pojawia się w okresie pierwszych 24 miesięcy, często w czasie 6–18 miesięcy po operacji. Niemniej, w okresie do 5 lat po wykonaniu cystektomii pojawiały się również późne nawroty. I znowu pTN oraz pN były czynnikami prognozującymi wystąpienie nawrotu w obrębie miednicy.

Po pojawieniu się nawrotu w obrębie miednicy pacjenci mają złe rokowanie. Nawet, gdy są poddani leczeniu, mediana przeżycia wynosi dla nich około 4–8 miesięcy od postawienia diagnozy. Terapia może czasem wydłużyć okres przeżycia, ale w większości przypadków zmniejsza jedynie nasilenie objawów. Leczenie polega na systemowej chemioterapii, miejscowej interwencji chirurgicznej lub radioterapii.

14.1. Lokalizacja nawrotu

14.1.1. Nawroty w lokalizacjach odległych

Nawroty odległe obserwuje się u prawie 50% pacjentów, którzy przeszli cystektomię. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 24 miesiącach, aczkolwiek zaobserwowano progresję po ponad 10 latach [5]. I znowu pTN i pN były czynnikami ryzyka [6].

Najbardziej prawdopodobnymi miejscami nawrotu odległego są płuca, wątroba i kości [7]. Wznowę w obrębie górnych dróg moczowych spotyka się rzadko (1,8–6,0%). Gdy jednak nawrót w tych miejscach się pojawia, zazwyczaj następuje to w okresie 28–49 miesięcy po cystektomii [8].

Schemat obserwacji zazwyczaj nie jest w stanie wykryć obecności guza przed pojawieniem się objawów. Przeprowadzenie radykalnej nefroureterektomii może umożliwić wydłużone przeżycie [9].

14.1.2. Pozapęcherzowe nawroty raka przejściowokomórkowego (zob. komentarz poniżej)

Pojawienie się wtórnego guza w cewce po radykalnej cystektomii ma miejsce w 1,5–6,0% przypadków u mężczyzn, ze średnim okresem bez nawrotu 13,5–39 miesięcy i medianą przeżycia wynoszącą 28–38 miesięcy. Ponad 50% tych pacjentów zmarło z powodu choroby systemowej.

Wtórne guzy w cewce mają szczególnie wysokie prawdopodobieństwo pojawienia się w okresie 1–3 lat po zabiegu chirurgicznym. U większości pacjentów nie jest jednak zasadne wykonanie profilaktycznej uretrektomii w czasie cystektomii. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi nawrotu cewkowego są: cystektomia z powodu NMIBC, zajęcie stercza oraz obecność uprzednio nawracającego NMIBC w wywiadzie [8].

U kobiet głównym czynnikiem ryzyka jest choroba szyi pęcherza [10]. Wiele badań wykazało, że ryzyko nawrotu cewkowego po odprowadzeniu ortotopowym (0,9–4%) [11–14] jest istotnie mniejsze niż po odprowadzeniu nieortotopowym (6,4–11,1%) [11, 13].

Jest mało danych i brak jest zgody w kwestii pooperacyjnej obserwacji cewki; niektórzy autorzy zalecają rutynowe badanie cytologiczne materiału z jej wymazów i cytologiczne badanie moczu [14], zaś inni powątpiewają w potrzebę prowadzenia rutynowego badania cewki [12, 15–17]. Nie wydaje się, aby wykonywanie wymazów z cewki czy cytologii moczu miało jakikolwiek wpływ na przeżycie [15, 18, 19]. U mężczyzn, u których zdiagnozowano nawrót w cewce bez obecności objawów, wykazano znacząco lepsze dłuższe przeżycie, a więc obserwacja cewki jest wskazana u mężczyzn z ryzykiem nawrotu cewkowego [8].

Leczenie zależy od stopnia miejscowego zaawansowania raka oraz stopnia zajęcia cewki moczowej:

- W przypadkach obecności cewkowego CIS w cewce, wlewki BCG przynoszą sukces w 83% [14].
- W chorobie inwazyjnej należy wykonać uretrektomię, jeżeli cewka jest jedynym miejscem lokalizacji choroby.
- W chorobie rozsianej wskazaniem jest systemowa chemioterapia [7].

14.1.3. Wnioski i zalecenia dotyczące szczególnych miejsc lokalizacji nawrotu

Miejsce nawrotu	Wniosek	LE	Zalecenie	GR
Nawrót w obrębie miednicy	Rokowanie złe			
	Leczenie należy indywidualnie zaprojektować dla danego pacjenta w zależności od rozmiarów guza	2b	Opcjami terapeutycznymi są radioterapia, chemioterapia i może nawet zabieg chirurgiczny – sam czy w połączeniu z innymi metodami	C
Górne drogi moczowe			Zobacz: Wytyczne EAU dotyczące leczenia raka górnych dróg moczowych [20]	

We współcześnie przeprowadzonych badaniach nowotwory górnych dróg moczowych (*upper urinary tract carcinomas* – UUTC) występują w 1,8–6% przypadków i są najczęstszą lokalizacją późnych nawrotów (3 lata przeżycia bez nawrotu choroby po wykonaniu radykalnej cystektomii). Mediana całkowitego przeżycia wynosi 10–55 miesięcy, zaś 60–67% pacjentów umiera z powodu choroby przerzutowej [8].

Ostatnio przeprowadzona metaanaliza stwierdza, że 38% wznów UUTC zdiagnozowano w trakcie badań obserwacyjnych, podczas gdy pozostałe 62% diagnoz postawiono na podstawie wystąpienia objawów. Gdy do ścisłego badania włączono badanie cytologiczne moczu, częstość wykrytych ognisk raka wynosiła 7%, zaś w przypadku wykonania obrazowania UUTC osiągnięto wynik 29,6% [22].

Ta metaanaliza przyniosła następujące wnioski:

- Pacjenci z rakiem powierzchniowym w porównaniu z tymi cierpiącymi na chorobę naciekającą są dwukrotnie bardziej narażeni na powstanie zmian w górnych drogach moczowych.
- Wieloogniskowa postać choroby zwiększa ryzyko nawrotu trzykrotnie, a pojawienie się wznowy zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnej od 2 do 4 razy.
- Dodatkowo marginesy w moczowodzie lub cewce zwiększają ryzyko nawrotu siedmiokrotnie.

