

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



# Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ  
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2022, tom 8, numer 4

*Piotr Wysocki, Piotr Chłosta, Artur Antoniewicz, Robert Chrzan, Anna K. Czech, Przemysław Dudek, Katarzyna Gronostaj, Maciej Krzakowski, Łukasz Kwinta, Jakub Kucharz, Krzysztof Mątecki, Krzysztof Okoń, Mikołaj Przydacz, Iwona Skoneczna, Paweł Wiechno*

**Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego**

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association  
Guidelines in bladder cancer

*Senar Ebinç, Ziya Kalkan, Zeynep Oruç, Zuhat Uraççı, Mehmet Küçüköner, Muhammet Ali Kaplan, Abdurrahman Işıkdoğan*

**Ocena skuteczności i tolerancji sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami**

Evaluation of the effectiveness and tolerability of sunitinib and pazopanib in the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma

*Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagielto-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki*

**HER2-low — nowy podtyp raka piersi?**

HER2-low — the new subtype of breast cancer?



# ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

## Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

## Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki  
dr hab. med. n. Tomasz Kubiатовski, prof. UWM  
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

## Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)  
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)  
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)  
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka, prof. NIO-PIB  
dr n. med. Rafał Czyżykowski  
dr hab. n. med. Joanna Didkowska  
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska  
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)  
dr hab. n. med. Beata Jagielska  
dr n. med. Jerzy Jarosz  
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem  
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski  
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP  
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek  
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP  
dr n. med. Aleksandra Łacko  
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB  
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)  
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)  
dr hab. n. med. Radosław Mądry  
dr n. med. Janusz Meder  
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki  
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski  
dr n. med. Adam Płuzański  
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak  
dr hab. n. med. Barbara Radecka  
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak  
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski  
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki  
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko  
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)  
dr Ryszard Szydło (London, UK)  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki  
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha  
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz  
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)  
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

## Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

**Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja** (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk  
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60  
e-mail: redakcja@viamedica.pl,  
<http://www.viamedica.pl>



21-0533.004.001

## Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel.: (22) 546 21 69  
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

## Pr numerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA  
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: [www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

**Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.**

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/about/legalNote](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote)

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)



# ONKOLOGIA

## W PRAKTYCE KLINICZNEJ

### — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

2022, tom 8, nr 4

#### WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO

- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego**  
Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines in bladder cancer  
Piotr Wysocki, Piotr Chłosta, Artur Antoniewicz, Robert Chrzan, Anna K. Czech, Przemysław Dudek,  
Katarzyna Gronostaj, Maciej Krzakowski, Łukasz Kwinta, Jakub Kucharz, Krzysztof Małecki,  
Krzysztof Okoń, Mikołaj Przydacz, Iwona Skoneczna, Paweł Wiechno ..... 229

#### PRACA ORYGINALNA

- Ocena skuteczności i tolerancji sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami**  
Evaluation of the effectiveness and tolerability of sunitinib and pazopanib in the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma  
Senar Ebinç, Ziya Kalkan, Zeynep Oruç, Zuhat Urakçı, Mehmet Küçüköner, Muhammet Ali Kaplan,  
Abdurrahman Işıkdoğan ..... 292

#### PRACA PRZEGLĄDOWA

- HER2-low — nowy podtyp raka piersi?**  
HER2-low — the new subtype of breast cancer?  
Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki ..... 302

# Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines in bladder cancer

**Piotr J. Wysocki<sup>1</sup>, Piotr Chłosta<sup>2</sup>, Artur Antoniewicz<sup>3</sup>, Robert Chrzan<sup>4</sup>, Anna K. Czech<sup>2</sup>, Przemysław Dudek<sup>5</sup>, Katarzyna Gronostaj<sup>2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>6</sup>, Łukasz Kwinta<sup>1</sup>, Jakub Kucharz<sup>7</sup>, Krzysztof Małecki<sup>8</sup>, Krzysztof Okoń<sup>9, 10</sup>, Mikołaj Przydacz<sup>2</sup>, Iwona Skoneczna<sup>11, 12</sup>, Paweł Wiechno<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>3</sup>Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

<sup>4</sup>Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>5</sup>Oddział Kliniczny Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>6</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>8</sup>Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

<sup>9</sup>Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>10</sup>Zakład Diagnostyki Patomorfologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

<sup>11</sup>Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka w Warszawie

<sup>12</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne

**Słowa kluczowe:** rak pęcherza moczowego, rak urotelialny, rak przejściowokomórkowy, rak cewki moczowej, rak moczowodu, rak miedniczki nerkowej

**Key words:** bladder cancer, urothelial cancer, transitional-cell cancer, urethral cancer, renal pelvis and ureter cancer

## Spis treści

<b>Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe .....</b>	<b>232</b>
Wprowadzenie .....	232
Zasady tworzenia wytycznych postępowania .....	232
Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji .....	232
<b>Rak pęcherza moczowego .....</b>	<b>232</b>
Epidemiologia .....	232
Czynniki ryzyka .....	233
Prewencja .....	234
Objawy .....	234
Diagnostyka laboratoryjna .....	234
<b>Diagnostyka obrazowa .....</b>	<b>235</b>
Rezonans magnetyczny .....	235
Tomografia komputerowa .....	235
Ultrasonografia .....	236
Urografia .....	236
Badanie PET-TK .....	236
<b>Diagnostyka i klasyfikacja histopatologiczna nowotworów pęcherza .....</b>	<b>236</b>
Treść skierowania do badania histopatologicznego .....	236
Sposób przesłania materiału do badania .....	237
Klasyfikacja histologiczna nowotworów pęcherza .....	237
Nowotwory z nabłonka dróg moczowych (nowotwory urotelialne) — typowe .....	237
Nowotwory nabłonkowe inne niż urotelialne .....	237
Rak moczownika .....	237
Informacje, które powinny być zawarte w rozpoznaniu histopatologicznym .....	237

Dane o zaawansowaniu nowotworu.....	238
<b>Wytyczne postępowania w raku przejściowonabłonkowym pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza i w przypadku raka śródnabłonkowego .....</b>	<b>238</b>
Wprowadzenie .....	238
Rozpoznawanie raka pęcherza moczowego.....	238
Ocena czynników prognostycznych — przewidywanie ryzyka nawrotu i progresji choroby.....	239
Guz w stopniu zaawansowania TaT1.....	239
Stratyfikacja ryzyka według <i>American Urological Association (AUA)</i> .....	240
Podgrupa guzów najwyższego ryzyka.....	241
Praktyczny sposób stratyfikacji ryzyka do określenia z wykorzystaniem kalkulatorów dostępnych w internecie .....	242
Inne formy patomorfologiczne nowotworu pęcherza moczowego (tzw. histopatologia wariantowa).....	242
Podsumowanie ewidencji naukowej .....	242
Markery w moczu w rozpoznawaniu raka pęcherza moczowego.....	243
Leczenie zabiegowe NMIBC (TURBT, leczenie dopęcherzowe MMC i BCG) .....	243
Doradztwo w zaprzestaniu palenia .....	243
Elektroresekcja przezcewkowa guza.....	243
Chemioterapia dopęcherzowa.....	244
Powtórna resekcja przezcewkowa (reTURBT).....	246
Immunoterapia dopęcherzowa <i>Bacillus Calmette-Guérin (BCG)</i> .....	246
Wybrane aspekty leczenia raka CIS.....	248
Indywidualna strategia leczenia guzów pierwotnych lub nawrotowych po TURBT bez wcześniejszej terapii dopęcherzowej BCG .....	249
Postępowanie w przypadku nawrotów i niepowodzenia leczenia dopęcherzowego .....	249
Nawrót podczas lub po chemioterapii dopęcherzowej .....	249
Niepowodzenie leczenia po dopęcherzowej terapii opartej na BCG .....	249
Leczenie guzów niereagujących na BCG, późnych nawrotów po leczeniu BCG, nawrotów o niskim stopniu złośliwości po leczeniu BCG i chorych z nietolerancją BCG .....	250
Wskazania do radykalnej cystektomii (RC) u chorych na NMIBC i CIS .....	250
Radykalna cystektomia w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego warstwy mięśniowej .....	250
Kontrola chorych na NMIBC — standard cystoskopii kontrolnej .....	251
Wytyczne dotyczące obserwacji chorych na NMIBC .....	251
Standard cystoskopii kontrolnej .....	252
Szybka diagnostyka krwiomoczu (poradnia krwiomoczu).....	252
Cytologia osadu moczu w raku urotelialnym pęcherza moczowego .....	252
Ocena patomorfologiczna w NMIBC .....	253
<b>Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (MIBC) .....</b>	<b>253</b>
Czynniki prognostyczne .....	253
Diagnostyka urologiczna .....	254
Objawy .....	254
Badanie przedmiotowe .....	254
Obrazowanie .....	254
Cytologia moczu .....	254
Cystoskopia .....	254
Przezcewkowa resekcja guza (TURBT).....	254
Wpółwystępowanie raka stercza .....	254
<b>Radykalne wycięcie pęcherza i nadpęcherzowe odprowadzenie moczu .....</b>	<b>255</b>
Wprowadzenie .....	255
Technika radykalnego wycięcia pęcherza moczowego .....	255
Radykalna cystektomia u mężczyzn .....	255
Radykalna cystektomia u kobiet .....	257
Rekonstrukcja dróg moczowych po wycięciu pęcherza .....	258
Wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia) podczas cystektomii radykalnej.....	262
Radykalna cystektomia endoskopowa: laparoskopowa cystektomia radykalna (LRC) i cystektomia radykalna wykonywana z asystą robota (RARC).....	263
Skuteczność onkologiczna cystektomii radykalnej .....	264
Radykalna cystektomia paliatywna, cytoredukcyjna i sanitarna u chorych na raka pęcherza miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego.....	264

<b>Guzy górnych dróg moczowych (UTUC) — diagnostyka urologiczna i leczenie chirurgiczne.....</b>	<b>265</b>
UTUC — rak urotelialny górnych dróg moczowych: rak miedniczki i moczowodu.	
Diagnostyka urologiczna .....	265
Leczenie .....	266
<b>Radioterapia .....</b>	<b>266</b>
Radioterapia jako element leczenia trójmodalnego .....	266
Radioterapia samodzielna .....	268
Radioterapia uzupełniająca.....	268
Radioterapia paliatywna.....	268
<b>Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych .....</b>	<b>269</b>
Ograniczenia chemioterapii systemowej o założeniu neoadjuwantowym.....	270
<b>Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego oraz górnego odcinka układu moczowego .....</b>	<b>271</b>
Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego .....	271
Leczenie uzupełniające nieurotelialnych nowotworów pęcherza moczowego .....	272
Uzupełniająca chemioterapia w nowotworach urotelialnych górnego odcinka układu moczowego .....	272
Leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii.....	272
<b>Pierwsza linia leczenia systemowego.....</b>	<b>273</b>
Rak urotelialny .....	273
Chorzy kwalifikujący się do leczenia cisplatyną .....	273
Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną .....	274
Leczenie podtrzymujące .....	274
Nowotwory o histologii innej niż urotelialna .....	274
<b>Druga linia leczenia .....</b>	<b>275</b>
Chemioterapia .....	275
Immunoterapia .....	275
Leczenie ukierunkowane molekularnie .....	276
Koniugaty przeciwciało–lek cytotoksyczny.....	276
Drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz FGFR.....	277
<b>Monitorowanie chorych z rozpoznaniem raka wywodzącego się z nabłonka dróg moczowych.....</b>	<b>277</b>
Rak pęcherza moczowego nienaciekający warstwy mięśniowej (NMIBC).....	277
Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC).....	278
Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC, <i>upper urinary tract urothelial cell carcinoma</i> ).....	278
<b>Nowotwory cewki moczowej.....</b>	<b>278</b>
Epidemiologia .....	278
Etiologia.....	278
Klasyfikacja TNM [384] .....	279
T — guz pierwotny .....	279
Cewka męska i żeńska.....	279
Rak urotelialny gruczołu krokowego.....	279
N — regionalne węzły chłonne .....	279
M — Przerzuty odległe .....	279
Histopatologia .....	279
Diagnoza .....	279
Rokowanie .....	279
Leczenie .....	280
Zlokalizowana choroba u mężczyzn .....	280
Leczenie zlokalizowanego raka cewki moczowej u kobiet .....	280
Terapia multimodalna w miejscowo zaawansowanym raku cewki moczowej .....	280
Leczenie wznowy miejscowej.....	280
Leczenie przerzutów do węzłów chłonnych .....	280
Leczenie raka urotelialnego prostaty .....	281
Choroba przerzutowa.....	281
Obserwacja po leczeniu.....	281
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>281</b>

## Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe

### Wprowadzenie

W przypadku wszystkich chorób rozpoznawanie i leczenie powinno się prowadzić z uwzględnieniem wytycznych postępowania, które są oparte na wiarygodnych dowodach naukowych [1]. Najważniejszym źródłem dowodów naukowych są wyniki prospektywnych badań klinicznych. Postępowanie zgodne z wytycznymi jest bardziej skuteczne i bezpieczne dla chorych, pozwala porównywać wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach i oceniać jakość działań diagnostyczno-terapeutycznych, jest także istotne pod względem dydaktycznym.

### Zasady tworzenia wytycznych postępowania

Najważniejszym elementem podczas tworzenia wytycznych postępowania jest wykorzystanie wyników prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Ocena wyników badań powinna być kompleksowa i brać pod uwagę szereg priorytetowych warunków. Największą wartość mają wyniki badań III fazy przeprowadzonych z uwzględnieniem podobnych założeń lub ich metaanaliz. W uzasadnionych epidemiologicznie sytuacjach (nowotwory o niewielkiej częstości występowania) wartościowe mogą być wyniki badań prospektywnych bez randomizacji lub — w ostateczności — obserwacje pochodzące z retrospektywnych doświadczeń porównawczych i opisów przypadków klinicznych.

Analizowane badania prospektywne powinny wykorzystywać właściwe metody w grupach kontrolnych, wskazane jest również przyjęcie wartościowych klinicznie głównych celów badań. Analizy podgrup powinny być wstępnie planowane (analizy retrospektywne mają mniejszą wartość). Istotne znaczenie ma stosowanie prawidłowych założeń analiz statystycznych. Należy w równym stopniu oceniać skuteczność ocenianego postępowania oraz jego bezpieczeństwo (w tym częstość i nasilenie działań niepożądanych oraz proporcję przypadków nieukończenia zaplanowanego leczenia z powodu toksyczności). Z oceną bezpieczeństwa wiąże się konieczność określenia wpływu ocenianej metody na jakość życia chorych, co odgrywa szczególną rolę w przypadku postępowania paliatywnego.

Przykładem kompleksowej oceny jest klasyfikacja wartości nowych metod leczenia systemowego *European Society of Medical Oncology — Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [2]. Klasyfikacja ESMO-MCBS uzależnia wielkość korzyści klinicznych od określenia wpływu terapii na wskaźniki przeżycia, odsetki obiektywnych odpowiedzi, częstość działań niepożądanych i jakość życia chorych oraz odnosi te parametry do wyników uzyskiwanych za pomocą leczenia

standardowego. Istotne jest oddzielne klasyfikowanie metod stosowanych w leczeniu radykalnym i paliatywnym. Ocena wymienionych parametrów pozwala określić stopień korzyści i stanowi podstawę podejmowania decyzji refundacyjnych. Algorytm oceny wartości leków przeciwnowotworowych został również opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) [3].

Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Międzynarodowe towarzystwa naukowe (np. *American Society of Clinical Oncology* — ASCO lub *National Comprehensive Cancer Network* — NCCN w Stanach Zjednoczonych) oraz instytucje oceniające nowe technologie medyczne (np. *National Institute for Health and Care Excellence* — NICE w Wielkiej Brytanii) stosują różne metody klasyfikowania jakości dowodów naukowych oraz ustalania kategorii rekomendacji stanowiących podstawę tworzenia wytycznych, które odnoszą się do większości chorych. Wszystkie klasyfikacje wskazują jednak, że podczas ustalania wytycznych istotne jest zachowanie świadomości występowania sytuacji wymagających indywidualnego podejścia z uwzględnieniem wszystkich uwarunkowań medycznych oraz społeczno-ekonomicznych. Przykładem indywidualizacji w procesach tworzenia wytycznych jest ustalanie zasad postępowania u chorych w zaawansowanym wieku lub u osób ze współistniejącymi — innymi niż nowotwory — poważnymi chorobami. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK zakładają 4 poziomy jakości dowodów naukowych (I, II, III i IV) oraz 3 kategorie rekomendacji dla praktyki klinicznej (A, B i C). Wymienione poziomy jakości dowodów i kategorie rekomendacji — przedstawione szczegółowo w tabeli 1 — są wykorzystywane w opracowaniach PTOK i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) poświęconych poszczególnym nowotworom oraz metodom postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Uwarunkowania epidemiologiczne oraz ewolucja możliwości rozpoznawania i leczenia choroby w onkologii uzasadniają wykorzystywanie wiarygodnych dowodów naukowych, które stanowią podstawę opracowywania wytycznych. Wytyczne tworzą podstawę dla zwiększania dostępności postępowania racjonalnego pod względem medycznym i ekonomicznym.

## Rak pęcherza moczowego

### Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego odpowiada za 3% zachorowań na nowotwory złośliwe oraz 2,1% zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi [4]. W 2018 roku

Tabela 1. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Poziomy jakości dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją	A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych	B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C — wskazania określane indywidualnie
IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów	

w Polsce rozpoznano 5612 przypadków w populacji mężczyzn oraz 1882 wśród kobiet, przy czym nowotwór ten był odpowiedzialny odpowiednio za 3073 oraz 900 zgonów [5]. W odniesieniu do częstości występowania znajduje się na 10. miejscu wśród chorób nowotworowych (6. w populacji mężczyzn i 17. w populacji kobiet). Stanowi 13. przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych [6].

Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na raka pęcherza moczowego wynosi globalnie 5,6/100 tys. (dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 9,6 i 2,4; jest więc chorobą występującą ok. 4-krotnie częściej wśród mężczyzn). W przypadku obszarów o najwyższej zachorowalności współczynnik ten jest szacowany na 15,3 dla Europy Południowej, 13 dla Europy Zachodniej i 10,9 dla Ameryki Północnej [4].

W Europie w 2020 roku rozpoznano 151 tys. nowych przypadków raka pęcherza moczowego i 52 400 zgonów z jego powodu (*EAU guidelines, Update March 2021*). W Stanach Zjednoczonych zachorowalność i śmiertelność wzrasta odpowiednio 1,7% i 0,6% w skali roku [7]. W Polsce również odnotowuje się wzrost w zakresie tych wskaźników. W latach 2010–2018 w Polsce zachorowalność wzrosła o 14% wśród mężczyzn oraz 36% w populacji kobiet, natomiast wzrost śmiertelności wynosił odpowiednio 25% i 40% [5].

Rak pęcherza moczowego występuje przede wszystkim wśród ludzi starszych: mediana wieku zachorowania według bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) to 73. rok życia. Aż 98% przypadków występuje po 45. roku życia [7].

W krajach, w których istotnym problemem jest narażenie na pasożyty *Schistosoma haematobium* (Afryka, w szczególności Egipt, oraz niektóre obszary Azji), przez szereg lat wśród chorych na raka pęcherza moczowego obserwowano dominację typu płaskonabłonkowego związanego z infestacją tym pasożytem [8] (w pozostałych populacjach ok. 95% przypadków stanowi rak urotelialny [9]).

#### Czynniki ryzyka

Za rozwój raka urotelialnego pęcherza moczowego odpowiada przede wszystkim ekspozycja na kancerogeny

chemiczne. Wynika to z faktu eliminacji szeregu ksenobiotyków przez nerki i mutagennego wpływu kancerogenów obecnych w moczu na nabłonek dróg moczowych. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raki urotelialne jest palenie tytoniu. Szacuje się, że odpowiada ono za 50–65% zachorowań wśród mężczyzn oraz 20–30% wśród kobiet [10]. W metaanalizie z 2016 roku określono ryzyko względne (RR, *relative risk*) zachorowania na ten nowotwór dla całkowitej populacji osób palących na 2,58, przy czym dla aktywnych palaczy wskaźnik ten wyniósł 3,47, natomiast dla byłych palaczy — 2,04. Ryzyko to jest zależne od ilości wypalanych papierosów oraz od czasu, który minął od zaprzestania palenia [11].

Wykazano, że również palenie bierne jest odpowiedzialne za zwiększone ryzyko rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego i w przypadku ekspozycji w dzieciństwie może wzrastać, w zależności do jej intensywności, nawet 3-krotnie, natomiast w wyniku biernego palenia w okresie dorosłości — 2-krotnie. Skojarzenie intensywnej narażenia w ciągu całego życia skutkuje nawet ponad 5-krotnym wzrostem ryzyka [12].

Dostępne są dane wskazujące na gorsze rokowanie oraz gorsze wyniki leczenia raka urotelialnego wśród osób palących tytoń. Metaanaliza Cacciamani i wsp. [13] wykazała, że palenie tytoniu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby [(współczynnik hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) = 1,24], wyższą śmiertelnością całkowitą (HR 1,21) oraz śmiertelnością związaną z nowotworem (HR 1,24), jak również z gorszą odpowiedzią na chemioterapię neoadjuwantową (HR 0,47) [10].

Kolejnym kluczowym czynnikiem ryzyka związanym z ekspozycją na chemiczne kancerogeny (szczególnie aminy aromatyczne) jest narażenie zawodowe. Szacuje się, że zawodowa ekspozycja odpowiada za około 20% zachorowań na raka urotelialnego pęcherza moczowego [14]. Wpływ ten dotyczy między innymi przedstawicieli zawodów związanych z przemysłem — metalurgicznym, tworzyw sztucznych, tekstylnym, rafineryjnym, barwników, urządzeń elektrycznych, garbarskim — czy transportem [14, 15]. Zwiększone ryzyko zachorowania na raki urotelialne jest zależne od ekspozycji na niektóre



leki (cyklofosfamid [16] czy fenacetynę [17]). Podnosi je również picie wody zawierającej pestycydy [18] lub arsen [19] (a według niektórych analiz także spożywanie dużej ilości wody chlorowanej [20]).

W odniesieniu do raków urotelialnych określono pewne predyspozycje genetyczne wpływające na wzrost ryzyka zachorowania. Ryzyko rozwoju raków urotelialnych górnych dróg moczowych stanowi jeden z zasadniczych elementów zespołu Lyncha. Z kolei zwiększone ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego stwierdza się w przypadku polimorfizmów niektórych genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków (np. *NAT2* czy *GSTM1*) [21].

Przewlekły stan zapalny i drażnienie są związane z wyższym ryzykiem wystąpienia przede wszystkim raka płaskonabłonkowego pęcherza moczowego. Odnosi się to między innymi do chorych z wadami rozwojowymi (rozszczip kręgosłupa czy wycieranie pęcherza). Podobny mechanizm dotyczy infestacji *Schistosoma haematobium* (pasożyt występujący w Afryce i Azji) [8].

#### Prewencja

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na obniżenie ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego jest zaprzestanie palenia tytoniu. Wyniki badań bezspornie wskazują na spadek ryzyka zachorowania wraz z upływem czasu od zakończenia palenia. Kolejnym istotnym aspektem profilaktyki raka pęcherza moczowego jest zmniejszenie ekspozycji na chemiczne kancerogeny o znanym związku przyczynowo-skutkowym, w szczególności redukcja narażenia w związku z wykonywanym zawodem. Niektóre dane wskazują na pewien korzystny wpływ zwiększonego spożycia warzyw i owoców na obniżenie ryzyka zachorowania na raka urotelialnego pęcherza moczowego [22]. Jako potencjalny mechanizm tej zależności przyjmuje się działanie antyoksydantów obecnych w tych pokarmach.

Na podstawie dostępnych danych nie można rekomendować żadnej standardowej strategii postępowania przesiewowego w ogólnej populacji [23]. W analizach dotyczących oceny skriningowych badań moczu w kierunku mikrohematurii wskazano na niską wartość predykcyjną testów [24]. Również rezultaty metaanalizy dotyczącej użyteczności oceny molekularnych biomarkerów w moczu nie potwierdziły możliwości zastosowania tych metod jako rutynowego narzędzia przesiewowego [25].

#### Objawy

Podstawowym i najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest bezbolesny krwimocz (o spektrum od masywnego krwimocz do krwinkomocz stwierdzanego na podstawie badania ogólnego moczu), który może

mieć charakter przerywany. Wyniki badań wskazują na ryzyko obecności raka pęcherza moczowego u kilkunastu procent chorych z krwimoczem. Inne dolegliwości związane z miejscowym zaawansowaniem choroby to objawy dyzuryczne (częstomocz, naglące lub bolesne parcia na pęcherz, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, ból lub pieczenie przy oddawaniu moczu), ewentualnie zatrzymanie moczu związane z zaawansowaniem guza lub skrzepami w przypadku masywnego krwawienia ze zmian nowotworowych. Dolegliwości bólowe związane są zazwyczaj ze znacznym zaawansowaniem miejscowym i naciekiem przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne (dolegliwości podbrzusza czy okolicy okołoodbytniczej) lub obecnością przerzutów odległych. Mogą być one związane również z zastojem moczu w układzie kielichowo-miedniczkowym nerki po jednej lub obu stronach okolicy lędźwiowej.

#### Diagnostyka laboratoryjna

Podstawowym i powszechnie dostępnym badaniem mającym zastosowanie w diagnostyce nowotworów dróg moczowych jest badanie ogólne moczu. W szczególności pozwala ono na wykrycie krwinkomocz lub zobiektywizowanie nasilenia krwimocz. Badanie bakteriologiczne moczu jest kluczowym elementem w trakcie diagnostyki objawów dyzurycznych i w razie jałowego posiewu stanowi bezwzględne wskazanie do dalszej diagnostyki w kierunku zmian nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że obecność infekcji układu moczowego nie wyklucza współistnienia raka dróg moczowych.

W trakcie diagnostyki i przed rozpoczęciem terapii konieczne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych krwi obwodowej (morfologia, parametry wydolności wątroby i nerek, oznaczenie poziomu elektrolitów). Zaburzenia w zakresie tych parametrów nie są charakterystyczne dla raka urotelialnego, jednak mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej (np. niedokrwistość związana z krwawieniem z guza, spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej jako wyraz upośledzenia funkcji nerek związanego z zastojem moczu, zaburzenia wydolności wątroby w sytuacji obecności zmian przerzutowych w tym narządzie). Dyselektrolitemie (szczególnie dotyczące poziomów potasu i fosforanów) mogą stanowić zjawisko wtórne do uszkodzenia nerek będącego następstwem zastój moczu. Hiperkalcemia czy hiponatremia mogą mieć podłoże paranowotworowe. Hiperkalcemia może występować również u chorych z zajęciem układu kostnego przez zmiany przerzutowe.

W przypadku raków urotelialnych rola surowiczych markerów nowotworowych nie jest tak ugruntowana. Wyniki części badań klinicznych sugerują możliwość wykorzystania niektórych markerów surowiczych (np. CA.19-9, CA.125, CEA, CYFRA 21-1, LDH) jako czyn-

ników prognostycznych lub do monitorowania efektów leczenia zarówno w odniesieniu do choroby miejscowo zaawansowanej, jak również uogólnionej [27–31], jednak brakuje podstaw do rekomendowania rutynowego ich stosowania w praktyce klinicznej.

## Diagnostyka obrazowa

### Rezonans magnetyczny

Badanie rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*) jest najbardziej dokładną metodą obrazową oceny stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Guz widoczny jest jako pogrubienie ściany lub ognisko/masa wypuklająca się do światła, w sekwencjach T1-zależnych — o sygnale zbliżonym do sygnału prawidłowej ściany pęcherza, w sekwencjach T2-zależnych — o sygnale wyższym od sygnału ściany, w sekwencjach T1-zależnych po podaniu dożylnego środka cieniującego — z wcześniejszym i silniejszym wzmocnieniem niż prawidłowa ściana [32]. Rezonans magnetyczny w porównaniu z tomografią komputerową (TK) ma niższą rozdzielczość przestrzenną, za to wyższą rozdzielczość kontrastową dla tkanek miękkich, co przekłada się na większą trafność oceny miejscowego zaawansowania. Trafność ta może być dodatkowo zwiększona przy wykorzystaniu obrazowania dyfuzji MR (DWI, *diffusion weighted imaging*) [33].

W MR możliwe jest nie tylko zróżnicowanie stopnia T1 (naciek tkanki łącznej podnabłonkowej) od T2 (naciek warstwy mięśniowej), jako przerwanie odpowiadającej mięśniówce strefy niskiego sygnału w sekwencjach T2-zależnych, ale i rozróżnienie stopnia T2a (zajęcie do 50% grubości) od T2b (zajęcie powyżej 50% grubości) na podstawie oceny głębokości nacieku w sekwencjach T1-zależnych po wzmocnieniu kontrastowym. Natomiast MR, podobnie jak TK, nie jest w stanie wiarygodnie ocenić mikroskopowej inwazji tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej (T2b vs. T3a).

W razie histopatologicznego potwierdzenia zajęcia mięśniówki, głównym celem MR jest sprawdzenie stopnia T3b lub T4. Wspomniane wyżej dodatkowe możliwości MR w ocenie głębokości nacieku nie stanowią wówczas przewagi nad TK.

Urografia MR może być wykonywana po dożylnym podaniu środka kontrastowego zawierającego gadolin [34] na podstawie opóźnionego obrazowania zakontrastowanego moczu wypełniającego UKM-y, moczowody i pęcherz. Dostępna jest również technika umożliwiająca obrazowanie bez podawania dożylnego środka kontrastowego, wykorzystująca obrazy silnie T2-zależne — statyczna urografia MR (hydrografia MR), możliwa do wykorzystania w razie niewydolności nerek lub przeciwwskazania do podawania dożylnych środków kontrastowych z powodu uczulenia.

W razie oceny ściany pęcherza w MR po przezcewkowej resekcji guza pęcherza (TURBT, *transurethral resection of bladder tumour*) lub biopsji badanie należy wykonać przynajmniej tydzień po zabiegu, aby zdążyły ustąpić pozabiegowe pogrubienia ściany i nastryknięcia tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej, które mogłyby zostać fałszywie uznane za naciek pozapęcherzowy.

Rezonans magnetyczny może być wykorzystywany zamiast TK w razie przeciwwskazań do podania jodowych środków kontrastowych używanych w TK oraz u chorych w ciąży. W MR używany jest dożylny środek kontrastowy zawierający gadolin — przeciwwskazany w razie znacznej niewydolności nerek, ze względu na ryzyko rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego [35]. Ponadto wszelkie elementy ferromagnetyczne w ciele chorego, na przykład rozruszniki, są przeciwwskazaniem do MR.

### Tomografia komputerowa

Badanie TK powinno być metodą z wyboru w wyjściowej ocenie chorych z bezbólowym krwimoczem. Guz pęcherza widoczny jest jako pogrubienie ściany lub ognisko/masa wypuklająca się do światła, o cieniowaniu zbliżonym do cieniowania prawidłowej ściany, ze wzmocnieniem kontrastowym [36]. Konieczne jest przy tym odróżnienie wpuklających się obszarów stercza przy łagodnym przeroście od guzów pęcherza.

Badanie TK nie umożliwia różnicowania pomiędzy stopniami od T<sub>a</sub> do T<sub>3a</sub> [37], jednak może poprawnie wykazać makroskopową inwazję tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej (T<sub>3b</sub>) i zajęcie narządów sąsiednich (T<sub>4</sub>) [38].

Urografia TK odpowiada wielofazowemu badaniu TK jamy brzusznej i miednicy, ze szczególnym uwzględnieniem fazy wydalniczej (4–7 min po rozpoczęciu podawania środka kontrastowego, ewentualnie przedłużona do 10–15 min) — wówczas możliwe jest uwidocznienie ubytków wypełnienia zakontrastowanym moczem światła UKM, moczowodów i pęcherza [39].

U chorych na raka pęcherza bez nacieku mięśniówki w razie lokalizacji zmiany nowotworowej w obrębie trójkąta pęcherza, obecności licznych zmian lub guzów wysokiego ryzyka zwiększa się prawdopodobieństwo współwystępowania raków urotelialnych górnych dróg moczowych [40, 41]. W związku z powyższym, u takich chorych należy wykonywać urografię TK w celu oceny górnych dróg moczowych.

U chorych z potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, rakiem pęcherza TK ma podobną jak MR wartość w ocenie stanu miejscowego oraz przerzutów w jamie brzusznej i miednicy. Natomiast TK jest badaniem z wyboru w ocenie przerzutów w klatce piersiowej.

Zaletami TK są wysoka rozdzielczość przestrzenna, krótszy niż w MR czas akwizycji i brak przeciwwskazań związanych z elementami ferromagnetycznymi w ciele chorego.

Podobnie jak w MR, po TURBT i biopsji konieczny jest odstęp czasowy dla ustąpienia zmian pozabiegowych, które mogłyby zostać fałszywie uznane za naciek poza-pęcherzowy. W TK wykorzystywany jest dożylny jodowy środek kontrastowy — należy pamiętać, że u części chorych istnieją przeciwwskazania do jego podania.

### Ultrasonografia

Guz pęcherza może być stwierdzany podczas badania z powodu krwiomoczu lub przypadkowo — jako pogrubienie ściany lub ognisko/masa uwypuklająca się do światła, zwykle o obniżonym lub mieszanym echogramie, bez cienia akustycznego, ze zwiększonym przepływem w badaniu dopplerowskim w odróżnieniu od przyściennych skrzepów krwi.

W ultrasonografii (USG) utrudniona jest jednak ocena zmian wielkości < 5 mm i zlokalizowanych w szyi lub w górnej części pęcherza. Dlatego metoda ta nie jest w stanie w pełni zastąpić urografii TK.

### Urografia

Urografia jest tradycyjnie stosowaną od wielu lat metodą oceny górnych dróg moczowych oraz pęcherza w połączeniu z cystoskopią, w tym u chorych z krwiomoczem.

Jednak tylko około 60% guzów pęcherza jest widocznych w urografii — jako ubytki zakontrastowania (uszypułowane lub na szerokiej podstawie) mniejsze zmiany mogą być przesłonięte przez zakontrastowany moc. Dlatego technika ta powinna być zastępowana przez urografię TK, cechującą się wyższą trafnością.

### Badanie PET-TK

Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) w diagnostyce miejscowego zaawansowania raka pęcherza jest bardzo ograniczone, ponieważ ognisko zwiększonego wychwytu fluorodeoksyglukozy znakowanej izotopem  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -FDG) w ścianie może być przesłonięte przez sygnał ze znacznika w świetle pęcherza wydalanego z moczem. Prowadzone są dopiero badania nad wykorzystaniem innych markerów, w szczególności choliny znakowanej  $^{11}\text{C}$ , cechującej się minimalnym wydalaniem z moczem [42].

Rola PET-TK w ocenie przerzutowych węzłów chłonnych u chorych z rakiem pęcherza jest również tematem badań [43].

### Rekomendacje

— U chorych z krwiomoczem w ramach wstępnej diagnostyki należy wykonywać wielofazową TK jamy brzusznej i miednicy, z uwzględnieniem fazy wydalniczej (urografię TK) (II, A).

- U chorych na raka pęcherza bez nacieku mięśniówki, w razie lokalizacji zmiany w obrębie trójkąta pęcherza, obecności licznych zmian nowotworowych lub guzów wysokiego ryzyka należy wykonywać urografię TK w celu poszukiwania współistniejących raków urotelialnych górnych dróg moczowych (II, B).
- U chorych z potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza, w celu oceny zaawansowania, należy wykonywać TK lub MR miednicy i jamy brzusznej oraz TK klatki piersiowej (II, A).
- W razie przeciwwskazań do TK z dożylnym jodowym środkiem kontrastowym lub w celu uniknięcia narażenia na promieniowanie rentgenowskie ocena jamy brzusznej i miednicy u chorych na raka pęcherza powinna być prowadzona za pomocą badania MR (II, A).
- Ze względu na wydalanie  $^{18}\text{F}$ -FDG z moczem nie należy rutynowo wykorzystywać PET-TK ze znakowaną fluorodeoksyglukozą w ocenie stopnia zaawansowania raka pęcherza (II, B).

## Diagnostyka i klasyfikacja histopatologiczna nowotworów pęcherza

Niniejsze zalecenia dotyczące rozpoznania histopatologicznego zostały zharmonizowane z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Patologów [44–47] przy uwzględnieniu zaleceń *International Society of Urologic Pathology* (ISUP) i *Genitourinary Pathology Society* (GUPS) [48, 49].

### Treść skierowania do badania histopatologicznego

- Dane identyfikujące chorego
- Dane identyfikacyjne lekarza kierującego
- Dane identyfikacyjne jednostki kierującej i oddziału
- Tryb wykonania (normalny/pilny/bardzo pilny/intra)
- Rozpoznanie kliniczne oraz kod według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10, *International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> version*) (5 znaków)
- Istotne dane kliniczne, wyniki badań dodatkowych, stosowane leczenie, mające znaczenie w obecnym procesie diagnostycznym
- Poprzednie rozpoznania histopatologiczne, jeśli były wykonywane
- Informacje o poprzednio rozpoznanych innych chorobach nowotworowych
- Stosowane leczenie w szczególności chemioterapia systemowa, radioterapia i leczenie dopęcherzowe
- Typ zabiegu, rodzaj materiału, lokalizacja anatomiczna zmiany, miejsce pobrania
- Data i godzina pobrania materiału oraz data i godzina utrwalenia materiału
- Sposób utrwalenia

W przypadku skierowań na badania konsultacyjne niezbędne jest załączenie oryginalnego rozpoznania patomorfologicznego [46, 47].

Sposób przesłania materiału do badania

Uzyskany materiał powinien zostać przesłany do badania w całości, bez rozcinania. Jako utrwalać należy stosować 10-procentowy wodny roztwór zbuforowanej formaliny (pH 7,2–7,4) w objętości 10-krotnie przewyższającej objętość materiału. Utrwalenie powinno przebiegać w temperaturze pokojowej. Wielkość naczynia musi być dostosowana do rozmiaru materiału, aby uniknąć jego zniekształcenia. Materiał w utrwalać powinien zostać dostarczony do pracowni patomorfologii w najkrótszym możliwym czasie [45, 46].

Klasyfikacja histologiczna nowotworów pęcherza

#### Nowotwory z nabłonka dróg moczowych (nowotwory urotelialne) — typowe

Kategoria obejmuje nowotwory wykazujące różnicowanie do nabłonka dróg moczowych i różnego stopnia podobieństwo morfologiczne do tego nabłonka. Nabłonek ten tworzy układy brodawkowate w postaci palczastych wyrostki z centralnymi włóknisto-naczyniowymi rdzeniami. Na terenie brodawkowatego guza ilość podścieliska jest zwykle niewielka. W guzach wysokodojrzałych brodawki są od siebie wyraźnie oddzielone, w guzach o niższym stopniu zróżnicowania zlewają się ze sobą. W rzadszych nowotworach nabłonek rośnie endofitycznie w głąb błony śluzowej (nowotwory o wzroście odwróconym). W wypadku brodawczaka nabłonek jest identyczny z nabłonkiem prawidłowym. Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwym (*papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) składa się z nabłonka o zwiększonej grubości. Raki charakteryzują się obecnością atypii o różnym nasileniu, w postaci nadbarwności, powiększenia i nieregularności jąder komórkowych. Stosunek jądro-cytoplazmatyczny jest zwiększony. Zwiększona jest również liczba figur mitotycznych. Następuje także utrata komórek baldaszkowatych. Raki „*low grade*” wykazują mniejsze nasilenie atypii, która zwykle jest ogniskowa i ma uporządkowaną architekturę, podczas gdy w raku „*high grade*” struktura nabłonka jest chaotyczna. Odmienną jednostką patokliniczną jest rak przedinwazyjny (*in situ*); w odniesieniu do dróg moczowych tego terminu używa się jedynie do zmian płaskich, nietworzących układów brodawkowatych. Nowotworowy nabłonek tworzący tę zmianę wykazuje chaotyczną architekturę i nasilone cechy atypii cytologicznej, a więc często przypominają nabłonek pokrywający brodawki raka nienaciekającego *high grade*. W części przypadków nieprawidłowe komórki podminowują nienowotworowy nabłonek, szerząc

się wzdłuż błony podstawnej (wariant pagetoidny) lub ulegają częściowemu złuszczeniu, z pozostawieniem jedynie pojedynczej warstwy („*clinging type*”). Warianty morfologiczne raka *in situ* nie mają jednak wpływu na biologię zmiany i postępowanie.

#### Zmiany niezłośliwe

- Brodawczak urotelialny
- Brodawczak urotelialny odwrócony

#### Nowotwory złośliwe nienaciekające

- Rak *in situ*
- Nienaciekające nowotwory brodawkowate
  - brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwym
  - rak brodawkowaty o niskim stopniu złośliwości histologicznej/o wysokim stopniu zróżnicowania/ „*low grade*”
  - rak brodawkowaty o wysokim stopniu złośliwości histologicznej/o niskim stopniu zróżnicowania/ „*high grade*”

#### Rak urotelialny naciekający

- O niskim stopniu złośliwości histologicznej/o wysokim stopniu zróżnicowania/ „*low grade*”
- O wysokim stopniu złośliwości histologicznej/o niskim stopniu zróżnicowania/ „*high grade*”

#### Nowotwory nabłonkowe inne niż urotelialne

- Rak gruczolowy
- Rak płaskonabłonkowy

#### Rak moczownika

Kryteria rozpoznania raka moczownika obejmują lokalizację w obrębie dna z główną masą nowotworu w ścianie pęcherza, brak nasilonej metaplastji gruczolowej oraz wykluczenie nowotworów, które mogłyby być źródłem zmiany wtórnej w pęcherzu. Stwierdzenie pozostałości moczownika nie jest wymagane do rozpoznania. Histologicznie są to raki gruczolowe, w części przypadków produkujące znaczne ilości śluzu. Podobieństwo morfologiczne i immunohistochemiczne do zmian wtórnych, zwłaszcza z przewodu pokarmowego, powoduje, że rozpoznanie musi w znacznym stopniu uwzględniać informacje kliniczne.

Informacje, które powinny być zawarte w rozpoznaniu histopatologicznym

- Opis makroskopowy preparatu z wymiarami
- Typ histologiczny nowotworu
- Stopień zróżnicowania

Dla nowotworów urotelialnych stopień zróżnicowania jest zawarty w samym rozpoznaniu („*low grade*” vs. „*high grade*”).

Dla raków płaskonabłonkowych i gruczolowych stosuje się klasyfikację trójstopniową (G1, G2, G3).

#### Dane o zaawansowaniu nowotworu

W wypadku wycinków:

- naciekanie podnabłonkowej tkanki łącznej
- naciekanie mięśniówki właściwej
- naciekanie innych struktur, jeśli są obecne w materiale
- obecność inwazji naczyń
- obecność mięśniówki w materiale z określeniem, czy jest to mięśniówka właściwa.

W wypadku radykalnego usunięcia narządu:

- naciekanie podnabłonkowej tkanki łącznej
- naciekanie mięśniówki właściwej z określeniem, czy nacieki przekracza połowę jej grubości
- naciekanie tkanek okołopęcherzowych i innych struktur
- obecność inwazji naczyń
- stan marginesów cięcia operacyjnego
- liczba nadesłanych węzłów chłonnych i liczba węzłów chłonnych zawierających przerzuty [44, 46]
- stopień zaawansowania w ocenie patomorfologicznej (pTNM, *pathological tumor-node-metastasis*) według klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/ UICC)*, 8. edycja [50, 51].

### Wytyczne postępowania w raku przejściowonabłonkowym pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza i w przypadku raka śródnabłonkowego\*

#### Wprowadzenie

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza (NMIBC, *non-muscle invasive bladder cancer*) uległo istotnym zmianom w ciągu ostatniej dekady. Kluczem do zrozumienia zasad postępowania zgodnych z zasadami publikowanymi przez najpoważniejsze instytucje międzynarodowe i krajowe (*European Association of Urology* — EAU; *American Urological Association* — AUA, *National Comprehensive Cancer Network* — NCCN, PTU — Polskie Towarzystwo Urologiczne i PTOK — Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) jest upowszechnianie znajomości kryteriów klinicznych stratyfikacji ryzyka w przypadkach raka nienaciekającego. Kolejnym elementem jest technika resekcji guza w całości *en bloc* oraz wdrażanie i upowszechnianie stosowania

pojedynczej wlewki z chemioterapeutyki (MMC — mitomycyna C) niezwłocznie po pierwszej elektroresekcji przezcewkowej guza (TURBT, *transurethral resection of bladder tumour*). Ważne jest propagowanie powtórnej resekcji guza — i wreszcie — popularyzowanie odpowiedzialnego stosowania immunoterapii dopęcherzowej *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), szczególnie w zakresie konsekwentnego leczenia podtrzymującego, a także podwyższenie standardu cystoskopii kontrolnej w trakcie leczenia. Fundamentalnym zadaniem jest wprowadzenie szybkiej diagnostyki krwiomoczu w postaci osobnej procedury diagnostycznej. Szczególne znaczenie ma poprawa dostępności cytologii osadu moczu. Niestosowanie wyżej wymienionych metod w rutynowej praktyce klinicznej wpływa niekorzystnie na odległe wyniki leczenia [52].

W świetle zarysowanych w niniejszym opracowaniu standardów międzynarodowych opartych na aktualnej wiedzy wynikającej wprost z badań naukowych rysuje się pilna potrzeba rewizji zasad i sposobów sprawowania kompetentnej opieki nad chorymi z rakiem pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania początkowo nienaciekającym błony mięśniowej [53–57]. Nie ulega wątpliwości, że znajomość przytaczanych poniżej faktów przełożona na praktykę kliniczną w istotny sposób i relatywnie szybko może poprawić wyniki leczenia chorych na raka pęcherza moczowego w Polsce. Temu celowi głównie ma służyć między innymi niniejsze opracowanie.

#### Rozpoznawanie raka pęcherza moczowego

Principia kliniczne dotyczące rozpoznawania NMIBC (wg AUA Guidelines 2020) [54] są następujące:

- Przed rozpoczęciem pierwszej elektroresekcji przezcewkowej guza (TURBT) w przypadkach podejrzenia guza pęcherza moczowego należy zawsze wykonać pełne badanie cystoskopowe, łącznie z oceną cewki moczowej i pęcherza moczowego, które pozwoli na określenie wielkości guza (-ów), jego/ich lokalizacji, morfologii i konfiguracji samej zmiany, liczby zmian oraz typu zmian śluzówkowych.
- Należy zawsze przeprowadzić badanie obrazowe górnych dróg moczowych w ramach diagnostyki wstępnej u chorych z NMIBC.
- U chorych z wywiadem w kierunku NMIBC, u których cystoskopia jest ujemna, a cytologia okazała się dodatnia, należy wykonać biopsję cewki sterczowej oraz obrazowanie górnych dróg moczowych. W takich przypadkach nowoczesne techniki wspomagające cystoskopię, na przykład diagnostyka fotodynamiczna (PDD, *photodynamic diagnosis*) czy obrazowanie wąską wiązką światła (NBI, *narrow band imaging*), oraz ureteroskopia diagnostyczna z biopsją mogą uzupełniać badanie cystoskopowe.

\*Opracowano na podstawie materiałów dotyczących NMIBC management zawartych w publikacjach zbiorczych: EAU Guidelines 2021; NCCN Guidelines 3.2021; AUA Guidelines 2020, materiałów ogólnodostępnych AOTM, PTU oraz przeglądu literatury cytowanej w tekście.

Ocena czynników prognostycznych  
— przewidywanie ryzyka nawrotu i progresji choroby

W celu przewidzenia ryzyka nawrotu i/lub progresji choroby wprowadzono kilka modeli prognostycznych dla określonych populacji chorych. Wykorzystano między innymi system klasyfikacji WHO z 1973 roku oraz model prognostyczny Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) z 2006 roku. Proces klasyfikacji można rozpocząć po wykonaniu pierwszej elektresekcji przezcewkowej guza pęcherza (ocena cystoskopowa) i po uzyskaniu wyniku badania patomorfologicznego [(kategoria T i G, ewentualnie obecność raka przedinwazyjnego, śródnabłonkowego (CIS, *carcinoma in situ*)].

Aby móc przewidzieć zarówno krótko-, jak i długoterminowe ryzyko nawrotu i progresji choroby u poszczególnych chorych, EORTC *Genito-Urinary Cancer Group* (GUCG) opublikowała w 2006 roku system punktacji i tabele ryzyka oparte na klasyfikacji WHO 1973 [58]. System punktacji opiera się na sześciu najistotniejszych czynnikach klinicznych i patologicznych u chorych leczonych chemioterapią dopęcherzową. Są to:

- liczba guzów (pojedynczy, mnogi)
- średnica guza (do 3 cm; ponad 3 cm)
- wcześniejszy wskaźnik nawrotów
- kategoria T
- współwystępowanie CIS
- stopień zróżnicowania komórkowego guza WHO 1973.

Korzystając z modelu punktacji EORTC 2006, można obliczyć indywidualne prawdopodobieństwo nawrotu i progresji po roku i pięciu latach.

### Guz w stopniu zaawansowania TaT1

#### *Model dla chorych z guzami TaG1/G2 (WHO 1973) leczonych dopęcherzową chemioterapią*

Chorych z guzami TaG1/G2 otrzymujących chemioterapię stratyfikowano do trzech grup ryzyka nawrotu, biorąc pod uwagę historię nawrotu, historię leczenia dopęcherzowego, stopień złośliwości guza (WHO 1973), liczbę guzów i rodzaj dopęcherzowej chemioterapii uzupełniającej [59].

#### *Model punktacji Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) dla chorych leczonych BCG*

Model, przewidujący ryzyko nawrotu i progresji, oparty jest na populacji chorych, którzy otrzymali 12 dawek dopęcherzowej wlewki BCG w okresie od 5 do 6 miesięcy po TURBT, i został opublikowany przez Hiszpańską Grupę Onkologiczno-Urologiczną (CUETO, *Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico*) [60]. Model opiera się na analizie 1062 chorych z czterech badań CUETO, w których porównano różne

schematy dopęcherzowej terapii BCG. U tych chorych nie wykonano natychmiastowej wlewki po pierwszej ani po powtórnej TURBT. System punktacji opiera się na ocenie siedmiu czynników prognostycznych, do których należą:

- płeć
- wiek
- wcześniejszy status nawrotu
- liczba guzów
- kategoria T
- współwystępowanie CIS
- stopień złośliwości guza wg WHO 1973.

Przy użyciu tego modelu obliczone ryzyko nawrotu jest niższe niż uzyskane w tabelach EORTC. W przypadku progresji prawdopodobieństwo jest niższe tylko u chorych wysokiego ryzyka (II, A). Niższe ryzyko w tabelach CUETO można przypisać zastosowaniu BCG. Wartość prognostyczna systemu punktacji EORTC została potwierdzona danymi od chorych CUETO leczonych BCG oraz długoterminową obserwacją w niezależnej populacji chorych [61, 62] (II, A).

#### *Model punktacji EORTC 2016 dla chorych leczonych podtrzymująco BCG*

Analiza wyników leczenia przeprowadzona przez EORTC obejmująca 1812 chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem bez CIS leczonych przez okres 1–3 lat podtrzymująco z użyciem BCG wykazała, że wcześniejszy wskaźnik nawrotów choroby i liczba guzów były najważniejszymi czynnikami prognostycznymi dla nawrotu choroby, stopnia zaawansowania i stopnia WHO 1973 dla progresji choroby i przeżycia specyficznego dla choroby, podczas gdy wiek i stopień zaawansowania WHO 1973 były najważniejszymi czynnikami prognostycznymi dla przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Chorzy z T1G3 radzili sobie słabo, z rocznym i 5-letnim wskaźnikiem progresji choroby wynoszącym odpowiednio 11,4% i 19,8%. Korzystając z tych danych, opracowano grupy ryzyka EORTC i nomogramy dla chorych leczonych BCG [63] (II, A) [64].

#### *Model prognostyczny z wykorzystaniem systemów klasyfikacji WHO 2004/2016 i WHO 1973 i model punktacji EAU NMIBC 2021*

W celu aktualizacji ryzyka progresji choroby i stworzenia nowych prognostycznych grup ryzyka z wykorzystaniem zarówno systemu klasyfikacji WHO 1973, jak i WHO 2004/2016, wykorzystano dane indywidualne od 3401 chorych pierwotnie leczonych w latach 1990–2018 [65]. Uwzględniono tylko chorych leczonych TURBT +/- chemioterapią dopęcherzową, podczas gdy osoby leczone uzupełniająco BCG dopęcherzowo zostały wykluczone z badania, ponieważ BCG może zmniejszyć ryzyko progresji choroby. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że stopień zaawansowania nowotworu,

stopień zaawansowania według WHO 1973, stopień zaawansowania według WHO 2004/2016, współistnienie CIS, liczba guzów, wielkość guza i wiek były niezależnymi predyktorami progresji choroby. Jest to jedyny dostępny model, w którym system klasyfikacji WHO 2004/2016 jest uwzględniony jako jeden z parametrów do obliczania indywidualnej wartości współczynnika ryzyka i prawdopodobieństwa progresji. Ponieważ system klasyfikacji WHO 2004/2016 jest głównym systemem klasyfikacji rekomendowanym przez patologów, zaleca się stosowanie modelu punktowego 2021 EAU NMIBC do definiowania grup ryzyka. Ponieważ model ten określa ryzyko progresji nowotworu, ale nie nawrotu, do obliczenia indywidualnego ryzyka nawrotu choroby można zastosować dowolny z uprzednio wymienionych modeli (tab. 2).

### Stratyfikacja ryzyka według *American Urological Association (AUA)*

W przypadku rozpoznania guza lub wystąpienia wznowy należy zawsze określić stopień zaawansowania klinicznego (TNM) i zaklasyfikować chorego jako chorego niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. (*Moderate Recommendation; Evidence Strength: Grade C; EAU guidelines Update March 2021*) (tab. 3). Stratyfikacja ryzyka NMIBC pozwala łatwo alokować każdego indywidualnego chorego do jednej z wymienionych grup ryzyka.

### Dalsze czynniki prognostyczne

W wybranych populacjach chorych opisano dalsze czynniki prognostyczne.

W guzach T1G3 ważnymi czynnikami prognostycznymi były płeć żeńska, CIS w cewce sterczowej u mężczyzn leczonych indukacją BCG oraz wiek, wielkość guza i współistniejące CIS u chorych leczonych BCG (62% tylko z indukacją) [66, 67] (II, B).

U chorych z guzami T1 stwierdzenie resztkowej choroby T1 w drugiej TURBT jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [68–70] (III).

U chorych z guzami T1G2 leczonych metodą TURBT nawrót po trzech miesiącach był najważniejszym predyktorem progresji [71] (I, B).

Potrzebne są dalsze badania, aby określić rolę markerów molekularnych w poprawie dokładności predykcyjnej obecnie dostępnych tabel ryzyka [61, 72].

### Rak śródnamionkowy *in situ (CIS)*

Nawet do 54% chorych z CIS, o ile nie wdrożono adekwatnego leczenia, rozwija raka w postaci naciekającej mięśnie [73] (III). Nie ma wiarygodnych czynników prognostycznych, ale niektóre badania wykazały gorsze rokowanie w przypadku współistniejących guzów CIS i T1 w porównaniu z pierwotnymi CIS [74] i CIS w cewce sterczowej [66] (III).

### Stratyfikacja chorych do grupy ryzyka

Aby ułatwić stosowanie zaleceń dotyczących leczenia, rekomenduje się przeprowadzenie stratyfikacji chorych do grup ryzyka w oparciu o prawdopodobieństwo progresji do choroby naciekającej mięśnie. Nowe definicje grup ryzyka zawarte w wytycznych EAU opierają się na metaanalizie chorych pierwotnych i obliczeniu ich punktacji progresji według modelu punktacji 2021 EAU NMIBC (tab. 4).

Tabela 2. Prawdopodobieństwo nawrotu i progresji według systemów *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* i *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO)* [PTU 2013; Se Young Choi, Jae Hyung Ryu, In Ho Chang i wsp. Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models. *Korean J Urol.* 2014;55 (10): 643–649]

Kalkulacja nawrotu		Prawdopodobieństwo nawrotu po 1 roku [% (95% CI)]		Prawdopodobieństwo nawrotu po 5 latach [% (95% CI)]	
EORTC	CUETO	EORTC	CUETO	EORTC	CUETO
0	0–4	15 (10–19)	8,2 (5,9–10,5)	31 (24–37)	21 (17–25)
1–4	5–6	24 (21–26)	12 (8–16)	46 (42–49)	36 (29–42)
5–9	7–9	38 (35–41)	25 (20–31)	62 (58–65)	48 (41–55)
10–17	10–16	61 (55–67)	42 (28–56)	78 (73–84)	68 (54–82)
Kalkulacja progresji		Prawdopodobieństwo nawrotu po 1 roku [% (95% CI)]		Prawdopodobieństwo nawrotu po 5 latach [% (95% CI)]	
EORTC	CUETO	EORTC	CUETO	EORTC	CUETO
0	0–4	0,2 (0–0,7)	1,2 (0,2–2,2)	0,8 (0–1,7)	3,7 (1,9–5,6)
2–6	5–6	1 (0,4–1,6)	3 (0,8–5,2)	6 (5–8)	12 (7,6–16)
7–13	7–9	5 (4–7)	5,5 (2,7–8,4)	17 (14–20)	21 (16–27)
14–23	10–14	17 (10–24)	14 (6,6–21)	45 (35–55)	34 (23–44)

**Tabela 3. Stratyfikacja ryzyka dla chorych z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym błony mięśniowej pęcherza (NMIBC, *non-muscle invasive bladder cancer*) (wg AUA/EAU)**

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
LG pojedynczy Ta ≤ 3 cm	W przypadku wznowy w przeciągu pierwszego roku, LG Ta	HG T1
PUNLMP	Pojedynczy LG Ta > 3 cm	Każdy guz ze wznową, HG Ta
Brak CIS	LG Ta, wieloogniskowy	HG Ta, > 3 cm (lub wieloogniskowy)
	HG c Ta, ≤ 3 cm	Każdy guz CIS
	LG T1	Każdy guz HG nie odpowiadający na BCG
		Każda nietypowa histopatologia
		Każdy guz z LVI
		Każdy guz HG w cewce sterczowej

AUA (*American Urological Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne; BCG — immunoterapia dopęcherzowa *Bacillus Calmette-Guérin*; CIS (*carcinoma in situ*) — rak przedinwazyjny, śród nabłonkowy; EAU (*European Association of Urology*) — Europejskie Towarzystwo Urologiczne; HG (*high grade*) — guz wysokiego ryzyka progresji; LG (*low grade*) — guz niskiego ryzyka progresji; LVI (*lymphovascular invasion*) — zajęcie naczyń limfatycznych; PUNLMP (*papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) — nieinwazyjny rak brodawkowy o niskim potencjale onkologicznym

**Tabela 4. Stratyfikacja grup ryzyka (EAU) [na podstawie: EAU 2020 <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7> (dostęp: 01.04.2020)]**

Grupa ryzyka	Definicja
Guzy niskiego ryzyka	Pierwotny, pojedynczy, TaG1 (PUNLMP, LG), < 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• guz T1</li> <li>• guz G3/HG**</li> <li>• CIS</li> <li>• guzy TaG1G2/LG mnogie, nawracające, duże &gt; 3 cm (wszystkie cechy obecne)</li> </ul>

#### Kompleksowa diagnostyka i leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Grupa ryzyka	Definicja
	Podgrupa guzów o najwyższym ryzyku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• guz T1G3/HG z towarzyszącym CIS,</li> <li>• mnogie i/lub duże guzy T1G3/HG i/lub nawracające T1G3/HG,</li> <li>• guz T1 G3/HG z CIS w cewce sterczowej,</li> <li>• rzadkie warianty histologiczne raka urotelialnego (mikrobrodawczakowaty, plazmocytoidalny, z gniazdami, mięsakowaty, drobnotorbielowaty, z różnicowaniem płaskonabłonkowym, gruczolowym),</li> <li>• inwazja naczyń limfatycznych i krwionośnych.</li> </ul>

\*LG — niskie ryzyko obejmuje guzy G1 i G2; \*\*HG — wysokie ryzyko obejmuje guzy G2 i G3.

#### Podgrupa guzów najwyższego ryzyka

Na podstawie czynników prognostycznych możliwe jest substratyfikowanie chorych z grupy wysokiego ryzyka oraz identyfikacja tych, którzy są najbardziej narażeni na progresję choroby. Chorzy ze zdiagnozowanymi guzami T1G3/HG związanymi ze współistniejącym CIS pęcherza

moczowego, mnogimi i/lub dużymi guzami T1G3/HG, i/lub nawrotowymi T1G3/HG, T1G3/HG z CIS w obrębie cewki sterczowej, lub z niektórymi postaciami histologicznymi odmiennymi od raka urotelialnego oraz nowotworami T1 z zajęciem naczyń limfatycznych (LVI, *lymphovascular invasion*) są najbardziej narażeni na progresję.



### Praktyczny sposób stratyfikacji ryzyka do określenia z wykorzystaniem kalkulatorów dostępnych w internecie

Do obliczenia grupy ryzyka u poszczególnych chorych można wykorzystać jeden lub oba systemy klasyfikacji — WHO 1973 i WHO 2004/2016. Prawdopodobieństwo progresji po 5 latach waha się od mniej niż 1% do ponad 40% pomiędzy skrajnymi grupami ryzyka. Opracowane są aplikacje internetowe ([www.nmibc.net](http://www.nmibc.net)), które bardzo prosto pozwalają na określenie grupy ryzyka oraz ryzyka nawrotu i progresji (EAU NMIBC *Risk Calculator*), aby ułatwić określenie grupy ryzyka chorego w codziennej praktyce klinicznej. Wynik stanowi indywidualne prawdopodobieństwo progresji choroby po roku, 5 i 10 latach dla nowych grup ryzyka EAU. Przykładową kalkulację ryzyka przedstawiono w kwestionariuszu na rycinie 1.

Tylko jeden z dwóch systemów klasyfikacji (WHO 1973 lub WHO 2004/2016) jest wymagany do korzystania z tego kalkulatora. Jeśli oba systemy klasyfikacji są dostępne u danego chorego, zaleca się stosowanie kalkulacji grup ryzyka z wykorzystaniem WHO 1973 [65], ponieważ ten sposób ma lepszą wartość prognostyczną. Kategoria guzów niskiego stopnia złośliwości (LG, *low grade*) (WHO 2004/2016) obejmuje również chorych z guzami klasyfikowanymi jako nieinwazyjny rak brodawkowaty o niskim potencjale onkologicznym (PUNLMP, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*).

Dodatkowe kliniczne czynniki ryzyka to:

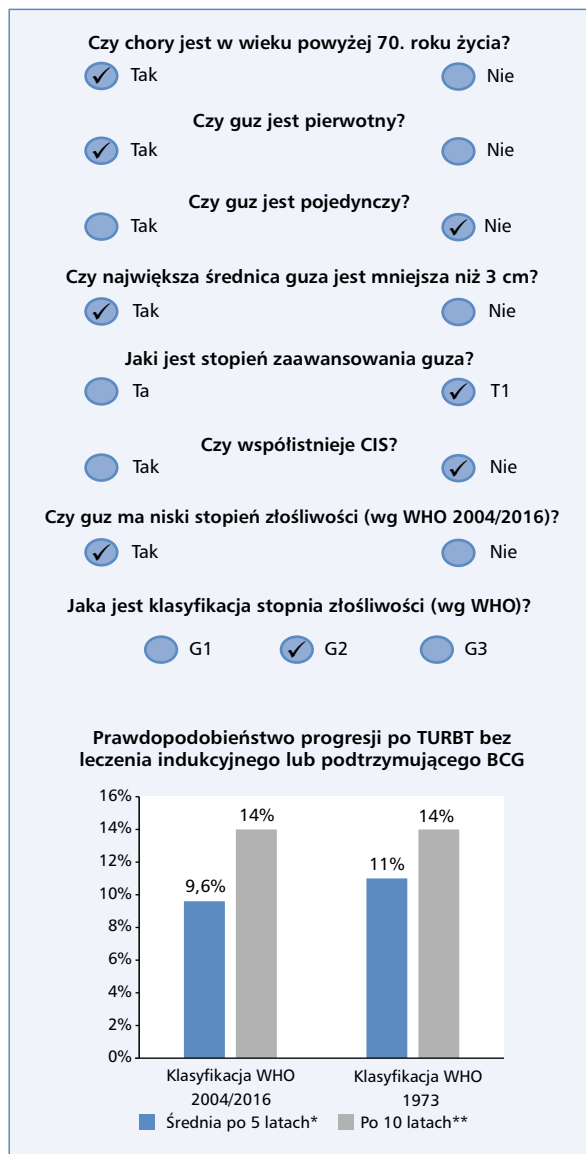
- wiek > 70 lat
- liczne guzy brodawkowate
- średnica guza > 3 cm.

### Inne formy patomorfologiczne nowotworu pęcherza moczowego (tzw. histopatologia wariantowa)

Doświadczony patolog układu moczowo-płciowego powinien dokonać przeglądu patologii chorego z wszelkimi wątpliwościami w odniesieniu do wariantu lub podejrzenia wariantu histologii (np. mikrobrodawkowatej, zagnieżdżonej, plazmocytoidalnej, neuroendokrynnej, sarkomatoidalnej), rozległego zróżnicowania płaskonabłonkowego lub gruczolowego lub obecności/braku naciekania naczyń chłonnych (LVI). Jeśli rozważane jest podejście oszczędzające pęcherz u chorego z odmienną histologią, klinicysta powinien wykonać TURBT ponownie w ciągu czterech do sześciu tygodni od początkowego zabiegu TURBT. Ze względu na wysoki wskaźnik zwiększenia stopnia zaawansowania związany z odmienną histologią powinno się rozważyć wykonanie cystektomii radykalnej u tych chorych.

### Podsumowanie ewidencji naukowej

System indywidualnej oceny ryzyka nawrotu i progresji raka pęcherza nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza według EAU pozwala wiarygodnie oszacować ryzyko kliniczne choroby w oparciu o którykolwiek system oceny stopnia złośliwości — zarówno WHO 1973, jak i WHO 2004/2016.



**Rycina 1.** Kwestionariusz na podstawie kalkulatora EAU NMIBC *Risk Calculator* ([www.nmibc.net](http://www.nmibc.net)) na przykładzie chorego w wieku 72 lat z pierwotnym guzem pęcherza, u którego w cystoskopii występowały 3 ogniska nowotworu o wymiarach od 6 do 22 mm. Wynik histopatologiczny ujawnił cT1 LG (G2) bez towarzyszącego CIS; \*W przypadku klasyfikacji WHO 2004/2016 przedział po 5 latach wynosi 7,4–12%, po 10 latach — 11–18%; \*\*W przypadku klasyfikacji WHO 1973 przedział po 5 latach wynosi 8,1–14%, po 10 latach — 10–19%; CIS (*carcinoma in situ*) — rak śródnabłonkowy; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; TURBT (*transurethral resection of bladder tumour*) — przezcewkowa resekcja guza pęcherza; BCG — immunoterapia dopęcherzowa *Bacillus Calmette-Guérin*

Model 2006 EORTC pozwala wiarygodnie przewidzieć ryzyko nawrotu pierwszej progresji w oparciu o system kwalifikacji złośliwości według WHO 1973 (I, A).

Chorzy z guzami TaG1/G2 otrzymujący chemioterapię dopęcherzową mogą być dalej kwalifikowani do oceny ryzyka z uwzględnieniem częstości wznów, rodzaju terapii i stopnia złośliwości według WHO 1973.

U chorych leczonych BCG przez okres 5–6 miesięcy system CUETO pozwala przewidzieć ryzyko nawrotu I progresji klinicznej w oparciu o system klasyfikacji według WHO 1973.

U chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące BCG przez okres minimum roku wcześniejsza częstość nawrotów oraz liczba guzów to najważniejsze kryteria wznowy. Stopień zaawansowania T oraz stopień złośliwości G to najważniejsze czynniki prognostyczne dla progresji i przeżycia swoistego dla raka. Wiek chorego oraz stopień złośliwości według WHO 1973 stanowią kryteria prognostyczne dla przeżycia całkowitego.

### Rekomendacje

- Należy alokować każdego chorego indywidualnie do grupy ryzyka i określić ryzyko nawrotu oraz progresji klinicznej w każdym niezależnym przypadku, stosując kalkulator EAU dostępny na stronie [www.nmibc.net](http://www.nmibc.net) (II, A).
- Należy stosować model kalkulacyjny 2006 EORTC dla określenia ryzyka progresji i nawrotu u chorego leczonego BCG (I, A).
- Powinno się zastosować model kalkulacyjny 2016 EORTC lub CUETO *risk scoring model* dla oceny ryzyka wznowy u indywidualnego chorego leczonego BCG (model 2016 EORTC służy do oceny chorego leczonego od 1–3 lat terapią podtrzymującą, zaś model CUETO — chorego otrzymującego BCG przez okres 5–6 m-cy) (II, A).

### Markery w moczu w rozpoznawaniu raka pęcherza moczowego

Biomarkery w moczu mają bezpośredni kontakt z pęcherzem i mogą występować w różnych postaciach, takich jak białka, metabolity, DNA, różne typy RNA i polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Obecność tych cząsteczek lub różnice w ich ekspresji mogą być związane z występowaniem raka pęcherza moczowego. Markery molekularne dzielone są na dwie grupy:

- oparte na wykrywaniu zmian w komórkach (UroVysion, telomeraza);
- oparte na wykrywaniu specyficznych białek (BTA stat/TRAK, NMP22, ImmunoCyt, surwiwina).

Większość z wyżej wymienionych testów, mimo iż przewyższa czułością w wykrywaniu raka pęcherza badanie cytologiczne, to wykazuje zbyt małą swoistość. Pomimo różnic w czułości oraz swoistości powyższych metod wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie markerów molekularnych w diagnostyce i/lub badaniach kontrolnych, ale nie wykazano ich nadrzędności nad cytologią moczu i cystoskopią. Ponadto mogą być one wykorzystywane do oceny odpowiedzi na dopęcherzową terapię BCG (UroVysion® FISH) oraz do orzekania w przypadku

niejednoznacznych wyników cytologii (UroVysion® FISH i ImmunoCyt™).

Testy NMP22, UroVysion, ImmunoCyt są badaniami wymienionymi w wytycznych NICE i AUA/*Society of Urologic Oncology* (SUO) jako badania dodatkowe mogące głównie pozwolić na ocenę odpowiedzi na dopęcherzową terapię BCG lub stanowić pomoc w ocenie w przypadku niejednoznacznych wyników cytologii.

### Rekomendacje

Współcześnie markery nie odgrywają istotnej roli w ocenie klinicznej chorych z NMIBC. Poniżej zestawiono pryncypia dotyczące ich ewentualnego stosowania (wg AUA):

- W monitorowaniu NMIBC nie należy stosować biomarkerów z moczu zamiast oceny cystoskopowej (I, B).
- U chorego z nowotworem niskiego ryzyka w wywiadzie i prawidłowej cystoskopii nie należy rutynowo stosować biomarkera lub cytologii moczu podczas obserwacji (IV, B).
- U chorego z NMIBC można wykorzystać biomarkery do oceny odpowiedzi na dopęcherzowe BCG (UroVysion® FISH) i rozstrzygnięcia niejednoznacznej cytologii (UroVysion® FISH i ImmunoCyt™) (IV, C).

Leczenie zabiegowe NMIBC (TURBT, leczenie dopęcherzowe MMC i BCG)

### Doradztwo w zaprzestaniu palenia

Potwierdzono, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko nawrotu i progresji nowotworu [75]. Chociaż nadal kontrowersyjne jest to, czy zaprzestanie palenia w BC będzie korzystnie wpływać na wynik leczenia BC, chorym należy zalecić rzucenie palenia ze względu na ogólne ryzyko związane z paleniem tytoniu [76] (III).

### Elektroresekcja przezcewkowa guza

Elektroresekcja przezcewkowa guza (TURBT) wykonywana jest w każdym przypadku podejrzenia raka pęcherza moczowego i rozpoczyna się od cystoskopii. Nie należy zatem wykonywać cystoskopii diagnostycznej jedynie w sytuacji, gdy ultrasonografia jednoznacznie potwierdza istnienie guza. Tradycyjnie TURBT wykonywano za pomocą koagulacji monopolarnej (jednobiegunowej). Niekorzystnym aspektem tej metody jest ryzyko wystąpienia zespołu porosekcyjnego (*TUR-syndrome*) spowodowanego absorpcją hipotonicznego płynu płuczącego oraz tym, że impuls elektryczny przechodzi przez ciało chorego. W celu zmniejszenia ryzyka zostały opracowane resektoskopy bipolarne (dwubiegunowe) pozwalające na wykonywanie zabiegu w fizjologicznym roztworze soli (TURBTiS).

Przeccewkowa resekcja guza pęcherza moczowego jest kluczowym zabiegiem chirurgicznym zarówno

w diagnostyce, jak i w leczeniu raka pęcherza. Leczenie z zastosowaniem TURBT dotyczy przede wszystkim guzów nienaciekających mięśniówki. Jej celem jest postawienie właściwego rozpoznania i usunięcie wszystkich widocznych zmian. Sposób wycięcia zależy od rozmiaru zmiany. Guzy małe (< 1 cm) można resekować w całości (*en bloc*), czyli cały guz oraz część ściany pęcherza znajdującej 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 (resekcja warstwowa, czyli sekwencyjna). Leczenie z zastosowaniem TURBT jest związane z ryzykiem nieradykalności, co może być przyczyną wznowy choroby. Nieobecność mięśnia wypieracza w pobranych materiałach związana jest ze znacznie wyższym ryzykiem choroby pozostawionej po resekcji i ryzykiem wczesnego nawrotu. Niedokładne usunięcie zmian może być spowodowane między innymi niską jakością i niepowtarzalnością techniki operacyjnej. Dokładność wykonania zależy w dużej mierze od umiejscowienia, rozmiarów guza, a także doświadczenia operatora wykonującego zabieg i jakości sprzętu stosowanego do operacji. Ze względu na ryzyko nawrotu choroby, leczenie za pomocą TURBT wiąże się z koniecznością wykonywania kontrolnych badań cytoskopowych i kolejnych zabiegów TURBT (re-TURBT).

Zabieg TURBT wykonywany jest z uwzględnieniem wszystkich kolejnych etapów:

- badanie oburęczne w znieczuleniu
- wprowadzenie rektoskopu pod kontrolą wzroku wraz z oglądaniem całej cewki moczowej
- ocena całego nabłonka pęcherza
- biopsja z cewki sterczowej (jeżeli istnieje takie zalecenie)
- pobranie wycinków kleszczykami w sposób losowy (jeżeli istnieje takie zalecenie)
- wycięcie guza
- oburęczne badanie po wycięciu
- sporządzenie protokołu zabiegu
- wypełnienie formularza skierowania na badanie histopatologiczne.

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, wykonywana jest biopsja cewki sterczowej. Pobierany jest wówczas materiał z obszarów nieprawidłowych oraz z okolicy szyi (pomiędzy godziną 5. i 7.) przy użyciu pętli resekcyjnej. W przypadku pierwotnych guzów nienaciekających, gdy nie podejrzewa się nacieku podścieliska, można wykonać biopsję za pomocą kleszczyków.

#### **Ulepszona cystoskopia**

Opcjonalnie należy rozważyć zastosowanie metod ulepszenia cystoskopii w trakcie TURBT zgodnie z poniższymi wytycznymi:

- U chorego z NMIBC lekarz powinien zaferować cystoskopię światłem niebieskim w czasie TURBT, jeśli jest to możliwe, aby zwiększyć wykrywalność i zmniejszyć ryzyko nawrotu.
- U chorego z NMIBC lekarz może rozważyć zastosowanie obrazowania wąskopasmowego (NBI, *narrow band imaging*) w celu zwiększenia wykrywalności i zmniejszenia ryzyka nawrotów.

#### **Biopsja błony śluzowej pęcherza moczowego/cewki sterczowej**

Ponieważ rak śródnałonkowy (*in situ*) może mieć wygląd zaczerwienionej zmiany, której nie można odróżnić od zmiany zapalnej lub może być wręcz całkowicie niewidoczny, po zlokalizowaniu w nabłonku urotelialnym miejsc chorobowo zmienionych wykonywana jest biopsja kleszczykowa lub za pomocą pętli resekcyjnej. Pobranie w ten sposób materiału z normalnie wyglądającego nabłonka (tzw. biopsje randomowe) wykonuje się zarówno u chorych, u których guz jest widoczny, a cytologia moczu dała wynik pozytywny, jak i u chorych, u których guz jest niewidoczny, a cytologia osadu moczu jest dodatnia. Należy to zrobić równolegle do procedur diagnostycznych obejmujących górne drogi moczowe. Zalecane jest wykonanie biopsji z trójkąta, szczytu pęcherza oraz z prawej, lewej, przedniej i tylnej ściany pęcherza. U chorych z guzami Ta oraz T1 nie zaleca się rutynowego wykonywania randomowych biopsji. Biopsja prawidłowego nabłonka w przypadku stwierdzenia brodawkowatego guza nie jest wskazana. Wyniki biopsji mogą istotnie różnić się od wyników badania tkanek po resekcji.

#### **Leczenie adjuwantowe**

Chociaż sama TURBT może całkowicie wyeliminować guz Ta-T1, guzy te często nawracają i mogą przejść do stopnia zaawansowania inwazyjnego — raka pęcherza moczowego naciekającego wypieracz (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*). Duża zmienność 3-miesięcznego odsetka nawrotów wskazuje, że pierwsza TURBT może być niekompletna lub *per se* prowokuje nawroty u dużego odsetka chorych [77]. Dlatego konieczne jest rozważenie leczenia uzupełniającego u wszystkich chorych.

#### **Chemioterapia dopęcherzowa**

##### **Pojedyncza, natychmiastowa, pooperacyjna dopęcherzowa wlewka chemioterapeutyka**

Wykazano, że natychmiastowe pojedyncze podanie wlewki chemioterapeutyki (mitomycyny C, epirubicyny lub gemcytabiny) działa poprzez niszczenie krążących komórek nowotworowych po TURBT oraz poprzez ablacyjny wpływ na resztkowe komórki nowotworowe w miejscu resekcji i na małe przeoczone guzy [78].

Wyniki metaanaliz [79, 80] obejmujących od 1476 do 3103 chorych wykazały, że po TURBT z wlewką

znacznie mniejsza się częstość nawrotów w porównaniu z samym TURBT. W metaanalizie 2278 kwalifikujących się chorych pojedyncza wlewka zmniejszyła odsetek nawrotów 5-letnich o 14%, z 59% do 45%. Z leczenia skorzystali tylko chorzy z guzami pierwotnymi lub nawrotami o pośrednim ryzyku, z wcześniejszym odsetkiem nawrotów mniejszym lub równym jednemu nawrotowi rocznie oraz chorzy z nawrotem w skali 2006 EORTC < 5. U chorych z nawrotem w skali EORTC z 2006 roku  $\geq 5$  i/lub u chorych z wcześniejszym odsetkiem nawrotów > 1 nawrotu na rok wlewka nie była skuteczna jako pojedyncze leczenie uzupełniające. Nie przeprowadzono dotąd randomizowanych porównań poszczególnych leków.