Tab. 6. Obserwacja pacjentów z inwazyjnym TCC z wykonaną cystektomią lub bez cystektomii *

Procedura radiologiczna	Skala oceny ¹	Uwagi	Względny poziom napromieniowania*
RTG klatki piersiowej	9		minimalny
Urografia CT	8		wysoki
RTG jamy brzusznej pętli jelitowej	8	U pacjentów z idealnym obrazem pętli po cystektomii	średni
RTG urografia dożylna	5	Wykorzystanie urografii dożylnej stale zmniejsza się przy stałym wzroście szerokiego zastosowania urografii CT	średni
MR obrazowanie jamy brzusznej i miednicy z kontrastem i bez	5	Zobacz: Zalecenia ESUR dotyczące środków kontrastujących wersja 7.0 [21]	brak
CT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem	5	Zasadne, jeżeli nie można wykonać Urografii CT. Stan trzewi/węzłów ocenia się w czasie urografii CT	wysoki
CT klatki piersiowej z kontrastem	3	Wykonuje się w przypadku jednoznacznego wyniku RTG	średni
US miednica (pęcherz)	3		brak
FDG-PET cały organizm, wskazanie w przypadku podejrzenia lub istnienia przerzutów do węzłów	2	Wskazanie w przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów lub przerzutów odległych	wysoki
Po 5 latach trwania obserwacji można zaprzestać badań onkologicznych, a kontynuować badania w aspekcie zaburzeń funkcjonalnych			

¹ 1 oznacza najmniej odpowiedni; 9 oznacza najbardziej odpowiedni.

* Za: American College of Radiology. Obrazowanie obserwacyjne pęcherza moczowego. Data I wydania: 1996, najnowsze wydanie: 2000.

14.1.4. Obserwacja wyników funkcjonalnych i powikłań

Powikłania związane z wykonaniem odprowadzenia moczu stwierdza się u 45% pacjentów w pierwszych 5 latach obserwacji. Odsetek ten zwiększa się z czasem i wynosi powyżej 54% po 15 latach obserwacji. Pożądane jest prowadzenie długoterminowej obserwacji wyników funkcjonalnych [8] (LE: 3). Obserwacji można zaniechać po 15 latach.

14.2. Piśmiennictwo

1. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):3-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>
2. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 1361-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952631>
3. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006 Nov 15;12(22):6663-76.;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121885>
4. Zaak D, Burger M, Otto W, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int* 2010 Aug;106(3):342-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002664>
5. Mathers MJ, Zumbe J, Wyler S, et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):251-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
6. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
7. Bchner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003 Nov;30(4):777-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680314>
8. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Aug 62(2): 290-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>

9. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007 Jun;177:2088-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294>
10. Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):950-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853581>
11. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1615-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863551>
12. Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol* 2003 May;43(5):495-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705993>
13. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, et al. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004 Nov;64(5):950-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533484>
14. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004 Sep;172(3):937-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003>
15. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003 Mar;169(3):961-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576822>
16. Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2006 Jul-Aug;24(4):356-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818191>
17. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, et al. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):710-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458349>
18. Erckert M, Stenzl A, Falk M, et al. Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol* 1996;14(1):3-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646239>
19. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1342-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371837>
20. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. Edn. presented at the EAU Annual meeting, Milan 2013. ISBN978-90-79754-71-7.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
21. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012 Dec;188(6):2046-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867>

Skróty użyte w tekście

5-ALA	kwas 5-aminolewulinowy
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BC	rak pęcherza
BCG	prątki BCG
BSC	najlepsza możliwa opieka podtrzymująca
BT	brachyterapia
CCI	wskaźnik chorób współistniejących Charlsona
cCR	całkowita remisja oceniana klinicznie
CGA	całościowa ocena geriatryczna
CI	iloraz szans

CISCA	cisplatyna, cyklofosfamid, adriamycyna
CIRS	sumaryczna skala oceny choroby
CIS	rak śródnabłonkowy
CM	cisplatyna, metotreksat
CMV	cisplatyna, metotreksat, winblastyna
CR	całkowita remisja
CrCl	klirens kreatyniny
CSS	przeżycie specyficzne dla nowotworu
CT	tomografia komputerowa
DCE	wzmocnienie kontrastowe
DSS	przeżycie specyficzne dla choroby
DWI	obrazowanie za pomocą wskaźnika dyfuzji
DW MRI	obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego z ważoną dyfuzją
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EAU	European Association of Urology
EBRT	radioterapia zewnętrzna
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FACT	czynnościowa ocena leczenia nowotworu
FDG-PET/CT	pozytonowa tomografia komputerowa z deoksyglukozą znakowaną izotopem ¹⁸ F
G-CSF	czynnik wzrostu stymulujący granulocyty
GC	gemcytabina, cisplatyna
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej
GR	stopień zaleceń
HD-MVAC	wysoka dawka MVAC
HRQoL	jakość życia zależna od stanu zdrowia
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
ICD	wskaźnik chorób współistniejących
IMRT	radioterapia wiązką intensywnie modulowaną
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	intencja wyleczenia
IVU	dożylna urografia
LE	poziom materiału naukowego
LND	limfadenektomia
M-CAVI	metotreksat, karboplatyna, winblastyna
MCV	metotreksat, cisplatyna i winblastyna
MBD	choroba przerzutowa kości
MD CT	wielorzędowa tomografia komputerowa
MIBC	naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego
MR	rezonans magnetyczny
mUUT	jednoczasowy guz górnych dróg moczowych
MVAC	metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna
NMIBC	nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego
NSF	uogólnione włóknienie nefrogenne
NYHA	New York Heart Association
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PCG	paclitaksel, cisplatyna, gemcytabina
PCR	całkowita remisja patologiczna
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PET/CT	pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa
PFS	przeżycie bez wznowy
PS	stopień sprawności
PUNLMP	guz urotelialny o niskim stopniu złośliwości
QoL	jakość życia
RALC	cystektomia laparoskopowa z użyciem robota

RANKL	receptor aktywujący czynnik jądrowy kappa B ligand
RC	radykałna cystektomia
RCT	randomizowane badanie kontrolne
RP	radykałna prostatektomia
SAT	poważna ostra toksyczność
SEER	baza danych dotyczących przeżycia, epidemiologii i wyników leczenia
SES	poziom socjoekonomiczny
SREs	objawy uboczne ze strony kośćca
SWOG	Southwest Oncology Group
TCC	rak przejściowonabłonkowy
TFA	kwasy tłuszczowe trans
TNM	klasyfikacja stopnia rozprzestrzenienia się raka
TUR	resekcja przezcewkowa
TURB	przezcewkowa resekcja pęcherza moczowego
UC	rak z nabłonka dróg moczowych
US	badanie ultrasonograficzne
UTI	infekcja dróg moczowych
UTUC	rak urotelialny górnych dróg moczowych
UUT	górne drogi moczowe
UUTC	nowotwory górnych dróg moczowych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
ZA	kwas zoledronowy



European Association of Urology

Wytyczne postępowania u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej

Konsultacja merytoryczna

prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2013

1. WPROWADZENIE

Grupa ekspertów w dziedzinie naciekającego i przerzutowego raka pęcherza Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology Guidelines Group on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer) opracowała niniejsze Wytyczne w celu przekazania informacji dotyczących, opartego na aktualnej wiedzy materiału naukowego (EBM), diagnozowania oraz leczenia pacjentów z pierwotnym rakiem cewki moczowej (*urethral carcinoma* – UC). Chronologicznie w historii choroby pacjenta pierwszy zlokalizowany i rozpoznany rak dróg moczowych w cewce moczowej jest nazwany pierwotnym UC, w odróżnieniu od wtórnego UC, który stanowi nawrót raka w cewce po wcześniej postawionym rozpoznaniu i przeprowadzonym leczeniu raka w jakiegokolwiek innej lokalizacji w obrębie dróg moczowych. Najczęściej wtórny UC był rozpoznawany w cewce moczowej w wyniku przeprowadzenia radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza [1] (zob. 14. Wytycznych postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego) [2].

2. METODOLOGIA

Członkowie panelu ekspertów dokonali systematycznego przeszukania i sprawdzenia piśmiennictwa w celu wybrania tych prac, które podają wyniki badań związanych z nowotworami złośliwymi cewki moczowej. Przeszukano bazę danych Medline, stosując słownictwo pochodzące z bazy danych Medical Subject Headings (MeSH), jak również protokół wolnego tekstu z zastosowaniem jednej lub większej liczby kombinacji następujących terminów medycznych: *adenocarcinoma, adjuvant treatment, anterior, chemotherapy, distal urethral carcinoma, lower, neoadjuvant, partial, penectomy, penile-preserving surgery, posterior, primary, proximal urethral carcinoma, radiotherapy, recurrence, risk factors, squamous cell carcinoma, survival, transitional cell carcinoma, urethra, urethrectomy, urethral cancer, urinary tract, urothelial carcinoma*. Nie znaleziono żadnych wyników dla randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), zaś artykuły wybrano na podstawie projektowanego schematu badania, zastosowanych metod leczenia oraz długoterminowych wyników tych terapii. Starsze badania (>10 lat) brano pod uwagę, jeśli zawierały dane i informacje istotne dla przedmiotu niniejszego opracowania lub wtedy, gdy nowszych danych na dany temat nie znaleziono.

3. MATERIAŁ NAUKOWY I STOPIEŃ REKOMENDACJI

W tekście Wytycznych podano odnośniki dotyczące poziomu danego materiału naukowego (LE), zaś zalecenia niniejszych Wytycznych zróżnicowano, uwzględniając ich stopniowanie zgodnie z informacjami podanymi w tabelach 1 i 2 oraz w oparciu o klasyfikację podawaną przez Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence [3]. Stopniowanie to ma za zadanie wprowadzenie przejrzystości pomiędzy materiałem naukowym leżącym u podstaw z jednej strony a podanymi zaleceniami z drugiej strony [3]. Ponieważ pierwotny UC należy do raków rzadko występujących, większość badań to badania retrospektywne, zaś zalecenia podane w niniejszej publikacji są oparte głównie o materiał naukowy poziomu 3.

Tab. 1. Poziom materiału naukowego (LE)*

Poziom	Typ materiału naukowego
1a	Materiał naukowy pochodzący z metaanalizy prób randomizowanych.
1b	Materiał naukowy pochodzący z co najmniej jednej próby randomizowanej.
2a	Materiał naukowy pochodzący z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji.
2b	Materiał naukowy pochodzący z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego.
3	Materiał naukowy pochodzący z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań, takich jak badania porównawcze, badań dotyczących korelacji oraz historii choroby.
4	Materiał naukowy pochodzący z ekspertyz zespołów specjalistów lub z opinii albo z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [3].

Należy zauważyć, że wszędzie tam, gdzie następuje stopniowanie zaleceń, związek pomiędzy LE a stopniem zalecenia (GR) niekoniecznie jest związkiem o charakterze linearnym. Dostępność nawet licznych randomizowanych badań kontrolnych (RCT) może nie przekładać się w prosty sposób na zalecenie stopnia A tam, gdzie zaobserwowano istnienie ograniczeń metodologicznych albo brak wewnętrznej spójności w grupie opublikowanych wyników.

I odwrotnie, brak wysokiej klasy materiału naukowego nie wyklucza nadania zaleceniu stopnia A, jeżeli istnieje w tej sprawie przeważające doświadczenie kliniczne i zgoda specjalistów. Wystąpić mogą sytuacje nadzwyczajne, gdy badania nie mogą być wykonane z powodów etycznych lub innych – wówczas jednoznaczne zalecenia można uważać za pomocne. Jednakże w każdej takiej sytuacji w tekście pojawia się odpowiednie wyjaśnienie: „stopień zalecenia w oparciu o konsensus osiągnięty w gronie specjalistów”. Jakość materiału naukowego będącego podstawą – choć jest czynnikiem bardzo ważnym – należy zawsze ocenić mając na względzie korzyści i obciążenia, trudności, wartości i preferencje, a także koszty, gdy zaleceniu przypisywano jakiś stopień [4–6].

Biuro EAU Guidelines nie przeprowadza strukturalnych ocen kosztów ani nie może i nie jest w stanie zajmować się lokalnymi lub narodowymi preferencjami. Niemniej jednak wszędzie tam, gdzie dane są dostępne, zespół ekspertów włączy te informacje do tekstu zaleceń.

Tab. 2. Stopnie zaleceń (GR)*

Stopień	Charakter zalecenia
A	Oparte o dobrej jakości badania kliniczne, charakteryzujące się konsekwencją w badaniu konkretnych zaleceń, łącznie z co najmniej jedną próbą randomizowaną.
B	Oparte o dobrze przeprowadzone badania kliniczne, lecz bez randomizowanych prób klinicznych.
C	Postawione pomimo braku mających bezpośredni związek badań klinicznych dobrej jakości.

*Zmodyfikowano za: Sackett i wsp. [3].

Historia wydań niniejszego opracowania

Niniejsze wydanie Wytycznych postępowania u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej z 2013 r. jest pierwszą publikacją EAU poświęconą temu tematowi.

Niniejszy dokument przed opublikowaniem został poddany wnikliwej ocenie specjalistów.

Oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów

Każdy ze specjalistów będący członkiem panelu ekspertów przedłożył oświadczenie dotyczące potencjalnego konfliktu interesów; z oświadczeniami zapoznać się można na stronie internetowej EAU pod adresem:

www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/

4. EPIDEMIOLOGIA

Pierwotny UC należy do rodziny raków rzadko występujących i odpowiada za <1% wszystkich ognisk raka złośliwego [7] (ICD-O3 kod topograficzny C68.0 [8]).

Projekt RARECARE, który wdrożono, aby opisać epidemiologię rzadkich raków urogenitalnych w 64 rejestrach chorób nowotworowych wśród populacji europejskich (dotyczy 32% populacji 27 krajów członkowskich Unii Europejskiej – UE), ostatnio podaje informacje o wystąpieniu 1059 nowych przypadków przejściowo-nabłonkowych raków cewki moczowej zaobserwowanych w latach 1995–2002 [9]. W 2008 roku występowanie UC w 27 krajach UE wynosiło 4292 przypadków z szacunkowym rocznym występowaniem nowych przypadków w liczbie 655. Standaryzowany odsetek dla wieku wynosił 1,1 na 1 milion mieszkańców (1,6/milion wśród mężczyzn i 0,6/milion wśród kobiet; stosunek przypadków wśród mężczyzn do przypadków wśród kobiet wynosi 2,9) [9]. Istniejące różnice pomiędzy regionami Europy spowodowane są być może przez różnice w rejestracji lub klasyfikacji [9]. Podobnie, w analizie bazy danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), występowanie pierwotnego UC było najwyższe dla grupy wiekowej >75 lat (7,6/milion). Standaryzowany odsetek dla wieku wynosi 4,3/milion wśród mężczyzn oraz 1,5/milion wśród kobiet, a u pacjentów w grupie wiekowej poniżej 55 lat był prawie niezauważalny (0,2/ milion) [10].

5. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Podaje się różne czynniki predyspozycji do wystąpienia pierwotnego UC u mężczyzn, łącznie ze zwężeniem cewki [11, 12], przewlekłym podrażnieniem, przewlekłą wrażliwością po okresowym cewnikowaniu /uretroplastyce [13–15], oraz radioterapii zewnętrznej [16], wszczepieniem igieł radioaktywnych [17] oraz przewlekłym zapaleniem cewki będącym następstwem chorób przenoszonych drogą płciową (np. kłykciny kojarzone z wirusem brodawczaka ludzkiego 16) [18, 19]. U kobiet UC kojarzony jest z uchyłkowatością cewki moczowej [20–22] oraz nawracającym zapaleniem dróg moczowych [23]. Gruczolakorak jasnokomórkowy może mieć też pochodzenie wrodzone [24].

6. HISTOPATOLOGIA

Zarówno w projekcie RARECARE, jak i w bazie danych SEER znajdują się informacje, że rak przejściowonabłonkowy cewki moczowej jest najliczniej występującym typem histologicznym wśród pierwotnych raków cewki (TCC; 54–65%), za nim występuje rak łuskowatkomórkowy (SCC; 16–22%) oraz gruczolakorak (AC; 10–16%) [9, 10]. Najnowsze wyniki pochodzące z analizy SEER z udziałem 2065 mężczyzn z pierwotnym rakiem cewki moczowej (średni wiek: 73 lat) podają, że rak cewki moczowej (78%) był najczęściej występującym rakiem, zaś SCC (12%) oraz AC (5%) występują znacznie rzadziej [25]. Najnowsze sprawozdanie National Cancer Registry of the Netherlands na temat pierwotnego raka cewki podaje, że u kobiet ten typ raka występuje w 45% przypadków, po nim w hierarchii występowania znajduje się AC – 29% przypadków, SCC – 19%, a inne rzadkie typy histopatologiczne – 6% [26]. W badaniach tych opisano również szereg innych rzadkich typów histopatologicznych złośliwego raka cewki moczowej.

7. KLASYFIKACJA

7.1. System rozpoznania TNM

Zarówno u mężczyzn, jak i kobiet UC klasyfikuje się według klasyfikacji TNM z wydania 7. [8] (tab. 3). Należy zauważyć, że istnieje oddzielny system klasyfikacji TNM dla raka UC w gruczole krokowym [8]. Trzeba podkreślić, że niniejsze opracowanie nie dotyczy raków występujących w uchyłkach cewki w stadium T2, ponieważ w uchyłkach cewki moczowej nie występuje mięśniówka okołocewkowa [27].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM (wydanie 7) dotycząca UC [8]. Stopień guza pierwotnego podlega podziałowi na UC oraz UC gruczolu krokowego

T – Guz pierwotny (mężczyźni i kobiety)	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T0	Brak dowodu na istnienie guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny guz brodawczakowy
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało gąbczaste, stercz, mięśniówkę okołocewkową
T3	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało jamiste, naciek poza torebkę stercza, przednią ścianę pochwy, szyję pęcherza
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy
Guz pierwotny w cewce sterczowej	
Tx	Nie ma możliwości oceny guza pierwotnego
Tis pu	<i>Carcinoma in situ</i> w cewce sterczowej
Tis pd	<i>Carcinoma in situ</i> w przewodzikach stercza
T0	Brak dowodu na istnienie guza pierwotnego

T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną (jedynie w przypadkach współistniejącego zajęcia cewki sterczowej)
T2	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało gąbczaste, mięsz stercza, mięśniówkę okołocewkową
T3	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało jamiste, przestrzeń poza torebką sterczową, szyję pęcherza
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy
N – Miejscowe węzły chłonne	
Nx	Nie ma możliwości oceny miejscowych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w miejscowych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości ≤ 2 cm w najszerszym miejscu
N2	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości > 2 cm w najszerszym miejscu lub w wielu węzłach
M – Przerzut odległy	
Mx	Nie ma możliwości oceny przerzutu odległego
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

7.2. Stopień guza

Poprzedni system klasyfikacji WHO z 1973 roku, który rozróżniał trzy stopnie raków nabłonka przejściowego (G1-G3), został zastąpiony przez system klasyfikacji z 2004 roku, który rozróżnia w przejściowonabłonkowym UC w PUNLMP stopień niski i stopień wysoki. UC nienabłonkowy klasyfikowany jest według systemu trzyczęściowego, który rozgranicza pomiędzy guzami znacznie zróżnicowanymi (G1), średnio zróżnicowanymi (G2) oraz słabo zróżnicowanymi (G3). Tabela 4 wyszczególnia różne systemy klasyfikacji według WHO: system z 1973 roku oraz system z 2004 roku [28].

Tab. 4. Histopatologiczna klasyfikacja przejściowonabłonkowych i nienabłonkowych pierwotnych UC [28]

PUNLMP	Zmiana brodawczakowa o niskim potencjale złośliwości	
Low grade	Niskiego stopnia znacznie zróżnicowany	
High grade	Wysokiego stopnia słabo zróżnicowany	
UC nienabłonkowy		
Gx	Stopień guza niemożliwy do oceny	
G1	Znacznie zróżnicowany	
G2	Średnio zróżnicowany	
G3	Słabo zróżnicowany	
Zalecenia	LE	GR
Stadium patologiczne i klasyfikacja pierwotnego UC powinny być zgodne z klasyfikacją TNM z 2009 roku i systemem klasyfikacji WHO z 2004 roku.	3	B

8. PRZEŻYwalność

8.1. Przeżywalność długoterminowa po pierwotnym guzie cewki moczowej

Według projektu RARECARE, średnia 1- i 5-letnia przeżywalność pacjentów z UC w Europie wynosi odpowiednio 71% i 54% [9]. Przy dłuższym okresie obserwacji analiza SEER włączająca 1615 przypadków odnotowuje medianę danych na 5- i 10-letnie przeżycia na poziomie odpowiednio 46% i 29%. Przeżywalność związana z chorobą nowotworową dla 5 i 10 lat wynosi odpowiednio 68% i 60% [10].