Pojedyncza wlewka mitomycyny C (MMC), epirubicyny lub pirarubicyny przyniosła korzystny efekt u większości chorych. Pojedyncza wlewka gemcytabiny była lepsza niż placebo (sól fizjologiczna) w badaniu z randomizacją z udziałem około 200 chorych na ramię, z wyjątkowo niskimi wskaźnikami toksyczności [81]. Zapobieganie implantacji komórek nowotworowych należy rozpocząć w ciągu pierwszych kilku godzin po TURBT. Później komórki nowotworowe są mocno wszczepiane i pokryte macierzą zewnątrzkomórkową. Aby zmaksymalizować skuteczność wlewki, należy opracować lokalnie sposoby, które pozwolą na podanie wlewki możliwie jak najszybciej po TURBT, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch godzin w sali pooperacyjnej lub nawet na sali operacyjnej.

#### **Dodatkowe adjuwantowe dopęcherzowe wlewki chemioterapeutyku**

Potrzeba dalszego leczenia uzupełniającego dopęcherzowego zależy od rokowania. U chorych niskiego ryzyka wlewka z mitomycyny zmniejsza ryzyko nawrotu i jest uważana za standard leczenia (I, A). Jednak u innych chorych pozostaje niepełnym leczeniem ze względu na duże prawdopodobieństwo nawrotu i/lub progresji.

Opublikowano dane dotyczące skuteczności następujących porównań schematów stosowania: pojedyncza instylacja vs. wlewka i dalsze leczenie wlewkami tego samego leku. W jednym badaniu stosowanie dalszych wlewek chemioterapeutyku poprawiło przeżycie wolne od wznowy u chorych z pośrednim ryzykiem [82] (II, A).

Wyniki dużej metaanalizy 3703 chorych z jedenastu randomizowanych badań wykazały wysoce istotne (44%) zmniejszenie szans nawrotu po roku na korzyść chemioterapii w porównaniu z wyłącznym TURBT [83]. Odpowiada to bezwzględnej różnicy 13–14% w liczbie chorych z nawrotem. Potwierdziły to wyniki kolejnych metaanaliz, które wykazały że terapia BCG u takich chorych może zmniejszyć ryzyko progresji nowotworu [84, 85]. Co więcej, leczenie podtrzymujące

BCG wydaje się być znacznie korzystniejsze w zapobieganiu nawrotom niż chemioterapia dopęcherzowa. Należy jednak podkreślić, że BCG powoduje znacznie więcej skutków ubocznych niż chemioterapia.

#### **Optymalny harmonogram dopęcherzowych wlewek chemioterapii**

Długość terapii i częstotliwość powtórnych wlewek chemioterapii wciąż budzi kontrowersje. Uznaje się, że minimalny czas trwania wlewki powinien wynosić 6 tygodni, zaś całkowity czas trwania terapii nie powinien przekraczać jednego roku [86].

#### **Chemioterapia dopęcherzowa wspomagana urządzeniem**

##### *Efekt hipertermii indukowanej mikrofalami (RITE)*

Obiecujące dane dotyczące zwiększania skuteczności MMC poprzez skojarzenie jej z hipertermią indukowaną mikrofalami (RITE, *radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect*) u chorych z guzami wysokiego ryzyka. Porównanie rocznego leczenia BCG vs. MMC skojarzoną z hipertermią indukowaną mikrofalami u chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem raka pęcherza wykazało zwiększony czas wolny od nawrotu po 24 miesiącach w grupie poddawanej chemioterapii (I, B) (EAU Guidelines, Update March 2021).

#### **Rekomendacje**

- U chorych z grupy niskiego ryzyka i niewielką wznową TaLG/G1 (o ile wystąpiła ponad rok od pierwotnej TURBT) pojedyncza dawka chemioterapeutyku podanego dopęcherzowo znacząco zmniejsza ryzyko wznowy w porównaniu do TURBT bez podania leku (I, A).
- Pojedyncza dawka chemioterapeutyku może wpływać na częstość wznowy nawet w sytuacji, gdy chory przechodzi do grupy leczonych adjuwantowo w postaci kolejnych wlewki (III, C).
- Powtarzane wlewki chemioterapeutyku poprawiają przeżycie wolne od wznowy u chorych z grupy pośredniego ryzyka (II, A).
- TURBT połączony z wlewką chemioterapeutyku znacznie zmniejsza ryzyko nawrotów w porównaniu z samym TURBT (I, A).
- Należy podawać pojedynczą wlewkę chemioterapeutyku po operacji TURBT (I, A).
- Jeżeli to możliwe, należy podać lek w czasie krótszym niż 24 godziny od operacji (IV, B).
- Nie należy podawać chemioterapeutyku w przypadku wystąpienia lub podejrzenia perforacji pęcherza lub krwawienia wymagającego ciągłego płukania pęcherza po zabiegu (I, A).
- Czas utrzymywania leku w pęcherzu powinien wynosić od 1 do 2 godzin. Należy wydać czytelne

dyspozycje dla personelu pielęgniarskiego w kwestii obsługi cewnika po operacji (uniedrożnienie odpływu) (I, A).

- Leczenie podtrzymujące BCG wydaje się być znacznie korzystniejsze w zapobieganiu nawrotom niż chemioterapia dopęcherzowa (I, A).
- Z zastosowaniem BCG wiąże się znacznie więcej działań niepożądanych niż w przypadku chemioterapii (I, A).
- W grupie pośredniego ryzyka wskazane jest leczenie uzupełniające. Można rozważyć zastosowanie terapii BCG lub chemioterapii dopęcherzowej przez okres 6 tygodni (I, A).

### **Powtórna resekcja przezcewkowa (reTURBT)**

Niezwykle istotnym z punktu widzenia klinicznego jest przestrzeganie zasad wykonywania powtórnej elektroresekcji (reTURBT).

### **Rekomendacje**

- U chorego z chorobą nienaciekającą mięśniówki, który przeszedł niekompletną wstępną resekcję (nie wszystkie widoczne guzy usunięte), powinno się wykonać powtórna resekcję przezcewkową lub leczenie endoskopowe całego pozostałego guza, jeśli jest to technicznie możliwe (I, B).
- U chorych z guzami Ta wysokiego ryzyka i wysokim stopniem złośliwości należy rozważyć wykonanie powtórnej przezcewkowej resekcji guza pierwotnego w ciągu sześciu tygodni od początkowej TURBT (II, C).
- U chorego z chorobą T1 trzeba wykonać powtórna przezcewkową resekcję guza pierwotnego w celu włączenia mięśniówki właściwej w ciągu sześciu tygodni od początkowej TURBT (I, B).

### **Immunoterapia dopęcherzowa Bacillus Calmette-Guérin (BCG)**

#### **Skuteczność BCG; wskaźnik nawrotów**

Metaanalizy potwierdziły, że BCG po TURBT daje lepsze wyniki niż sama TURBT lub TURBT z chemioterapią w zapobieganiu nawrotom NMIBC [87, 88]. W trzech RCT dotyczących guzów o średnim i wysokim ryzyku porównano BCG z epirubicyną i interferonem (INF), MMC lub samą epirubicyną. Wyniki potwierdziły wyższość BCG w zapobieganiu nawrotom guza. Efekt ten jest długotrwały i został również zaobserwowany w odrębnej analizie chorych z guzami średniego ryzyka. W jednej metaanalizie [87] oceniono indywidualne dane od 2820 chorych włączonych do dziewięciu RCT, w których porównywano MMC z BCG. W badaniach z podtrzymaniem BCG zaobserwowano 32-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu po leczeniu BCG w po-

równaniu z leczeniem MMC, wykazano jednak 28-procentowy wzrost ryzyka nawrotu u chorych leczonych BCG, jeżeli BCG nie było stosowane w formie leczenia podtrzymującego.

#### **Wskaźnik progresji**

Dwie metaanalizy wykazały, że terapia BCG opóźnia i potencjalnie obniża ryzyko progresji nowotworu. W metaanalizie przeprowadzonej przez EORTC GUCG oceniono dane od 4863 chorych włączonych do 24 RCT. W 20 próbach zastosowano jakąś formę podtrzymania BCG. Na podstawie obserwacji, której mediana wynosiła 2,5 roku stwierdzono, że progresja guza wystąpiła u 9,8% chorych leczonych BCG w porównaniu z 13,8% w grupach kontrolnych (sama TURBT, TURBT w połączeniu z chemioterapią dopęcherzową lub TURBT z dodatkiem innej immunoterapii). Wskazuje to na zmniejszenie o 27% szans progresji przy leczeniu podtrzymującym BCG. Stopień redukcji był podobny u chorych z guzami brodawkowatymi TaT1 i u chorych z CIS. Wyniki RCT z długoterminową obserwacją wykazały znacznie mniej przerzutów odległych oraz lepsze przeżycie całkowite i specyficzne dla choroby u chorych leczonych BCG w porównaniu z epirubicyną (I, B).

#### **BCG — terapia dopęcherzowa**

Chociaż mniejsze badania bez podtrzymania wykazały pewne różnice między szczepami, a w publikacjach zidentyfikowano dziesięć różnych szczepów BCG stosowanych do leczenia dopęcherzowego, nie potwierdzono istotnych różnic między nimi [89].

Podobnie nie stwierdzono różnic w metaanalizach wyników pochodzących z RCT oraz danych z prospektywnego rejestru, a także z analizy *post hoc* dużego prospektywnego badania fazy II oceniającego BCG i INF- $\alpha$  w przypadku dwóch rodzajów BCG. Nie stwierdzono różnic pomiędzy szczepami BCG zarówno u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie, jak i w przypadku chorych nie odpowiadających (II, A). Niemniej, jakość danych jest dość niska i nie pozwala na ustalenie fundamentalnych wniosków.

#### **Toksyczność BCG**

Leczenie dopęcherzowe Bacillus Calmette-Guérin wiąże się z większą częstością działań niepożądanych w porównaniu z chemioterapią dopęcherzową (I, A). Jednak poważne działania niepożądane występują u < 5% chorych i mogą być skutecznie leczone w prawie wszystkich przypadkach. W analizie kohortowej opartej na rejestrze częstość występowania zakażeń po wstrzyknięciach BCG wynosiła 1% [90]. Wykazano, że schemat leczenia podtrzymującego nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z kursem indukcyjnym. Działania niepożądane wymagające przerwania leczenia obserwowano częściej

w pierwszym roku terapii. Chorzy w podeszłym wieku nie wydają się doświadczać więcej działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (II, A). Nie wykazano istotnej różnicy w toksyczności między różnymi szczepami BCG. Objawy mogą być wynikiem działań ubocznych leczenia BCG lub są spowodowane samą chorobą pęcherza moczowego (powszechny CIS). W konsekwencji u znacznej liczby chorych po zakończeniu leczenia zmniejsza się sumaryczne nasilenie objawów.

Po ogólnoustrojowym wchłonięciu leku mogą pojawić się poważne powikłania. Dlatego należy przestrzegać przeciwwskazań do podawania BCG do pęcherza moczowego, jakimi są leukocyturia, krwinkomocz lub bezobjawowy bakteriomocz.

Terapię BCG należy stosować ostrożnie u chorych z obniżoną odpornością; na przykład immunosupresja czy zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) stanowią względne przeciwwskazania, chociaż niektóre małe badania wykazały podobną skuteczność i brak wzrostu powikłań w porównaniu z chorymi bez upośledzenia odporności. Rola profilaktycznych leków przeciwgruźliczych u tych chorych pozostaje niejasna.

#### **Optymalny harmonogram BCG**

Indukcyjne wlewki BCG podaje się zgodnie z empirycznym 6-tygodniowym harmonogramem wprowadzonym przez Moralesa i wsp. [91]. Aby uzyskać optymalną skuteczność, BCG należy podawać w harmonogramie podtrzymującym przez okres 1–3 lat.

#### **Optymalna liczba wlewk indukcyjnych i częstotliwość ich podawania**

Optymalną liczbę wlewków indukcyjnych i częstotliwość wlewków podtrzymujących oceniono za pomocą NIMBUS, prospektywnego badania klinicznego III fazy z randomizacją. Ocena bezpieczeństwa leczenia po objęciu randomizacją 345 chorych wykazała, że zmniejszona liczba wlewków (3 wlewki w indukcji i 2 wlewki po 3., 6. i 12. miesiącu) okazała się mniej korzystna w porównaniu ze standardowym schematem (6 wlewk w indukcji i 3 wlewki w fazie podtrzymującej w 3., 6. i 12. miesiącu) w odniesieniu do czasu do pierwszego nawrotu [92]. W badaniu z randomizacją obejmującym 397 chorych w grupie CUETO wykazano, że w przypadku guzów wysokiego ryzyka schemat leczenia podtrzymującego z jednym wlewem co trzy miesiące przez trzy lata nie był lepszy niż terapia indukcyjna, co sugerowało, że jedna wlewka może być suboptymalna w porównaniu z trzema wlewami w każdym cyklu podtrzymującym [93] (I, B).

#### **Optymalna długość leczenia podtrzymującego**

Wykazano, że co najmniej rok terapii podtrzymującej BCG jest wymagany do uzyskania wyższości BCG nad MMC w zapobieganiu nawrotom lub progresji.

W badaniu z randomizacją obejmującym 1355 chorych EORTC wykazano, że gdy BCG podaje się w pełnej dawce, trzyletnie leczenie podtrzymujące (3-tygodniowe wlewy w 3., 6., 12., 18., 30. i 36. miesiącu) zmniejsza częstość nawrotów w porównaniu z jednym rokiem u chorych wysokiego ryzyka. Nie dotyczy to chorych na raka pośredniego ryzyka. Nie wykazano różnic w tym względzie w ryzyku progresji lub zgonu. Jednak w ramieniu 3-letnim 36,1% chorych nie ukończyło 3-letniego schematu [94] (I, B). Głównym powodem przerwania leczenia przez tych chorych była nieskuteczność leczenia, a nie toksyczność.

#### **Optymalna dawka BCG**

Aby zmniejszyć toksyczność terapii BCG, zaproponowano zmniejszenie dawki BCG. Sugeruje się jednak, że pełna dawka BCG jest bardziej skuteczna w guzach wielogniskowych [95] (I, B). W badaniu CUETO porównano 1/3 dawki z pełną dawką BCG i nie stwierdzono ogólnej różnicy w skuteczności. Jedna trzecia standardowej dawki BCG może być minimalną skuteczną dawką w przypadku nowotworów pośredniego ryzyka. Dalsze zmniejszenie do 1/6 dawki spowodowało spadek skuteczności bez redukcji toksyczności [96]. Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka nie znalazła żadnej różnicy w toksyczności między jedną trzecią a pełną dawką BCG, ale 1/3 dawki BCG wiązała się z wyższym odsetkiem nawrotów, zwłaszcza gdy była podawana tylko przez jeden rok (I, B). Rutynowe stosowanie jednej trzeciej dawki BCG komplikują potencjalne trudności techniczne związane z przygotowaniem zmniejszonej dawki.

#### **Braki w dostawach BCG**

Osobnym zagadnieniem są braki w dostawach BCG w skali globalnej. Zagadnienie to wykracza poza ramy niniejszego opracowania, niemniej trzeba mieć świadomość, że istnieje technologiczne ograniczenie w produkcji szczepionki, co oznacza konieczność zmniejszenia dostępności leku w sytuacji rosnącego popytu wynikającego między innymi z szerokiego stosowania tej formy terapii. Należy zatem unikać stosowania BCG poza wskazaniami przedstawionymi w niniejszym opracowaniu oraz (w miarę możliwości) redukować dawkę/częstość wlewk zależnie od przebiegu klinicznego.

#### **Rekomendacje**

- BCG po TURBT daje lepsze wyniki niż sama TURBT lub TURBT z chemioterapią w zapobieganiu nawrotom NMIBC (I, A).
- Standard leczenia wlewkami BCG to 6 wlewk co tydzień w indukcji i 3 wlewki w fazie podtrzymującej w 3., 6. i 12. miesiącu w odniesieniu do czasu do pierwszego nawrotu (I, A).
- U chorego wysokiego ryzyka z nowo rozpoznanym CIS lub rakiem urotelialnym wysokiego ryzyka

- powinno się przeprowadzić sześciotygodniowy kurs indukcyjny BCG (I, B).
- U chorego z pośrednim ryzykiem, który całkowicie odpowiada na indukcyjny cykl chemioterapii dopęcherzowej, można zastosować leczenie podtrzymujące (II, B).
  - U chorego o średnim ryzyku, który całkowicie odpowiada na indukcyjne BCG, powinno się rozważyć podtrzymujące leczenie BCG przez okres jednego roku (I, A).
  - U chorego wysokiego ryzyka, który całkowicie odpowiada na indukcyjne BCG, należy kontynuować podtrzymujące BCG przez trzy lata, zgodnie z tolerancją (I, B).
  - U chorych z pośrednim lub wysokim ryzykiem przetrwałej lub nawrotowej choroby lub dodatniej cytologii po leczeniu dopęcherzowym powinno się rozważyć wykonanie biopsji sterczowej cewki moczowej i oceny górnych dróg moczowych przed zastosowaniem dodatkowej terapii dopęcherzowej (II, B).
  - U chorych o średnim lub wysokim ryzyku z przetrwałą lub nawracającą chorobą Ta lub CIS po jednym cyklu indukcji dopęcherzowej BCG powinno się zaproponować drugi cykl BCG (II, B).
  - U chorego kwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego z chorobą T1 w wysokim stopniu złośliwości po jednym cyklu indukcji dopęcherzowej BCG powinno się zaproponować radykalną cystektomię (I, A).
  - Nie powinno się przepisywać dodatkowego BCG choremu, który nie toleruje BCG lub ma udokumentowany nawrót choroby o wysokim stopniu złośliwości, nienaciekającej mięśniówki i/lub CIS w ciągu sześciu miesięcy od dwóch kursów indukcji BCG lub indukcji BCG plus leczenie podtrzymujące (III, C).
  - Poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem BCG występują u < 5% chorych i mogą być skutecznie leczone w prawie wszystkich przypadkach (I, B).
  - U chorego z przetrwałym lub nawracającym NMIBC pośredniego lub wysokiego ryzyka w ciągu 12 miesięcy od zakończenia odpowiedniej terapii BCG (dwa kursy wprowadzające lub jeden kurs wprowadzający plus jeden cykl podtrzymujący), który nie chce lub nie nadaje się do cystektomii po dwóch kursach BCG, można zalecić włączenie do badania klinicznego lub zaproponować alternatywną terapię dopęcherzową (np. MMC, gemcytabinę, docetaksel, chemioterapię skojarzoną), gdy badania kliniczne są niedostępne. Można również zaproponować immunoterapię systemową pembrolizumabem choremu z CIS w ciągu 12 miesięcy od zakończenia odpowiedniej terapii BCG (III, C).

### Wybrane aspekty leczenia raka CIS

Wykrycie współistniejącego CIS zwiększa ryzyko nawrotu i progresji guzów TaT1. Raka *in situ* nie da się wyleczyć wyłącznie badaniem endoskopowym.

Rozpoznanie histologiczne CIS musi być uzupełnione dalszym leczeniem, albo dopęcherzowymi wlewkami BCG, albo radykalnym wycięciem pęcherza moczowego (RC, *radical cystectomy*). Wskaźniki przeżycia specyficznego dla guza po natychmiastowej RC dla CIS są doskonałe, niemniej u istotnego odsetka chorych RC zostaje wykonana przedwcześnie (*overtreatment*) (III).

### Badania kohortowe dopęcherzowych wlewek BCG lub chemioterapii w CIS

W retrospektywnych ocenach chorych z CIS uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi rzędu 48% w przypadku chemioterapii dopęcherzowej i rzędu 72–93% w przypadku leczenia BCG.

### Prospektywne badania z randomizacją dotyczące dopęcherzowego podawania BCG lub chemioterapii

Przeprowadzono niewiele badań z randomizacją obejmujących tylko chorych z CIS. Metaanaliza badań klinicznych porównujących dopęcherzową BCG z chemioterapią dopęcherzową u chorych z CIS wykazała znacznie zwiększony odsetek odpowiedzi po BCG i zmniejszenie o 59% szans na niepowodzenie leczenia.

W metaanalizie progresji nowotworu przeprowadzonej przez EORTC GUCCG w podgrupie 403 chorych z CIS terapia BCG zmniejszyła ryzyko progresji o 35% w porównaniu z dopęcherzową chemioterapią lub immunoterapią. Podsumowując, w porównaniu z chemioterapią leczenie BCG CIS zwiększa odsetek odpowiedzi całkowitych, całkowity odsetek chorych, którzy pozostają bez choroby, i zmniejsza ryzyko progresji nowotworu.

### Leczenie CIS w sterczowej cewce moczowej i górnych drogach moczowych

Chorzy z CIS są narażeni na wysokie ryzyko pozapęcherzowego zajęcia górnych dróg moczowych (UUT, *upper urinary tract*) i cewki moczowej sterczowej. Stwierdzono między innymi, że u 63% ze 138 chorych z CIS wystąpiło pozapęcherzowe zajęcie wyjściowo lub w trakcie obserwacji. Chorzy z zajęciem pozapęcherzowym mieli gorsze przeżycie niż ci z zajęciem samego pęcherza moczowego (III). W sterczu CIS może być obecny tylko w nabłonkowej wyściółce cewki sterczowej lub w przewodach sterczowych. Sytuacje te należy odróżnić od naciekania guza do podścieliska stercza (stopień zaawansowania T4a w guzach pęcherza moczowego). W tym ostatnim przypadku RC z wycięciem stercza jest postępowaniem z wyboru. Niemniej, niektórzy chorzy z CIS w nabłonkowej wyściółce cewki sterczowej mogą być leczeni dopęcherzowymi wlewkami BCG. Przechodząca resekcja gruczołu krokowego może poprawić kontakt BCG z cewką sterczową (III). Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalne rozprzestrzenianie się CIS; nie należy używać cewnika nadłonowego z trokarem. U chorych z zajęciem gruczołu krokowego wyniki stosowania BCG są obiecujące, ale tylko w małych seriach. Dane są niewystar-

czające, aby zapewnić jasne zalecenia dotyczące leczenia, i należy rozważyć radykalny zabieg chirurgiczny (III).

### Rekomendacje

- Rozpoznanie histologiczne CIS musi być uzupełnione dalszym leczeniem, albo dopęcherzowymi wlewkami BCG, albo radykalnym wycięciem pęcherza moczowego (I, A).
- Wlewki BCG w przypadku rozpoznania CIS zwiększają odsetek odpowiedzi całkowitych, całkowity odsetek chorych, którzy pozostają bez choroby, i zmniejsza ryzyko progresji nowotworu w porównaniu do wlewk chemioterapeutyków (I, A).

### Indywidualna strategia leczenia guzów pierwotnych lub nawrotowych po TURBT bez wcześniejszej terapii dopęcherzowej BCG

Wybór rodzaju dalszej terapii po TURBT powinien opierać się na kwalifikacji chorego do grup ryzyka. Zalecenia dotyczące stratyfikacji i leczenia opierają się na ryzyku progresji choroby. W szczególności w przypadku guzów o pośrednim ryzyku model punktacji EORTC z 2006 roku może być wykorzystany do określenia indywidualnego ryzyka nawrotu choroby u chorego jako podstawy do podjęcia decyzji o dalszym leczeniu. Wszelkie decyzje terapeutyczne powinny odzwierciedlać następujące zasady:

- Chorzy z grupy niskiego ryzyka mają znikome ryzyko progresji choroby.
- Pojedyncza pooperacyjna wlewka chemioterapii zmniejsza ryzyko nawrotu i jest uważana za wystarczające leczenie u chorych w grupie niskiego ryzyka.
- Chorzy z grupy pośredniego ryzyka mają niskie ryzyko progresji choroby (7,4–8,5%) po 10 latach według modelu punktacji 2021 EAU NMIBC). U tych chorych zaleca się roczne leczenie pełną dawką BCG (indukcja plus cotygodniowe leczenie przez 6 tygodni po 3., 6. i 12. miesiącu) lub wlewki chemioterapeutyku (do dzisiaj nie jest znany optymalny schemat) przez maksymalnie jeden rok.
- Ostateczny wybór terapii powinien uwzględniać indywidualne ryzyko nawrotu i progresji choroby, a także skuteczność i skutki uboczne każdej metody leczenia.
- Chorzy w grupie wysokiego ryzyka mają wysokie ryzyko progresji choroby przewyższające 14% po 10 latach obserwacji, według modelu punktacji 2021 EAU NMIBC). U tych chorych wskazana jest pełna dawka dopęcherzowa BCG przez okres od roku do trzech lat (indukcja plus 3-tygodniowe wlewy w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu). Dodatkowy korzystny efekt drugiego i trzeciego roku leczenia podtrzymującego należy zestawić z dodatkowymi kosztami, skutkami ubocznymi i problemami związanymi z niedoborem BCG.
- Chorzy z grupy bardzo wysokiego ryzyka mają niezwykle wysokie ryzyko nawrotu (przewyższające 50%

po 10 latach obserwacji według modelu punktacji 2021 EAU NMIBC). Z tymi chorymi należy dogłębnie omówić kwestie zasadności wykonania natychmiastowej RC. W przypadku, gdy RC jest niemożliwa do wykonania (np. z powodu wielochołowości) lub niezaakceptowana przez chorego, należy zaproponować pełną dawkę dopęcherzowego BCG przez okres od roku do trzech lat z bezwzględnym poinformowaniem chorego o ryzyku uzyskania gorszych wyników leczenia w porównaniu z RC.

Postępowanie w przypadku nawrotów i niepowodzenia leczenia dopęcherzowego

### Nawrót podczas lub po chemioterapii dopęcherzowej

Chorzy z nawrotem NMIBC podczas lub po ukończeniu chemioterapii dopęcherzowej mogą odnieść korzyści z wlewk BCG. Wcześniejsza chemioterapia dopęcherzowa nie ma wpływu na efekt wlewk BCG (I, A).

### Niepowodzenie leczenia po dopęcherzowej terapii opartej na BCG

Zaproponowano cztery kategorie niepowodzeń BCG, szeroko definiowanych jako dowolna choroba o wysokim stopniu złośliwości występująca podczas lub po leczeniu BCG.

#### I. Guz oporny na BCG

1. Jeśli guz T1G3/HG jest obecny po 3 miesiącach.
2. Jeśli guz TaG3/HG jest obecny po 3 miesiącach i/lub po 6 miesiącach, po ponownej indukcji lub pierwszym cyklu leczenia podtrzymującego.
3. Jeśli CIS (bez współistniejącego guza brodawkowatego) występuje po 3 miesiącach i utrzymuje się po 6 miesiącach po ponownej indukcji lub pierwszym cyklu leczenia podtrzymującego.
4. Jeśli guz HG pojawi się podczas leczenia podtrzymującego BCG.

#### II. Guz nawracający BCG

Nawrót guza G3/HG (WHO 1973/2004) po zakończeniu podtrzymywania BCG, pomimo początkowej odpowiedzi [97] (III).

#### III. Guz niereagujący na BCG

Nawrót guza G3/HG (WHO 1973/2004) po zakończeniu leczenia podtrzymującego BCG, pomimo początkowej odpowiedzi [98] (III).

#### IV. Nietolerancja BCG

Ciężkie działania niepożądane, które uniemożliwiają dalsze podawanie BCG przed zakończeniem leczenia.

Nienaciekający mięśniówki rak pęcherza jest wskazaniem do leczenia radykalnego, ponieważ nie reaguje na leczenie dopęcherzowe.

Aby móc określić podgrupę chorych, u których dodatkowe leczenie BCG prawdopodobnie nie przyniesie korzyści, zdefiniowano kategorię guza niereagującego na BCG. Dalsze podawanie BCG u tych chorych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji. Kategoria guzów



niereagujących na BCG obejmuje BCG-oporne i niektóre guzy BCG-nawracające. Definicja została opracowana w porozumieniu z Agencją ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), w szczególności w celu promowania badań jednoramiennych, aby dostarczyć podstawowych dowodów skuteczności w tej sytuacji [99]. Nawrót o innym stopniu złośliwości po BCG nie jest uważany za niepowodzenie BCG.

### **Leczenie guzów niereagujących na BCG, późnych nawrotów po leczeniu BCG, nawrotów o niskim stopniu złośliwości po leczeniu BCG i chorych z nietolerancją BCG**

Chorzy z chorobą niereagującą na inicjujące dawki BCG prawdopodobnie nie zareagują na dalszą terapię BCG; wycięcie pęcherza moczowego jest w takich przypadkach uzasadnione. Obecnie bada się kilka innych strategii zachowania pęcherza moczowego, takich jak cytotoksyczne terapie dopęcherzowe, dopęcherzowa immunoterapia, immunoterapia ogólnoustrojowa lub terapia genowa. Do chwili obecnej uzyskane wyniki tych badań nie upoważniają do ustalenia takiego postępowania w ramach dopuszczalnej praktyki klinicznej.

W badaniu z randomizacją III fazy, obejmującym głównie chorych z NMIBC wysokiego ryzyka, u których przynajmniej jeden wcześniejszy kurs indukcyjny BCG zakończył się niepowodzeniem, zastosowanie MMC w połączeniu z hipertermią indukowaną mikrofalami nie okazało się bardziej efektywne w zapobieganiu nawrotowi choroby niż skojarzenie BCG z MMC lub wyłącznie sama MMC. We wcześniej zaplanowanej analizie podgrup termoterapia indukowana MMC i mikrofalami wykazała niższy odsetek odpowiedzi w nawrotach CIS, i wyższy DFS w guzach brodawkowatych pęcherza z wyłączeniem chorych z CIS (53% vs. 24%) [100]. Ostatnio przeciwiało anty-PD1, pembrolizumab, uzyskał rejestrację FDA w terapii chorych na NMIBC niereagujące na BCG na podstawie dotychczas niepublikowanych danych. Niedawno opublikowano obiecujące wyniki wieloośrodkowego RCT fazy III z dopęcherzowym nadofaragenem firadenovec, wykazujące całkowitą odpowiedź u 53,4% chorych z CIS niereagującymi na BCG. Przegląd systematyczny i metaanaliza obejmująca 4 RCT i 24 badania jednoramienne (wszystkie obecnie dostępne badania prospektywne) oceniały leczenie oszczędzające pęcherz po niepowodzeniu BCG. Znacząca heterogenność zarówno projektów badań, jak i charakterystyki chorych uwzględnionych w tych badaniach, różne definicje stosowanych niepowodzeń BCG oraz brak danych na temat wcześniejszych kursów BCG mogą tłumaczyć różnice w raportowanej skuteczności różnych związków ocenianych w różnych badaniach. Większa liczba wcześniejszych kursów BCG, oporność/brak reakcji na BCG lub obecność CIS były czynnikami prognostycznymi niższego odsetka odpowiedzi. Łączne

12-miesięczne odsetki odpowiedzi wynosiły 24% dla badań z 2 lub więcej wcześniejszymi kursami BCG i 36% dla tych z co najmniej jednym kursem BCG. Początkowy odsetek odpowiedzi nie korelował z trwałością odpowiedzi i podkreślał potrzebę długoterminowej obserwacji.

W chwili obecnej leczenie inne niż RC uważa się za postępowanie mniej korzystne onkologicznie dla chorych z chorobą niereagującą na BCG (III). Wyniki różnych badań sugerują, że wielokrotna terapia BCG jest odpowiednia w przypadku guzów o niskim stopniu złośliwości, a nawet w przypadku niektórych nawracających guzów o wysokim stopniu złośliwości, mianowicie tych nawracających po upływie jednego roku po ekspozycji na BCG (przypadki, które nie spełniają kryteriów choroby niereagującej na BCG) (III).

Decyzje dotyczące leczenia w przypadku nawrotów o niskim stopniu złośliwości po BCG (które nie są uważane za żadną kategorię niepowodzenia BCG) należy zindywidualizować zgodnie z charakterystyką guza. Nie wiele wiadomo na temat optymalnego leczenia chorych z guzami wysokiego ryzyka, którzy nie mogli dokończyć wlewów BCG z powodu nietolerancji.

### **Rekomendacje**

- Wcześniejsza chemioterapia dopęcherzowa nie wywiera żadnego wpływu na efekt terapeutyczny wlewk Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (I, A).
- Leczenie inne niż radykalna cystektomia należy uznać za mniej korzystne onkologicznie dla chorych z guzami nieodpowiadającymi na BCG (III).

Wskazania do radykalnej cystektomii (RC) u chorych na NMIBC i CIS

### **Radykalna cystektomia w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego warstwy mięśniowej**

Niepowodzenie terapii z zamiarem zachowania pęcherza mierzone obiektywnie za pomocą stwierdzenia wznowy lub progresji raka nienaciekającego i/lub CIS wymusza podjęcie leczenia radykalnego w postaci radykalnej cystektomii. Istnieje kilka powodów, aby rozważyć natychmiastową RC u wybranych chorych z NMIBC. Wynikają one z następujących faktów:

- Dokładność określania stopnia zaawansowania guzów T1 metodą TURBT jest niska, a u 27–51% chorych istnieje ryzyko obecności waszego stopnia zaawansowania raka niż ten, który jest domniemany na podstawie badań klinicznych.
- U jednej trzeciej chorych z NMIBC (w tym również NMIBC pośredniego ryzyka) doświadczają progresji choroby do stopnia zaawansowania naciekającego mięśnie.
- Chorzy, u których dochodzi do progresji NMIBC do MIBC mają gorsze rokowanie niż ci, u których występuje „pierwotna” choroba naciekająca mięśniówkę.

Potencjalne korzyści płynące z RC należy zestawić z ryzykiem, zachorowalnością oraz negatywnym wpływem na jakość życia tej procedury i omówić je z chorym w ramach wspólnego procesu decyzyjnego. Rozsądne jest zaproponowanie natychmiastowej RC u chorych na NMIBC, którzy mają bardzo wysokie ryzyko progresji choroby (III). Wczesna RC jest zdecydowanie zalecana u chorych z guzami nieodpowiadającymi na BCG i powinna być rozważana każdorazowo w przypadku nawracających guzów HG. Opóźnienie RC może prowadzić do pogorszenia przeżycia swoistego dla choroby (III). U chorych, którzy mają szansę na RC przed progresją do MIBC, 5-letni wskaźnik DFS przekracza 80% [101] (III).

### Rekomendacje

- U chorego z chorobą Ta niskiego lub pośredniego ryzyka nie powinno się wykonywać radykalnej cystektomii, dopóki nie zawiodą zabiegi oszczędzające pęcherz (zaplanowane TURBT, terapie dopęcherzowe) (II, B).
- U chorego wysokiego ryzyka, który nadaje się do operacji z przetrwałą chorobą T1 o wysokim stopniu zaawansowania po powtórnej resekcji lub guzami T1 z towarzyszącym CIS, LVI lub histologiami odmiennymi, powinno się rozważyć zaoferowanie cystektomii radykalnej (II, C).
- U chorego wysokiego ryzyka z przetrwałą lub nawracającą chorobą w ciągu jednego roku po leczeniu dwoma cyklami indukcji podtrzymującej BCG lub BCG, powinno się zaproponować radykalną cystektomię (II, C).

Kontrola chorych na NMIBC — standard cystoskopii kontrolnej

Ze względu na ryzyko nawrotu i progresji choroby na NMIBC wymagają nadzoru po leczeniu. Jednak częstotliwość i czas trwania obserwacji w postaci cystoskopii, badań obrazowych (USG) oraz cytologii osadu moczu powinny zależeć od indywidualnego stopnia ryzyka. Korzystając z metod klasyfikacji do grup ryzyka według czynników prognostycznych EAU NMIBC lub innych modeli prognostycznych dla określonych populacji chorych, można przewidzieć krótko- i długoterminowe ryzyko nawrotu i progresji choroby oraz określić odpowiednio dostosowany harmonogram działań kontrolnych. Zalecenia dotyczące obserwacji są oparte głównie na danych retrospektywnych i brakuje randomizowanych badań oceniających możliwość bezpiecznego zmniejszenia częstości kontrolnej cystoskopii. Planując harmonogram i metody działań kontrolnych, należy wziąć pod uwagę następujące aspekty:

- Szybkie wykrycie nawrotu w postaci raka naciekającego mięśniówkę lub raka nienaciekającego

mięśniówki wysokiego ryzyka HG/G3 ma kluczowe znaczenie kliniczne.

- Miarą jakości nadzoru jest odsetek przeoczonych guzów w cystoskopii kontrolnej. Powinien on być jak najniższy, ponieważ opóźnienie w diagnozie i leczeniu może w takich przypadkach zagrażać życiu chorego.
- Najlepszą strategią nadzoru chorymi na NMIBC nadal pozostaje możliwie częsta cystoskopia i wiarygodna cytologia osadu moczu.
- Nawrót guza w grupie niskiego ryzyka jest prawie zawsze o tej samej charakterystyce, tj. LG/G1.
- Małe nawroty brodawkowate TaG1/LG nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla chorego i wczesne wykrycie nie jest niezbędne do skutecznego leczenia.
- Fulguracja (koagulacja punktowa) małych nawrotów o charakterze brodawkowatym w warunkach ambulatoryjnych może być zastosowana wyłącznie u odpowiednio dobranych chorych [102] (III), szczególnie w wieku podeszłym. Wielu autorów sugerowało aktywny nadzór w wybranych przypadkach [103, 104], niemniej wiąże się z istotnym ryzykiem wynikającym z biologii raka pęcherza (III/II, A).
- Pierwsza cystoskopia po TURBT powinna być przeprowadzona u wszystkich chorych z guzami TaT1 i CIS po trzech miesiącach i jest ona ważnym wskaźnikiem prognostycznym nawrotu i progresji [105] (I).
- W guzach o niskim ryzyku ryzyko nawrotu po pięciu latach jest niskie (III).
- W guzach niskiego ryzyka, po pięciu latach obserwacji, można rozważyć zakończenie regularnych cystoskopii lub zastąpienie metody endoskopowej metodami mniej inwazyjnymi.
- W guzach pierwotnie pośredniego, wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka leczonych zachowawczo, brak nawrotów w ciągu dziesięciu lat jest niespotykany [106] (III). W przypadkach zaleca się obserwację przez całe życie.
- Strategia obserwacji musi odzwierciedlać ryzyko pozapęcherzowego nawrotu (cewka sterczowa u mężczyzn i moczowód/miedniczka nerkowa u obu płci). Ryzyko nawrotu w obrębie górnych dróg moczowych wzrasta u chorych z guzami wieloogniskowymi i wysokiego ryzyka (III).
- Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy żaden marker w moczu nie może zastąpić cystoskopii podczas obserwacji lub w rutynowy sposób zredukować częstotliwość cystoskopii.

### Wytyczne dotyczące obserwacji chorych na NMIBC

Strategie nadzoru i działań następczych powinny być dostosowane do grupy ryzyka.

- Po zakończeniu wstępnej oceny i leczenia chorego na NMIBC, powinno się wykonać pierwszą cystoskopię kontrolną w ciągu trzech miesięcy.

- W przypadku chorego niskiego ryzyka, u którego pierwsza kontrolna cystoskopia jest negatywna, należy wykonać kolejną kontrolną cystoskopię dziewięć miesięcy później, a następnie corocznie; do 5 lat. Nadzór po pięciu latach w przypadku braku nawrotu powinien opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji przez chorego i lekarza.
- U chorego z chorobą Ta o niskim stopniu zaawansowania w wywiadzie i stwierdzonym guzem brodawkowatym poniżej centymetra można rozważyć fulgurację w gabinecie jako alternatywę dla resekcji w znieczuleniu.
- W przypadku chorego o średnim ryzyku, u którego pierwsza cystoskopia kontrolna jest negatywna, powinno się wykonywać kolejne cystoskopie z cytologią co 3–6 miesięcy przez 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez 3 i 4 lata, a później corocznie.
- W przypadku chorego wysokiego ryzyka, u którego pierwsza cystoskopia kontrolna jest negatywna, powinno się wykonywać kolejne cystoskopie z cytologią co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie corocznie.

#### Standard cystoskopii kontrolnej

Współczesnym standardem badania cystoskopowego u chorych na NMIBC jest ambulatoryjna cystoskopia giętkim cystoskopem, wykonywana w znieczuleniu miejscowym z zastosowaniem toru wizyjnego o wysokiej jakości obrazu HD lub 4K wraz ze standardowym opisem badania, mapą pęcherza i pełną dokumentacją fotograficzną w kolorze.

Szybka diagnostyka krwimoczcu (poradnia krwimoczcu)

Z uwagi na łatwość i szybkość diagnostyki krwimoczcu warto zmierzać do tworzenia ośrodków diagnostyki jednodniowej krwimoczcu (poradnia krwimoczcu — *hematuria clinic*). W ośrodkach referencyjnych w Europie chory spędza w takiej dedykowanej poradni od 0,5 do 3 godzin. Badania wykonywane w ramach szybkiej diagnostyki krwimoczcu to:

- testy laboratoryjne moczu (zazwyczaj test paskowy),
- testy laboratoryjne krwi [morfologia, kreatynina, glukoza, wskaźnik krzepnięcia krwi, ewentualnie poziom antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*)],
- USG pęcherza moczowego i nerek,
- urografia/tomografia komputerowa z kontrastem (opcjonalnie),
- konsultacja specjalistyczna (urolog),
- cystoskopia giętkim cystoskopem w znieczuleniu miejscowym,

- wizyta podsumowująca i plan dalszego leczenia.

Cytologia osadu moczu w raku urotelialnym pęcherza moczowego

Ostateczne rozpoznanie raka pęcherza moczowego można postawić na podstawie badania cystoskopowego i histopatologicznej oceny materiału pobranego w czasie biopsji lub otrzymanego drogą elektroresekcji przezcewkowej. Niekiedy zastosowanie w celu pozyskania materiału do badania mikroskopowego ma również biopsja cienkoigłowa.

W przypadku CIS i małych ognisk nowotworowych cystoskopia może dać wynik fałszywie negatywny. Z tego powodu diagnostykę raka pęcherza uzupełnia się o badanie cytologiczne, które służy nie tylko do potwierdzenia rozpoznania, ale jest też wykorzystywane do oceny możliwości wystąpienia nawrotów choroby u osób już leczonych. Metoda ta nie wymaga specjalnego przygotowania ze strony chorego i nie jest czasochłonna. Ograniczeniem jej zastosowania jest jednak dostępność odpowiednio wykwalifikowanego cytopatologa. Cytologiczne badanie osadu moczu lub popłuczyn pęcherza w poszukiwaniu złuszczonych komórek nowotworowych jest szczególnie użyteczne w przypadku obecności raka o dużej złośliwości histologicznej lub postaci *in situ*. Badanie to pozwala na rozpoznanie nowotworu, nawet w przypadku braku widocznych makroskopowych zmian w błonie śluzowej. W wyniku utracenia spójności komórek w wyściółce nabłonkowej pęcherza, przy CIS oraz przy wysokim stopniu anaplazji, w moczu pojawia się większa ilość komórek. Czulość cytologii w diagnozowaniu CIS wynosi 28–100%. Próbkę moczu do badania cytologicznego pobierane są po dobrym nawodnieniu chorego, co sprzyja zwiększeniu liczby komórek nowotworowych w moczu. Do badania cytologicznego nadaje się tylko świeży mocz z właściwym utwaleniem. Mocz oddany w godzinach porannych nie nadaje się do badania z powodu częstej obecności cytolizy.

Dodatni wynik badania cytologicznego może wskazywać na obecność guza nabłonkowego w dowolnym odcinku układu moczowego (układy kielichowo-miedniczkowe nerek, moczowody, pęcherz moczowy, cewka moczowa), nawet w przypadkach prawidłowych wyników badań obrazowych górnych dróg moczowych i pęcherza.

Ujemny wynik badania cytologicznego osadu moczu nie wyklucza możliwości obecności nowotworu o małej złośliwości. Interpretacja wyniku badania cytologicznego zależy od badającego. Ocena może być zaburzona z powodu pozyskania niewielkiej ilości materiału komórkowego, zakażenia dróg moczowych, z powodu kamieni lub poprzez wlewki dopełcherzowe. Jednakże w przypadku doświadczonego specjalisty swoistość przekracza 90%.

Do diagnostyki cytologicznej raka pęcherza moczowego zalicza się ocenę cytologiczną komórek z osadu moczu. Komórki barwione są metodą Papanicolaou, są następnie oceniane pod mikroskopem przez patologa. Za cechy nieprawidłowe mogące świadczyć o procesie nowotworowym uważa się:

- powiększenie jądra komórkowego,
- wzrost stosunku jądro komórkowe/cytoplazma,
- nierównomierne rozłożenie chromatyny,
- nierówności w grubości błony jądrowej, anizocytoza i anizonukleozja jąder w jądrach komórkowych.
- możliwość wystąpienia wyników fałszywie dodatnich związana jest z obecnością:
- swoistych i nieswoistych zapaleń pęcherza,
- odleżyn występujących w pęcherzu w wyniku istnienia złogów lub długotrwałego cewnikowania,
- metaplastji płaskonabłonkowej,
- leukoplakii,
- procesów nowotworowych w narządach sąsiednich naciekających pęcherz moczowy.

Badanie cytologiczne osadu moczu powinno należeć do standardu każdej pracowni patomorfologii realizującej zlecenia na polu urologii.

#### Ocena patomorfologiczna w NMIBC

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ocena patomorfologiczna po TURBT powinna obejmować następujące parametry:

- typ nowotworu,
- obecność lub brak muscularis propria w preparacie,
- naciekanie lub brak naciekania warstwy mięśniowej obecnej w preparacie,
- obecność naciekania lamina propria,
- naciekanie lub brak zajęcia naczyń chłonnych,
- obecność lub brak towarzyszącego CIS.

Współcześnie preferowane jest podejmowanie decyzji klinicznych na temat postępowania z chorym na NMIBC w warunkach konsylium wielospecjalistycznego z udziałem urologa, onkologa klinicznego, radiologa, patomorfologa, radioterapeuty i psychologa w celu wybrania optymalnego sposobu postępowania w każdym indywidualnym przypadku.

### Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (MIBC)

Rozdział został opracowany na podstawie Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2021 roku (EAU, *European Association of Urology*) dotyczących raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC) i przerzutowego raka pęcherza moczowego [107].

#### Czynniki prognostyczne

Do najważniejszych czynników prognostycznych u chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*) poddanych RC z limfadenektomią miedniczą należą zaawansowanie guza pierwotnego i stan węzłów chłonnych [108] oraz obecność nacieku naczyń krwionośnych i/lub chłonnych (LVI). W przeglądzie systematycznym i metaanalizie obejmującej 78 000 chorych z 65 badań leczonych RC z powodu MIBC [109] LVI występowała u 35% chorych i korelowała z 1,5-krotnie wyższym ryzykiem nawrotu (RR, *recurrence risk*) i śmiertelnością zależną od nowotworu (CSM, *cancer specific mortality*), niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i stosowania chemioterapii okołoperacyjnej. Ta zależność była jeszcze silniejsza u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (pN0) [110].

— Rak przedinwazyjny (CIS, *carcinoma in situ*)

W przeciwieństwie do raków przedinwazyjnych innych narządów, rak przejściowokomórkowy *in situ* pęcherza moczowego jest bardzo agresywnym, potencjalnie zagrażającym życiu nowotworem. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie obejmującym 23 badania i ponad 20 000 chorych, obecność współistniejącego CIS w materiale z RC wiązała się z 4,5-krotnie wyższym ryzykiem zajęcia moczowodu. U chorych z chorobą ograniczoną do narządu współistniejący CIS wiązał się z gorszym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS, *recurrence free survival*) (HR: 1,57, 95% CI: 1,12–2,21) i CSM (łącznie HR: 1,51, 95% CI: 1,001–2,280) [110].

— Lokalizacja guza

Guzy zlokalizowane w szyi lub trójkącie pęcherza związane są z wyższym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych (OR: 1,83, 95% CI: 1,11–2,99) i gorszym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) [108, 111].

— Zajęcie cewki sterczowej

W badaniu obejmującym 995 chorych zajęcie gruczołu krokowego odnotowano u 31% chorych [112]. Pięcioletnie przeżycie specyficzne dla raka (CSS, *cancer specific survival*) u chorych na CIS w obrębie cewki sterczowej wynosi około 40%, podczas gdy u chorych z naciekiem zrębu prostaty 5-letni CSS wynosi jedynie 12% [112].

— Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR, *neutrophil-to-lymphocyte ratio*)

Wtórna analiza randomizowanego badania III fazy *Southwest Oncology Group* (SWOG) 8710 — oceniającego zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii przed RC u chorych na MIBC — pokazała, że NLR nie jest ani prognostycznym, ani predykcyjnym biomarkerem w odniesieniu do OS w MIBC [113].

— Zajęcie węzłów chłonnych (LN, *lymphnodes*)

Przeгляд systematyczny i metaanaliza pokazały, że gęstość LN (stosunek dodatnich LN do liczby usuniętych LN) była niezależnie związana z OS (HR: 1,45; 95% CI:

1,11–1,90) [114]. Jednak pomimo badań potwierdzających przydatność oceny gęstości LN, zależy ona od liczby usuniętych LN, która z kolei podlega czynnikom chirurgicznym i patologicznym. To sprawia, że koncepcja gęstości LN jest trudna do standardowego zastosowania [115].

Diagnostyka urologiczna

### Objawy

Najczęstszym objawem MIBC jest bezbolesny krwimocz. Do innych symptomów zaliczyć można krwinkomocz, parcia naglące, ból w trakcie mikcji, częstomocz. W przypadku zaawansowanych guzów wystąpić może również ból miednicy i objawy uropatii zaporowej.

### Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe powinno obejmować badanie dwuręczne przezodbytnicze/przezpochwowe. U chorych z guzami zaawansowanymi miejscowo można znaleźć wyczuwalną masę w miednicy. Dodatkowo należy wykonać badanie dwuręczne w znieczuleniu, przed i po przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT), aby ocenić, czy guz jest wyczuwalny i/lub ruchomy w stosunku do otaczających tkanek i ścian miednicy [116]. Brak jest badań prospektywnych oceniających wartość diagnostyczną badania dwuręcznego u chorych na MIBC, badanie retrospektywne wskazuje na istnienie dużych rozbieżności pomiędzy badaniem dwuręcznym, a zaawansowaniem guza pierwotnego w ostatecznym badaniu histopatologicznym po RC (pT) (11% kliniczne przeszacowanie i 31% kliniczne niedoszacowanie w badaniu dwuręcznym) [117].

### Obrazowanie

Diagnostyka obrazowa chorych na MIBC została szeroko omówiona w osobnym rozdziale. Wysoka swoistość diagnostyki obrazowej w wykrywaniu raka pęcherza moczowego oznacza, że chorzy z dodatnim obrazowaniem w kierunku raka pęcherza moczowego mogą uniknąć diagnostycznej cystoskopii i zostać poddani od razu sztywnej cystoskopii i TURBT [118].

### Cytologia moczu

Badanie cytologiczne prowadzone jest na tych samych zasadach jak opisano w rozdziale o NMIBC.

Negatywna cytologia nie wyklucza guza. Nie ma znanego markera moczowego specyficznego dla diagnozy MIBC [119].

Od 2016 r. znormalizowany system raportowania tzw. „system paryski” definiuje kategorie diagnostyczne cytologii moczu [120].

### Cystoskopia

W celu uzyskania pełnego obrazu pęcherza zaleca się (ambulatoryjną) cystoskopię giętką. Konieczny jest dokładny opis wyników cystoskopowych. Powinien obejmować

dokumentację lokalizacji, wielkości, liczby i wyglądu (brodawkowego lub litego) guzów, a także opis wszelkich nieprawidłowości nabłonka pęcherza [121]. Zalecane jest użycie schematu pęcherza.

W codziennej praktyce, jeśli guz pęcherza moczowego został jednoznacznie uwidoczony w badaniach obrazowych, cystoskopię diagnostyczną można pominąć, a chory może przejść bezpośrednio do TURBT [118]. Podczas zabiegu konieczne jest dokładne zbadanie pęcherza sztywną cystoskopią w znieczuleniu, aby nie przeoczyć żadnych guzów.

### Przecewkowa resekcja guza (TURBT)

W przypadku podejrzenia MIBC należy przesłać do badania histopatologicznego w osobnych, oznakowanych pojemnikach wycinki z części egzofitycznej guza, dna guza wraz z wycinkami z mięśnia wypieracza oraz wycinki z brzegu obszaru resekcji. Takie postępowanie umożliwi postawienie prawidłowej diagnozy.

Obecnie nie ma dowodów na przydatność cystoskopii z fotodynamiczną diagnostyką (PDD, *photodynamic diagnosis*) w standardowej diagnostyce MIBC. W przypadkach, w których rozważa się radioterapię i należy wykluczyć CIS, można zastosować PDD [122].

W przypadku guzów szyi i/lub trójkąta pęcherza, przy współistniejącym CIS pęcherza, oraz w przypadku mnogich guzów ryzyko zajęcia cewki sterczowej/przewodów sterczowych jest wyższe [123, 124]. Zajęcie cewki sterczowej można określić albo w czasie pierwotnego TURBT, albo podczas zabiegu cystoprostatektomii w śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym. Badanie śródoperacyjne ma wyższą negatywną wartość predykcyjną i jest dokładniejsze [125].

Negatywny wynik badania śródoperacyjnej cewki moczowej może wiarygodnie zidentyfikować chorych, u których nie należy wykonywać uretrektomii. Natomiast pozytywny wynik biopsji przedoperacyjnej wydaje się mieć ograniczoną użyteczność, ponieważ wynik ten nie musi być wiarygodnie powiązany z ostatecznym statusem marginesów chirurgicznych po RC [125]. Rozpoznanie guza cewki moczowej przed cystektomią skutkuje wykonaniem uretrektomii, co jest przeciwwskazaniem do ortotopowego odprowadzenia moczu. Nie należy jednak dyskwalifikować chorego jako nienadającego się do ortotopowego odprowadzenia moczu na podstawie samych dodatnich wyników biopsji przedoperacyjnej, a doraźne badanie śródoperacyjne wycinków z cewki moczowej powinno być częścią RC, zwłaszcza u mężczyzn [126] (III).

### Wpółwystępowanie raka stercza

Rak prostaty (gruczołu krokowego, stercza) występuje u 21–50% chorych płci męskiej poddawanych RC z powodu BC [127, 128]. Przypadkowo wykryty nawet klinicznie istotny gruczolakorak gruczołu krokowego wydaje się nie wpływać na rokowanie [128].

## Radykalne wycięcie pęcherza i nadpęcherzowe odprowadzenie moczu

### Wprowadzenie

Stwierdzenie MIBC w stopniu T2–T4a, N0–Nx, M0 jest wskazaniem z wyboru do zastosowania leczenia radykalnego. Zasadniczym sposobem w tym względzie jest radykalna cystektomia [129]. Ma ona również zastosowanie u wybranych chorych na NMIBC charakteryzującego się niekorzystnymi cechami onkologicznymi i bardzo wysokim ryzykiem progresji (T1G3, CIS), zwłaszcza w przypadku nawrotu lub niepowodzenia po leczeniu miejscowym (TURBT uzupełniona BCG terapią). Radykalna cystektomia jest dopuszczalna również u chorych na NMIBC o dużej rozległości, u których wykonanie doszczętnej TURBT jest niemożliwe, podobnie jak wdrożenie miejscowego leczenia dopęcherzowego. Tak zwana cystektomia ratująca lub RC o charakterze sanitarnym (paliatywna) jest uzasadniona u chorych po niepowodzeniu leczenia zmierzającego do oszczędzenia pęcherza moczowego i/lub u chorych z masywnym krwiomoczem, silnym bólem oraz nowotworowymi przetokami pęcherzowymi. W dążeniu do ograniczenia inwazyjności RC, wprowadza się ostatnio wykonywanie tej operacji metodą laparoskopową (LRC, *laparoscopic radical cystectomy*) [130–132], a także laparoskopową z asystą robota (RARC, *robotic assisted radical cystectomy*) [133–137].

Dla zwiększenia onkologicznej skuteczności RC stosuje się przed nią neoadjuwantową, wielolekową chemioterapię systemową (szczegółowo opisana w części *Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych*).

Alternatywą dla RC, przeznaczoną wyłącznie dla odpowiednio dobranych chorych na MIBC, jest skomplikowane leczenie wielodyscyplinarne, którego celem jest oszczędzenie pęcherza (*bladder sparing multimodal therapy*). Istnieją ściśle zdefiniowane kryteria dopuszczające do takiego postępowania (pierwotny, pojedynczy guz średnicy < 3 cm o zaawansowaniu miejscowym T < 3 i stopniu złośliwości histologicznej < G3, położony poza obrębem trójkąta pęcherzowego i oddalony od ujść moczowodowych). Leczenie oszczędzające pęcherz polega na stosowaniu kolejno kilku różnych metod. Rozpoczyna się ono od możliwie jak najrozleglejszej elektroresekcji przezcewkowej guza. Po niej wykonuje się re-TURBT (elektroresekcję powtórna). Jeśli wynik badania mikroskopowego materiału tkankowego pochodzącego z powtórnej elektroresekcji guza i/lub blizny nie wykazuje utkania raka, to chorego poddaje się chemioterapii systemowej, a po niej kontrolnej cystoskopii. W przypadku niestwierdzenia nawrotu guza, podejmuje się radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT, *external beam radiotherapy*) z użyciem chemioterapeutyku o działaniu radiouczulającym [138]. W toku tego leczenia, jak i po

jego zakończeniu, wykonuje się kontrolne badania endoskopowe, cytologiczne moczu i obrazowe (tomografia komputerowa). W razie nawrotu raka stosuje się leczenie adekwatne do charakteru onkologicznego guza nawrotowego. Progresja do MIBC wymaga zastosowania RC. Przedstawiony sposób leczenia pozwala na zachowanie pęcherza u chorych z wielochorobowością, nie wyrażających zgody na standardowe leczenie radykalne i/lub leczonych w ramach protokołów badań klinicznych. Warunkiem dopuszczającym do tego skomplikowanego postępowania jest dobra współpraca wielodyscyplinarna oraz poddanie się chorego ścisłym zasadom obserwacji prowadzonej po leczeniu przez całe życie. Leczenie tego rodzaju można prowadzić tylko w wyspospecjalistycznych akademickich ośrodkach uro-onkologii [139, 140].

Stan ogólny chorego i przewidywana długość życia wywierają istotny wpływ na wybór postępowania, a także na wybór rodzaju odprowadzenia moczu po RC. Poleca się bezwzględny wybór RC dla chorych w dobrym stanie ogólnym i spodziewaną długością życia wyższą niż chorych ze znamiennej wielochorobowością. Wykazano ścisłą zależność pomiędzy wielochorobowością a niekorzystnymi wynikami onkologicznymi i długością przeżycia chorych na raka pęcherza moczowego [141]. W prognozowaniu odległych wyników leczenia poleca się niezależną ocenę stanu ogólnego chorego weryfikacją obecności chorób współistniejących [142].

Analiza bazy danych SEER, obejmującej dużą populację chorych poddaną RC w latach 1992–2001, wskazała, że odroczenie leczenia radykalnego > 12 tygodni wywiera niekorzystny wpływ na wyniki onkologiczne. Nie wykazano różnic w tym względzie pomiędzy kobietami i mężczyznami dotkniętymi MIBC [143]. Potwierdziła to również metaanaliza z 2020 roku obejmująca 19 badań. Udowodniono, że opóźnienie wykonania RC powyżej 3 miesięcy od rozpoznania MIBC wywiera niekorzystny wpływ na przeżycie ogólne (OS, *overall survival*) (HR: 1,34, 95% CI: 1,18–1,53) [144].

### Technika radykalnego wycięcia pęcherza moczowego

#### Radykalna cystektomia u mężczyzny

Klasyczna RC u mężczyzny polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z gruczołem krokowym i pęcherzykami nasiennymi. Wskazania do wycięcia całej cewki moczowej w ramach RC występują, jeśli badanie mikroskopowe wycinków pobranych z cewki moczowej w odcinku sterczowym podczas TURBT wykazało zajęcie zrębu gruczołu krokowego przez nowotwór. Znaczenie rozstrzygające w tym względzie ma śródoperacyjne badanie mikroskopowe wycinka pobranego z kikuta cewki po odcięciu od niej stercza. Potwierdzenie obecności raka w obrębie kikuta zmusza do wycięcia cewki moczowej [145].

Nie określono, jak długie odcinki moczowodów należy pozostawić przy pęcherzu, jednak w przypadku potwierdzenia CIS pobiera się wycinki z ich kikutów do doraźnego, śródoperacyjnego badania histopatologicznego: dodatni wynik badania zmusza do rozleglejszego usunięcia dolnego odcinka moczowodu do wysokości, na której nie stwierdza się raka [145].

W celu zachowania wzvodów prącia i zapewnienia trzymania moczu mężczyznom poddanym CR, u których zdecydowano wytworzyć ortotopowy pęcherz jelitowy, zaproponowano, aby u starannie dobranej części z nich ograniczyć zakres operacji i zachować pęczki nerwowo-naczyniowe Walsha (*nerve-sparing cystectomy*), pęcherzyki nasienne, a nawet zachować wierzchołek stercza lub niemal cały stercz (*prostate-sparing cystectomy*), jednak bez utraty skuteczności onkologicznej leczenia. Do chwili obecnej nie istnieje jednoznaczna opinia co do najbardziej korzystnego zakresu operacji dla utrzymania kontynencji i możliwości samodzielnego uzyskania oraz utrzymania erekcji u mężczyzn poddanych RC z powodu raka pęcherza. Wpływ operacji organooszczędzających w tym względzie na odległe wyniki onkologiczne jest jeszcze nieznany [146, 147]. Przeprowadzono analizę zbiorczą wyników dwunastu badań (dziewięciu porównawczych i trzech jednoramiennych) obejmujących łącznie 1098 chorych poddanych w przeważającej większości RC metodą otwartą z wytworzeniem ortotopowego pęcherza jelitowego. Analiza ta wykazała, że wyniki onkologiczne nie różniły się między grupami w żadnym z badań porównawczych, w których oceniano ryzyko nawrotu miejscowego, nawrotu systemowego, DSS i OS. Wznowę miejscową po cystektomii z oszczędzeniem pęcherzyków nasiennych i pęczków naczyniowo-nerwowych (określona jako każdy nawrót raka urotelialnego w obszarze miednicy poniżej rozwidlenia aorty) stwierdzono u 1,2–61,1%, w porównaniu z 16–55% w grupie kontrolnej. Wznowę systemową wykazano od 0% do 33,3% w tej grupie chorych. Należy dobitnie podkreślić, że przeważająca większość chorych, których dotyczyła ta analiza, była w znakomitym stanie ogólnym, bez obecności guza w szyi pęcherza moczowego i/lub cewce sterczowej. Obecność raka stercza wykluczono przedoperacyjnie u wszystkich chorych poddanych operacji organooszczędzającej, z wyjątkiem tych, którzy zostali poddani RC bez oszczędzenia pęczków nerwowo-naczyniowych. Wyniki tej analizy, dotyczące przypadków zastosowania technik oszczędzających gruczoł krokowy (w całości lub jego torebkę), u 0–15% chorych wykazały incydentalnego raka stercza. W żadnym przypadku nie stwierdzono incydentalnego raka gruczołu krokowego w stopniu ISUP  $\geq 4$ . Wykazano lepszy powrót do czynności erekcyjnych po operacji u mężczyzn poddanych jakiegokolwiek RC przeprowadzonej z intencją organooszczędzającą, w porównaniu ze standardową ( $p < 0,05$ ), od 80–90%, 50–100% i 29–78% — odpowiednio dla RC

z oszczędzeniem stercza, torebki stercza lub pęczków naczyniowo-nerwowych. Nie wykazano w tym względzie przewagi jakiegokolwiek techniki organooszczędzającej nad inną. Powrót do pełnej kontroli nad oddawaniem moczu, określony jako funkcjonowanie bez podkładów higienicznych, stwierdzono u 88–100% (pełne trzymanie moczu w ciągu dnia) i 31–96% (pełne trzymanie moczu w nocy) mężczyzn poddanych RC z oszczędzeniem stercza. Nie wykazano znamiennej różnicy w tym względzie pomiędzy różnymi technikami organooszczędzającymi. Uzyskane wyniki sugerują, że RC wykonana z intencją oszczędzenia stercza i pęczków naczyniowo-nerwowych może przyczynić się do uzyskania korzystniejszych rezultatów czynnościowych bez pogorszenia wczesnych wyników onkologicznych. Należy jednak podkreślić, że siła dotychczasowych dowodów jest wysoce umiarkowana, a technika RC organooszczędzająca może zostać zaproponowana jedynie odpowiednio dobranym i właściwie wyedukowanym chorym, którzy potem wymagają ponadstandardowego monitorowania onkologicznego [148–150].

Przygotowanie chorych do RC nie odbiega od przygotowania do większych operacji w obrębie jamy brzusznej i miednicy. Uważa się, że nie ma potrzeby szczególnego przygotowania jelit [151], jednak wielu urologów nadal poleca opróżnienie przewodu pokarmowego przed operacją. Stosowanie antybiotyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego rozpoczyna się tuż przed operacją i utrzymuje się przez 24 godziny po operacji [152].

Bezpośrednio przed RC przez cewkę moczową wprowadza się do pęcherza cewnik. Operację wykonuje się w technice otwartej przez cięcie pośrodkowe sięgające od spojenia łonowego do nieco powyżej pępka w ułożeniu chorego na wznak z uniesieniem miednicy i rozchyleniem ud, a w technice LRC i RARC w ułożeniu Trendelenburga rzędu 15 stopni z wykorzystaniem 5 trokarów.

Po odsłonięciu przestrzeni przedpęcherzowej i załonowej oraz ścian bocznych miednicy otwiera się jamę otrzewnej i ocenia stan jej narządów. Otrzewną przecina się po obu stronach więzadła pępkowego pośrodkowego, a następnie możliwie daleko od pęcherza, przecinając i podwiązując nasieniowody. Przecięcie otrzewnej miednicznej prowadzi się do okolicy naczyń biodrowych. Następnie dociera się do dolnych odcinków moczowodów po obustronnym nacięciu otrzewnej tylnej nad nimi, powyżej poziomu skrzyżowania z naczyniami biodrowymi. Moczowody uwalnia się w kierunku dopęcherzowym i dociera się do tętnic pęcherzowych górnych odchodzących od tętnic biodrowych wewnętrznych, aby je przeciąć między klipsami lub podwiązkami. Po tym odcina się moczowody od pęcherza. Dalej obustronnie uwalnia się odnogi boczne pęcherza i się je przecina między podwiązkami lub klipsami. Następnie odsłania się powięź miedniczną po obu stronach stercza oraz wię-

zaśła łonowo-sterczowe. Więzadła przecina się tak, aby nie uszkodzić splotu żyły grzbietowej. Po obu stronach stercza nacina się powięź miedniczną i odsuwa się włókna mięśnia dźwigacza odbytu ku bokom. Po podkłuciu splotu Santoriniego przecina się go i dociera do cewki moczowej. Cewkę przecina się tuż przy wierzchołku gruczołu krokowego i z jej kikuta obwodowego pobiera się wycinek do doraźnego badania mikroskopowego (dodatni wynik badania nakazuje wykonanie uretrektomii). Dogłówny kikut cewki trzeba zaopatrzyć tak, aby zawartość pęcherza mogła zawierać komórki raka urotelialnego nie przedostała się do pola operacyjnego. Dalsze uwalnianie gruczołu krokowego przebiega z oszczędzeniem pęczków nerwowo-naczyniowych lub bez intencji ich oszczędzenia. Po uwolnieniu stercza wraz z pęcherzykami nasiennymi od tyłu odcina się je u wierzchołków. Bezpośrednio po tym, identyfikuje się odnogi boczne pęcherza, przecina się je ostatecznie (jeśli nie przecięto ich całkowicie wcześniej) i usuwa się z pola operacyjnego cały preparat: pęcherz, sterz i pęcherzyki nasienne.

### Radykalna cystektomia u kobiet

Klasyczna RC u kobiet polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z całą cewką moczową oraz przednią ścianą pochwy, macicą i przydatkami. U kobiet młodych, poniżej 50. roku życia, istnieje niekiedy możliwość zachowania co najmniej jednego jajnika, a nawet macicy i całej pochwy. Należy jednak podkreślić, że kobiety poddane RC są zwykle w wieku powyżej 50 lat, wobec tego uzasadnienie do zachowania u nich narządu rodowego jest ograniczone [145, 146]. Cewkę moczową można zachować u wybranych kobiet, u których przewiduje się zastąpienie usuniętego pęcherza wytworzonym operacyjnie zastępczym pęcherzem jelitowym, jeśli rak prezentujący odpowiednio korzystne cechy onkologiczne (pojedynczy guz cT2 w stopniu złośliwości nie przekraczającym G2) nie jest umiejscowiony w obrębie szyi pęcherza ani trójkąta pęcherza [145].

U kobiet poddanych RC powszechne są zaburzenia czynności dna miednicy, zaburzenia seksualne i nieprawidłowości związane z oddawaniem moczu [153]. Ocena przedoperacyjna chorej będącej kandydatką do RC musi bezwzględnie zawierać szczegółowy wywiad, ocenę ginekologiczną oraz przekazanie informacji o wpływie wycięcia pęcherza moczowego na jakość życia seksualnego. Techniki RC organooszczędzającej u kobiet obejmują zachowanie pęczków naczyniowo-nerwowych, pochwy, macicy, jajników. Z onkologicznego punktu widzenia współistniejące nowotwory w narządach ginekologicznych są rzadkie, a nawroty miejscowe zgłaszane po RC sporadyczne [154, 155]. U kobiet przed okresem menopauzy zachowanie jajników stwarza szansę utrzymania homeostazy hormonalnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych, chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy. W przypadku zwiększonego

ryzyka dziedzicznego raka piersi lub jajnika (tj. u nosicielek mutacji BRCA1/2 lub kobiet dotkniętych zespołem Lyncha) należy silnie rozważyć zalecenie salpingoowariektomii po porodzie, podobnie jak u wszystkich kobiet powyżej 40. roku życia [156]. Z drugiej strony zachowanie macicy i pochwy zapewnia niezbędne wsparcie dla ortotopowego pęcherza jelitowego, zmniejszając w ten sposób ryzyko zatrzymania moczu. Pomaga również uniknąć pooperacyjnego zaburzenia statyki dna miednicy, ponieważ usunięcie macicy predysponuje do przedniego lub tylnego wypadnięcia pochwy. W przypadku już istniejącego wypadnięcia macicy, izolowanego lub połączonego z wypadaniem pochwy, usunięcie macicy może być korzystne. Należy pamiętać, że po usunięciu przedniej ściany pochwy, objętość narządu ulega istotnemu zmniejszeniu, co może wpływać na obniżenie satysfakcji seksualnej. Obecnie dysponujemy jedynie retrospektywnymi danymi o umiarkowanej wartości. Na podstawie przeglądu systematycznego oceniającego zalety i wady zachowania funkcji seksualnych u kobiet poddanych RC z wytworzeniem pęcherza ortotopowego, wydaje się, że zadowalające efekty onkologiczne i czynnościowe oszczędzającej RC mogą być osiągnięte wyłącznie u bardzo dobrze wyselekcjonowanych pacjentek [147]. Organooszczędzająca RC może być również ostrożnie rozważana u kobiet w podeszłym wieku, po wielu operacjach ginekologicznych i z wieloma innymi nieprawidłowościami w obrębie jamy brzusznej. U tych chorych, zmniejszenie zakresu interwencji chirurgicznej bez względu na technikę (otwarta RC vs. LCR vs. RARC) może być korzystne w wyniku skrócenia czasu operacji, zmniejszonej utraty krwi i szybszej rekonwalescencji [157].

U kobiet RC wykonuje się nieco inaczej niż u mężczyzn. Chorą układa się do operacji na wznak ze zgiętymi biodrami i rozchylonymi udami. LRC i RARC wymagają dodatkowo ułożenia chorej na stole operacyjnym w pozycji Trendelenburga rzędu 15 stopni. Operację rozpoczyna się z dostępu przez pochwę, aby uwolnić cewkę na możliwie długim odcinku (jest to uzasadnione wyłącznie u tych chorych, u których nie przewiduje się zachowania cewki i wytworzenia ortotopowego pęcherza jelitowego). Dotarcie do połączenia cewkowo-pęcherzowego jest możliwe przy pozostawieniu przedniej ściany pochwy przy cewce. Po otwarciu przestrzeni miednicy i jamy otrzewnej oraz po uwolnieniu moczowodów i przecięciu naczyń jajnikowych dociera się do naczyń biodrowych wewnętrznych, aby przeciąć ich odgałęzienia (tętnicę pęcherzową górną, maciczną i dolną jajnikową) oraz odpowiadające im naczynia żyłne i odciąć moczowody od pęcherza. Poruszenie się w tym obszarze musi być ostrożne z powodu istnienia w nim bogatej sieci żyłnej. Pociągnięcie macicy ku przodowi ułatwia uzyskanie dostępu do jamy Douglasa, a uniesienie tylnego sklepienia pochwy pozwala łatwo przeciąć poprzecznie otrzewną i ścianę pochwy. Następnie przecina się pochwę wzdłuż



jej ścian bocznych (ściana przednia pozostaje związana z pęcherzem) i przecina się odnogi boczne pęcherza, docierając do dna miednicy. Powieź miedniczną przecina się po obu stronach szyi pęcherza. Od przodu należy zaopatrzyć i przeciąć połączenie szyi pęcherza i cewki z miednicą. W ten sposób istnieje możliwość dotarcia do uwolnionej wcześniej cewki. Po usunięciu pęcherza wraz z cewką i macicą oraz przydatkami rekonstruuje się pochwę. Jeśli zdecydowano o wytworzeniu ortotopowego pęcherza jelitowego, zachowanie cewki moczowej jest bezwzględnie konieczne. Cewkę moczową przecina się nie dalej niż 0,5 cm od szyi pęcherza (bez nacinania powięzi miednicznej po obu stronach cewki) i wykonując doraźne badanie mikroskopowe wycinka pobranego z kikuta cewki.

#### Rekonstrukcja dróg moczowych po wycięciu pęcherza

Bezpośrednio po RC należy wytworzyć odprowadzenie moczu. Wstępnego wyboru metody dokonuje się przed operacją w porozumieniu z chorym, jednak decyzję ostateczną podejmuje się w czasie operacji na podstawie oceny zaawansowania raka, stanu moczowodów i jelit. Jeśli zaawansowanie nowotworu jest znaczne, należy wybrać metodę prostą, aby ograniczyć ryzyko powikłań związanych z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu z wykorzystaniem fragmentu przewodu pokarmowego. U chorych w dobrym stanie ogólnym, u których można spodziewać się zadowalających onkologicznych wyników odległych po RC, należy rozważyć wytworzenie ortotopowego pęcherza jelitowego lub kontynentnego (szczelnego) zbiornika na mocz z zewnętrzną przetoką moczową, przez którą zbiornik opróżniany jest okresowo przez chorego metodą samocewnikowania.

Do rekonstrukcji układu moczowego wykorzystuje się różne fragmenty przewodu pokarmowego, w tym żołądek, jelito kręte, okrężnicę i wyrostek robaczkowy [158].

Istnieje kilka badań porównujących jakość życia zależną od rodzaju odprowadzenia moczu po RC [159]. Niemniej, nie odnoszą się one do stopnia klinicznego zaawansowania raka przed operacją, statusu społeczno-ekonomicznego chorych oraz nie porównują grup względem czasu, jaki upłynął od RC do chwili oceny jakości życia.

Obecność nieinwazyjnego raka potwierdzona w biopsji stercza i/lub szyi pęcherza moczowego nie zawsze jest przeciwwskazaniem do wytworzenia zastępczego pęcherza jelitowego. Niemniej, bezwzględną koniecznością w takich przypadkach jest ponadstandardowe monitorowanie chorego oparte na wynikach badań obrazowych z kontrastem, badaniach endoskopowych i cytologii osadu moczu [160].

Obecność zajętych węzłów chłonnych z reguły jest przeciwwskazaniem do wytworzenia ortotopowego pęcherza jelitowego. Ostrożnie przyjęto, że szczególnym

wyjątkiem od tej reguły, jest możliwość wykonania takiego odprowadzenia moczu wyłącznie u chorych z cechą kliniczną N1 (przerzut w pojedynczym węzle miednicy), ale już nie u chorych z cechą N2 lub N3 [161].

Jak wspomniano wyżej, przygotowanie chorych do RC nie odbiega od przygotowania do większych operacji w obrębie jamy brzusznej i miednicy. Obecnie przyjmuje się, że nie ma potrzeby szczególnego przygotowania jelit [151], niemniej w przypadku konieczności wykorzystania jednego z odcinków przewodu pokarmowego, należy zawsze uwzględnić jego długość oraz czynność charakterystyczną dla danego odcinka jelita [162]. Czas powrotu do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, pomimo wyodrębnienia jego części do rekonstrukcji dróg moczowych, a następnie zespolenia przywracającego ciągłość pasażu jelitowego można skrócić, stosując wczesną mobilizację i szybki powrót do lekkiej diety oraz stymulację czynności perystaltycznej przewodu pokarmowego metoklopramidem i gumą do żucia [163]. Chorzy objęci protokołem ERAS (*Early Recovery After Surgery*) osiągnęli korzystniejsze wyniki pooperacyjne w dziedzinie emocjonalnej i psychologicznej oraz fizycznej, a także rozwijali niższe ryzyko rozwoju zakażeń przyrannych, gorączki i zakrzepicy [164]. Podstawą protokołu ERAS jest działanie zmierzające do szybkiego zniesienia dolegliwości związanych z przebyciem RC, jednak ze znacznym ograniczeniem stosowania opioidów. Zamiast nich większość chorych może otrzymywać wysokie dawki acetaminofenu i/lub ketorolaku, zaczynając od transmisji śródoperacyjnej. Chorzy objęci protokołem ERAS są dotknięci ryzykiem odczuwania większego bólu pooperacyjnego w porównaniu z chorymi objętymi standardowymi protokołami leczenia analgetycznego (VAS, *Visual Analogue Scale*) (3,1 vs. 1,1,  $p < 0,001$ ), niemniej zaobserwowano u nich zmniejszenie ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niedrożności jelit z 22% do 7,3% ( $p = 0,003$ ) [165]. Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone metodą doboru losowego i kontrolowanego placebo wykazało, że chorzy otrzymujący alvimopan (obwodowo działającego antagonistę receptora  $\mu$ -opiodowego), osiągnęli szybszą regenerację czynności przewodu pokarmowego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [166]. Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej nie istnieje jeszcze rejestracja alvimopanu na obszarze Europy.