8.2. Czynniki prognostyczne przeżywalności w przypadkach pierwotnego raka cewki moczowej

W Europie średnia dla 5-letniego przeżycia ogólnego nie różni się znacznie pomiędzy płciami pacjentów [9]. Prognostyki zmniejszonego przeżycia u pacjentów z pierwotnym UC są następujące:

- Zaawansowany wiek i rasa (≥ 65 lat) [9, 29]
- Stadium, stopień, zajęcie węzłów chłonnych oraz przerzuty [25]
- Wielkość guza i lokalizacja w odcinku bliższym [25]

- Rozległość leczenia chirurgicznego oraz zastosowane metody [25, 29]
- Typ histopatologiczny przypadku [9, 26, 29]

Pod uwagę należy wziąć również pewne ograniczenia dotyczące interpretacji wyników i danych. W badaniu przeprowadzonym w Holandii liczby były niskie ($n = 91$) [26]. W dużej bazie danych SEER ($n = 2046$) nie ma dobrze wyszczególnionych danych dotyczących związku pomiędzy terapią a przeżyciem [25]. Ostatecznie, w odróżnieniu do projektu RARECARE [9], podano odmienne wnioski w bazie danych SEER w odniesieniu do wpływu wyników histologii na przeżywalność mężczyzn [29].

Wnioski	LE
Przeżywalność pacjentów z pierwotnym UC podlega uwarunkowaniu od następujących czynników ryzyka: wiek, stopień (G) i stadium guza, status węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, typ histopatologiczny, wielkość guza, lokalizacja guza, a także typ i zastosowana metoda terapeutyczna.	3

9. ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

9.1. Historia

Od momentu osiągnięcia postaci klinicznej, u większości pacjentów (45–57%) z pierwotnym UC pojawiają się objawy kojarzone z chorobą rozwiniętą miejscowo (T3/T4) [26, 30]. W pierwszym okresie występuje widoczny krwimocz lub krwisty wyciek z cewki, które obserwuje się w 62% przypadków. Wśród następnych objawów miejscowo zaawansowanej choroby są: guz okołocewkowy (52%), objawy przeszkody podpęcherzowej (48%), ból w miednicy mniejszej (33%), przetoka cewkowo-skórna (10%), pojawienie się ropnia (5%) lub bolesność podczas stosunku (dyspareunia) [30].

9.2. Badanie kliniczne

U mężczyzn badanie fizykalne powinno składać się z badania zewnętrznych narządów płciowych z powodu podejrzenia stwardnień w obrębie narządów płciowych lub wyczuwalnego guza w cewce czy prąciu; należy również wykonać badanie palcem odbytu i odbytnicy [31]. U kobiet konieczne są badania miednicy wraz z dokładnym sprawdzeniem palpacyjnym cewki moczowej, szczególnie w przypadkach, w których od początku choroby podczas mikcji pacjentka wyczuwa podrażnienie lub trudności z oddaniem moczu. Ponadto należy wykonać badanie oburęczne, przeprowadzone w razie konieczności w ogólnym znieczuleniu, w celu określenia miejscowego stadium oraz wykluczenia zmian złośliwych w obrębie jelita grubego, odbytu i zmian ginekologicznych. Należy też przeprowadzić obustronne badanie węzłów chłonnych pachwinowych celem stwierdzenia ewentualnego ich powiększenia, z opisem lokalizacji, ich wielkości i ruchomości [32].

9.3. Cytologia moczu

Rola cytologii moczu w pierwotnym UC jest ograniczona, a jej czułość określana jest na 55–59% [33]. Odsetek wykrywalności zależy od leżącej u podstaw histopatologii podmiotu. U mężczyzn czułość w wykrywaniu raków urotelialnych oraz SCC określono odpowiednio na 80% i 50%, podczas gdy u kobiet czułość wyniosła 77% dla SCC oraz 50% dla raków urotelialnych.

9.4. Uretrocystoskopia diagnostyczna i biopsja

Uretrocystoskopia diagnostyczna i biopsja umożliwiają pierwszą ocenę guza cewkowego w kategoriach jego rozległości, lokalizacji oraz charakteru histopatologicznego zmiany [31]. Aby umożliwić dokładną ocenę histopatologiczną marginesów chirurgicznych, należy oznaczyć miejsca pobrania biopsji (część bliższa/dalsza), a materiał wysłać do anatomopatologa razem z informacją kliniczną. Skrupulatne badanie cystoskopowe jest niezbędne do wykluczenia współistniejących guzów pęcherza [2]. Szczypczykowa biopsja umożliwia dokładne pozyskanie tkanek do badania histopatologicznego i pozwala uniknąć sztucznego uszkodzenia tkanek. U pacjentów z rozległymi zmianami do analizy histopatologicznej można wykonać resekcję przezcewkową. U pacjentów z podejrzeniem raka nabłonka przejściowego cewki sterczowej lub kanalików wykonana za pomocą resektoskopu pętlowego biopsja z cewki sterczowej (lokalizacja na godzinie 5 i 7 od szyi pęcherza i dystalnie od okolicy wżgórka nasiennego) może zwiększyć odsetek wykrycia zmian nowotworowych [34].

9.5. Badania radiologiczne

Badania radiologiczne raka cewki moczowej mają na celu ocenę rozległości miejscowego guza oraz wykrycie zmian przerzutowych w układzie limfatycznym i przerzutów odległych. Jeśli chodzi o ocenę stadium guza, jest coraz więcej doniesień naukowych stwierdzających wyższość obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) nad tomografią komputerową (CT) pod względem dokładności. Obrazowanie dotyczące zmian nowotworowych w węzłach chłonnych powinno się koncentrować na węzłach pachwinowych i w obrębie miednicy, z zastosowaniem czy to MRI, czy CT. Dla oceny lokalizacji przerzutów odległych należy wykonać badania klatki piersiowej oraz wątroby, z CT klatki piersiowej i jamy brzusznej u wszystkich pacjentów z chorobą w stadium inwazyjnym ($\geq$ cT1N0M0) [35–39]. Jeżeli konieczne jest wykonanie badań obrazowych pozostałej części dróg moczowych z nabłonka przejściowego, wtedy w trakcie CT należy wykonać również urografię [40].

9.6. Miejscowe węzły chłonne

W odróżnieniu od raka prącia, w którym klinicznie powiększone węzły chłonne w momencie pierwszego rozpoznania nie są zjawiskiem rzadkim z powodu miejscowego stanu zapalnego [41], powiększone węzły chłonne w raku cewki moczowej często oznaczają chorobę nowotworową [42]. U mężczyzn chłonka przedniej cewki odprowadzana jest do powierzchownych i głębokich węzłów pachwinowych, a następnie do węzłów miedniczych (wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych, węzłów zasłonowych i wewnętrznych). Natomiast naczynia limfatyczne cewki tylnej łączą się z miedniczymi węzłami chłonnymi głębokimi. U kobiet limfa z jednej trzeciej przedniej odpływa do łańcucha miedniczych węzłów chłonnych, podczas gdy dalsze dwie trzecie najpierw łączy się z węzłami powierzchownymi i głębokimi pachwinowymi [43, 44].

Kontrolowanie węzłów chłonnych w raku cewki moczowej można osiągnąć albo przez wycięcie miejscowych węzłów chłonnych [31], albo poprzez naświetlanie (radioterapia) [45] lub chemioterapię [42]. Nie ma obecnie materiału naukowego, który wspierałby profilaktyczną pachwinową lub/ oraz miedniczą limfadenektomię obustronną u wszystkich pacjentów z rakiem cewki moczowej. Niemniej jednak, u pacjentów z klinicznie powiększonymi węzłami pachwinowymi/miedniczymi lub guzami inwazyjnymi należy wziąć pod uwagę wykonanie lokalnej limfadenektomii, ponieważ w przypadku choroby o ograniczonym zasięgu wyleczenie może nadal być możliwe [31].