Częścią protokołu ERAS jest profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone bez randomizacji wykazało znamiennie niższą 30-dniową częstość występowania ŻChZZ u chorych otrzymujących enoksaparynę przez 28 dni w porównaniu z grupą bez profilaktyki [167]. Dane z *Ontario Cancer Registry* obejmujące 4205 chorych poddanych RC, z których 1084 otrzymało neoadjuwantową chemioterapię, wykazały, że wskaźniki ŻChZZ są wyższe u chorych poddanych neoadjuwantowej chemioterapii, w porównaniu z grupą poddaną

tylko wyłącznie cystektomii (12% vs. 8%,  $p = 0,002$ ) [168, 169]. Chorzy, u których przed operacją rozważa się wytworzenie szczelnego odprowadzenia moczu, poza kryteriami patomorfologicznymi i onkologicznymi oraz zdolnością do nauki na przykład samocewnikowania, nie mogą być dotknięci wyniszczającymi chorobami o podłożu neurologicznym i psychiatrycznym, zaburzeniami wątroby i nerek. Stan ogólny i/lub wielochorobowość nie mogą wskazywać na ograniczenie spodziewanej długości życia. U takich chorych nie mogą być również stwierdzone dodatnie marginesy chirurgiczne po RC. Względny przeciwwskazaniem do wytworzenia pęcherza jelitowego są zmiany w obrębie narządów miednicy spowodowane dużymi dawkami przebytej wcześniej i/lub przedoperacyjnej radioterapii oraz nietrzymanie moczu o dużym nasileniu będące wyrazem upośledzenia czynności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Należy pamiętać, że przeważająca większość powikłań po RC ma związek z odprowadzeniem moczu [170–172]. Stosunkowo często za granicę, po której nie zaleca się rekonstrukcji pęcherza, przyjmuje się wiek  $> 80$  lat. Niemniej, nie zdefiniowano tego ściśle do tej pory.

Przeważająca większość opublikowanych wyników badań opartych na analizie materiału o dużej liczbie wskazuje, że wskaźnik ortotopowej substytucji pęcherza po RC wykonanej z powodu raka wynosi do 80% u mężczyzn i 50% u kobiet [173–176]. Jednak do chwili obecnej nie istnieją badania przeprowadzone metodą doboru losowego porównujące wyniki uzyskane od chorych poddanych RC z wytworzeniem szczelnego i/lub nieszczelnego odprowadzenia moczu.

W badaniu retrospektywnym obejmującym 1383 chorych po RC wykazano, że ryzyko spadku współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) nie różniło się istotnie u chorych po RC z wytworzonym *ileal conduit* (nieszczelną wstawką jelitową) w porównaniu z chorymi po RC i zastępczym pęcherzem jelitowym i rozpoznaną przedoperacyjnie przewlekłą chorobą nerek typu 2 (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub 3a (eGFR 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [177]. Stwierdzono, że ze spadkiem eGFR wiąże się jedynie wiek i ryzyko rozwoju zwężenia zespolenia moczowodowo-jelitowego.

Najprostszym sposobem nadpęcherzowego odprowadzenia moczu jest ureterokutaneostomia (wszczepienie moczowodów do skóry brzucha po obu stronach) lub transuretero-uretero-kutaneostomia (jednostronne wszczepienie moczowodu do skóry brzucha). Stosuje się ją wyjątkowo, wyłącznie wtedy, gdy rokowanie onkologiczne po RC jest poważne i/lub wyłącznie u chorych, u których co najmniej jeden moczowód jest poszerzony. Drugi typ operacji polega na wytworzeniu końcowej przetoki moczowodowo-skrónej po stronie moczowodu poszerzonego i na zespoleniu z nim końca do boku moczowodu przeciwnego po przeprowadzeniu go zaotrzewnowo przed aortą i żyłą główną dolną na stronę moczowodu poszerzonego. Czas operacji,

częstość powikłań, pobyt na oddziale intensywnej terapii i długość pobytu w szpitalu są istotnie niższe u chorych, u których wytworzono ureterokutaneostomię, w porównaniu z chorymi, u których wytworzono nieszczelną wstawkę jelitową [178]. Wytworzenie najprostszego odprowadzenia moczu należy silnie rozważyć również u chorych obciążonych wielochorobowością i/lub posiadających jedyną nerkę [179, 180]. Porównanie jakości życia chorych po RC z ureterokutaneostomią z chorymi po RC z wytworzeniem nieszczelnej wstawki jelitowej nie ujawniło istotnych różnic pomiędzy grupami [178]. W innych opracowaniach dopuszcza się wytwarzanie różnych rodzajów odprowadzenia moczu bez istotnej utraty jakości życia, nawet w przypadku odpowiednio dobranych chorych w starszym wieku [181]. Wykazano wyższą częstotliwość zwężeń urostomii u chorych, u których moczowody wszczepiono bezpośrednio do skóry, w porównaniu z chorymi z wytworzoną nieszczelną wstawką jelitową [179]. Analiza retrospektywna oceniająca powikłania pooperacyjne u chorych poddanych RC z różnymi rodzajami odprowadzeń moczu pokazała, że chorzy, u których najczęściej wytwarza się ureterokutaneostomię, są istotnie starsi, z wyższym wskaźnikiem ASA, podczas gdy średnia wartość indeksu Charlsona jest u nich niższa (4,2 vs. 5,6,  $p < 0,001$ ) [182]. Pomimo ograniczonej liczby bieżących danych porównawczych, należy silnie uwzględnić na podstawie danych starszych i doświadczeń klinicznych, że zwężenia zespolenia moczowodowo-skrónego występują istotnie częściej niż moczowodowo-jelitowego. Inna retrospektywna analiza porównująca różne sposoby odprowadzania moczu z wykorzystaniem jelita u chorych po RC pokazała, że najmniejszy odsetek powikłań późnych rozwija grupa ze wstawką jelitową [183].

Najpowszechniej stosowanym sposobem wytwarzania odprowadzenia moczu po RC jest wytworzenie nieszczelnej wstawki jelitowej — *ileal conduit*, czyli operacji metodą Brickera [184]. Polega ona na wyizolowaniu odcinka jelita krętego o długości 10–15 cm w odległości co najmniej 15 cm od kątnicy (zachowanie przykątniczego fragmentu jelita krętego ma kluczowe znaczenie dla wchłaniania witaminy B12 z przewodu pokarmowego). Po wyizolowaniu pętli jelitowej, z której wytworzony będzie przewód (*conduit*) jelitowy, przywraca się ciągłość jelita krętego. Obwodowy kikut jelita izolowanego wyprowadza się na zewnątrz przez otwór wytworzony w powłoce brzucha mniej więcej w połowie odległości między kolcem biodrowym przednim górnym i pępkiem (miejsce otworu trzeba wyznaczyć przed operacją tak, aby wytworzona w nim przetokę moczową można było wygodnie zaopatrzyć zewnętrznym zbiornikiem na moc). Brzegi kikuta jelita zespała się z brzegami otworu skórnoego po przymocowaniu szwami maksymalnej części izolowanej pętli z brzegami powięzi w obrębie otworu w powłoce brzucha (aby wyeliminować napięcie w zespoleniu jelitowo-skrónym). Dogłowy

kikut izolowanej pętli zeszywa się szczelnie i po nacięciu jej przednio-dolnej ściany w dwóch miejscach wytwarza się zespolenia moczowodowo-jelitowe koniec do boku. Nieszczelną wstawkę jelitową, zbliżoną do *ileal conduit* można również wykonać z użyciem izolowanego fragmentu esicy (sposób Mogga) [185] lub izolowanego fragmentu poprzecznicy (sposób Moralesa) [186]. *Ileal conduit* jest nadal powszechnym sposobem odprowadzenia moczu z dobrze znanymi i przewidywalnymi wynikami odległymi. Należy jednak uwzględnić, że ponad 48% chorych rozwija wczesne powikłania, w tym nawracające zakażenia układu moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, nieszczelność zespolenia moczowodowo-krętniczego i zwężenia tego zespolenia [183].

Długoterminowe obserwacje populacji o sporej liczebności wskazały na ryzyko rozwoju powikłań stomijnych najwyżej u 24% chorych, a ryzyko rozwoju zmian czynnościowych i/lub morfologicznych górnych dróg moczowych do 30% [183, 187, 188]. Jeszcze dłuższa obserwacja serii operowanych w uniwersytecie w Bern, obejmująca 131 przypadków, prowadzona przez co najmniej pięć lat (mediana obserwacji 98 miesięcy) [189] pokazała wzrost odsetka powikłań z 45% po pięciu latach do 94%, u chorych, którzy przeżyli > 15 lat. W tej ostatniej grupie u 50% chorych wykazano zmiany w górnych drogach moczowych, a u 38% kamicę moczową.

U 30–50% chorych poddanych RC wytwarza się konstrukcję jelitową zastępującą usunięty pęcherz. Wytworzenie zastępczego pęcherza jelitowego można rozważać jedynie u chorych na raka pęcherza o umiarkowanym zaawansowaniu miejscowym (w stopniu nieprzekraczającym cT3a), będących w dobrym stanie ogólnym, u których czynność nerek jest prawidłowa. Jednak warunkiem podstawowym jest świadome dążenie chorego do wytworzenia u niego takiego sposobu rekonstrukcji dróg moczowych oraz zaakceptowanie związanych z nim powikłań. Ortotopowa substytucja pęcherza do cewki moczowej jest obecnie powszechnie stosowana, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Współczesne raporty dokumentują bezpieczeństwo i długoterminową niezawodność zabiegu. W kilku dużych ośrodkach jest to postępowanie z wyboru dla większości chorych poddawanych RC. Jednak u chorych w podeszłym wieku (> 80 lat) jest to technika rzadko wykonywana, nawet w ośrodkach eksperckich charakteryzujących się dużą liczbą wykonywanych zabiegów [190, 191]. Istnieje wiele różnych metod wytwarzania zastępczego pęcherza jelitowego. W większości wykorzystuje się długi, izolowany fragment jelita krętego, w innych izolowany fragment jelita krętego, kątnicy i wstępnicy, w jeszcze innych izolowany fragment esicy. Zasadniczymi elementami techniki wytwarzania ortotopowego zbiornika jest rozcięcie izolowanego fragmentu jelita wzdłuż brzegu przeciwkrezkowego i takie ułożenie rozciętego jelita, aby po zeszytciu jego brzegów można było uzyskać obszerny zbiornik. Celem jest wytworzenie zbiornika jelitowego

o dużej pojemności i niskim ciśnieniu wewnątrz zbiornika. Detubularyzacja powoduje przecięcie okrężnie ułożonych włókien mięśniowych jelita, co przyczynia się do zwiększenia podatności ściany zbiornika i zapobiega wzrostowi ciśnienia mimo występowania skurczów okrężnie ułożonych włókien mięśniowych. Z kolei idea rekonfiguracji izolowanej pętli jelitowej oparta jest na znanym uzależnieniu pojemności zbiornika od jego promienia: im promień zbiornika jest większy, tym zbiornik jest obszerniejszy. Jednym z rodzajów zastępczego pęcherza jelitowego [192, 193] jest zbiornik skonstruowany z podłużnie rozciętego fragmentu długiego izolowanego odcinka jelita krętego i pozostawienia fragmentu dogłowego w postaci nierozciętego ramienia, do którego wszczepia się moczowody. Ramię nierozcięte pełni rolę zastawkowego mechanizmu przeciwoptywowego, zapobiegającego cofaniu się moczu ze zbiornika do moczowodów (wzrost ciśnienia śródbrzusznego powoduje przyciśnięcie przedniej ściany ramienia do jego ściany tylnej) i pozwala na rozległe wycięcie dolnych odcinków moczowodów. Zastępczy pęcherz można także wytworzyć z innych fragmentów jelita [129].

Zasada wytwarzania zastępczego zbiornika jelitowego na mocz jest taka sama jak zasada konstruowania ortotopowego pęcherza jelitowego. Ideą zastępczego zbiornika jelitowego jest również zapewnienie szczelności, która jest oparta na wyposażeniu zbiornika w zewnętrzną szczelną przetokę moczową, umożliwiającą utrzymanie moczu w zbiorniku i opróżnianie go samodzielnie przez chorego metodą samodzielnego cewnikowania. Obserwacje kliniczne wykazują, że ryzyko powikłań związanych z wytworzeniem ortotopowego pęcherza jelitowego lub zbiornika jelitowego na mocz jest większe od ryzyka powikłań związanych z odprowadzeniem moczu przez conduit, niemniej według niektórych jest ono jednakowe [194, 195].

Najczęstsze powikłania odległe to: zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego, zwężenie zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, zbyt mała pojemność i podatność pęcherza jelitowego, niedokrwienie, niewydolność aparatu zwieraczowego cewki prowadząca do nietrzymania moczu, zakażenie układu moczowego, kamica moczowa oraz zaburzenia homeostazy związane ze zwrotnym wchłanianiem składników moczu do krwi przez błonę śluzową jelita użytego do wytworzenia zbiornika. Zwężenie zespolenia cewki z pęcherzem jelitowym prowadzi do przewlekłego zalegania moczu w pęcherzu, a nawet do całkowitego zatrzymania moczu. Niecałkowite opróżnianie się pęcherza stwarza warunki dla rozwoju opróżniania dróg moczowych i powstania kamicy moczowej. Wyjątkowo rzadko zdarza się pęknięcie pęcherza jelitowego rozdętego wskutek przewlekłej utrzymującej się przeszkody podpęcherzowej. W razie wystąpienia objawów przeszkody podpęcherzowej, należy bezwzględnie przeprowadzić badania mające na celu zweryfikowanie,

czy powodem przeszkody nie jest wznowa raka w cewce. Zwężenie cewki udaje się na ogół wyeliminować przez jego rozszerzenie lub rozcięcie pod kontrolą endoskopową i okresowe wykonywanie kalibracji cewki. Rozcinając zwężenie połączenia pęcherzowo-cewkowego, trzeba pamiętać o niebezpieczeństwie spowodowania nietrzymania moczu. Przewlekłe zaleganie moczu w ortotopowym pęcherzu jelitowym ma niekiedy charakter zaburzenia czynnościowego niebędącego następstwem zwężenia cewki. Zdarza się ono u chorych, u których wytworzono pęcherz jelitowy o zbyt dużej pojemności oraz u mężczyzn, u których pozostawiono stercz i/lub oszczędzono pęczki Walsha. Zwężenie w miejscu zespolenia moczowodowo-pęcherzowego prowadzi do poszerzenia górnych dróg moczowych. Zwężenie rozpoznaje się na podstawie ultrasonografii lub TK. W razie niepowodzenia prób endoskopowego wyeliminowania zwężenia, należy ponownie przeszczepić moczowód do pęcherza jelitowego [194, 195]. Szczególnym powikłaniem występującym u 5–10% kobiet, u których wytworzono ortotopowy pęcherz jelitowy, jest przetoka pomiędzy zastępczym pęcherzem a kikutem pochwy [196]. Nierzadko ujawnia się ona dość wcześnie po operacji. Wystąpieniu przetoki należy zapobiegać przez staranne zeszywanie kikuta pochwy i wprowadzenie uszypułowanego płata sieci większej między kikut pochwy i tylną ścianę pęcherza jelitowego [197]. Istnienie przetoki należy podejrzewać każdorazowo w przypadku nietrzymania moczu nieustępującego w ciągu kilku miesięcy od operacji. Spontaniczne zagojenie przetoki możliwe jest tylko w wczesnym okresie pooperacyjnym, jeśli zapewni się sprawny odpływ moczu z pęcherza przez cewnik. Dłuższa obecność przetoki wymaga leczenia operacyjnego z dostępu przezpochwowego lub przezbrzusznego, przy czym jego skuteczność jest różna [198, 199]. Brak możliwości naprawy przetoki oraz nieskuteczność operacji naprawczej zmusza do usunięcia pęcherza ortotopowego i do wytworzenia nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Powstanie kamicy moczowej w zbiorniku jelitowym po RC zależy od szeregu czynników, takich jak między innymi: istnienie jądra krystalizacji (ciała obcego, którym może być zszywka lub niewchłonięty szew użyty do rekonstrukcji jelitowej dróg moczowych), zaleganie moczu, zasadowy odczyn moczu. Kamica występująca w obrębie konstrukcji jelitowej użytej do uzupełnienia dróg moczowych jest zwykle bezobjawowa, choć może być przyczyną krwiomoczu makroskopowego i dolegliwości pochodzących z zastępczego zbiornika jelitowego na mocz lub z ortotopowego pęcherza jelitowego. Rozpoznaje się ją na podstawie tomografii komputerowej i endoskopii. Kamienie można z reguły usunąć metodami endourolicznymi. Po usunięciu kamieni zawsze trzeba zidentyfikować czynnik miejscowy, który doprowadził do powstania kamicy i go wyeliminować. Kamica nerkowa lub/i moczowodowa występująca po RC jest

z reguły następstwem alkalizacji moczu i ma charakter struwitowy. Do leczenia kamicy tego rodzaju wykorzystuje się metody endouroliczne, przy czym dostęp do kamieni nerkowych uzyskuje się na ogół przez przetokę nerkową wytworzoną metodą nakłucia przezskórnego (PCNL, *percutaneous nephrolithotripsy*). Po usunięciu kamieni z układu kielichowo-miedniczkowego nerki lub z moczowodu należy zawsze zastosować postępowanie mające na celu zapobieżenie nawrotowi kamicy. Polega ono na opanowaniu zakażenia zasadowotwórczego przez stosowanie odpowiednich antybiotyków wybranych na podstawie antybiogramu oraz na stosowaniu kwasu acetylohydroksamowego hamującego aktywność ureazy, a także na zakwaszaniu moczu oraz na wywołaniu obfitej diurezy i tym samym rozcieńczeniu moczu. Występowanie odpływu wstecznego z ortotopowego pęcherza jelitowego lub z zastępczego zbiornika jelitowego do górnych dróg moczowych występuje często. Częstość jego występowania zależy od techniki zespolenia moczowodu ze zbiornikiem jelitowym. Znaczenie kliniczne odpływu wstecznego u osób dorosłych, u których wytworzono ortotopowy pęcherz jelitowy lub zastępczy zbiornik jelitowy na mocz, jest niewielkie, wobec tego, że w zbiorniku lub pęcherzu jelitowym panuje niskie ciśnienie. Wielu autorów uważa, że nie ma konieczności wszczepiania moczowodów do zbiornika metodą przeciwoodpływową, zwłaszcza że stosowanie technik przeciwoodpływowych przyczynia się do zwiększenia ryzyka powstania zwężenia w obrębie zespolenia [200, 201]. Nietrzymanie moczu występuje u 5–20% chorych, u których wytworzono ortotopowy pęcherz jelitowy; nietrzymanie w ciągu nocy zdarza się częściej niż nietrzymanie w ciągu dnia [170]. Usprawnienie trzymania moczu po operacji można uzyskać dzięki ćwiczeniom mięśni dna miednicy prowadzonym pod nadzorem wyspecjalizowanych w tym względzie ośrodków. Ostateczną czynność trzymania moczu ocenia się ostatecznie po upływie 1–2 lat od operacji. W przypadku nietrzymania niezwiązanego z przepełnieniem pęcherza ani z ograniczeniem pojemności i podatności pęcherza, należy rozważyć wszczepienie sztucznego zwieracza hydraulicznego. U kobiet należy rozważyć podwieszenie cewki taśmą.

Po RC wykonanej u mężczyzn w zakresie klasycznym dochodzi do zaniku wzwodów prącia w następstwie obustronnego usunięcia pęczków naczyniowo-nerwowych. W celu umożliwienia chorym zachowania uzyskania i utrzymania erekcji stosuje się wspomniane wyżej modyfikacje zakresu RC, mające zastosowanie wyłącznie u tych chorych, u których wzwody prącia występowały przed operacją (oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych, wierzchołka stercza i/lub całego stercza). Oszczędzenie pęczków nerwowo-naczyniowych u starannie wybranych pod względem onkologicznym chorych poddanych RC pozwala na zachowanie potencji aż u 64–79% z nich [202–204].

Wykonanie odprowadzenia moczu z użyciem jelita, zwłaszcza u chorych, u których wytworzono ortotopowy

pęcherz jelitowy lub kontynentny zbiornik jelitowy, może korelować z zaburzeniami homeostazy związanymi z wyłączeniem fragmentu jelita z przewodu pokarmowego oraz ze zwrotnym wchłanianiem składników moczu przez ścianę jelita do krwi [205]. Wyłączenie przykątowego fragmentu jelita krętego może prowadzić do upośledzenia wchłaniania witaminy B12, co w przypadku przewlekłego jej niedoboru skutkuje wystąpieniem megaloblastycznej niedokrwistości makrocytowej, a nawet powstaniem zaburzeń neurologicznych [206]. Następnym użycia długiego odcinka jelita krętego do wytworzenia zastępczego pęcherza jelitowego może być zmniejszenie zwrotnej absorpcji soli kwasów żółciowych, tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Upośledzenie reabsorpcji kwasów żółciowych powoduje drażnienie przez nie jelita grubego i jest powodem uporczywej biegunki [207]. Wyłączenie okrężnicy lub esicy może stać się przyczyną zaburzeń formowania stolca i defekacji. W przypadku upośledzenia czynności nerek może dojść do wystąpienia hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej z hipokaliemią i zmniejszenia gęstości mineralnej kości będącej wynikiem uruchomienia wapnia z kości kompensującego kwasicę [208]. Kolejnymi objawami zespołu metabolicznego są: nudności, wymioty, jadłowstręt, poczucie zmęczenia, osłabienie mięśniowe, zaburzenia świadomości i wreszcie śpiączka. Wystąpieniu wymienionych powikłań sprzyja zaleganie moczu w zbiorniku jelitowym. Dlatego, stwierdzenie zalegania moczu zmusza do zapewnienia sprawnego odpływu moczu ze zbiornika, odpowiednim nawodnieniu chorego i wyeliminowaniu zaburzeń elektrolitowych.

Idea zastąpienia pęcherza usuniętego w ramach RC zastępczym pęcherzem jelitowym, który stwarza możliwość oddawania moczu drogami naturalnymi, jest efektem dążenia do poprawy jakości życia chorych po operacji. Uważa się, że zapewnienie chorym możliwości naturalnego oddawania moczu przyczyni się do poprawy jakości ich życia w porównaniu z chorymi, u których wytworzono nadpęcherzowe szczelne lub nieszczelne odprowadzenie moczu. Większość wyników badań porównujących jakość życia chorych z różnymi doprowadzeniami moczu charakteryzuje się odmienną metodologią i nie przynosi ostatecznych rozstrzygnięć [209, 210]. Należy podkreślić, że bieżące piśmiennictwo dotyczące analiz jakości życia chorych poddanych RC nie daje obecnie podstaw do wyrażenia opinii, że wytworzenie ortotopowego pęcherza jelitowego zapewnia lepszą jakość życia niż szczelne lub nieszczelne nadpęcherzowe odprowadzenie moczu [209–211].

Wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia) podczas cystektomii radykalnej

Integralnym elementem RC jest limfadenektomia miedniczna (PLND, *pelvic lymph node dissection*). Standardowa PLND wykonywana w ramach RC obejmuje

obustronne usunięcie węzłów chłonnych od podziału naczyń biodrowych wspólnych ku dołowi (biodrowe wewnętrzne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne oraz węzły przedkrzyżowe) [212]; w zakres PLND rozszerzonej wchodzi również węzły okolicy rozwidlenia aorty i biodrowe wspólne [213, 214]. Uważa się, że jeśli wynik badania mikroskopowego usuniętych węzłów chłonnych miednicznych nie wskazuje na obecność raka, to upoważnia to do przyjęcia, że w węzłach znajdujących się wyżej również nie ma przerzutów [215]. Do chwili obecnej nie wskazano wprawdzie minimalnej liczby węzłów, które należy usunąć, niemniej dowiedziono, że prawdopodobieństwo przeżycia rośnie wraz z liczbą usuniętych węzłów [216, 217]. Dyskusje związane z klinicznym znaczeniem PLND oparte są na dwóch fundamentalnych kryteriach: wartości leczniczej i/lub wartości jako narzędzia do oceny stopnia zaawansowania. Do tej pory nie ustalono optymalnego zasięgu PLND. Wyniki badań autopsyjnych ujawniają, że u 215 analizowanych chorych na MIBC z potwierdzonym rozsiewem do węzłów chłonnych, dystrybucja przerzutów wynosiła: 92% zajętych węzłów w okolicy okołopęcherzowej lub miednicy, 72% w przestrzeni zaotrzewnowej i 35% w węzłach brzusznych/okołoaoortalnych. Stwierdzono również istotną zależność między obecnością przerzutów do węzłów chłonnych a współistniejącymi przerzutami odległymi. U około 47% chorych stwierdzono zarówno przerzuty węzłowe, jak i odległe, a u jedynie 12% rozsiew wystąpił wyłącznie do regionalnych węzłów chłonnych. W kolejnym badaniu autopsyjnym położono nacisk na liczbę zajętych węzłów chłonnych u chorych poddanych istotnie rozszerzonej PLND. Wykazano znamienne różnice osobnicze w tym względzie, wnioskuje, że liczba wyciętych węzłów chłonnych może nie być aż tak krytycznym kryterium LND, jak się przypuszcza [218].

Istotnie rozszerzona PLND (tzw. *super extended PLND*) jest wykonywana do poziomu odejścia tętnicy kręzkowej dolnej od aorty [217, 219]. Przegląd systematyczny oceniający wyniki onkologiczne u chorych na MIBC N0M0 poddanych PLND o różnym zakresie wskazał, że w siedmiu spośród z dwunastu badań porównujących istotnie rozszerzoną PLND z ograniczoną lub standardową, większe korzyści odniosła grupa poddana istotnie rozszerzonej PLND [220]. Potwierdzono to również w innych metaanalizach [221, 222]. Inne opracowania obejmujące chorych z wielu ośrodków nie wskazują na różnice w wynikach onkologicznych pomiędzy grupami poddanymi PLND w zakresie rozszerzonym i superrozszerzonym [223, 224]. Wyniki badania III fazy o nazwie LEA, przeprowadzonego prospektywnie i metodą doboru losowego, obejmujące 401 chorych z medianą czasu obserwacji wynoszącą 43 miesiące wskazały, że rozszerzony zakres PLND w porównaniu ze standardowym nie miał istotnego wpływu na przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*), przeżycie wolne od nawrotu (RFS, *recurrence-free*

*survival*), przeżycie swoiste dla raka (CSS) i przeżycie ogólne (OS) [225].

Jak wspomniano wyżej, powszechnie uważa się, że poprawa wyników w zakresie PFS, jak i OS może być zależna od liczby wyciętych węzłów chłonnych podczas RC [226]. Do chwili obecnej nie dysponujemy wystarczającą liczbą wyników badań z randomizacją, wskazujących jednoznacznie minimalną liczbę węzłów chłonnych, które należy usunąć podczas RC wykonywanej z powodu raka pęcherza. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że liczba wyciętych węzłów chłonnych może wywierać korzystny wpływ na przeżycie, zarówno u tych chorych, którzy mają węzły zajęte przez nowotwór, jak i u tych chorych, u których nie występują przerzuty węzłowe [217]. Odrębną kwestią jest sposób oceny patomorfologicznej preparatu tkankowego uzyskanego w wyniku PLND. Przesyłanie do badania mikroskopowego oddzielnych pakietów węzłowych zamiast tkanki en bloc wykazało znaczny wzrost wykrywanej liczby wyciętych węzłów chłonnych, niemniej nie wpłynęło to na poprawę wykrywalności przerzutów. Dlatego wydaje się, że tak zwana gęstość węzłów chłonnych nie może w chwili obecnej stać się czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia [227].

Radykalna cystektomia endoskopowa:  
laparoskopowa cystektomia radykalna (LRC)  
i cystektomia radykalna wykonywana z asystą robota (RARC)

Wyniki wielu przeprowadzonych niedawno przeglądów systematycznych porównujących klasyczną RC z RARC wskazują na podobieństwa we wnioskach: RARC oferuje krótszy czas hospitalizacji, mniejszą utratę krwi, ale dłuższy czas zabiegu. Odsetek powikłań we wszystkich technikach jest zbliżony. Należy wskazać, że wszystkie przeglądy oparte są na badaniach o umiarkowanej jakości. Endoskopowa cystektomia oferuje istotnie krótszy czas pobytu w szpitalu u chorych w podeszłym wieku, powyżej 80 roku życia. Czas ten nie przekracza średnio 2,56 dnia [228]. Pomimo niskiego poziomu dowodów pochodzących z poprzednich badań, bieżąca metaanaliza Cochrane obejmująca dane ze wszystkich pięciu opublikowanych badań randomizowanych potwierdza większość wyników [229]. Czas do wystąpienia nawrotu, odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych, powikłania stopnia 3–5 i jakość życia chorych są porównywalne dla RARC i klasycznej RC, chociaż odsetek transfuzji był niższy w grupie RARC. Podobne wnioski podaje *Pasadena Consensus Panel* [230], dodatkowo wskazując, że RARC wymaga wyższych nakładów inwestycyjnych, chociaż w porównaniu z LRC oferuje wyższe korzyści ergonomiczne dla urologów. W przypadku obu technik, zarówno doświadczenie urologa oraz ośrodek, w którym RARC jest wykonywany rutynowo, wpływają na uzyskiwanie

korzystnych wyników. Dane literaturowe wskazują na szybszą/lepszą krzywą nauki w ośrodkach dysponujących dużym doświadczeniem w tym względzie, opartą na co najmniej 20–250 przypadkach [231]. Według *Pasadena Consensus Panel*, do osiągnięcia zadowalającej biegłości w RARC wystarczająca może być liczba 30 operacji, niemniej wobec konieczności operowania chorych z wysokim BMI, po przebytych operacjach brzusznych, istotnym zaawansowaniu klinicznym choroby, poddanych wcześniej chemioterapii i lub radioterapii RARC jest zarezerwowany wyłącznie dla urologów z dużym doświadczeniem chirurgicznym. Ryzyko stwierdzenia marginesów chirurgicznych jest porównywalne pomiędzy RARC i LRC [229]. Największe do tej pory randomizowane badanie RAZOR (*Randomized Open versus Robotic Cystectomy*) oceniało wyniki przeżycia bez nawrotów, CSS i OS u 302 chorych na raka pęcherza moczowego poddanych klasycznej, otwartej RC i RARC [230]. Badanie to wykazało, że RARC nie ustępuje klasycznej RC pod względem 2-letniego PFS (72,3% vs. 71,6%), zdarzeń niepożądanych (67% vs. 69%) i jakości życia (QoL, *quality of life*) [230, 231].

W większości badań autorzy wskazują na wytworzenie odprowadzenia moczu podczas RARC metodą minilaparotomii, poza powłokami chorego (tzw. ekstrakorporealnie). Wytworzenie odprowadzenia moczu intrakorporealnie wiąże się z mniejszym ryzykiem manipulowania jelitami i tym samym ma szansę zmniejszyć ryzyko pooperacyjnej niedrożności porażennej. W badaniu Hussein i wsp. retrospektywnie porównano rekonstrukcję poza powłokami chorego (ekstrakorporealnie) (n = 1,031) z rekonstrukcją intrakorporealną (wewnątrz jamy ciała) (n = 1,094); ta ostatnia wiązała się z krótszym czasem operacji i mniejszą liczbą transfuzji krwi, ale z większą liczbą powikłań [232]. Analiza retrospektywna wykazuje również mniejszy odsetek powikłań po wytworzeniu odprowadzenia moczu wyłącznie metodą endoskopii (wewnątrz jamy ciała) (n = 301) w porównaniu z rekonstrukcją ekstrakorporealną (n = 375) i klasyczną po standardowej RC (n = 272) [233]. Wydaje się, że wprowadzenie techniki RARC do leczenia chorych na MIBC stwarza szansę łatwiejszego wykonania odprowadzenia moczu wewnątrz jamy ciała w porównaniu z LRC. W przypadku LRC przegląd systematyczny obejmujący szesnaście badań, wykazał zbliżone wyniki do tych, jakie uzyskano w RARC [234]. W porównaniu z klasyczną, otwartą RC, LRC charakteryzowała się dłuższym czasem operacji, mniejszą liczbą ogólnych powikłań, zmniejszoną koniecznością transfuzji krwi i mniejszym zużyciem środków przeciwbólowych, a także mniejszą utratą krwi i krótszym czasem hospitalizacji. Ten przegląd wskazał również na lepsze wyniki onkologiczne LRC w porównaniu z otwartą RC, niemniej wyniki innych wieloośrodkowych badań opartych na analizie populacji o dużej liczebności nie wskazały na istotne różnice w tym względzie [235]. Badanie CORAL

(*Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy*) było niewielką, jednoośrodkową próbą z randomizacją porównującą dostęp otwarty (n = 20) vs. robotyczny (n = 20) vs. laparoskopowy (n = 19) RC [236, 237]. Wykazano wyższy odsetek 30-dniowych powikłań w grupie klasycznej RC (70%) w porównaniu z grupą LCR (26%), jednak nie wykazano jakichkolwiek różnic zakresie powikłań w 90-dniowej obserwacji.

### Skuteczność onkologiczna cystektomii radykalnej

Najistotniejszy wpływ na odległe wyniki leczenia ma stopień zaawansowania guza w momencie rozpoznania. Równie istotnym czynnikiem prognostycznym jest zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Częstość występowania przerzutów raka urotelialnego (UC, *urothelial carcinoma*) pęcherza moczowego do węzłów chłonnych miednicy, określona na podstawie badania histopatologicznego przeprowadzonego po RC, jest silnie związana z zaawansowaniem guza pierwotnego i wynosi od < 5% w przypadku pT1 do > 50% w przypadku pT4, przy czym prawdopodobieństwo histopatologicznego stwierdzenia limfadenopatii nowotworowej zależy od rozległości limfadenektomii miednicznej i tym samym od liczby usuniętych węzłów chłonnych [238, 239]. Głównym i zasadniczym powodem zgonów z powodu UC po RC jest uogólnienie choroby w postaci przerzutów odległych. Przeżycie 5-letnie i 10-letnie swoiste dla raka po RC wynosi odpowiednio 60–70% i 40–60% [101].

W dążeniu do poprawy wyników onkologicznych RC, stosuje się u chorych wspomnianą wcześniej przedoperacyjną chemioterapię systemową opartą na cisplatynie. Leczenie tego rodzaju przyczynia się do poprawy 5-letniego przeżycia ogólnego po RC o 5–7% [240].

Urotelialny rak gruczołu krokowego mający związek z rakiem pęcherza (pT4a) stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy i jest wykrywany u 32–41% chorych z UC w tym stopniu zaawansowania [241]. Te spostrzeżenia trzeba zawsze uwzględnić, określając wskazania do wykonania RC z oszczędzeniem stercza [242]. Wznowa raka urotelialnego w obrębie miednicy zdarza się u 7–12% chorych poddanych RC, zaś do wystąpienia raka urotelialnego w górnych drogach moczowych po RC dochodzi u 2,4–17% chorych. Nawrót choroby w obrębie miednicy rozpoznaje się najczęściej po upływie pierwszych 2 lat od operacji — zwykle między 6. i 18. miesiącem. Rokowanie u chorych, u których do niego doszło, jest złe.

Istotnym niepowodzeniem onkologicznym RC jest wznowa raka urotelialnego w cewce moczowej. Rozpoznaje się ją zwykle w okresie od 1 roku do 3 lat od operacji [243, 244]. Dowiedziono, że ryzyko wznowy raka w cewce u mężczyzn zależy między innymi od tego, czy gruczoł krokowy był zajęty przez raka oraz od zasięgu zmian nowotworowych w sterczu. I tak w przypadku

nacieczenia przez nowotwór wyłącznie nabłonka sterczowego odcinka cewki wynosi ono 0%, a w przypadku zajęcia przez rak nabłonka przewodów stercza 25%, a w razie nacieczenia zrębu stercza 64% [244]. Badania przeprowadzone później potwierdziły istnienie tych zależności [245, 246]. Ryzyko powstania wznowy cewkowej u chorych, u których wytworzono ortotopowy pęcherz jelitowy, jest mniejsze niż u chorych, u których zastosowano inny sposób nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Ryzyko wystąpienia wznowy raka w cewce po RC, niezależnie od sposobu odprowadzenia moczu, nakazuje okresowe kontrolowanie stanu cewki po operacji. Polega ono na wykonywaniu uretroskopii oraz badaniu cytologicznym popłuczyn cewki. Wznowę raka w cewce moczowej trzeba podejrzewać, jeśli występuje utrudnienie mikcji, a zwłaszcza, jeśli pojawia się krwisty wyciek z cewki lub krwimocz. Jej potwierdzenie na podstawie badania fizykalnego, TK oraz uretroskopii i biopsji nakazuje podjęcie leczenia chirurgicznego w postaci wycięcia cewki z pozostawieniem ortotopowego pęcherza jelitowego i odprowadzeniem moczu przez przetokę pęcherzowo-skórną lub z wycięciem pęcherza jelitowego i odprowadzeniem moczu przez conduit jelitowy, a także rozważenie chemioterapii uzupełniającej. Jeśli wznowa raka w cewce ma charakter nienaciekający i wykazuje niski stopień złośliwości, można podjąć leczenie polegające na miejscowym zniszczeniu guza. Obecność CIS w cewce moczowej sugeruje stosowanie BCG terapii [247, 248].

Wystąpienie przerzutów odległych po RC stwierdza się u poniżej 50% operowanych. Przerzuty dotyczą zwykle płuc, wątroby lub kości — większość z nich rozpoznaje się w ciągu 2 lat od operacji, choć mogą pojawić się znacznie później [249]. Ich stwierdzenie jest wskazaniem do stosowania chemioterapii systemowej [249].

Nawrót raka w górnych drogach moczowych ujawnia się zwykle po 22–40 miesiącach od RC [250]. Rozpoznanie nawrotu guza ustala się na podstawie badań wykonywanych w ramach standardowego i obowiązującego programu obserwacji określonego dla chorych poddanych RC.

Radykalna cystektomia paliatywna, cytoredukcyjna i sanitarna u chorych na raka pęcherza miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego

U chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego (cT4b) nierzadko występuje silny ból związany z naciekaniem ściany miednicy przez nowotwór oraz inne wyniszczające objawy, takie jak: masywny krwimocz, dyzuria, zastój w górnych drogach moczowych i/lub podnieśność przewodów pokarmowych [251–253]. W przeważającej większości przypadków, u tych chorych stosuje się paliatywną radioterapię. Rola chirurgicznego leczenia cytoredukcyjnego chorych z istotnym zaawansowaniem miejscowym raka pęcherza jest ograniczona.

Leczenie chirurgiczne po częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię może przynieść wieloletnie przeżycie jedynie u ok. 25% chorych. Usuwanie odległych przerzutów, u chorych, którzy nie zareagowali na chemioterapię paliatywną, ma sens tylko w przypadku nasilonych dolegliwości. W przeciwnym razie prowadzi do istotnego pogorszenia komfortu życia. Paliatywna cystektomia z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu niesie ze sobą największą chorobowość i powinna być rozważana w celu złagodzenia objawów tylko wtedy, gdy nie ma innych możliwości [254–257].

### Rekomendacje

- Standardową metodą chirurgiczną u chorych na naciekającego raka pęcherza moczowego i raka nienaciekającego o wysokim ryzyku progresji jest RC wykonywana bez intencji oszczędzenia czynności płciowych (I, A).
- RC organooszczędzająca jest zarezerwowana wyłącznie dla odpowiednio dobranych chorych, poinformowanych o wyższym ryzyku nawrotu i silnie deklarujących zachowanie czynności płciowych. Dobór chorych musi być w tym względzie oparty między innymi na istnieniu raka pęcherza moczowego ograniczonego do narządu, braku obecności raka w gruczole krokowym, sterczowym odcinku cewki moczowej lub szyi pęcherza moczowego (I, A).
- RC organooszczędzająca u kobiet nie jest postępowaniem standardowym, zwłaszcza w przypadku konieczności jej wykonania z powodu MIBC (II, B).
- Każdy chory będący kandydatem do RC musi zostać poinformowany o możliwości przeprowadzenia operacji metodą LRC lub RARC (IV, A).
- Klasyczna RC, LRC i RARC oferują porównywalne wyniki onkologiczne, zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej (I, A).
- W przypadku LRC wykonanie odprowadzenia moczu wykonane ekstrakorporealnie istotnie skraca czas operacji (II, B).
- Wybór ośrodka, w którym operacje klasyczne RC, LRC i RARC są wykonywane rutynowo i w dużej liczbie, wpływa istotnie na odległe wyniki leczenia (III, B).
- Czas odroczenia RC od chwili rozpoznania MIBC i/lub NMBC o wysokim ryzyku progresji > 3 miesiący, zwiększa ryzyko osiągnięcia niekorzystnych wyników onkologicznych i śmiertelności swoistej dla raka; nie dotyczy to chorych, którzy są kandydatami do neoadjuwantowej chemioterapii (II, A).
- Ośrodek urologiczny dysponujący doświadczeniem w RC to ten, w którym wykonuje się co najmniej > 20 RC rocznie (IV, A).
- Wybór odprowadzenia moczu po RC musi być rezultatem świadomej zgody chorego oraz warunków klinicznych i śródoperacyjnych (III, B).

- Chorzy z obecnością guza w cewce moczowej (także w odcinku sterczowym) nie są kandydatami do wytworzenia odprowadzenia moczu metodą zastępczego pęcherza jelitowego (II, B).
- Przedoperacyjne przygotowanie jelit nie jest obowiązkowe przed RC z wytworzeniem odprowadzenia moczu z fragmentów jelita (III, B).
- RC jest postępowaniem z wyboru u chorych na raka pęcherza moczowego cT2-T4a, N0M0 lub nienaciekającym rakiem wysokiego ryzyka (I, A).
- Wycięcie węzłów chłonnych miedniczych jest integralną częścią RC, bez względu na technikę wykonania. Należy zawsze wykonać selekcję węzłów chłonnych przed wysłaniem do badania patologicznego (II, A).
- Dodatni margines chirurgiczny w zakresie cewki moczowej stwierdzony śródoperacyjnie zmusza do jej usunięcia (II, B).
- Inne warianty histologiczne raka pęcherza moczowego (rak płaskonabłonkowy i rak gruczolowy) zmuszają do wykonania RC i regionalnego wycięcia węzłów chłonnych [258, 259] (III, C).
- Paliatywna RC u chorych na raka miejscowo zaawansowanego (T4b) powinna być rozważana wyłącznie w celu złagodzenia objawów. U tych chorych — także z cechą w stopniu N+ (regionalną) — można rozważyć chemioradioterapię, z założeniem, że może ona być raczej paliatywna niż lecznicza (IV, C).

### Guzy górnych dróg moczowych (UTUC) — diagnostyka urologiczna i leczenie chirurgiczne

UTUC — rak urotelialny górnych dróg moczowych: rak miedniczeki i moczowodu. Diagnostyka urologiczna

W przypadku podejrzenia nowotworu górnych dróg moczowych (UTUC, *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*) (krwiomocz, wodonercze, podejrzenie guza w USG) poza wywiadem i badaniem fizykalnym wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem z fazą urograficzną (Uro-TK), uretrocystoskopii oraz cytologii osadu moczu [260–262]. Preferowane jest pobranie moczu na cytologię z moczowodu [263]. W razie przeciwwskazań do Uro-TK, można wykonać rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy [34, 260, 264].

Jeśli wyniki badań obrazowych i cytologii osadu moczu nie wystarczają do postawienia rozpoznania i stratyfikacji ryzyka, należy wykonać ureterorenoskopię (URS) z biopsją (jeśli wynik wpłynie na postępowanie) [260, 265].

W celu oceny stopnia zaawansowania guza górnych dróg moczowych należy wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej [260, 261].



## Leczenie

Decyzję o sposobie leczenia podejmuje się na podstawie stratyfikacji ryzyka guza górnych dróg moczowych według Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) [260]. Do guzów niskiego ryzyka zalicza się guzy pojedyncze, o średnicy poniżej 2 cm, gdzie wynik cytologii sugeruje niski stopień złośliwości (LG), niski stopień złośliwości w wycinkach z URS, bez podejrzenia naciekania w Uro-TK. Guzy wysokiego ryzyka to guzy, które wykazują co najmniej jedną z cech: wodonercze, średnica guza powyżej 2 cm, komórki raka wysokiego ryzyka (HG, *high grade*) w cytologii, rozpoznanie raka HG w biopsji z URS, choroba wieloogniskowa, cystektomia radykalna z powodu raka pęcherza moczowego w wywiadzie, utkanie histologiczne inne niż urotelialne [260].

Leczenie oszczędzające nerkę (KSS, *kidney-sparing surgery*) — ureterorenoskopia giętka i laserowa ablacja guza — wskazane jest jako pierwsza linia leczenia w przypadkach guzów niskiego ryzyka [260, 266]. Metodę tę należy rozważyć i proponować w guzach wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych” (niewydolność nerek, nerka jedyna). Warunkiem wykonania KSS jest możliwość dalszej ścisłej obserwacji.

Radykalna nefroureterektomia (RNU, *radical nephroureterectomy*) — usunięcie nerki, moczowodu i rozety pęcherza — jest standardem leczenia guzów górnych dróg moczowych wysokiego ryzyka bez przerzutów [97, 260]. U chorych z guzami górnych dróg moczowych wysokiego ryzyka przy nefroureterektomii należy wykonać limfadenektomię [267]. Dopęcherzowa wlewka z chemioterapeutyku po nefroureterektomii zmniejsza ryzyko nawrotu w pęcherzu moczowym [268].

Dystalną nefroureterektomię można rozważyć w przypadku guza niskiego ryzyka w dystalnym moczowodzie, jeśli nie jest możliwe leczenie endoskopowe, oraz u chorych z guzem wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych” [269].

## Rekomendacje

- W przypadku podejrzenia nowotworu górnych dróg moczowych poza wywiadem i badaniem fizykalnym należy wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy z kontrastem z fazą urograficzną (Uro-TK), uretrocystoskopię oraz cytologię osadu moczu (najlepiej z moczowodu) (III, B).
- W razie przeciwwskazań do Uro-TK, można wykonać rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy (III, B).
- Jeśli wyniki badań obrazowych i cytologii osadu moczu nie wystarczają do postawienia rozpoznania i stratyfikacji ryzyka, należy wykonać ureterorenoskopię (URS) z biopsją (jeśli wynik wpłynie na postępowanie) (III, B).
- W celu oceny stopnia zaawansowania guza górnych dróg moczowych należy wykonać tomografię kompu-

terową jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej (III, B).

- Leczenie oszczędzające nerkę (KSS) wskazane jest jako linia pierwszego leczenia w przypadku guza niskiego ryzyka (III, B).
- KSS należy rozważyć i proponować u chorych z guzem wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych” (niewydolność nerek, nerka jedyna) (III, C).
- W przypadku guza wysokiego ryzyka bez przerzutów jako standardową metodę leczenia należy proponować radykalną nefroureterektomię (III, B).
- U chorych z guzem górnych dróg moczowych wysokiego ryzyka przy nefroureterektomii należy wykonać limfadenektomię (III, B).
- Po radykalnej nefroureterektomii należy podać dopęcherzową wlewkę chemioterapeutyku (I, B).
- Dystalną nefroureterektomię można rozważyć w przypadku guza niskiego ryzyka w dystalnym moczowodzie, jeśli nie jest możliwe leczenie endoskopowe, oraz u chorych z guzem wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych” (III, C).

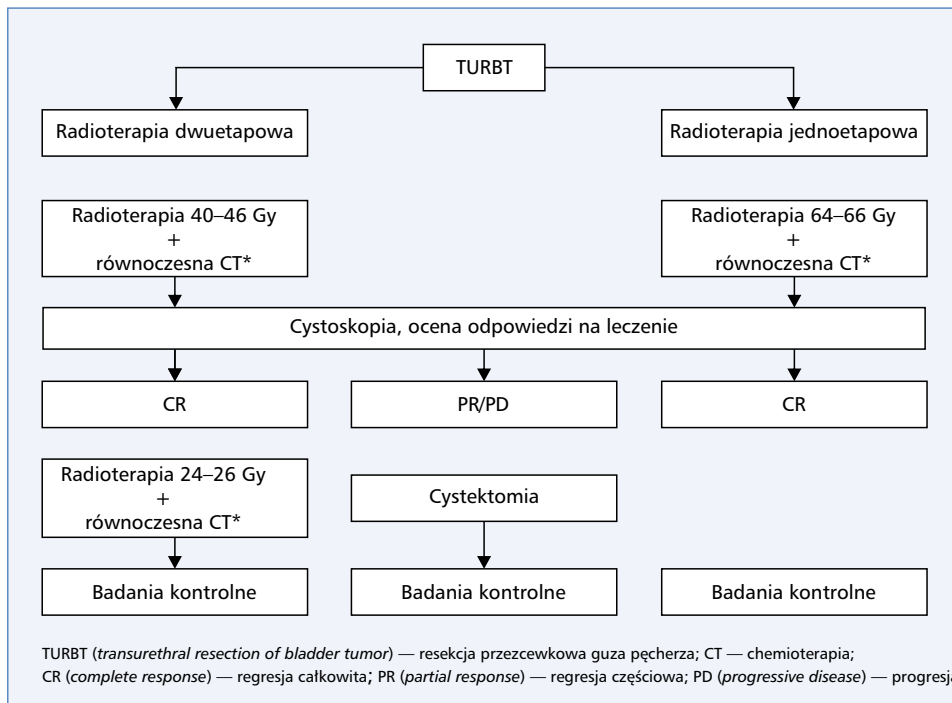
## Radioterapia

Radioterapia jako element leczenia trójmodalnego

Alternatywą dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii jest leczenie trójmodalne (TMT, *tri-modality therapy*) obejmujące resekcję przezwękową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię.

Maksymalnie doszczętna TURBT jest pierwszym elementem leczenia trójmodalnego. W przypadku resekcji makroskopowo doszczętniej szansa na uzyskanie całkowitej regresji po TMT wynosi 90% i spada do 54% po resekcji niedoszczętniej. Pociąga również za sobą spadek 5-letniego odsetka OS do 45%. Mimo to makroskopowo niedoszczętna resekcja nie jest przeciwwskazaniem do TMT, gdyż nawet 50% chorych niedoszczętnym TURBT zabiegu może uzyskać całkowitą regresję po chemio-radioterapii [270]. Leczenie napromienianiem może być jedno- lub — częściej — dwuetapowe (ryc. 2).

W przypadku leczenia dwuetapowego, w pierwszym etapie stosowane są dawki 40–46 Gy. Obszar napromieniania obejmuje cały pęcherz moczowy i regionalne węzły chłonne. W ramach skojarzonej, równoczesnej, radio-chemioterapii wykorzystywane są: cisplatyna, 5-fluorouracyl, mitomycyna C, gemcytabina i paklitaksel. W drugim etapie na obszar łoży po usuniętym guzie lub guz resztkowy podawana jest dodatkowa dawka 24–26 Gy do łącznej dawki 64–66 Gy również w skojarzeniu z chemioterapią. Konieczność napromieniania węzłów chłonnych miednicy pozostaje przedmiotem kontrowersji. Wyniki badań, w których obszar napromieniania był ograniczony jedynie do pęcherza moczowego,



**Rycina 2.** Schemat trójmodalnego leczenia oszczędzającego (TMT); \*Schematy chemioterapii stosowane w ramach jednoczasowej radiochemioterapii: cisplatyna 70 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg.; cisplatyna 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień; cisplatyna 70 mg/m<sup>2</sup> d1. + gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> d 1,8 co 3 tyg.; 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> d 1–5 i d 22–26 + mitomycyna 12 mg/m<sup>2</sup> d1

pokazały, że odsetek niepowodzeń regionalnych nie przekracza 6% [271, 272]. W pierwszym etapie leczenia chorzy powinni być napromieniani z pustym pęcherzem moczowym, natomiast w drugim — z pełnym. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka późnego odczynu popromiennego, poprzez ograniczenie objętości zdrowej ściany pęcherza napromienianej wysoką dawką promieniowania. Niespełnienie tego warunku może doprowadzić do zwłóknienia, zmniejszenia objętości pęcherza i w konsekwencji do utraty jego funkcji. W przypadku leczenia jednoetapowego, bez kontrolnej cystoskopii w jego trakcie, wypełnienie pęcherza zależy od zastosowanej techniki radioterapii. Przy napromienianiu najpierw całego pęcherza, a następnie łoża guza, zasady wypełniania pęcherza są identyczne jak wyżej opisane. W przypadku stosowania techniki równoczesnego symultanicznego „boostu” (SIB-IMRT, *simultaneously integrated boost-intensity modulated radiation therapy*), czyli napromieniania w ramach jednej frakcji inną dawką pęcherza, a inną łoża guza, pęcherz powinien być wypełniony. Niezależnie od zastosowanej techniki radioterapii niezbędna jest weryfikacja wypełnienia pęcherza przy użyciu tomografii stożkowej przed każdą frakcją promieniowania (IGRT, *image guided radiation therapy*) [98]. Duży problem w prawidłowym zaplanowaniu i realizacji radioterapii może stanowić prawidłowe określenie łoża po guzie pęcherza usuniętym w trakcie TURBT. Pomocne są badania obrazowe

z kontrastem wykonane na etapie diagnostyki, jak i dokładny opis cystoskopii. Z powodzeniem stosowane jest również znakowanie łoża po TURBT lipiodolem, który wstrzykuje się w trakcie cystoskopii wykonywanej przed radioterapią, w 4 do 8 punktów wokół łoża [273, 274].

Chociaż wyniki TMT i radykalnej cystektomii nie zostały bezpośrednio porównane w badaniu z randomizacją, to szereg doniesień z badań retrospektywnych i prospektywnych pokazuje, że w prawidłowo wyselekcjonowanej grupie wyniki TMT są bardzo dobre. Odsetki 5-letnich przeżyć związanych z chorobą nowotworową wynoszą 71–77%, a 5-letnich przeżyć całkowitych 50–60% i są porównywalne z uzyskanymi po cystektomii. U 25–30% chorych dochodzi do nawrotu raka nieinwazyjnego (NMIBC), który może być skutecznie leczony miejscowo. Natomiast nawroty raka inwazyjnego wymagające ratującej RC występują u 15% chorych. Oznacza to, że 85% chorych poddanych TMT ma zachowany funkcjonalny pęcherz przy porównywalnych z cystektomią wynikach przeżyć odległych [139, 270, 272, 275–278]. Na uwagę zasługuje fakt dobrej tolerancji leczenia trójmodalnego wśród chorych powyżej 70. roku życia, szczególnie w przypadku skojarzenia radioterapii z chemioterapią opartą o gemcytabinę i rezygnacji z napromieniania układu chłonnego miednicy. W tym wypadku pełne leczenie, bez poważnych powikłań trzeciego i czwartego stopnia, udaje się przeprowadzić u około 90% chorych [270, 279, 280]. Zastosowanie po

TMT uzupełniającego leczenia systemowego zwiększa szanse na zmniejszenie odsetka przerzutów odległych po 5 latach z 31% do 16%. Nie zaobserwowano natomiast żadnej poprawy wyników po dodaniu indukcyjnej chemioterapii przed TMT [270].

Dalszej poprawy wyników upatruje się w zastosowaniu częściowej „konsolidacyjnej” cystektomii obejmującej swym zasięgiem łożę po guzie nowotworowym oraz usunięciu węzłów chłonnych miednicy u chorych z potwierdzoną w cystoskopii całkowitą regresją po TMT. W tej grupie chorych resztkowego raka naciekającego ( $\geq$  pT1) stwierdzono u 10% chorych, a zajęcie regionalnych węzłów chłonnych u 2% chorych. Takie postępowanie daje szansę w wyselekcjonowanej grupie chorych na uzyskanie 5-letnich odsetków przeżycia wolnego od nawrotu wynoszącego 97% i odsetek 5-letniego OS na poziomie 91%, przy zachowaniu funkcjonalnego pęcherza i dobrej jakości życia [281]. Podobnie jak w przypadku TMT proponowany schemat leczenia wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach optymalnie z losowym doborem chorych. Dobre wyniki stały się podstawą do uznania TMT za alternatywną metodę leczenia u wyselekcjonowanych chorych z MIBC według różnych organizacji i towarzystw naukowych takich jak NCCN, AUA, ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*), EAU. TMT powinno być brane pod uwagę u chorych powyżej 70. roku życia, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego ze względów medycznych, oraz u chorych niewyrażających zgody na RC. Najlepszych wyników można spodziewać się u chorych z pojedynczym guzem w stopniu T2–T3a, mniejszym niż 6 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętnej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka *in situ*, bez wodonercza i z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego. Uwzględniając powyższe kryteria, tylko 10–15% chorych poddawanych radykalnej cystektomii byłoby kandydatami do TMT [277, 282].

Poważny problem stanowi niedoszacowanie stopnia zaawansowania klinicznego raka pęcherza przed rozpoczęciem leczenia. W grupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego cT2N0, potencjalnie najlepszych kandydatów do TMT, u których wykonano pierwotną RC, w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym u 36% stwierdza się raka o wyższym stopniu zaawansowania pT3 lub pT4, a u 24% przerzuty w węzłach chłonnych [283].

Zastosowanie TMT u takich chorych może okazać się nieskuteczne i przekreślić szansę na leczenie operacyjne w optymalnym momencie. Konieczne w tym kontekście jest przeprowadzenie skrupulatnych i bardzo dokładnych badań diagnostycznych oraz poszukiwanie czynników predykcyjnych pozwalających na prawidłowy dobór chorych do TMT [284].

Reasumując, TMT jest rekomendowane jako alternatywa radykalnej cystektomii w ściśle wyselekcjonowanej

grupie chorych. Leczenie powinno być prowadzone jedynie w ramach zespołu wielodyscyplinarnego, w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem i doświadczeniem, optymalnie w ramach prospektywnych badań klinicznych.

### Radioterapia samodzielna

Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Techniki, obszary napromieniania i dawki promieniowania są identyczne jak w przypadku chemio-radioterapii jednoetapowej. Wyniki samodzielnej radioterapii są jednak znacznie gorsze niż cystektomii lub TMT, a 5-letnie przeżycia całkowite nie przekraczają 35% [272].

### Radioterapia uzupełniająca

Pomimo iż brak jednoznacznych dowodów z badań randomizowanych na poprawę przeżycia, uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z loko-regionalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza pT3–T4 pN0–2. Chorzy z tej grupy, u których dodatkowo występują dodatnie marginesy operacyjne, mają szczególnie wysokie ryzyko niepowodzeń w obrębie miednicy wynoszące 40–45%. Zalecane dawki promieniowania na łożę po cystektomii i regionalny układ chłonny wynoszą 45–50,4 Gy, w 25–28 frakcjach. Na obszar niedoszczętności i nacieków pozawęzłowych należy podwyższyć dawkę do 54–60 Gy, o ile nie zostaną przekroczone dawki tolerancji w pobliskich tkankach zdrowych [285–287].

U chorych, którzy przed cystektomią nie otrzymali indukcyjnej chemioterapii, można rozważyć skojarzenie radioterapii z sekwencyjną chemioterapią [288].

### Radioterapia paliatywna

Radioterapia jest skuteczną metodą kontroli objawów wywołanych progresją miejscową lub rozsiewem raka pęcherza moczowego. Pozwala na opanowanie lub zmniejszenie krwawienia, zaburzeń w oddawaniu moczu, bólu spowodowanego naciekaniem splotów nerwowych lub kości. Stosowane dawki całkowite i sposoby frakcjonowania są uzależnione przede wszystkim od stopnia sprawności chorych, objętości napromienianych tkanek i lokalizacji przerzutów [289, 290].

### Rekomendacje

— TMT jest rekomendowane jako alternatywa radykalnej cystektomii w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z pojedynczym guzem w stopniu  $<$  T3, mniejszym niż 3 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętnej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka *in situ*, bez wodonercza i z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie

systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego (II, A).

- TMT jest rekomendowane dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii (II, A).
- Radioterapia nie jest rekomendowana jako samodzielna metoda leczenia radykalnego (II, A).
- Radioterapię uzupełniającą należy rozważyć u chorych z loko-regionalnie zaawansowanym urotelialnym rakiem pęcherza pT3–T4 pN0–2 z dodatnimi marginesami operacyjnymi (III, B).

## Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych

W leczeniu raka urotelialnego naciekającego warstwę mięśniową pęcherza moczowego podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią [291]. Mimo rozległości i okaleczającego charakteru daje szansę na trwałe wyleczenie — tym mniejsze, im bardziej zaawansowany charakter ma proces nowotworowy. W przypadku stwierdzenia w preparacie pooperacyjnym braku obecności utkania nowotworowego szanse na pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wolne od choroby nowotworowej wynoszą odpowiednio 92% i 86%, a w przypadku stwierdzenia wyłącznie utkania raka *in situ* szanse te wynoszą odpowiednio 79% i 74%. W przypadku cystektomii z guzem naciekającym warstwę mięśniową, jednak bez naciekania tkanek okołopęcherzowych, odsetki przeżyć wolnych od progresji to odpowiednio 89% i 87%, zaś w przypadku wyłącznie mikroskopowo stwierdzanych nacieków w tkankach okołopęcherzowych (cecha pT3a) odsetki te zmniejszają się do 78% i 76%. W przypadku makroskopowego naciekania tkanek okołopęcherzowych (cecha pT3b) odsetki te spadają do 62% i 61%, a w przypadku naciekania narządów sąsiednich (cecha pT4) wynoszą 50% i 45%. U ponad 23% chorych stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych usuniętych w trakcie zabiegu, co wyraźnie pogarsza rokowanie. W tej grupie chorych odsetki pięcio- i dziesięcioletnich przeżyć wolnych od progresji wynoszą odpowiednio 35% i 34% [138]. Istnieje zatem uzasadnienie dążenia do poprawienia tych wyników leczeniem okołoperacyjnym.

W przypadku przerzutowego raka urotelialnego wywodzącego się z dróg moczowych efektywnym postępowaniem jest zastosowanie paliatywnego leczenia systemowego opartego o schematy czterolekowy (złożony z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny — M-VAC) oraz dwulekowy złożony z cisplatyny i gemcytabiny (program GP) [292]. Celem leczenia przedoperacyjnego jest zarówno doprowadzenie do regresji guza, co powinno przełożyć się na ułatwienie zabiegu RC, jak i wczesna eliminacja mikroprzerzutów, które

mogłyby odpowiadać za wznowę procesu nowotworowego zabiegu. Eliminacja mikroprzerzutów stanowi silną przesłankę do leczenia przedoperacyjnego, gdyż główną przyczyną niepowodzenia po RC jest uogólnienie procesu nowotworowego.

Efektywność chemioterapii stosowanej przed RC w raku urotelialnym pęcherza moczowego z naciekiem warstwy mięśniowej jest dobrze udokumentowana w badaniach trzeciej fazy i w metaanalizach.

Do badania randomizowanego przeprowadzonego w kooperacji *the Southwest Oncology Group, the Eastern Cooperative Oncology Group* oraz *Cancer and Leukemia Group B* kwalifikowano chorych na raka pęcherza moczowego z cechą T2–T4a N0 M0, których wcześniej uznano za kwalifikujących się do radykalnej cystektomii. Porównano wyniki natychmiastowego leczenia operacyjnego i leczenia operacyjnego po podaniu trzech kursów chemioterapii według 28-dniowego schematu M-VAC. W grupie poddanej leczeniu cytostatycznemu u 33% chorych wystąpiła neutropenia z liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500/ $\mu$ l, jednak nie stosowano wówczas powszechnie czynników wzrostu. W trakcie leczenia nie stwierdzono zgonów wtórnych do powikłań chemioterapii, a porównanie wyników leczenia operacyjnego w grupie po leczeniu neoadjuwantowym i bez tego leczenia nie wykazało różnic w zakresie częstości i nasilenia powikłań pooperacyjnych. Mediana przeżycia całkowitego była wyższa w grupie kwalifikowanej do przedoperacyjnego leczenia systemowego i wyniosła 77 miesięcy w porównaniu do 46 miesięcy w przypadku samodzielnej cystektomii [293].

W badaniu wielośrodkowym, organizowanym przez *International Collaboration of Trialists, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group I Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico Group*, oceniono wpływ chemioterapii MVC (metotreksat, winblastyna, cisplatylna w rytmie co 21 dni). Do badania włączono chorych z rakiem urotelialnym w stopniu zaawansowania T2, N0/X, M0 w stopniu złośliwości G3 oraz chorych T3–T4a, N0/X, M0. W badaniu tym, po trzech latach obserwacji, wykazano zmniejszenie śmiertelności o 5,5% w grupie otrzymującej chemioterapię [294]. Ograniczenie leczenia do cisplatyny i metotreksatu, czy cisplatyny w monoterapii, sprawia, że terapia systemowa o założeniu neoadjuwantowym nie poprawia przeżycia [295–297].

Metaanaliza z 2003 roku obejmowała dziesięć badań i 2688 chorych, którzy byli poddawani leczeniu radykalnemu polegającemu na cystektomii, radioterapii lub skojarzeniu obu metod. We wszystkich badaniach grupa eksperymentalna otrzymywała chemioterapię opartą na związkach platyny stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z antracyklinami, metotreksatem i winblastyną. Tylko w jednym badaniu włączonym do metaanalizy stosowano karboplatynę w połączeniu z metotreksatem

i winblastyną. Do wszystkich badań rekrutowano chorych z zaawansowaniem T2–T4 i tylko jedno badanie kwalifikowało chorych z klinicznie zajętejmi regionalnymi węzłami chłonnoymi. Wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 9% w grupie z chemioterapią neoadjuwantową. Wartość ta odpowiada bezwzględnej poprawie przeżycia o 3% po 5 latach i zwiększeniu prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia z 45% do 48%, jednak różnica ta nie była znamienna. Chorzy otrzymujący chemioterapię wielolekową rokowali istotnie lepiej od tych leczonych pojedynczym cytostatykiem. W przypadku stosowania schematów wielolekowych wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13% oraz wzrost odsetka chorych przeżyjących pięć lat z 45% do 50%. Późniejsza metaanaliza tej samej grupy badawczej z 2005 roku została oparta na 11 badaniach z udziałem 3005 chorych. Stwierdzono istotną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego związaną z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej zawierającej związku platyny: pięcioprocentową, bezwzględną poprawę przeżycia po 5 latach oraz bezwzględną poprawę przeżycia wolnego od choroby wynoszącą 9% po 5 latach [115, 298].

W kolejnej metaanalizie z 2004 roku przeanalizowano 11 badań, w których uczestniczyło 2605 chorych. Czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie otrzymującej chemioterapię, przy czym poprawa ta była mocniej wyrażona w badaniach, w których wykorzystano chemioterapię wielolekową z zastosowaniem cisplatyny. W tej ostatniej grupie uzyskano bezwzględną poprawę OS o 6,5% [299].

W najnowszej metaanalizie z 2016 roku podsumowano wyniki piętnastu badań obejmujących 3285 chorych. Przedoperacyjne leczenie schematami GC lub MVAC/MVC wiązało się z bezwzględną poprawą OS o 8% i bezwzględnym wzrostem odsetków przeżyć 5-letnich o 8% (45–53%). Potwierdzono ponownie, że przedoperacyjna monoterapia cisplatiną nie poprawia rokowania. W analizie tej porównano także schemat M-VAC i GC. Odsetek całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych wynosił w przypadku schematu GC 25,7%, a schematu M-VAC — 24,3% i nie były to różnice znamienne. Schemat M-VAC charakteryzował się natomiast trendem w kierunku poprawy OS [300].

Aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki ( $\geq cT2$ ) jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej z tzw. zagęszczeniem dawki (schemat ddMVAC, aaMVAC, ddGC). Wyniki jedyne randomizowanego badania III fazy porównującego schemat ddMVAC z GC w leczeniu przedoperacyjnym (GETUG/AFU V05 VESPER) zostały zaprezentowane po raz pierwszy w 2021 r. Dwunastotygodniowej chemioterapii przedoperacyjnej ( $6 \times$  ddMVAC lub  $4 \times$  GC) zostało poddanych 493 chorych. Zastosowanie zintensyfikowanego schematu ddMVAC wiązało się ze znamienym zwiększeniem odsetka cał-

kowitych odpowiedzi patomorfologicznych i redukcji zaawansowania miejscowego do  $<ypT2ypN0$ , oraz znamieną poprawą rokowania w odniesieniu do PFS (HR: 0,70; 95% CI 0,51–0,96) oraz OS (HR: 0,62; 95% CI 0,44–0,87). W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, schematem z wyboru jest w schemat ddGC, który w randomizowanym badaniu u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego charakteryzował się taką samą aktywnością jak ddMVAC w odniesieniu do OS, PFS i ORR i wyraźnie lepszą tolerancją [301]. W badaniu II fazy schemat ddGC zastosowany w leczeniu przedoperacyjnym prowadził do uzyskania pCR u 32% chorych oraz u kolejnych 13% do zmniejszenia zaawansowania ( $< ypT2$ ). Zauważono natomiast częste występowanie (23% chorych) epizodów zakrzepowo-zatorowych, co doprowadziło do przedczesnego zamknięcia tego badania [302].

### Rekomendacje

- Chemioterapia przedoperacyjna jest standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (I, A).
- Schematy jednolekowe lub z zastosowaniem karboplatyny w miejsce cisplatyny nie powinny być stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (I, A).
- Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat ddM-VAC (I, A).
- Opcjonalne schematy leczenia przedoperacyjnego to aaMVAC oraz ddGC.
- W przypadku chorych z cechą cN0 w leczeniu operacyjnym należy zastosować 3–4 kursy chemioterapii ze zintensyfikowaną dawką (I, A).
- W przypadku chorych z cechą N+ w leczeniu przedoperacyjnym należy zastosować 6 kursów chemioterapii ze zintensyfikowanym dawkowaniem (III, B).
- Leczenie przedoperacyjne nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A).

Ograniczenia chemioterapii systemowej o założeniu neoadjuwantowym

Wyniki dostępnych badań nad leczeniem przedoperacyjnym dotyczą chorych z najczęstszą postacią raka dróg wywodzących się z pęcherza moczowego. Problemem pozostają chorzy z histologią inną niż rak urotelialny. Relatywnie niska częstość występowania tych nowotworów uniemożliwia przeprowadzenie rozstrzygających badań klinicznych. W badaniu opublikowanym w 2017 roku przeanalizowano dane *National Cancer Data Base* dla 2018 chorych po radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza o rzadziej spotykanych wariantach histologicznych. Chorych podzielono na chorych z wariantem mikropapilarnym lub mięsakowatym, rakiem płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem, nowotwo-

rami neuroendokrynnymi i innymi rzadkimi postaciami. We wnioskach autorzy stwierdzili, że chorzy z guzami neuroendokrynnymi odnoszą korzyści z chemioterapii neoadjuwantowej w kontekście przeżycia całkowitego. W przypadku guzów z różnicowaniem mikropapilarnym, różnicowaniem mięsakowatym lub gruczolakorakiem chemioterapia przedoperacyjna zmniejszała częstość występowania nowotworu szerzącego się poza granice narządu, co jednak nie przełożyło się na poprawę przeżycia całkowitego. W przypadku raka płaskonabłonkowego chemioterapia przedoperacyjna była całkowicie nieefektywna [303].

Brak jest randomizowanych badań III fazy nad rolą leczenia neoadjuwantowego w przypadku raka urotelialnego wywodzącego się z innych regionów układu moczowego niż pęcherz moczowy, z racji względnej rzadkości tych rozpoznań. Analiza retrospektywna wskazuje jednak na aktywność leczenia systemowego w nowotworach górnych dróg moczowych. Wykazano, że w grupie otrzymującej chemioterapię zaawansowanie miejscowe pooperacyjne jest niższe niż w grupie pierwotnie leczonej operacyjnie. Częstość guzów sklasyfikowanych jako patologiczne T2 lub co najmniej T3 maleje istotnie po chemioterapii (pT2 — 65,4% vs. 48,8%; pT3 lub wyższe — 47,7% vs. 27,9%). Czternaście procent chorych, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową, uzyskuje leczeniem systemowym całkowitą remisję [304]. Inni autorzy także donoszą o obniżeniu stopnia zaawansowania miejscowego oraz o całkowitych remisjach u chorych otrzymujących leczenie neoadjuwantowe, a odsetek odpowiedzi terapeutycznych jest przez nich szacowany na 80% [305, 306]. Wskazuje się także, że to leczenie przedłuża istotne przeżycie całkowite zależne od raka; dla przeżycia całkowitego ten efekt jest także obserwowany w niektórych badaniach [307–309]. Jednak ogromnym zastrzeżeniem do tych badań jest ich retrospektywny charakter. Dysponujemy wyłącznie jednym prospektywnym badaniem drugiej fazy, z grupą zaledwie 30 chorych, w którym oceniono efektywność leczenia systemowego wielolekowego z zastosowaniem cisplatyny (lub karboplatyny w przypadku niskich wartości GFR). W tym badaniu wykazano odsetek całkowitych remisji patologicznych na poziomie 14%, zaś u 60% chorych stopień zaawansowania po leczeniu nie przekraczał pT1, co autorzy uznali za zachęcające wyniki [310]. Brak badań III fazy z randomizacją sprawia, że leczenie przedoperacyjne w raku urotelialnym górnego odcinka układu moczowego nie może być na obecnym etapie uznane jako postępowanie standardowe.

Podstawowym cytostatykiem, warunkującym efektywność leczenia systemowego, jest cisplatyna, której stosowanie u chorych na raka urotelialnego dróg moczowych jest często znacząco ograniczone. Chorzy, którzy mogą otrzymać cisplatynę, muszą spełniać liczne warunki (tzw. *fit for cisplatin*). U tych chorych klirens kreatyniny endogennej liczony ze wzoru Cocrofta-Gaul-

ta powinien wynosić co najmniej 60 ml/min. Kolejnym warunkiem jest prawidłowy słuch lub utrata słuchu nie większa niż w stopniu 1. — według kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 5 [311] — zatem chorzy z niedosłuchem udokumentowanym badaniem audiometrycznym i/lub utrudniającym funkcjonowanie codzienne, chorzy wymagający aparatów słuchowych nie powinni otrzymywać chemioterapii opartej o cisplatynę. Neuropatia obwodowa w stopniu powyżej 1 stanowi kolejne przeciwwskazanie do cisplatyny. W takim razie chorzy z umiarkowanymi objawami wpływającymi na codzienne funkcjonowanie nie powinni otrzymywać tego leku. Zastoinowa niewydolność serca czy zły stan ogólny także stanowią przeciwwskazanie do stosowania schematów zawierających cisplatynę.

### Rekomendacje

- Chorych z rozpoznaniem rzadkich postaci raka pęcherza moczowego należy kwalifikować do postępowania leczniczego/terapeutycznego indywidualnie (III, B).
- U chorych na raka urotelialnego w innych obszarach układu moczowego niż pęcherz nie należy rutynowo stosować chemioterapii przedoperacyjnej (I, A)

### Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego oraz górnego odcinka układu moczowego

Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego

Inwazyjne urotelialne raki pęcherza moczowego oraz dróg moczowych przed podjęciem decyzji terapeutycznej wymagają pełnej diagnostyki obrazowej, ze względu na wysokie ryzyko choroby systemowej. Mimo potencjalnej możliwości wyleczenia, związanej z radykalną cystektomią/cystoprostatektomią, 5-letnie przeżycia w grupie chorych z pT3–pT4 pN+ M0 wynoszą około 50–60%. W przypadku raka pęcherza moczowego o zaawansowaniu regionalnym wszystkim chorym kwalifikującym się do systemowej chemioterapii zawierającej cisplatynę powinno się zaproponować leczenie neoadjuwantowe. Jeśli jednak nie było ono zastosowane, po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii można rozważyć adjuwantową chemioterapię w oparciu o patomorfologiczne czynniki ryzyka, takie jak: zaawansowanie miejscowego pT3/4 i/lub zajęcie węzłów chłonnych (pN+) przy wykluczeniu rozsiewu odległego (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) [312, 313].

Od wielu lat toczy się debata dotycząca przesłanek dla rekomendowania adjuwantowej chemioterapii. Dane z randomizowanych badań klinicznych ukończonych przedwcześnie, głównie z powodu niskiej rekrutacji, przyniosły nieadekwatne dowody na rutynowe stosowa-

nie adjuwantowej chemioterapii. Największe z przeprowadzonych prospektywnych randomizowanych badań III fazy (EORTC 30994) wykazało istotne wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej z cisplatyną w porównaniu z odroczeniem leczenia systemowego do czasu nawrotu (HR: 0,54, 95% CI: 0,4–0,73,  $p < 0,0001$ ). Jednak mimo obserwowanej korzyści w odsetkach 5-letnich przeżyć (odpowiednio 53,6% vs. 47,7%) oraz medianach OS (odpowiednio 6,74 vs. 4,60 lat), wyniki nie wykazały znamiennej poprawy OS (HR: 0,78, 95% CI 0,56–1,08;  $p = 0,13$ ) [314].

Przeprowadzone metaanalizy wskazują na wydłużenie czasu do nawrotu oraz możliwość poprawy OS u chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomi, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka nawrotu.

Przesłanki do rekomendowania pooperacyjnej chemioterapii oparte są na patologicznym stopniowaniu choroby w przeciwieństwie do klinicznego, mniej precyzyjnego, wykorzystywanego przy kwalifikacji do chemioterapii neoadjuwantowej. Kolejnym argumentem przemawiającym za pooperacyjną chemioterapią jest brak opóźnienia w przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego — niewątpliwie kluczowego dla ostatecznego wyniku leczenia, zwłaszcza w przypadku ograniczonej skuteczności lub nietolerancji przedoperacyjnej chemioterapii. Wadami chemioterapii pooperacyjnej pozostają: opóźnienie rozpoczęcia leczenia systemowego ukierunkowanego na chorobę mikroprzerzutową, często zdecydowanie gorsza tolerancja oraz niemożność oceny efektu leczenia.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami do chemioterapii adjuwantowej z cisplatyną kwalifikują się chorzy z zaawansowaniem  $\geq$  pT3 i/lub pN1, którzy powinni ją rozpocząć optymalnie w okresie do 90 dni od zabiegu operacyjnego; rekomenduje się 3–4 cykle chemioterapii. W stosowanych programach chemioterapii uzupełniającej cisplatyna nie powinna być zastępowana karboplatiną, a jeśli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii z cisplatyną, to żadna inna chemioterapia nie jest rekomendowana [312, 313, 315, 316].

U chorych kwalifikujących się do chemioterapii systemowej z cisplatyną najczęściej rekomenduje się schemat PG (cisplatyna z gemcytabiną) oraz ddMVAC (zintensyfikowana wersja standardowego MVAC). Podstawą zmiany rekomendacji było prospektywne badanie z randomizacją porównujące program MVAC podawany w schemacie 28-dniowym i przyspieszonym, 14-dniowym z wykorzystaniem czynników wzrostu dla granulocytów. Po okresie obserwacji powyżej 7 lat w grupie chorych leczonych ddMVAC żyło 24,6%, w porównaniu do 13,2% leczonych schematem standardowym. Dodatkowo toksyczność leczenia była mniejsza w grupie leczonej ddMVAC. Bazując na tych danych, oryginalny schemat MVAC nie jest już rutynowo rekomendowany, zwłaszcza we wskazaniach okołoperacyjnych. Również w przypad-

ku schematu cisplatyna/gemcytabina aktualnie bardziej rekomenduje się schemat 21-dniowy niż 28-dniowy, ze względu na możliwość podania wyższych dawek i potencjalnie uzyskania większej skuteczności leczenia.

Na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy natychmiastowa adjuwantowa chemioterapia w porównaniu do chemioterapii stosowanej w momencie nawrotu jest lepsza, gdyż oba sposoby wskazują na podobne wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołoperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych danych w kontekście chemioterapii adjuwantowej [316, 317].