Wnioski	LE	
U pacjentów z klinicznie powiększonymi pachwinowymi lub miedniczymi węzłami chłonnymi często znajduje się w nich również patologiczne zmiany nowotworowe raka cewki moczowej.	3	
Zalecenia	LE	GR
Rozpoznanie opiera się na wyniku uretrocystoskopii z biopsją i cytologii moczu.	3	B
Należy wykonać CT klatki piersiowej i jamy brzusznej w celu oceny istnienia przerzutów odległych.	3	B
MRI miednicy jest preferowaną metodą oceny miejscowej rozległości guza cewkowego.	3	B

10. LECZENIE MIEJSCOWEGO PIERWOTNEGO RAKA CEWKI MOCZOWEJ

10.1. Leczenie miejscowego pierwotnego raka cewki moczowej u mężczyzn

W przeszłości leczenie raka przedniej części cewki moczowej u mężczyzn następowało po procedurach dotyczących raka prącia, z agresywnym wycięciem pierwotnych zmian wraz z szerokim marginesem bezpieczeństwa [31]. Guzy nowotworowe dystalnej części cewki moczowej wykazują znacznie podwyższone odsetki przeżywalności w porównaniu z guzami pierwotnymi [46]. Dlatego też wysiłki klinicystów zmierzające do poprawy wyników funkcjonalnych i jakości życia skupiły się na optymalizacji leczenia raka dystalnej cewki moczowej, przy jednoczesnym utrzymaniu bezpieczeństwa onkologicznego. W serii badań retrospektywnych nie znaleziono materiału naukowego o miejscowych nawrotach nawet wtedy, gdy margines resekcji wynosił <5 mm (mediana obserwacji: 17–37 miesięcy), u mężczyzn z pT1-3N0-2, kiedy przedni UC leczony za pomocą dobrze określonego zabiegu chirurgicznego oszczędzającego prącie i dodatkowej biodrowej/pachwinowej limfadenektomii w przypadkach klinicznego podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych [47]. To sugeruje, że rokowanie zależy głów-

nie od stanu węzłów chłonnych. W seriach innych badań retrospektywnych podano podobne wyniki dotyczące zabiegu chirurgicznego oszczędzającego pracę [30, 44].

Zalecenia	LE	GR
W miejscowych guzach przedniej cewki alternatywą w stosunku do pierwotnego wycięcia cewki moczowej jest zabieg chirurgiczny oszczędzający pracę, o ile można będzie uzyskać ujemne marginesy chirurgiczne.	3	B

10.2. Leczenie miejscowego raka cewki moczowej u kobiet

10.2.1. Wycięcie cewki moczowej i zabieg chirurgiczny oszczędzający cewkę moczową

U kobiet z dobrze zlokalizowanym rakiem cewki moczowej, aby uzyskać największe szanse wyleczenia, podczas pierwotnego radykalnego wycięcia cewki powinno się usunąć całą tkankę okołocewkową od mięśnia opuszkowo-jamistego, obustronnie i dystalnie, oraz cylindrycznie całą przylegającą tkankę miękką do spojenia łonowego i szyi pęcherza. Wykazano, że u kobiet zadowalającym rozwiązaniem jest przeprowadzenie zamknięcia szyi pęcherza. Odprowadzenie moczu za pomocą appendico-vesicostomy z powodu pierwotnych zmian cewkowych w cewce przedniej [31].

Wiele nowych serii badań podaje wyniki u pacjentek z rakiem przedniej cewki, które poddano pierwotnemu leczeniu z zastosowaniem zabiegu chirurgicznego oszczędzającego cewkę moczową lub radioterapii, w porównaniu do pierwotnego wycięcia cewki, gdy celem tych procedur było zachowanie integralności i funkcjonalności dolnych dróg moczowych [49, 50]. W serii badań długoterminowych z medianą obserwacji 153–175 miesięcy odsetek miejscowej wznowy u kobiet poddanych częściowemu wycięciu cewki moczowej z badaniem śródoperacyjnym wyciętej części wynosił 22–60%, zaś dystalne wycięcie części cewki o rozmiarach >2 cm skutkowało wtórnym nietrzymaniem moczu u 42% pacjentek, które wymagały przeprowadzenia dodatkowej rekonstrukcji chirurgicznej [49, 50]. Chirurgiczne techniki ablacyjne, to znaczy resekcja przezcewkowa (TUR), lub laserowe stosowane w przypadkach małych, dystalnych raków cewki moczowej również wykazywały spory odsetek miejscowego niepowodzenia (wznowa) – w wysokości 16%, z odsetkiem przeżywalności zależnym od raka w wysokości 50%. To pokazuje ich krytyczną rolę (TUR i laserowa ablacja) w leczeniu miejscowego guza u kobiet z dystalnym rakiem cewki moczowej i z zapobieganiem progresji miejscowej oraz systemowej [49].

10.2.2. Radioterapia

Rolę radioterapii badano i oceniano w seriach dawniejszych badań długoterminowych wśród kobiet z medianą obserwacji 91–105 miesięcy [45, 47]. Przy medianie skumulowanej wielkości dawki w wysokości 65 Gy (zakres: 40–106 Gy), odsetek 5-letniego okresu bez nawrotu choroby wynosił 64%, a 7-letnia przeżywalność zależna od raka wyniosła 49% [45]. Większość miejscowych niepowodzeń (95%) pojawiała się w pierwszych dwóch latach po pierwotnym leczeniu [47]. Rozległość miejscowego rozrostu guza cewki moczowej okazuje się być jedynym parametrem niezależnie kojarzonym z opanowaniem miejscowego guza, natomiast typ radioterapii (napromienianie z pól zewnętrznych lub śródmiąższowa brachyterapia) takim parametrem nie jest [45]. W jednym badaniu brachyterapia zastosowana oprócz radioterapii zewnętrznej zmniejszyła ryzyko miejscowej wznowy 4,2-krotnie [45, 51]. Warto zauważyć, że powikłania po radioterapii w obrębie miednicy u tych pacjentek, u których osiągnięto opanowanie choroby były znaczne (49%) – spowodowały zwężenia cewki, przetoki, martwicę i zapalenia krwotoczne pęcherza moczowego, przy czym 30% podanych powikłań określano jako poważne [45].