Leczenie uzupełniające nieurotelialnych nowotworów pęcherza moczowego

W przypadku inwazyjnych raków pęcherza moczowego o mieszanej histopatologii (z różnicowaniem płaskonabłonkowym, gruczolowym czy sarkomatycznym) proponowana jest zarówno neoadjuwantowa (preferowana), jak i adjuwantowa chemioterapia z cisplatyną. W przypadku czystych raków płaskonabłonkowych pęcherza moczowego zarówno neoadjuwantowa, jak i adjuwantowa chemioterapia nie jest rekomendowana [312, 313, 317].

Uzupełniająca chemioterapia w nowotworach urotelialnych górnego odcinka układu moczowego

W zakresie adjuwantowej terapii systemowej dla nowotworów urotelialnych górnych dróg moczowych dysponujemy wynikami pojedynczego, randomizowanego badania brytyjskiego POUT, przeprowadzonego na 261 chorych, w którym wykazano istotną statystycznie i klinicznie poprawę czasu do progresji o 51% (DFS HR = 0,45; 0,30–0,68;  $p = 0,0001$ ) przy medianie czasu obserwacji 30,3 miesiąca. Odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniosły 71% (chemioterapia) i 46% (obserwacja). Na podstawie badania POUT, adjuwantowa chemioterapia jest rekomendowana u wszystkich chorych z histologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych w stopniu zaawansowania pT2–T4 N0–3 M0. Zaleca się podanie 4 cykli chemioterapii cisplatyna/karboplatyna z gemcytabiną, które powinno być rozpoczęte w okresie do 90 dni od nefroureterektomii.

Leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę rokowania oraz lepszą tolerancję leczenia. Przeprowadzono jest kilka badań III fazy nad rolą monoterapii atezolizumabem, niwolumabem,

pembrolizumabem jako leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii [318].

W pierwszym opublikowanym badaniu III fazy obejmującym 809 chorych (IMvigor010) oceniającym rolę uzupełniającej immunoterapii atezolizumabem, nie udało się osiągnąć zamierzonego pierwszorzędownego punktu końcowego w postaci znamiennej poprawy czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*). Do badania kwalifikowano chorych po radykalnych zabiegach operacyjnych z wysokim ryzykiem nawrotu raka urotelialnego dróg moczowych definiowanym jako ypT2–Ta lub ypN+ (w przypadku podania neoadjuwantowej chemioterapii) lub pT3–4a, pN+ u chorych, którzy nie kwalifikowali się do uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę. Mediana DFS wyniosła 19,4 miesiąca (95% CI 15,9–24,8) dla atezolizumabu oraz 16,6 miesiąca (11,2–24,8) w przypadku obserwacji [HR: 0,89 (95% CI 0,74–1,08); p = 0,24] [319].

Wstępne wyniki kolejnego badania III fazy (CheckMate 274) nad rocznym leczeniem uzupełniającym niwolumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu raka urotelialnego dróg moczowych, opublikowane na kongresie ASCO GU w 2021 roku wskazały na istotną poprawę DFS; mediana wyniosła 21 vs. 10,9 miesiąca, niezależnie od poziomu ekspresji PD–L1. W badaniu uczestniczyło 709 chorych. Oczekiwane są pełne wyniki badania.

Na obecnym etapie adjuwantowa immunoterapia u chorych na raki urotelialne nie jest rekomendowana [312, 316, 317].

### Rekomendacje

- Rekomenduje się adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę chorym po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, B).
- Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znamienne rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby (I, A).
- Rekomenduje się chemioterapię uzupełniającą opartą o schemat GC lub GK (w przypadku GFR < 50 ml/min) u chorych na raki urotelialne górnych dróg moczowych, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, A).
- Rekomenduje się udział w badaniach klinicznych nad rolą okołoperacyjnej terapii systemowej.

## Pierwsza linia leczenia systemowego

### Rak urotelialny

U około połowy chorych na raki urotelialne stwierdza się nawrót choroby po leczeniu radykalnym, który w większości przypadków manifestuje się wystąpieniem przerzutów odległych. Ograniczony nawrót miejscowy obserwuje się u około 30% chorych. Chorobę pierwotnie uogólnioną stwierdza się u około 10% chorych [320].

Podstawową metodą leczenia chorych na przerzutowego raka urotelialnego jest chemioterapia. Kwalifikacja do leczenia wymaga wnikliwej i kompleksowej analizy pod kątem stanu sprawności, wydolności narządowej oraz występowania chorób współistniejących [321]. W ocenie potencjalnych korzyści z chemioterapii pierwszej linii stosowana jest skala Bajorina (tab. 5) [322].

Oceny odpowiedzi należy dokonać po 2–3 cyklach chemioterapii. W przypadku potwierdzenia korzyści klinicznej oraz akceptowalnej toksyczności leczenie kontynuuje się do 4–6 cykli.

### Chorzy kwalifikujący się do leczenia cisplatyną

U chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) z prawidłową czynnością nerek oraz bez istotnych klinicznie chorób współistniejących wskazane jest zastosowanie schematów wielolekowych opartych o cisplatynę. W przypadku około 10–15% chorych, ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do węzłów chłonnych oraz prawidłową aktywnością fosfatazy alkalicznej oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), możliwe jest uzyskanie długotrwałej kontroli choroby [323, 324]. Wybór schematu chemioterapii powinien być rozpatrywany indywidualnie zależnie od sytuacji klinicznej oraz profilu toksyczności poszczególnych leków.

W badaniu trzeciej fazy porównano efektywność schematu GC (gemcytabina, cisplatyna) ze standardowym schematem MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; rytm podawania co 28 dni); nie stwierdzono różnic w skuteczności (mediana czasu przeżycia całkowitego ok. 14 miesięcy), przy jednocześnie wyraźniej lepszej tolerancji schematu dwulekowego [323]. Z kolei w badaniu EORTC30924 oceniono skuteczność i tolerancję schematu HD-MVAC (rytm podawania co 14 dni; pierwotna profilaktyka gorączki

Tabela 5. Ocena potencjalnych korzyści z chemioterapii pierwszej linii, skala Bajorina

Czynniki ryzyka	mOS
0 — KPS > 80, brak przerzutów w narządach trzewnych	33 miesiące
1 — KPS < 80 lub przerzuty w narządach trzewnych	13,4 miesiąca
2 — KPS < 80 oraz przerzuty w narządach trzewnych	9,3 miesiąca

KPS — Karnofsky Performance Score



neutropenicznej z użyciem G-CSF) oraz standardowego MVAC [324]. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie otrzymującej HD-MVAC wyniósł 72%, natomiast w grupie MVAC — 58%. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła odpowiednio 9,5 miesiąca wobec 8,1 miesiąca, a mediana OS wyniosła w obu grupach 15 miesięcy. W grupie leczonej schematem (HD-MVAC) wyższy był odsetek chorych przeżywiających pięć lat — 21,8% wobec 13,5% (MVAC). Podkreślić należy istotnie lepszą tolerancję schematu HD-MVAC (mniejsza toksyczność hematologiczna, niższa częstość występowania gorączki neutropenicznej oraz zapalenia śluzówek).

W związku z powyższym u chorych kwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę zaleca się stosowanie schematu GC lub HD-MVAC.

U chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnych obciążeń internistycznych oraz wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) 40–60 ml/min można rozważyć zastosowanie schematu GC z rozfrakcjonowaniem dawki cisplatyny („*split-dose*”) — gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> (d1,8) oraz cisplatyna 35 mg/m<sup>2</sup> (d1,8) co 21 dni [325, 326].

W ramach badania EORTC 30987 oceniano również wartość intensyfikacji leczenia pierwszej linii przez zastosowanie schematu trójlekowego PCG (paklitaksel, gemcytabina, cisplatyna) [327], w porównaniu do schematu GC. Stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych w ramieniu eksperymentalnym 95,5%, wobec 43,6%, jednak bez znamienych różnic w medianach OS w populacji *intention-to-treat*. Zastosowanie schematu PCG związane było z wyższą toksycznością. W analizie *post-hoc*, po wyłączeniu chorych, którzy nie otrzymali planowanego leczenia (8%), stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie mediany OS o 3,2 miesiąca (PCG vs. GC). Dodatkowo korzyść ze schematu trójlekowego stwierdzono wyłącznie u chorych z lokalizacją ogniska pierwotnego w pęcherzu moczowym [327]. Schemat ten może być rozważany jako leczenie pierwszej linii u wybranych chorych.

Dotychczas nie wykazano korzyści z jednoczesowej chemioimmunoterapii [328, 329] w leczeniu chorych na przerzutowego raka urotelialnego, a postępowanie takie powinno być prowadzone wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną

Postępowanie u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę zależne jest od stanu sprawności oraz występowania chorób współistniejących.

U chorych w średnim stanie sprawności (ECOG 2) lub z istotnymi obciążeniami stosuje się gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatyną. W badaniu EORTC 30986 porównano skuteczność tego schematu ze schematem MCAVI (metotreksat, karboplatyna, winblastyna) [330].

Nie stwierdzono różnic w skuteczności, przy lepszej tolerancji gemcytabiny z karboplatyną. Należy podkreślić, że u chorych kwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę, nie należy stosować zamiennie karboplatyny ze względu na jej niższą efektywność [331]. U chorych niekwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny możliwe jest także zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z paklitakselem [332] lub gemcytabiny w monoterapii [333].

U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę, w przypadku dostępności, można rozważyć w ramach leczenia pierwszej linii immunoterapię atezolizumabem [334] lub pembrolizumabem [335], jednak wyłącznie u chorych z potwierdzoną odpowiednimi testami ekspresją PD-L1 (atezolizumab PD-L1  $\geq 5\%$ ; pembrolizumab CPS  $\geq 10$ ). Odsetki odpowiedzi obiektywnych sięgają w tej populacji 23–29%, w tym około 7–9% odpowiedzi całkowitych [334, 335].

U chorych w średnim stanie sprawności (ECOG 2) z istotnymi współchorobowościami (w tym przewlekła choroba nerek z GFR < 30 ml/min) oraz u chorych ze złym stanem sprawności zaleca się najlepsze leczenie objawowe (BSC, *best supportive care*), ze względu na brak korzyści z leczenia systemowego w tych grupach chorych, przy jego złej tolerancji [322, 330].

#### Leczenie podtrzymujące

U chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po 4–6 cyklach chemioterapii opartej o pochodną platyny z gemcytabiną, należy rozważyć leczenie podtrzymujące awelumabem (rozpoczęcie leczenia w ciągu 4–10 tygodni od zakończenia chemioterapii). W badaniu trzeciej fazy JAVELIN Bladder 100 postępowanie to zwiększyło znamienne medianę OS z 14,3 mies. w grupie BSC do 21,4 mies. w grupie chorych otrzymujących immunoterapię [120]. Korzyść z leczenia podtrzymującego stwierdzono niezależnie od ekspresji PD-L1, obecności przerzutów trzewnych, schematu chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina z cisplatyną, gemcytabina z karboplatyną), czy też uzyskanej odpowiedzi. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE, *immune-related adverse events*) wystąpiły u 29% chorych, a u 7% miały one stopień nasilenia  $\geq 3$ . według CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [336]. Leczenie podtrzymujące awelumabem nie jest obecnie refundowane w Polsce.

Nowotwory o histologii innej niż urotelialna

Nowotwory złośliwe dróg moczowych o utkaniu histologicznym innym niż rak urotelialny występują rzadko (ok. 10% przypadków), czego konsekwencją jest brak ustalonych standardów postępowania. Chorzy powinni być konsultowani w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności, a strategia leczenia ustalana w ramach

zespołu interdyscyplinarnego. W razie możliwości, wskazane jest włączanie chorych do badań klinicznych.

W leczeniu paliatywnym w przypadku stwierdzenia nowotworu o mieszanym utkaniu histologicznym, to jest: rak urotelialny z obecnością komponenty mikrobrodawkowatej, płaskonabłonkowej, sarkomatycznej lub gruczołowej, stosuje się leczenie jak w raku urotelialnym [337]. W razie rozpoznania utkania raka płaskonabłonkowego rozważyć należy zastosowanie chemioterapii według schematu TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna) [338, 339]. Z kolei u chorych na raka gruczołowego stosuje się schematy wykorzystywane w leczeniu gruczolakoraków przewodu pokarmowego — przede wszystkim schemat FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna) [340], a także schemat TIP [122]. Analogiczne postępowanie stosuje się u chorych na raka moczownika (w 90% przypadków utkanie gruczolakoraka) [338, 340–342]. W przypadku stwierdzenia obecności utkania raka drobnokomórkowego lub neuroendokrynnego stosuje się chemioterapię według schematów wykorzystywanych w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca to znaczy etopozyd w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną [343, 344].

### Rekomendacje

- U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A).
- W razie braku przeciwwskazań w pierwszej linii leczenia zalecane są schematy chemioterapii oparte o cisplatynę (GC, HD-MVAC + G-CSF) (I, A).
- U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatiną (I, B).
- U chorych, którzy uzyskali co najmniej stabilizację po chemioterapii pierwszej linii opartej o gemcytabinę w skojarzeniu z pochodną platyny, wskazane jest zastosowanie leczenia podtrzymującego awelumabem (I, A).
- U chorych na raka urotelialnego ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można zastosować w pierwszej linii leczenia atezolizumab lub pembrolizumab (II, B).
- U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG  $\geq$  3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A).

## Druga linia leczenia

### Chemioterapia

Większość danych dotyczących aktywności konkretnych leków cytotoksycznych lub ich skojarzeń w leczeniu drugiej i kolejnych linii raka urotelialnego pochodzą

przede wszystkim z niewielkich badań II fazy oraz pojedynczego badania III fazy porównującego winfluninę do leczenia objawowego w populacji 370 chorych. W badaniach II fazy gemcytabina [345], paklitaksel [346], docetaksel [347] czy pemetreksed [348] pozwalały na osiągnięcie obiektywnych odpowiedzi w zakresie 10–28% oraz mediany OS w zakresie 7,7–9,6 mies. Zastosowanie schematów skojarzonych gemcytabina + paklitaksel [349–351] lub paklitaksel + karboplatyna [352] wiązało się z uzyskiwaniem obiektywnych odpowiedzi w zakresie 27–44% i medianami OS 7,9–13 miesięcy. W badaniu III fazy, winflunina zastosowana w II linii pozwoliła na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 8,6% chorych i kontroli choroby u 41,1% chorych w porównaniu do leczenia objawowego, w przypadku którego stabilizację (bez obiektywnych odpowiedzi) obserwowano jedynie u 24,8% chorych [353]. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego obejmująca wyłącznie chorych spełniających kryteria protokołu wykazała, że zastosowanie winfluniny wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 22% (HR: 0,78; 95% CI: 0,61–0,96) przy medianach OS wynoszących 6,9 miesiąca (winflunina) oraz 4,3 miesiąca (leczenie objawowe) [354]. Najbardziej wiarygodne dane dotyczące aktywności chemioterapii w  $\geq$  2 linii leczenia dostarczają najnowsze badania kliniczne III fazy oceniające nowe strategie terapeutyczne w porównaniu do jednolekowej chemioterapii (docetaksel, paklitaksel lub winflunina). W tych badaniach (Keynote-045, EV-301) zastosowanie chemioterapii (bez szczegółowych danych dotyczących aktywności konkretnego leku) wiązało się z uzyskaniem obiektywnych odpowiedzi u 11,4% (w tym CR u 3,3%) i stabilizacji choroby u 33,5% chorych w ramach II linii leczenia oraz obiektywnych odpowiedzi u 17,9% (w tym CR u 2,7%) i stabilizacji u 35,5% w III linii leczenia [355, 356]. Mediany OS i PFS dla chemioterapii w II linii (Keynote-045) wyniosły odpowiednio 7,3 mies. i 3,3 mies. [357], a w III linii (EV-301) – odpowiednio 7,4 miesiąca i 3,3 miesiąca [356]. Wyniki najnowszych badań, w których monoterapią docetaksel, paklitakselem lub winfluniną stanowiła komparator, wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznej z zastosowania chemioterapii u 40–50% chorych, w tym obiektywnych odpowiedzi u 12–18% chorych w ramach  $\geq$  2 linii leczenia, przy relatywnie niewielkim, udowodnionym wpływie na poprawę rokowania.

### Immunoterapia

Pembrolizumab (przeciwciało anti-PD1) został porównany do jednolekowej chemioterapii (docetaksel, paklitaksel lub winflunina) stosowanej co 3 tygodnie, w ramach badania klinicznego III fazy (KEYNOTE-045). Do badania zakwalifikowano 542 chorych na raka urotelialnego miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza lub cewki moczowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

opartej o pochodne platyny. Chorzy mogli otrzymać wcześniej do 2 linii chemioterapii paliatywnej lub wyłącznie chemioterapię okołoperacyjną opartą o platyny, pod warunkiem, że nawrót nastąpił w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia. Zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na znamienne zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi do 21,1% (w tym 7,0% odpowiedzi całkowitych), wobec 11,4% w przypadku chemioterapii (w tym 3,3% — odpowiedzi całkowite). Chociaż nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie zmniejszenia względnego ryzyka progresji lub zgonu (HR dla PFS = 0,96; 95% CI: 0,79–1,16), to odsetki przeżyć 2-letnich wolnych od progresji wynosiły 12,4% (pembrolizumab), wobec 3,0% (chemioterapia). Zastosowanie pembrolizumabu wiązało się ze znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 30% (HR: 0,70; 95% CI: 0,57–0,85).

Inne leki, z grupy inhibitorów punktów kontrolnych, zostały zarejestrowane przez agencje regulatorowe do leczenia chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej o platyny na podstawie wyników jednoramiennych badań II fazy. W badaniu CheckMate 275, w populacji 270 chorych, niwolumab pozwolił na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u co piątego chorego (19,6%), a mediany PFS i OS wynosiły odpowiednio 2,0 i 8,74 miesięcy [358]. Z kolei durwalumab został zarejestrowany na podstawie badania fazy I/II obejmującego 191 chorych na zaawansowanego raka urotelialnego. W analizowanej populacji durwalumab pozwolił na uzyskanie 17,8% obiektywnych odpowiedzi (w tym 3,7% odpowiedzi całkowite). Mediany PFS i OS wynosiły 1,5 i 18,2 miesięcy [359]. Po dwóch latach od uzyskania rejestracji przez FDA, z uwagi na niekorzystne wyniki badań III fazy na wcześniejszych etapach choroby, producent durwalumabu złożył wniosek o wycofanie rejestracji tego leku w  $\geq 2$  linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. Również w przypadku atezolizumabu, rejestracja tego leku po niepowodzeniu chemioterapii opartej o platyny była oparta na wynikach badania II fazy IMvigor210 [360]. W badaniu tym, w populacji 220 chorych, atezolizumab pozwolił na uzyskanie 26% obiektywnych odpowiedzi, jednak nie zaraportowano median OS i PFS w całej populacji chorych [361]. W celu dokładnej weryfikacji korzyści ze stosowania atezolizumabu w ramach  $\geq 2$  linii leczenia chorych na zaawansowanego raka urotelialnego przeprowadzono badanie III fazy. W ramach badania IMvigor211 931 chorych przydzielono losowo do ramienia otrzymującego atezolizumab lub chemioterapię (paklitaksel, docetaksel lub winflunina) [362]. Zastosowanie atezolizumabu nie poprawiło znamienne rokowania w porównaniu do chemioterapii — mediany OS wynosiły 11,1 miesiąca (atezolizumab) oraz 10,6 miesiąca (chemioterapia), przy HR: 0,87; 95% CI: 0,63–1,21. W marcu 2021 roku, FDA wycofała rejestrację atezolizumabu dla leczenia chorych na raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

### Koniugaty przeciwciała–lek cytotoksyczny

Koncepcja stosowania koniugatów przeciwciała–lek cytotoksyczny pozwala na związanie wysokotoksycznych związków chemicznych z ukierunkowanym molekularnie modulem transportowym, którym jest przeciwciała. Rekombinowane przeciwciała poprzez antygenowo-swoisty fragment zmienny (Fab) łączy się z określonym epitopem docelowego białka zlokalizowanego na powierzchni komórki nowotworowej. Związane przez przeciwciała i unieruchomione białko powierzchniowe ulega internalizacji, a następnie wewnątrzkomórkowej degradacji enzymatycznej w obrębie lizosomów. W procesie degradacji lizosomalnej dochodzi do odłączenia cząsteczki chemioterapeutyku od degradowanego przeciwciała i uruchomienia wewnątrzkomórkowych procesów cytotoksycznych prowadzących do zniszczenia komórki nowotworowej. Tym samym koniugaty przeciwciała–lek cytotoksyczny stanowią unikalną formę celowanej chemioterapii pozwalającej na depozycję chemioterapeutyku w tkankach docelowych z istotnym ograniczeniem toksyczności systemowej. Enfortumab vedotin jest konjugatem przeciwciała rozpoznającego białko adhezyjne (Nektyna-4), które ulega bardzo wysokiej ekspresji na powierzchni komórek raka urotelialnego oraz leku cytotoksycznego monometylu aurystatyny E, będącego inhibitorem polimeryzacji mikrotubul. Do badania III fazy EV-301 włączono 608 chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny i immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych. Chorych losowo przydzielono do ramienia otrzymującego enfortumab vedotin 1,25 mg/kg masy ciała w dniu 1., 8., 15., co 28 dni lub ramienia kontrolnego otrzymującego paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w cyklu 3-tygodniowym [356]. Zastosowanie enfortumabu vedotinu wiązało się ze znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 30% (HR: 0,70; 95% CI: 0,56–0,89), przy medianach OS — 12,88 miesiąca (enfortumab vedotin) oraz 8,97 miesiąca (chemioterapia). Obserwowano również znamienne poprawę w zakresie PFS — HR = 0,60 (95% 0,51–0,75), przy medianach wynoszących 5,55 miesiąca i 3,71 miesiąca, odpowiednio w ramionach eksperymentalnym i kontrolnym. Zastosowanie enfortumabu vedotinu, w porównaniu do chemioterapii, wiązało się z uzyskaniem znamiennej wyższego odsetka obiektywnych odpowiedzi — odpowiednio 40,6% wobec 17,9%, w tym odpowiedzi całkowitych 4,9% wobec 2,7%. Uwzględniając stabilizację, kontrolę choroby osiągnięto u 71,9% chorych w ramieniu eksperymentalnym i u 53,4% w ramieniu kontrolnym. Działania niepożądane miały podobne nasilenie w obu ramionach — odpowiednio w stopniu G1–4 oraz G3–4 u 94% i 51% w ramieniu z enfortumabem vedotinem oraz 92% i 50% w ramieniu z chemioterapią. Typowymi

działaniami niepożądanymi dla konjugatu były reakcje skórne (wysypka i ciężkie reakcje skórne), występujące u 40% chorych (u 15% w stopniu G3–4), hiperglikemia (6% chorych) oraz obwodowa neuropatia występująca u 46% chorych (w tym stopień G3–4 u 5%). Uszkodzenia zakończeń nerwowych obejmowały zarówno neurony czuciowe (44% chorych, w tym G3–4 — 4%), jak i ruchowe (7% chorych, w tym G3–4 — 2%) [356].

### Drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz FGFR

Podtyp luminalny I raka urotelialnego charakteryzuje się niską immunogennością oraz niską ekspresją PD-L1 w mikrośrodowisku guza, przez co jest generalnie mało wrażliwy na klasyczną immunoterapię [363]. Natomiast w tym podtypie raka urotelialnego, znacznie częściej niż w pozostałych, stwierdza się liczne zaburzenia w obrębie genu *FGFR* kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów [364]. Mutacje i fuzje w obrębie genów *FGFR2/3* są odpowiedzialne za aktywację szlaków sygnałowych warunkujących rozwój i progresję choroby nowotworowej. Około 20% chorych na raki urotelialne, a w górnym odcinku układu moczowego do 37% przypadków, ma zaburzenia w obrębie genów *FGFR*. Erdafitynib, inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów FGFR1–4, został oceniony w badaniu jednoramiennym, II fazy, BLC2001 w populacji 99 chorych na raka urotelialnego z zaburzeniami *FGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej o pochodne platyny i ewentualnej immunoterapii [365]. Chorzy otrzymywali erdafitynib doustnie w dawce 8 mg/d. Zastosowanie inhibitora FGFR pozwoliło na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 40% chorych (w tym całkowitych u 3%); natomiast u chorych otrzymujących wcześniej również immunoterapię, odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 59%. Mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, a OS — 13,8 miesiąca. Działania niepożądane obserwowano u praktycznie wszystkich chorych, w tym w stopniu nasilenia G3–4, które można było neutralizować redukcją dawki, u 43%. Zakończenie leczenia z powodu toksyczności konieczne było u 13% chorych [365].

### Rekomendacje

- Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A).
- Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest enfortumab wedotin (I, A).
- U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotin (I, A) lub monoterapię paklitaksel, docetaksel lub winfluniną (I, B).
- U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej po pochod-

ne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotinu, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluniną (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B).

### Monitorowanie chorych z rozpoznaniem raka wywodzącego się z nabłonka dróg moczowych

Rak pęcherza moczowego nienaciekający warstwy mięśniowej (NMIBC)

Ze względu na ryzyko nawrotu i progresji, chorzy z NMIBC wymagają nadzoru po leczeniu. Obecnie przyjmuje się, że częstość badań kontrolnych oraz czas trwania monitorowania chorych z NMIBC powinny opierać się na szacowanym ryzyku nawrotu oraz progresji. Jednak większość obecnie dostępnych danych ma charakter retrospektywny. Brakuje również badań z randomizacją, analizujących możliwość bezpiecznego zmniejszenia częstości wykonywanych badań kontrolnych.

Wytyczne EAU wskazują na cystoskopię jako najlepszą metodę monitorowania chorych z rakiem pęcherza moczowego Ta T1 CIS [366]. Zwracają również uwagę, że pierwsza cystoskopia po 3 miesiącach od przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego jest ważnym czynnikiem prognostycznym nawrotów i progresji [105, 367, 368], a prawdopodobieństwo nawrotu w górnych drogach moczowych wzrasta u chorych z guzami mnogimi i guzami o dużym ryzyku [41].

W przypadku guzów Ta niskiego ryzyka, wytyczne EAU zalecają pierwszą cystoskopię po 3 miesiącach od zabiegu TURBT, kolejną za 9 miesięcy, następne co rok (przez okres pięciu lat) [366].

W przypadku guzów wysokiego ryzyka, wytyczne EAU zalecają wykonanie cystoskopii oraz cytologii osadu moczu po 3 miesiącach od zabiegu TURBT, kolejne co 3 miesiące przez okres dwóch lat, następne co 6 miesięcy przez okres trzech lat, później jeden raz w roku. Dodatkowo jeden raz w roku zalecana jest ocena górnych dróg moczowych (preferowane jest obrazowanie z wykorzystaniem tomografii komputerowej) [366].

W przypadku guzów Ta pośredniego ryzyka, zalecane jest monitorowanie zindywidualizowane, wykorzystujące cystoskopię.

U chorych z dodatnim wynikiem cytologii osadu moczu i bez widocznego guza w pęcherzu, zaleca się wykonanie mappingu pęcherza lub cystoskopii z biopsją pod kontrolą PDD oraz dodatkowo sprawdzenie lokalizacji pozapęcherzowych (tomografia komputerowa, biopsja cewki sterczowej) [366].

Natomiast u chorych z pierwotnym rakiem pęcherza TaLG/G1–2, przy braku możliwości wykonania cysto-

skopii lub odmowy jej wykonania przez chorego, należy rozważyć użycie USG do monitorowania.

W miarę dostępności, u mężczyzn badanie cystoskopowe powinno być wykonywane cystoskopem giętkim.

Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)

W przypadku MIBC, do wznowy miejscowej dochodzi zwykle w ciągu pierwszych dwóch lat po wstępnym leczeniu (najczęściej w ciągu 6 do 18 miesięcy po operacji). Jednak późne nawroty mogą wystąpić nawet do pięciu lat po zabiegu. U chorych po zabiegu cystektomii radykalnej, zaleca się TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6 miesięcy przez pierwsze trzy lata, następnie co rok [369].

Dodatkowo, chorzy z chorobą wieloogniskową, NMIBC z CIS lub dodatnimi marginesami chirurgicznymi w obrębie moczowodu są bardziej narażeni na rozwój raka urotelialnego górnych dróg moczowych, który może rozwinąć się późno (> 3 lat) [370]. U tych chorych konieczne jest monitorowanie górnych dróg moczowych (preferowane jest obrazowanie z wykorzystaniem tomografii komputerowej) [371]. Ponadto, chorzy z chorobą wieloogniskową, CIS lub guzem w obrębie cewki sterzowej powinni być monitorowani z wykorzystaniem uretroskopii i/lub cytologii osadu moczu.

U chorych po leczeniu zabiegowym MIBC należy również prowadzić monitoring czynnościowy i metaboliczny, związany z powikłaniami po wytworzeniu zastępczego odprowadzenia moczu (powikłania te mogą pojawić się późno, nawet > 15 lat) [372]. Do najczęstszych powikłań należą: niedobór witaminy B12, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, zakażenia układu moczowego, kamica moczowa, zwężenie zespołów moczowodowych lub jelitowych, powikłania okołostomijne, problemy z nietrzymaniem lub zatrzymaniem moczu (u chorych z zastępczym pęcherzem jelitowym) [105].

Szczególną grupę chorych z MIBC stanowią chorzy poddani leczeniu trójmodalnemu. Celem monitoringu u tych chorych jest wykrycie zarówno wznowy miejscowej, jak i odległych przerzutów. Do monitorowania wznowy miejscowej zalecana jest cystoskopia, natomiast do monitorowania przerzutów tomografia komputerowa. Kontrole zalecane są co 3–4 miesiące przez pierwsze trzy lata, następnie co 6 miesięcy (schemat ten może być zastosowany u większości chorych). Monitoring z wykorzystaniem TK powinien być prowadzony przez okres pięciu lat (schemat ten podobnie może być zastosowany u większości chorych) [369].

Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC, *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*)

W przypadku chorych z UTUC, monitoring zależy od zastosowanego leczenia [373, 374]. Chorzy po zabiegu radykalnej nefroureterektomii z powodu guzów niskiego

ryzyka powinni mieć wykonaną cystoskopię po 3 miesiącach od zabiegu, kolejną 9 miesięcy później, następnie co rok przez okres pięciu lat [375]. Natomiast chorzy po zabiegu radykalnej nefroureterektomii z guzami wysokiego ryzyka powinni mieć wykonaną cystoskopię oraz cytologię osadu moczu po 3 miesiącach od zabiegu. Kolejne cystoskopia z cytologiami osadu moczu powinny być wykonywane co 3 miesiące przez dwa lata, następnie co 6 miesięcy do pięciu lat po zabiegu. Później jeden raz w roku. Dodatkowo zalecana jest również TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6 miesięcy przez dwa lata, kolejne jeden raz w roku [375].

U chorych po zabiegu nerkooszczędzającym z powodu guzów niskiego ryzyka zalecane jest wykonanie cystoskopii oraz tomografii komputerowej po 3 i 6 miesiącach od zabiegu, następnie jeden raz w roku przez okres pięciu lat [375]. Dodatkowo zalecana jest uretereoskopia (URS) w 3 miesiącu po zabiegu [376]. Natomiast u chorych po leczeniu nerkooszczędzającym z powodu guzów wysokiego ryzyka zalecana jest cystoskopia, cytologia osadu moczu oraz tomografia komputerowa po 3 i 6 miesiącach od zabiegu, następnie jeden raz w roku [375]. Dodatkowo rekomenduje się wykonanie uretereoskopii (URS) z cytologią osadu moczu (*in situ*) w 3 i 6 miesiącu po zabiegu [376].

### Rekomendacje

- Chorzy z rakiem wywodzącym się z nabłonka dróg moczowych powinni być odpowiednio monitorowani po zastosowanym leczeniu (I–III, A).
- Strategia monitorowania powinna być dopasowana do rodzaju nowotworu, ryzyka choroby nowotworowej i/lub zastosowanego leczenia (I–III, A).

## Nowotwory cewki moczowej

### Epidemiologia

Pierwotny rak cewki moczowej jest rzadkim nowotworem, odpowiedzialnym za: < 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego. Standaryzowany względem wieku stosunek wynosi 4,3/milion u mężczyzn i 1,5/milion u kobiet, (2,9: 1) [377].

### Etiologia

Czynnikami predysponującymi u mężczyzn są:

1. zwężenia cewki moczowej [378],
2. przewlekłe cewnikowanie,
3. uretroplastyka [379],
4. radioterapia [380],
5. przewlekłe zapalenie cewki moczowej,
6. choroby przenoszone drogą płciową (zwłaszcza wirus HPV) [381],
7. liszaj twardzinowy [382].

U kobiet:

1. uchyłki cewki moczowej [383],
2. nawracające infekcje dróg moczowych.

Klasyfikacja TNM [384]

### T — guz pierwotny

TX — brak możliwości oceny zaawansowania

T0 — brak guza

### Cewka męska i żeńska

Ta — Nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty

Tis — rak *in situ*

T1 — guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną

T2 — Guz naciekający: ciało gąbczaste i/lub prostatę i/lub mięsienie okołocewkowe

T3 — Guz naciekający: ciała jamiste i/lub przekraczający torebkę sterca, przednią powierzchnię pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołem krokowym)

T4 — Guz nacieka inne organy sąsiadujące (pęcherz moczowy)

### Rak urotelialny gruczołu krokowego

Tis — pu rak *in situ*, cewki sterczowej

Tis — pd rak *in situ*, przewodów wyprowadzających gruczołu krokowego

T1 — Guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną (przy raku cewki sterczowej)

T2 — Guz naciekający podścielisko gruczołu krokowego lub ciało gąbczaste lub mięśnie okołocewkowe

T3 — Guz nacieka ciała jamiste, przekracza torebkę gruczołu krokowego, szyję pęcherza (przez naciek z gruczołu krokowego)

T4 — Guz nacieka otaczające organy (pęcherz moczowy, odbytnicę)

### N — regionalne węzły chłonne

NX — Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych

N0 — Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

N1 — Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego

N2 — Przerzuty do licznych węzłów chłonnych

### M — Przerzuty odległe

M0 — Bez przerzutów

M1 — Przerzuty odległe obecne

Stopień złośliwości w raku urotelialnym określamy jako: PUNLMP, *low grade*, *high grade*

W rakach nie-urotelialnych w klasyfikacji: G1–G3 [385]

Histopatologia

Generalnie wśród nowotworów cewki moczowej dominuje rak urotelialny (54–65%), następnie rak płą-

skonabłonkowy (16–22%), gruczolakorak (10–16%). U mężczyzn najczęściej występującym typem jest rak urotelialny (78%), następnie płaskonabłonkowy (12%) i gruczolowy (5%). U kobiet rak gruczolowy 38–47%), płaskonabłonkowy (25–28%) oraz urotelialny (25–28%) [386].

Diagnoza

Większość chorych (45–57%) wykazuje objawy miejscowo zaawansowanej choroby nowotworowej, a pierwszym objawem jest zwykle krwimocz (62%), wyczuwalny guz (52%), zatrzymanie moczu (48%), bóle miednicy (33%), przetoki (10%), ropnie (5%), bóle w trakcie stosunku [387].

Rozpoznanie pierwotnego raka cewki moczowej opiera się na:

— badaniu klinicznym (zarówno cewki moczowej, jak i węzłów chłonnych) [388],

— cytologii moczu (czułość w raku urotelialnym 55–59%) [389],

— uretroskopii z biopsją (kleszczykami lub/i pętłą re-sektoskopu, ocena pęcherza w kierunku współistniejących nowotworów, ewentualnie pobranie wycinków z powierzchni cewki sterczowej przy podejrzeniu raka urotelialnego gruczołu krokowego) [390].

Celem uściślenia rozpoznania wykonuje się: MRI miednicy — ocena miejscowego stopnia zaawansowania oraz węzłów chłonnych w kierunku przerzutów oraz ocena skuteczności chemioterapii [391].

Tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy oraz klatki piersiowej pozwala ocenić obecność przerzutów odległych.

W odróżnieniu od pierwotnego raka prącia klinicznie powiększone węzły pachwinowe (zarówno powierzchniowe, jak i głębokie) lub miednicy często wykazują przerzuty. Z cewki przedniej u mężczyzn oraz 2/3 cewki dystalnej u kobiet spływ chłonki odbywa się właśnie do węzłów pachwinowych [392].

### Rekomendacje

— Uretroskopia + cytologia moczu celem potwierdzenia raka cewki,

— Tomografia komputerowa: jama brzuszna, miednica oraz klatka piersiowa — ocena przerzutów odległych.

— Rezonans magnetyczny miednicy — celem oceny stopnia zaawansowania oraz ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych.

Rokowanie

Przeżycie całkowite jednoroczne i pięcioletnie wynosi odpowiednio 71% i 54%, a specyficzne dla nowotworu pięcioletnie i dziesięcioletnie 68% i 60% [393].

W Europie nie ma różnic pomiędzy płciami w okresie całkowitego przeżycia.

Niekorzystne czynniki prognostyczne w pierwotnym raku cewki moczowej to [394]:

- zaawansowany wiek (> 65 lat) i rasa czarna;
- stopień zaawansowania, stopień, zajęcie węzłów chłonnych i przerzuty odległe;
- wielkość guza i proksymalne położenie guza;
- zakres leczenia chirurgicznego i sposób leczenia;
- rodzaj histopatologiczny guza;
- współistniejący rak pęcherza moczowego;
- lokalizacja wznowy (cewkowa vs. nie-cewkowa).

Leczenie

### Zlokalizowana choroba u mężczyzn

Podobnie jak w raku prącia, u mężczyzn z rozpoznaniem raka dystalnej części cewki, podstawą leczenia jest wycięcie zmiany w granicach zdrowych tkanek. Guzy dystalnej cewki moczowej rokują znacznie lepiej w porównaniu z guzami proksymalnymi [395].

### Rekomendacje

- Operacje oszczędzające prącia z dystalną urektomią są wskazane, jeśli marginesy chirurgiczne są negatywne.
- Należy zapewnić ocenę marginesu, szczególnie proksymalnego fragmentu cewki moczowej, przy operacjach organooszczędzających.

### Leczenie zlokalizowanego raka cewki moczowej u kobiet

Typowym leczeniem raka cewki moczowej u kobiet jest radykalna urektomia z wycięciem cewki moczowej wraz z otaczającą tkanką łączną oraz mięśniem opuszkowo-jamistym, zamknięciem szyi pęcherza i wytworzenie cystostomii z użyciem wyrostka robaczkowego [388].

Dystalna resekcja z intencją zaoszczędzenia fragmentu cewki jest możliwa do wykonania pod warunkiem ujemnych marginesów. Wznowa miejscowa jest stwierdzana (pomimo ujemnych marginesów) u 22–60% chorych. Resekcja > 2 cm związana była z 42% nietrzymaniem moczu (i ewentualną koniecznością dodatkowych operacji rekonstrukcyjnych) [396].

Techniki ablacyjne (TUR, laser) dotyczące małych dystalnie położonych guzów związane są z 16% ryzykiem wznowy oraz 50% przeżyciem specyficznym dla nowotworu [396].

Z kolei w przypadku radioterapia (dawka skumulowana 65 Gy) pozwala na uzyskanie 64% przeżyć bez wznowy miejscowej, oraz siedmioletnie specyficzne przeżycie dla nowotworu u 49% chorych. Istotnym problemem są jednak działania niepożądane radioterapii sięgające 49% (30% powikłania ciężkie), w tym zwichnięcia cewki moczowej, przetoki, martwica, zapalenie (także krwotoczne) pęcherza moczowego [397].