Zalecenia	LE	GR
U kobiet z guzami cewki przedniej alternatywnym postępowaniem w stosunku do pierwotnego wycięcia cewki moczowej jest operacja oszczędzająca cewkę pod warunkiem, że podczas zabiegu można zachować ujemne marginesy chirurgiczne.	3	B
U kobiet z miejscowymi guzami cewki moczowej alternatywą dla operacji cewki jest miejscowa radioterapia.	3	C

11. LECZENIE SKOJARZONE W PRZYPADKACH ZAAWANSOWANEGO RAKA CEWKI MOCZOWEJ

11.1. Chemioterapia przedoperacyjna oparta na cisplatynie

Wyniki ostatnio przeprowadzanych badań retrospektywnych wskazują, że nowoczesne programy chemioterapeutyczne oparte na cisplatynie są w przypadkach zaawansowanego pierwotnego raka cewki moczowej skuteczne i wydłużają przeżywalność nawet w chorobie z dodatnim wynikiem w węzłach chłonnych. Wyniki tych badań podkreślają, że wykonanie zabiegu chirurgicznego po chemioterapii ma znaczenie krytyczne dla osiągnięcia długoterminowej przeżywalności u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem cewki moczowej. Największe serie badań retrospektywnych podają wyniki u 44 pacjentów z zaawansowanym pierwotnym rakiem cewki. Pacjentów poddano swoistemu programowi chemioterapeutycznemu opartemu na cisplatynie i zgodnemu z wynikami indywidualnych badań histopatologicznych. Całkowity odsetek odpowiedzi na różne programy wyniósł 72%. Mediana ogólnej przeżywalności dla całej kohorty wyniosła 32 miesiące. Warto zwrócić uwagę, iż ci pacjenci, których poddano operacji po chemioterapii, mieli znacznie lepszy wynik przeżywalności ogólnej niż ci, u których zastosowano samą chemioterapię [52].

11.2. Chemioradioterapia przedoperacyjna w miejscowo zaawansowanych łuskowatokomórkowych rakach cewki moczowej

W wyniku badań dotyczących raka płaskonabłonkowego (SCC) miejscowo zaawansowanego, podano informację o przedoperacyjnej radioterapii miejscowej w porównaniu do programu chemioterapii radiouczulającej [52–56]. Największe i najnowsze serie podają wyniki uzyskane u 18 pacjentów z pierwotnym, miejscowo zaawansowanym rakiem cewki moczowej. Pełną odpowiedź na pierwotną chemioradioterapię zaobserwowano u 83% pacjentów. Pięcioletnia ogólna i zależna od choroby przeżywalność wyniosła odpowiednio 60% i 83%. Pacjenci poddani operacji ratunkowej (*salvage*) po chemioradioterapii wykazali wyższą 5-letnią przeżywalność wolną od choroby (DFS) niż ci, których operacji ratunkowej nie poddano (72% vs 54%) [57].

Wnioski	LE
W miejscowo zaawansowanym UC chemioterapia oparta na cisplatynie z zamiarem wyleczenia podana przed operacją poprawia przeżywalność w porównaniu z wynikami jedynie zabiegu chirurgicznego.	4
W miejscowo zaawansowanym SCC cewki moczowej połączenie radioterapii leczniczej z chemioterapią radiouczulającą, zastosowaną w celu leczniczym przed operacją, poprawia przeżywalność w porównaniu z wynikami przeprowadzenia jedynie zabiegu chirurgicznego.	4

Zalecenia	LE	GR
Przypadki pacjentów z miejscowo zaawansowanym UC powinny być poddane pod dyskusję w wielodyscyplinarnym gronie z udziałem urologów, radiologów i onkologów.	4	A
Programy chemioterapeutyczne stosowane w celu wyleczenia powinny opierać się na cisplatynie.	4	C
W miejscowo zaawansowanym SCC cewki moczowej chemioradioterapię w celu wyleczenia podaną przed zabiegiem chirurgicznym należy uważać za opcję terapeutyczną.	4	C

12. LECZENIE RAKA PRZEJŚCIOWONABŁONKOWEGO GRUCZOŁU KROKOWEGO

Miejscowe leczenie z zachowaniem narządu z wykonaniem rozległego TUR oraz następująca po nim terapia wlewkami Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) są skuteczne u pacjentów z Ta lub Tis UC stercza [58, 59]. Podobnie, pacjenci poddawani TUR stercza przed terapią BCG wykazują wyższe odsetki całkowitej odpowiedzi w porównaniu z tymi, którzy nie zostali poddani takiemu postępowaniu (95% vs 66%) [60]. Ryzyko niedoszacowania miejscowego rozrostu raka cewki stercza w trakcie TUR jest zwiększone, szczególnie u pacjentów z zajęтыми kanalikami lub miększym gruczołem [61]. W mniejszych seriach, odsetek odpowiedzi na terapię BCG u pacjentów z zajęciem kanalików stercza podawano jako wynik wahający się pomiędzy 57% i 75% [58, 62]. Niektóre wcześniejsze dane podawały znacznie lepsze wyniki onkologiczne dla zastosowania radykalnej cystoprostatektomii

jako pierwszej opcji u pacjentów z zajętymi kanalikami [63, 64]. U 24 pacjentów z naciekaniem miększu stercza leczonych radykalną cystoprostatektomią badanie mappingowe węzłów chłonnych wykazało u 12 pacjentów dodatkowe węzły chłonne, ze zwiększoną proporcją dodatnich lokalizacji powyżej rozwidlenia tętnic biodrowych [65].

Zalecenia	LE	GR
W leczeniu pacjentów z nieinwazyjnym UC lub rakiem <i>in situ</i> cewki sterczowej można przyjąć postępowanie oszczędzające cewkę moczową za pomocą TUR i BCG terapii.	3	C
U pacjentów z nieinwazyjnym UC lub rakiem <i>in situ</i> należy wykonać najpierw TUR stercza, aby poprawić odpowiedź na BCG terapię.	3	C
Cystoprostatektomia z rozszerzoną limfadenektomią miedniczą jest opcją, którą należy zarezerwować dla pacjentów nieodpowiadających na BCG terapię albo pierwotną opcją terapeutyczną w rozległym zajęciu przez raka kanalików stercza i/lub lub miększu gruczołu.	3	C

13. OBSERWACJA

KOMENTARZ: Biorąc pod uwagę ilościowo małe występowanie pierwotnego raka cewki moczowej, postępowanie obserwacyjne nie zostało jeszcze dokładnie zbadane. Dlatego też wydaje się rozsądne, by każdorazowo ścisłą obserwację podjąć z uwzględnieniem charakterystycznych dla danego pacjenta czynników ryzyka (zob. 8.2). W stosunku do pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu oszczędzającemu cewkę moczową wydaje się zasadne proponować bardziej rozszerzoną obserwację z włączeniem cytologii moczu, uretrocystoskopii oraz obrazowania krzyżowego (*cross-sectional imaging*), pomimo braku konkretnych danych.

14. PIŚMIENNICTWO

- Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1266-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871713>
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):1009-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454009>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Access date January 2013)
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 10;336(7652):1049-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed>
http://www.gradeworkinggroup.org/publications/Grading_evidence_and_recommendations_BMJ.pdf
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al; The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; Nov;47(17):2493-511.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033323>
- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 266-9.
<http://www.uicc.org/tnm/>

9. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al; The RARECARE working group. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012 Mar;48(4):456-64;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119351>
10. Swartz MA, Porter PM, Lin DW, et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006 Dec;68(6):1164-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141838>
11. Medina Pérez M, Valero Puerta J, Sánchez González M, et al. (Squamous carcinoma of the male urethra, its presentation as a scrotal abscess.) *Arch Esp Urol* 1999 Sep;52(7):792-4. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540772>
12. Van de Voorde W, Meertens B, Baert L, et al. Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty. *Eur J Surg Oncol* 1994 Aug;20(4):478-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8076714>
13. Colapinto V, Evans DH. Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. *J Urol* 1977 Oct;118:581-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916053>
14. Mohanty NK, Jolly BB, Saxena S, et al. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. *Urol Int* 1995;55(2):118-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8533195>
15. Sawczuk I, Acosta R, Grant D, et al. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. *N Y State J Med* 1986 May;86(5):261-3. [No abstract available].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3459083>
16. Mohan H, Bal A, Punia RP, et al. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol* 2003 Feb;10:114-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588611>
17. Arva NC, Das K. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2011 May 31;6:46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627811>
18. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, et al. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996 Oct;48(4):551-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886059>
19. Wiener JS, Liu ET, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 1992 Sep;52(18):5018-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1325290>
20. Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 2010 Jun;42(2):331-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649767>
21. Chung DE, Purohit RS, Girshman J, Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2265-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400161>
22. Thomas AA, Rackley RR, Lee U, et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2463-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930487>
23. Libby B, Chao D, Schneider BF. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. *Rare umors* 2010 Sep 30;2(3):e55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139970>
24. Gandhi JS, Khurana A, Tewari A, et al. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. *Indian J Pathol Microbiol* 2012 Apr-Jun;55(2):245-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771656>
25. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011 June 117(1):2426-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157959>
26. Derksen JW, Visser O, de la Rivière GB, et al. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol* 2012 May. Epub ahead of print.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614443>
27. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1761-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532771>

28. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours) ed. E.J. Eble J, Sesterhenn I, Sauter G. 2004, Lyon: IARC Press.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
29. Champ CE, Hegarty SE, Shen X, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology* 2012 Aug;80(2):374-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857759>
30. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al. Management of primary urethral cancer. *Urology* 1998 Sep;52(3):487-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730466>
31. Karnes RJ, Breaux RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am* 2010 Aug;37(3):445-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674699>
32. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, et al. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004 May;103(5 Pt 1):842-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121554>
33. Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology* 2004 Jan;63(1):33-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751342>
34. Donat SM, Wei DC, McGuire MS, et al. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the longterm clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol* 2001 May;165(5):1580-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342921>
35. Kim B, Kawashima A, LeRoy AJ. Imaging of the male urethra. *Semin Ultrasound CT MR* 2007 Aug;28(4):258-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874650>
36. Neitlich JD, Foster HE Jr, Glickman MG, et al. Detection of urethral diverticula in women: comparison of a high resolution fast spin echo technique with double balloon urethrography. *J Urol* 1998 Feb;159(2):408-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649250>
37. Ryu J, Kim B. MR imaging of the male and female urethra. *Radiographics* 2001 Sep-Oct;21(5):1169-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553824>
38. Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am* 2010 Aug;37(3):353-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674692>
39. Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, et al. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. *Clin Radiol* 2011 Nov;66(11):1072-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839430>
40. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012 Dec;188(6):2046-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867>
41. Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, et al. Management of the lymph nodes in penile cancer. *Urology* 2010 Aug;76(2 Suppl 1):S43-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691885>
42. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists(★). *Urol Oncol* 2012 Apr 23. (Epub ahead of print)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534087>
43. Campbell SC WP, Surgery of penile and urethral carcinoma, in *Urology*, K.L. Wein AJ, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Editors. 2007, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 993-1022.
44. Carroll PR, Dixon CM. Surgical anatomy of the male and female urethra. *Urol Clin North Am* 1992 May;19(2):339-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574824>
45. Garden AS, Zagars GK, Delclos L. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. *Cancer* 1993 May 15;71(10):3102-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490839>

46. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999 Jun;53(6):1126-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367840>
47. Smith Y, Hadway P, Ahmed S, et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):82-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488307>
48. Hakenberg OW, Franke HJ, Froehner M, et al. The treatment of primary urethral carcinoma-the dilemmas of a rare condition: experience with partial urethrectomy and adjuvant chemotherapy. *Onkologie* 2001 Feb;24(1):48-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441281>
49. DiMarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004 Sep-Oct;22(5):404-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464921>
50. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):765-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713806>
51. Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000 Jul;56(1):29-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869752>
52. Lutz ST, Huang DT. Combined chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the bulbomembranous urethra: a case report. *J Urol* 1995 May;153(5):1616-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714987>
53. Tran LN, Krieg RM, Szabo RJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for a locally advanced squamous cell carcinoma of the urethra: a case report. *J Urol* 1995 Feb;153(2):422-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815606>
54. Licht MR, Klein EA, Bukowski R, et al. Combination radiation and chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the male and female urethra. *J Urol* 1995 Jun;153(6):1918-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752354>
55. Hara I, Hikosaka S, Eto H, et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. *Int J Urol* 2004 Aug;11(8):678-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285764>
56. Johnson DW, Kessler JF, Ferrigni RG, et al. Low dose combined chemotherapy/radiotherapy in the management of locally advanced urethral squamous cell carcinoma. *J Urol* 1989 Mar;141(3):615-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2493101>
57. Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008 Feb;179(2):536-41; discussion 541.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076921>
58. Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus calmetteguérin for the treatment of carcinoma *in situ* involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006 May;49(5):834-8; discussion 838.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>
59. Taylor JH, Davis J, Schellhammer P. Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. *Clin Genitourin Cancer* 2007 Sep;5(6):386-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956711>
60. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int* 2009 Apr;103(7):905-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021623>
61. Njinou Ngninkeu B, Lorge F, Moulin P, et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol* 2003 Jan;169(1):149-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478124>
62. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):50-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>

63. Hillyard RW Jr, Ladaga L, Schellhammer PF. Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol 1988 Feb;139(2):290-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3339727>
64. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. J Urol 1995 Nov;154(5):1710-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563328>
65. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol 2004 May;171(5):1830-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076287>

Skróty użyte w tekście

AC	gruczolakorak
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCG	Bacille-Calmette-Guérin, prątek gruźlicy
BT	brachyterapia
CT	tomografia komputerowa
MRI	obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego
PUNLMP	brodawczakowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości
RC	cystektomia radykalna
RCT	badanie kliniczne randomizowane
SCC	rak łuskowatokomórkowy
TNM	klasyfikacja TNM (Tumour Node Metastasis)
TUR	przecawkowa elektroresekcja
UC	rak cewki moczowej
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Konflikt interesów

Wszyscy członkowie grupy roboczej pracującej nad tekstem Wytycznych postępowania u chorych z naciekającym i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego przedłożyli oświadczenia ujawniające wszelkiego rodzaju relacje, które mieli, a które mogłyby być postrzegane jako potencjalne źródła konfliktu interesów. Informacje te są upublicznione i dostępne na stronie internetowej Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology – EAU). Niniejsze wydanie Wytycznych zostało opracowane przy finansowym wsparciu European Association of Urology.