### Rekomendacje

- Jeśli jest możliwość uzyskania ujemnego marginesu chirurgicznego, możemy wykonywać operacje oszczędzające (konieczna śródoperacyjna ocena marginesów),
- Radioterapia jest alternatywą do leczenia chirurgicznego, ale należy informować o ryzyku działań niepożądanych.

### Terapia multimodalna w miejscowo zaawansowanym raku cewki moczowej

Terapia multimodalna w pierwotnym raku cewki moczowej niezależnie od płci polega na [398]:

- leczeniu chirurgicznym,
- chemioterapii,
- radioterapii.

Chemioterapia oparta na cisplatynie wydłuża przeżycie w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Chorzy  $\geq cT3$  +/- cN+, którzy otrzymali neoadjuwantową chemioterapię (lub radiochemioterapię), wykazywali poprawę przeżycia w porównaniu do chorych, u których najpierw wykonano procedurę operacyjną. Powyższe obserwacje oparte są jednak wyłącznie na badaniach retrospektywnych [392].

Chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i mitomycynie C u chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego w połączeniu z radioterapią stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Całkowita odpowiedź obserwowana jest u około 80% chorych, a pięcioletnie całkowite przeżycie i przeżycie specyficzne dla nowotworu wynosiły odpowiednio 52% i 68%. Leczenie chirurgiczne u chorych nieodpowiadających na radiochemioterapię nie przynosiło poprawy w rokowaniu [399].

Retrospektywne badania wykazują także poprawę w całkowitym przeżyciu u chorych, u których zastosowana została radioterapia i leczenie chirurgiczne w porównaniu do samodzielnego leczenia chirurgicznego.

### Leczenie wznowy miejscowej

W przypadku wznowy miejscowej wskazane jest leczenie chirurgiczne lub ratunkowa radioterapia [400].

### Leczenie przerzutów do węzłów chłonnych

- Limfadenektomia
- Radioterapia
- Chemioterapia
- Limfadenektomia jako metoda z wyboru powinna być wykonywana u wszystkich chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi [388].

### Rekomendacje

- U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem cewki moczowej konieczna jest interdyscyplinarna współpraca pomiędzy urologiem, onkologiem i radioterapeutą.

- Włączenie chemioterapii w oparciu o cisplatynę przed leczeniem chirurgicznym poprawia wyniki leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem cewki moczowej.
- Radioterapia i chemioterapia w miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym cewki moczowej: Przy wznowie miejscowej należy stosować leczenie chirurgiczne lub radioterapię.
- Limfadenektomia powinna być wykonywana u chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi.

### Leczenie raka urotelialnego prostaty

Leczenie polega na rozległej przecewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego, a następnie na podawaniu serii wlewk z BCG. Ta metoda jest skuteczna u chorych z rakiem urotelialnym w stopniu zaawansowania Ta lub Tis [401]. U chorych z naciekiem podścieliska lub nieodpowiadających na leczenie metodą z wyboru jest cystoprostatektomia z rozległą limfadenektomią [402].

### Rekomendacje

- U chorych na urotelialnego raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania Ta lub Tis należy wykonać TUR i włączyć wlewki z BCG.
- Chorzy nieodpowiadający na leczenie lub z naciekiem podścieliska powinni mieć zaproponowaną cystoprostatektomię z limfadenektomią.

### Choroba przerzutowa

Brak jest aktualnie mocnych dowodów na leczenie choroby przerzutowej w raku cewki moczowej. Leczenie uzależnione jest od wyniku badania histopatologicznego. Rozważana jest immunoterapia [335], paliatywne leczenie chirurgiczne, które może wpłynąć pozytywnie na jakość życia u wyselekcjonowanych chorych [403].

### Obserwacja po leczeniu

Ze względu na niewielką liczbę przypadków, systematyczna obserwacja po leczeniu nie została dokładnie ustalona. Powinna się opierać na cytologii, uretrocytoskopii (u chorych z zachowaną cewką moczową) oraz okresowych badaniach obrazowych.

### Konflikt interesów

Astellas, Merck, MSD, Roche, Astra-Zeneca, BMS.

### Piśmiennictwo

1. Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008; 300(15): 1814–1816, doi: [10.1001/jama.300.15.1814](https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1814), indexed in Pubmed: [18854545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854545/).
2. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2340–2366, doi: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310), indexed in Pubmed: [28945867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945867/).
3. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol Prak Klin*. 2015; 11(1): 9–15.
4. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020; 8(1), doi: [10.3390/medsci8010015](https://doi.org/10.3390/medsci8010015), indexed in Pubmed: [32183076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183076/).
5. <http://onkologia.org.pl> (24.05.2021).
6. <https://gco.iarc.fr> (24.05.2021).
7. <https://seer.cancer.gov> (24.05.2021).
8. 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; 19(4): 421–429, doi: [10.1007/s10552-007-9104-7](https://doi.org/10.1007/s10552-007-9104-7), indexed in Pubmed: [18188671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18188671/).
9. Dahm P, Gschwend J. Malignant Non-Urothelial Neoplasms of the Urinary Bladder: A Review. *Eur Urol*. 2003; 44(6): 672–681, doi: [10.1016/s0302-2838\(03\)00416-0](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00416-0).
10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011; 306(7): 737–745, doi: [10.1001/jama.2011.1142](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142), indexed in Pubmed: [21846855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/).
11. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016; 70(3): 458–466, doi: [10.1016/j.eururo.2015.06.042](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042), indexed in Pubmed: [26149669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149669/).
12. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, et al. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res*. 2007; 67(15): 7540–7545, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-0048](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0048), indexed in Pubmed: [17671226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671226/).
13. Cacciamani GE, Ghodoussipour S, Mari A, et al. Association between Smoking Exposure, Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival Outcomes following Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020; 204(4): 649–660, doi: [10.1097/JU.0000000000000813](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000813), indexed in Pubmed: [32105187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105187/).
14. Kogevinas M, Mannelte A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes & Control*. 2003; 14(10): 907–914, doi: [10.1023/b:caco.0000007962.19066.9c](https://doi.org/10.1023/b:caco.0000007962.19066.9c).
15. Colt JS, Karagas MR, Schwenn M, et al. Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occup Environ Med*. 2011; 68(4): 239–249, doi: [10.1136/oem.2009.052571](https://doi.org/10.1136/oem.2009.052571), indexed in Pubmed: [20864470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864470/).
16. 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; 87(7): 524–531, doi: [10.1093/jnci/87.7.524](https://doi.org/10.1093/jnci/87.7.524).
17. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985; 313(5): 292–295, doi: [10.1056/NEJM198508013130504](https://doi.org/10.1056/NEJM198508013130504), indexed in Pubmed: [4010740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4010740/).
18. Liang Z, Wang X, Xie Bo, et al. Pesticide exposure and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7(41): 66959–66969, doi: [10.18632/oncotarget.11397](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11397), indexed in Pubmed: [27557494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557494/).
19. Chung CJ, Huang YL, Huang YK, et al. Urinary arsenic profiles and the risks of cancer mortality: a population-based 20-year follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *Environ Res*. 2013; 122: 25–30, doi: [10.1016/j.envres.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.11.007), indexed in Pubmed: [23276485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276485/).
20. Villanueva CM, Fernández F, Malats N, et al. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57(3): 166–173, doi: [10.1136/jech.57.3.166](https://doi.org/10.1136/jech.57.3.166), indexed in Pubmed: [12594192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594192/).
21. 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. *The Lancet*. 2005; 366(9486): 649–659, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67137-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67137-1).
22. Park SY, Ollberding NJ, Woolcott CG, et al. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study. *J Nutr*. 2013; 143(8): 1283–1292, doi: [10.3945/jn.113.174920](https://doi.org/10.3945/jn.113.174920), indexed in Pubmed: [23739308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739308/).
23. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(9): 2519–2522, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-08-0407](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0407), indexed in Pubmed: [18768526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768526/).
24. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, et al. UroScreen Group. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int*. 2011; 108(4): 546–552, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09971.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09971.x), indexed in Pubmed: [21223477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223477/).
25. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern*



- Med. 2015; 163(12): 922–931, doi: [10.7326/M15-0997](https://doi.org/10.7326/M15-0997), indexed in Pubmed: [26501851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501851/).
26. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* 2000; 163(2): 524–527, indexed in Pubmed: [10647670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647670/).
  27. Pall M, Iqbal J, Singh SK, et al. CA 19-9 as a serum marker in urothelial carcinoma. *Urol Ann.* 2012; 4(2): 98–101, doi: [10.4103/0974-7796.95555](https://doi.org/10.4103/0974-7796.95555), indexed in Pubmed: [22629005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22629005/).
  28. Hegele A, Mecklenburg V, Varga Z, et al. CA19.9 and CEA in transitional cell carcinoma of the bladder: serological and immunohistochemical findings. *Anticancer Res.* 2010; 30(12): 5195–5200, indexed in Pubmed: [21187512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187512/).
  29. Manvar AM, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Prognostic value of CA 125 in transitional cell carcinoma of the bladder. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(12): 1877–1881, doi: [10.1586/era.10.186](https://doi.org/10.1586/era.10.186), indexed in Pubmed: [21110754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21110754/).
  30. Andreadis C, Touloupidis S, Galaktidou G, et al. Serum CYFRA 21-1 in patients with invasive bladder cancer and its relevance as a tumor marker during chemotherapy. *J Urol.* 2005; 174(5): 1771–5; discussion 1775, doi: [10.1097/01.ju.0000176742.53556.25](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176742.53556.25), indexed in Pubmed: [16217281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217281/).
  31. Wu M, Lin P, Xu L, et al. Prognostic Role of Serum Lactate Dehydrogenase in Patients With Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 677, doi: [10.3389/fonc.2020.00677](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00677), indexed in Pubmed: [32509573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509573/).
  32. Tekes A, Kamel IR, Imam K, et al. MR imaging features of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180(3): 771–777, doi: [10.2214/ajr.180.3.1800771](https://doi.org/10.2214/ajr.180.3.1800771), indexed in Pubmed: [12591695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12591695/).
  33. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging—accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology.* 2009; 251(1): 112–121, doi: [10.1148/radiol.2511080873](https://doi.org/10.1148/radiol.2511080873), indexed in Pubmed: [19332849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332849/).
  34. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol.* 2010; 183(4): 1330–1365, doi: [10.1016/j.juro.2009.12.031](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.031), indexed in Pubmed: [20171676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171676/).
  35. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47(5): 827–31, vi, doi: [10.1016/j.rcl.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2009.05.003), indexed in Pubmed: [19744597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744597/).
  36. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY).* 2018; 43(3): 663–671, doi: [10.1007/s00261-017-1249-6](https://doi.org/10.1007/s00261-017-1249-6), indexed in Pubmed: [28677000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677000/).
  37. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000; 163(6): 1693–1696, indexed in Pubmed: [10799162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799162/).
  38. 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; 180(4): 1045–1054, doi: [10.2214/ajr.180.4.1801045](https://doi.org/10.2214/ajr.180.4.1801045), indexed in Pubmed: [12646453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12646453/).
  39. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, et al. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology.* 2008; 249(1): 195–202, doi: [10.1148/radiol.2491071860](https://doi.org/10.1148/radiol.2491071860), indexed in Pubmed: [18796677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796677/).
  40. 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; 174(3): 859–61; discussion 861, doi: [10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d), indexed in Pubmed: [16093970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093970/).
  41. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol.* 2000; 164(4): 1183–1187, indexed in Pubmed: [10992362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992362/).
  42. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, et al. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med.* 2006; 47(6): 938–944, indexed in Pubmed: [16741302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741302/).
  43. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *Eur Urol Focus.* 2019; 5(1): 90–96, doi: [10.1016/j.euf.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.005), indexed in Pubmed: [28753817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753817/).
  44. Haloń A, Okoń K. Rak pęcherza moczowego. In: Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B, ed. *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*. Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów, Gliwice 2013.
  45. Okoń K, Haloń A. Układ moczowo-płciowy. W: standardy oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. *Pol J Pathol.* 2015; 66(4): S56–64.
  46. Langfort R, Marszałek A, Rys J (ed). *Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej Wytyczne dla pracowni/zakładów patomorfologii*. <http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/>.
  47. Langfort R, Marszałek A, Rys J (ed). *Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla pracowni/zakładów patomorfologii*. <http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/>.
  48. 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. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol.* 1998; 22(12): 1435–1448, doi: [10.1097/0000478-199812000-00001](https://doi.org/10.1097/0000478-199812000-00001), indexed in Pubmed: [9850170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850170/).
  49. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016; 70(1): 106–119, doi: [10.1016/j.eururo.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028), indexed in Pubmed: [26996659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996659/).
  50. Wang G, McKenney JK. *Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update.* *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143(5): 571–577, doi: [10.5858/arpa.2017-0539-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0539-RA), indexed in Pubmed: [30044124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044124/).
  51. Böhner BH, Hansel DE, Efstahiou JA. Urinary bladder. In: Amin RB, Efstahiou JA, ed. *AJCC cancer staging manual, 8th edition.* American Joint Committee on Cancer. Springer 2017.
  52. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego; Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej; Opracowanie analityczne AOTMiTNr: WS.4320.6.2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020\\_RAPORT\\_RPM\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf).
  53. EAU Guidelines Non-muscle-invasive Bladder Cancer NMIBC 2021. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7>.
  54. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Joint Guideline (2020). <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>.
  55. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016; 196(4): 1021–1029, doi: [10.1016/j.juro.2016.06.049](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049), indexed in Pubmed: [27317986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317986/).
  56. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer Version 3.2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf) (22.04.2021).
  57. NOWOTWOR PĘCZERZA MOCZOWEGO Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem; PTU 2018. [https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport\\_nowotwór%20pęcherza\\_moczowego.pdf](https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport_nowotwór%20pęcherza_moczowego.pdf).
  58. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49(3): 466–5; discussion 475, doi: [10.1016/j.eururo.2005.12.031](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031), indexed in Pubmed: [16442208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/).
  59. Lammers RJM, Hendriks JCM, Rodriguez Faba OR, et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol.* 2016; 34(2): 173–180, doi: [10.1007/s00345-015-1598-0](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1598-0), indexed in Pubmed: [26025189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025189/).
  60. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guérin: The CUETO Scoring Model. *J Urol.* 2009; 182(5): 2195–2203, doi: [10.1016/j.juro.2009.07.016](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016).
  61. van Rhijn BWG, Zuijverloon TCM, 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; 58(3): 433–441, doi: [10.1016/j.eururo.2010.05.043](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.043), indexed in Pubmed: [20646825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646825/).
  62. 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-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol.* 2011; 60(3): 423–430, doi: [10.1016/j.eururo.2011.05.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033), indexed in Pubmed: [21621906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621906/).
  63. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2016; 69(1): 60–69, doi: [10.1016/j.eururo.2015.06.045](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.045), indexed in Pubmed: [26210894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210894/).

64. Jobczyk M, et al. Deep Learning-based Recalibration of the CUETO and EORTC Prediction Tools for Recurrence and Progression of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.05.006>
65. Sylvester R, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2021; 79(4): 480–488, doi: [10.1016/j.eururo.2020.12.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033).
66. 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; 62(1): 118–125, doi: [10.1016/j.eururo.2011.10.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029), indexed in Pubmed: [22101115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101115/).
67. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients Initially Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results of a Retrospective Multicenter Study of 2451 Patients. *Eur Urol.* 2015; 67(1): 74–82, doi: [10.1016/j.eururo.2014.06.040](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.040).
68. 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; 56(6): 903–910, doi: [10.1016/j.eururo.2009.07.005](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.005).
69. Bishr M, Lattouf JB, Latour M, et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8(5-6): E306–E310, doi: [10.5489/cuaj.1514](https://doi.org/10.5489/cuaj.1514), indexed in Pubmed: [24940455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940455/).
70. Palou J, Pisano F, Sylvester R, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol.* 2018; 36(10): 1621–1627, doi: [10.1007/s00345-018-2299-2](https://doi.org/10.1007/s00345-018-2299-2), indexed in Pubmed: [29721611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721611/).
71. 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; 73(6): 1313–1317, doi: [10.1016/j.urology.2008.12.047](https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.047).
72. 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; 3(3): 119–126, doi: [10.4103/0974-7796.84954](https://doi.org/10.4103/0974-7796.84954), indexed in Pubmed: [21976923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976923/).
73. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992; 19: 499.
74. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol.* 2000; 163(1): 68–71; discussion 71, indexed in Pubmed: [10604316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604316/).
75. Lammers RJ. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011; 60(713): 199.
76. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012; 188(6): 2120–2127, doi: [10.1016/j.juro.2012.08.029](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.029), indexed in Pubmed: [23083868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083868/).
77. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy after TUR in Stage Ta T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Combined Analysis of Seven EORTC Studies. *Eur Urol.* 2002; 41(5): 523–531, doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00068-4).
78. 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; 149(4): 749–752, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)36198-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36198-0), indexed in Pubmed: [8455236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455236/).
79. Sylvester RJ. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016; 69: 231.
80. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013; 64(3): 421–430, doi: [10.1016/j.eururo.2013.06.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.009), indexed in Pubmed: [23830475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830475/).
81. Messing EM, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2018; 319: 1880.
82. Tolley DA, 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; 155: 1233.
83. Huncharek M, et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001; 21: 765.
84. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004; 63(4): 682–6; discussion 686, doi: [10.1016/j.urology.2003.11.049](https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.11.049), indexed in Pubmed: [15072879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15072879/).
85. SYLVESTER R, MEIJDEN Av, LAMM D. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 2002; 1964–1970, doi: [10.1097/00005392-200211000-00016](https://doi.org/10.1097/00005392-200211000-00016).
86. Au JL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 597.
87. Malmstrom PU, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 56: 247.
88. Han RFa, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006; 67(6): 1216–1223, doi: [10.1016/j.urology.2005.12.014](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014), indexed in Pubmed: [16765182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/).
89. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol.* 2017; 198(3): 503–510, doi: [10.1016/j.juro.2017.01.086](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.086), indexed in Pubmed: [28286068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286068/).
90. Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, et al. The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int.* 2019; 124(6): 910–916, doi: [10.1111/bju.14793](https://doi.org/10.1111/bju.14793), indexed in Pubmed: [31054198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054198/).
91. Morales A, Eidinger D, Bruce AW, et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116(2): 180–183, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6), indexed in Pubmed: [820877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/820877/).
92. Grimm MO, Heijden Av, Colombel M, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS”. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 690–698, doi: [10.1016/j.eururo.2020.04.066](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.066).
93. Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015; 68(2): 256–262, doi: [10.1016/j.eururo.2015.02.040](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.040), indexed in Pubmed: [25794457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794457/).
94. Oddens J, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin 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; 63: 462.
95. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). 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; 174(4 Pt 1): 1242–1247, doi: [10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa), indexed in Pubmed: [16145378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145378/).
96. 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 (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007; 52(5): 1398–1406, doi: [10.1016/j.eururo.2007.04.062](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.062), indexed in Pubmed: [17485161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485161/).
97. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009; 115(6): 1224–1233, doi: [10.1002/cncr.24135](https://doi.org/10.1002/cncr.24135), indexed in Pubmed: [19156917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/).
98. Hafeez S, Warren-Oseni K, McNair HA, et al. Prospective Study Delivering Simultaneous Integrated High-dose Tumor Boost (≤70 Gy) With Image Guided Adaptive Radiation Therapy for Radical Treatment of Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys. 2016; 94(5): 1022–1030, doi: [10.1016/j.ijrobp.2015.12.379](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.379), indexed in Pubmed: [27026308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026308/).
99. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research. 2018 [access date March 2021].
  100. Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019; 75(1): 63–71, doi: [10.1016/j.eururo.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.005), indexed in Pubmed: [30274699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274699/).
  101. 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; 176(6 Pt 1): 2414–22; discussion 2422, doi: [10.1016/j.juro.2006.08.004](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004), indexed in Pubmed: [17085118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085118/).
  102. Herr HW, et al. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007; 178.
  103. Hernández V, Llorente C, de la Peña E, et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016; 34(4): 165.e19–165.e23, doi: [10.1016/j.urolonc.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.11.005), indexed in Pubmed: [26687318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687318/).
  104. Hurlle R, Lazzari M, Vanni E, et al. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. *J Urol*. 2018; 199(2): 401–406, doi: [10.1016/j.juro.2017.08.091](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.091).
  105. 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; 62(2): 290–302, doi: [10.1016/j.eururo.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.008), indexed in Pubmed: [22609313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/).
  106. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*. 2012; 61(3): 503–507, doi: [10.1016/j.eururo.2011.11.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.011), indexed in Pubmed: [22119022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119022/).
  107. Witjes A, Bruins HM, Cathomas R, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. EAU Guidelines Office, Amhem.
  108. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol*. 2016; 34(12): 531.e1–531.e6, doi: [10.1016/j.urolonc.2016.06.009](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.06.009), indexed in Pubmed: [27427223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427223/).
  109. Mathieu R, Lucca I, Roupřet M, et al. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol*. 2016; 13(8): 471–479, doi: [10.1038/nrurol.2016.126](https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.126).
  110. Kimura S, Mari A, Foerster B, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2019; 201(1): 46–53, doi: [10.1016/j.juro.2018.05.162](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.162), indexed in Pubmed: [30077559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077559/).
  111. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2014; 84(5): 1147–1151, doi: [10.1016/j.urology.2014.05.011](https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.05.011), indexed in Pubmed: [25174656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174656/).
  112. Moschini M, Soria F, Susani M, et al. Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. *Bladder Cancer*. 2017; 3(3): 161–169, doi: [10.3233/BLC-160086](https://doi.org/10.3233/BLC-160086), indexed in Pubmed: [28824943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824943/).
  113. Ojerholm E, Smith A, Hwang WT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: Assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. *Cancer*. 2017; 123(5): 794–801, doi: [10.1002/cncr.30422](https://doi.org/10.1002/cncr.30422), indexed in Pubmed: [27787873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787873/).
  114. Ku JaH, Kang M, Kim HS, et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015; 15: 447, doi: [10.1186/s12885-015-1448-x](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1448-x), indexed in Pubmed: [26027955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027955/).
  115. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int*. 2012; 109(3): 388–393, doi: [10.1111/j.1464-410X.2011.10369.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10369.x), indexed in Pubmed: [21851538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21851538/).
  116. 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; 67(1): 54–60, doi: [10.1111/j.1464-410X.1991.tb15070.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1991.tb15070.x), indexed in Pubmed: [1993277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993277/).
  117. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*. 2012; 30(3): 247–251, doi: [10.1016/j.urolonc.2009.12.020](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.12.020), indexed in Pubmed: [20451418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451418/).
  118. Knox MK, Cowan NC, Rivers-Bowerman MD, et al. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin Radiol*. 2008; 63(12): 1317–1325, doi: [10.1016/j.crad.2008.07.003](https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.07.003), indexed in Pubmed: [18996261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18996261/).
  119. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005; 66(6 Suppl 1): 35–63, doi: [10.1016/j.urology.2005.08.064](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.064), indexed in Pubmed: [16399415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/).
  120. Barkan G, Wojcik E, Nayar R, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Adv Anat Pathol*. 2016; 23(4): 193–201, doi: [10.1097/pap.0000000000000118](https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000118).
  121. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, et al. Edinburgh Uro-Oncology Group. 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; 57(5): 843–849, doi: [10.1016/j.eururo.2009.05.047](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.05.047), indexed in Pubmed: [19524354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/).
  122. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinat cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013; 64(5): 846–854, doi: [10.1016/j.eururo.2013.03.059](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059), indexed in Pubmed: [23602406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602406/).
  123. Weiner AB, Desai AS, Meeks JJ. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(3): 304–310, doi: [10.1016/j.euo.2018.08.018](https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.08.018), indexed in Pubmed: [31200845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200845/).
  124. 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; 48(5): 760–763, doi: [10.1016/j.eururo.2005.05.021](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.05.021), indexed in Pubmed: [16005563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/).
  125. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol*. 2008; 180(1): 164–7; discussion 167, doi: [10.1016/j.juro.2008.03.037](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.037), indexed in Pubmed: [18485384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485384/).
  126. Kates M, Ball MW, Chappidi MR, et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016; 34(12): 532.e1–532.e6, doi: [10.1016/j.urolonc.2016.06.014](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.06.014), indexed in Pubmed: [27432433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432433/).
  127. 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; 52(3): 648–657, doi: [10.1016/j.eururo.2007.06.016](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.016), indexed in Pubmed: [17600614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600614/).
  128. Bruins HM, Djaladat H, Ahmadi H, et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *J Urol*. 2013; 190(5): 1704–1709, doi: [10.1016/j.juro.2013.05.034](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.034), indexed in Pubmed: [23707451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707451/).
  129. Hautmann R, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary Diversion. *Urology*. 2007; 69(1): 17–49, doi: [10.1016/j.urology.2006.05.058](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.058).
  130. Vordos D, Hoznek A, Gettman M, et al. Laparoscopic Cystectomy – Evolution of A New Technique. *EAU Update Series*. 2005; 3(3): 147–155, doi: [10.1016/j.euus.2005.07.005](https://doi.org/10.1016/j.euus.2005.07.005).
  131. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: „pure laparoscopic” and „open-assisted laparoscopic” approaches. *Urology*. 2007; 70(5): 910–915, doi: [10.1016/j.urology.2007.07.012](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.012), indexed in Pubmed: [18068447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068447/).
  132. Chlosta P, Drewa T, Olejniczak P, et al. Laparoscopic radical cystectomy: operative and pathologic outcomes. *Post N Med*. 2012; 25: 320–324.
  133. Schumacher MC, Jonsson MN, Wiklund NP. Does extended lymphadenectomy preclude laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy in advanced bladder cancer? *Curr Opin Urol*. 2009; 19(5): 527–532, doi: [10.1097/MOU.0b013e32832eb386](https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32832eb386), indexed in Pubmed: [19553823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553823/).
  134. 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; 24(3): 409–413, doi: [10.1089/end.2009.0209](https://doi.org/10.1089/end.2009.0209), indexed in Pubmed: [20218885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20218885/).
  135. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol*. 2010; 57(2): 274–281, doi: [10.1016/j.eururo.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.001), indexed in Pubmed: [19560255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560255/).
  136. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol*. 2010; 57(6): 1013–1021, doi: [10.1016/j.eururo.2009.12.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.028), indexed in Pubmed: [20079567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079567/).
  137. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally

- invasive approaches. *J Urol*. 2010; 183(3): 862–869, doi: [10.1016/j.juro.2009.11.019](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.019), indexed in Pubmed: 20083269.
138. 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; 20(14): 3061–3071, doi: [10.1200/JCO.2002.11.027](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.027), indexed in Pubmed: 12118019.
  139. 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; 117(6): 1190–1196, doi: [10.1002/cncr.25667](https://doi.org/10.1002/cncr.25667), indexed in Pubmed: 20960501.
  140. 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; 31(3): 985–990, indexed in Pubmed: 21498726.
  141. MILLER D, TAUB D, DUNN R, et al. The Impact Of Co-morbid Disease on Cancer Control and Survival Following Radical Cystectomy. *The Journal of Urology*. 2003: 105–109, doi: [10.1097/00005392-200301000-00026](https://doi.org/10.1097/00005392-200301000-00026).
  142. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998; 16(4): 1582–1587, doi: [10.1200/JCO.1998.16.4.1582](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1582), indexed in Pubmed: 9552069.
  143. Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Urologic Diseases in America Project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009; 115(5): 988–996, doi: [10.1002/cncr.24052](https://doi.org/10.1002/cncr.24052), indexed in Pubmed: 19142878.
  144. Russell B, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2020; 3: 239.
  145. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*. 2005; 3(3): 138–146, doi: [10.1016/j.euus.2005.07.004](https://doi.org/10.1016/j.euus.2005.07.004).
  146. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*. 2017; 35(9): 539.e17–539.e29, doi: [10.1016/j.urolonc.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.04.013), indexed in Pubmed: 28495555.
  147. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*. 2017; 120(1): 12–24, doi: [10.1111/bju.13819](https://doi.org/10.1111/bju.13819), indexed in Pubmed: 28220653.
  148. Gotsadze DT. Why and how to modify standard cystectomy. *Urologia*. 2008; 22.
  149. Rozet F, Lesur G, Cathelineau X, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol*. 2008; 179(6): 2170–4; discussion 2174, doi: [10.1016/j.juro.2008.01.112](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.112), indexed in Pubmed: 18423740.
  150. Muto G, Collura D, Rosso R, et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*. 2014; 83(4): 856–861, doi: [10.1016/j.urology.2013.08.093](https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.093), indexed in Pubmed: 24485363.
  151. 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; 210(1): 93–99, doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.026), indexed in Pubmed: 20123338.
  152. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, et al. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus. *Surg Oncol*. 2008; 17(1): 41–48, doi: [10.1016/j.suronc.2007.09.003](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2007.09.003), indexed in Pubmed: 17962014.
  153. Voigt M, Hemal K, Matthews C. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. *Sex Med Rev*. 2019; 7(3): 408–415, doi: [10.1016/j.sxmr.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.03.005), indexed in Pubmed: 31029621.
  154. Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(4): 358–364, doi: [10.1016/j.ejso.2013.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.004), indexed in Pubmed: 23422323.
  155. Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol*. 2004; 172(3): 885–887, doi: [10.1097/01.ju.0000133986.29257.bf](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000133986.29257.bf), indexed in Pubmed: 15310990.
  156. Temkin SM, Bergstrom J, Samimi G, et al. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60(4): 738–757, doi: [10.1097/GRF.0000000000000318](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000318), indexed in Pubmed: 28957949.
  157. Bai S, Yao Z, Zhu X, et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Score-matched Study. *Urology*. 2019; 125: 138–145, doi: [10.1016/j.urology.2018.09.035](https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.09.035), indexed in Pubmed: 30445122.
  158. Stenzl A, Ninkovic M, Strasser H, et al. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*. 1999; 9(3): 241–245, doi: [10.1097/00042307-199905000-00009](https://doi.org/10.1097/00042307-199905000-00009), indexed in Pubmed: 10726098.
  159. Yang LS, Shan BL, Shan LL, et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*. 2016; 25(3): 281–297, doi: [10.1016/j.suronc.2016.05.027](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.05.027), indexed in Pubmed: 27566035.
  160. Roth B, Furrer MA, Giannakis I, et al. Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. *J Urol*. 2019; 201(5): 909–915, doi: [10.1097/JU.0000000000000034](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000034), indexed in Pubmed: 30694935.
  161. Leuret T, Herve JM, Yonneau L, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*. 2002; 42(4): 344–9; discussion 349, doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00320-2](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00320-2), indexed in Pubmed: 12361899.
  162. Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol*. 2002; 20(3): 151–157, doi: [10.1007/s00345-002-0255-6](https://doi.org/10.1007/s00345-002-0255-6), indexed in Pubmed: 12196898.
  163. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*. 2007; 70(6): 1053–1056, doi: [10.1016/j.urology.2007.07.048](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.048), indexed in Pubmed: 18158012.
  164. Karl A, Buchner A, Becker A, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2014; 191(2): 335–340, doi: [10.1016/j.juro.2013.08.019](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.019), indexed in Pubmed: 23968966.
  165. Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol*. 2015; 194(5): 1209–1213, doi: [10.1016/j.juro.2015.05.083](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.083), indexed in Pubmed: 26021824.
  166. Lee C, Chang S, Kamat A, et al. Alvimopan Accelerates Gastrointestinal Recovery After Radical Cystectomy: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol*. 2014; 66(2): 265–272, doi: [10.1016/j.eururo.2014.02.036](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.036).
  167. Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(1): 74–80, doi: [10.1016/j.euf.2018.08.025](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.025), indexed in Pubmed: 30228076.
  168. Brennan K, Karim S, Doiron RC, et al. Venous Thromboembolism and Peri-Operative Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-based Study. *Bladder Cancer*. 2018; 4(4): 419–428, doi: [10.3233/BLC-180184](https://doi.org/10.3233/BLC-180184), indexed in Pubmed: 30417053.
  169. Tikkinen K. EAU Guidelines Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn presented at the 32th EAU Annual Congress London. EAU Guidelines Office, Arnhem 2017.
  170. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006; 24(3): 305–314, doi: [10.1007/s00345-006-0105-z](https://doi.org/10.1007/s00345-006-0105-z), indexed in Pubmed: 16830152.
  171. Hautmann RE, Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*. 2010; 184(3): 990–4; quiz 1235, doi: [10.1016/j.juro.2010.05.037](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037), indexed in Pubmed: 20643429.
  172. Stein J, Ginsberg D, Skinner D. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(3): 725–734, doi: [10.1016/s0094-0143\(02\)00070-8](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00070-8).
  173. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*. 2012; 61(5): 1039–1047, doi: [10.1016/j.eururo.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028), indexed in Pubmed: 22381169.
  174. Jentzmik F, Schrader AJ, de Petriconi R, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol*. 2012; 30(6): 733–739, doi: [10.1007/s00345-012-0837-x](https://doi.org/10.1007/s00345-012-0837-x), indexed in Pubmed: 22322390.
  175. Ahmadi H, Skinner E, Simma-Chiang V, et al. Urinary Functional Outcome Following Radical Cystoprostatectomy and Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients. *J Urol*. 2013; 189(5): 1782–1788, doi: [10.1016/j.juro.2012.11.078](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.078).

176. Neuzillet Y, Yonneau L, Lebert T, et al. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int.* 2011; 108(4): 596–602, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.10000.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.10000.x), indexed in Pubmed: [21223470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223470/).
177. Gershman B, Eisenberg MS, Thompson RH, et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int J Urol.* 2015; 22(7): 651–656, doi: [10.1111/iju.12770](https://doi.org/10.1111/iju.12770), indexed in Pubmed: [25881721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881721/).
178. Longo N, Imbimbo C, Fusco F et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int.* 2016; 118(4): 521–526, doi: [10.1111/bju.13462](https://doi.org/10.1111/bju.13462), indexed in Pubmed: [26935245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935245/).
179. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology.* 2005; 66(2): 299–304, doi: [10.1016/j.urology.2005.03.031](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.031), indexed in Pubmed: [16040096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040096/).
180. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneous urinary diversion. *Urol Int.* 2006; 77(3): 245–250, doi: [10.1159/000094817](https://doi.org/10.1159/000094817), indexed in Pubmed: [17033213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033213/).
181. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer.* 1998; 83(1): 141–147, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980701\)83:1<141::aid-cnrc19>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980701)83:1<141::aid-cnrc19>3.0.co;2-x), indexed in Pubmed: [9655304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655304/).
182. Berger I, Wehrberger C, Ponholzer A, et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urol Int.* 2015; 94(4): 394–400, doi: [10.1159/000367853](https://doi.org/10.1159/000367853), indexed in Pubmed: [25612612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25612612/).
183. 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; 53(4): 834–42; discussion 842, doi: [10.1016/j.eururo.2007.09.008](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.008), indexed in Pubmed: [17904276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904276/).
184. Bricker EM, BRICKER EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am.* 1950; 30(5): 1511–1521, doi: [10.1016/s0039-6109\(16\)33147-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)33147-4), indexed in Pubmed: [14782163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14782163/).
185. Mogg RA, Mogg RA, Mogg RA. The treatment of neurogenic urinary incontinence using the colonic conduit. *Br J Urol.* 1965; 37(6): 681–686, doi: [10.1111/j.1464-410X.1965.tb09663.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1965.tb09663.x), indexed in Pubmed: [5322903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5322903/).
186. Morales P, Golimbu M. Colonic urinary diversion: 10 years of experience. *J Urol.* 1975; 113(3): 302–307, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)59468-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59468-9), indexed in Pubmed: [1117495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1117495/).
187. 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; 172(6 Pt 1): 2300–2303, doi: [10.1097/01.ju.0000141140.56022.7a](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000141140.56022.7a), indexed in Pubmed: [15538253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538253/).
188. 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; 290(6483): 1695–1697, doi: [10.1136/bmj.290.6483.1695](https://doi.org/10.1136/bmj.290.6483.1695), indexed in Pubmed: [3924218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3924218/).
189. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiolipoma. *J Endourol.* 2010; 24(11): 1883–1886, doi: [10.1089/end.2010.0223](https://doi.org/10.1089/end.2010.0223), indexed in Pubmed: [20919915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20919915/).
190. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, et al. Radical cystectomy in octogenarians—does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol.* 2010; 183(6): 2171–2177, doi: [10.1016/j.juro.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.015), indexed in Pubmed: [20399461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399461/).
191. Hautmann RE, de Petroni RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol.* 2011; 185(6): 2207–2212, doi: [10.1016/j.juro.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.006), indexed in Pubmed: [21497841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497841/).
192. Studer UE, Danuser H, Hochreiter W, et al. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol.* 1995; 154(1): 49–56, indexed in Pubmed: [7776455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776455/).
193. Studer UE, Zingg EJ. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years' experience with 200 patients. *Urol Clin North Am.* 1997; 24(4): 781–793, doi: [10.1016/s0094-0143\(05\)70420-1](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70420-1), indexed in Pubmed: [9391531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9391531/).
194. Gburek BM, Lieber MM, Blute ML. Comparison of studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. *J Urol.* 1998; 160(3 Pt 1): 721–723, doi: [10.1097/00005392-199809010-00023](https://doi.org/10.1097/00005392-199809010-00023), indexed in Pubmed: [9720530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9720530/).
195. Parekh DJ, Gilbert WB, Koch MO, et al. Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. *Urology.* 2000; 55(6): 852–855, doi: [10.1016/s0090-4295\(99\)00619-6](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00619-6), indexed in Pubmed: [10840090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840090/).
196. Granberg CF, Boorjian SA, Crispen PL, et al. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. *BJU Int.* 2008; 102(11): 1551–1555, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.07909.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07909.x), indexed in Pubmed: [18990170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990170/).
197. Stein JP, Skinner DG. Surgical Atlas: The orthotopic T-pouch ileal neobladder. *BJU Int.* 2006; 98(2): 469–482, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06383.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06383.x), indexed in Pubmed: [16879702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879702/).
198. Rapp DE, O'connor RC, Katz EE, et al. Neobladder-vaginal fistula after cystectomy and orthotopic neobladder construction. *BJU Int.* 2004; 94(7): 1092–5; discussion 1095, doi: [10.1111/j.1464-410X.2004.0339.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.0339.x), indexed in Pubmed: [15541134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541134/).
199. Smith J. Neobladder-Vaginal Fistula After Cystectomy and Orthotopic Neobladder Construction. *J Urol.* 2005; 174(3): 970–971, doi: [10.1016/s0022-5347\(01\)68474-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)68474-x).
200. Altobelli E, Buscarini M, Gill HS, et al. Complications of radical cystectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2007; 59(1): 67–87, indexed in Pubmed: [17431372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431372/).
201. Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway M. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome. *BJU International.* 2009; 104(9): 1227–1232, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.08625.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08625.x).
202. Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al. Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol.* 1990; 144(5): 1137–40; discussion 1140, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)39675-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39675-1), indexed in Pubmed: [2231885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231885/).
203. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazaale DR, et al. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol.* 1996; 155(2): 490–494, indexed in Pubmed: [8558643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558643/).
204. Ong CH, Schmitt M, Thalmann GN, et al. Individualized seminal vesicle sparing cystoprostatectomy combined with ileal orthotopic bladder substitution achieves good functional results. *J Urol.* 2010; 183(4): 1337–1341, doi: [10.1016/j.juro.2009.12.017](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.017), indexed in Pubmed: [20171690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171690/).
205. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol.* 1999; 161(4): 1057–1066, indexed in Pubmed: [10081838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081838/).
206. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol.* 2006; 176(1): 161–166, doi: [10.1016/S0022-5347\(06\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00573-8), indexed in Pubmed: [16753394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753394/).
207. Kassouf W, Hautmann RE, Bochner BH, et al. A critical analysis of orthotopic bladder substitutes in adult patients with bladder cancer: is there a perfect solution? *Eur Urol.* 2010; 58(3): 374–383, doi: [10.1016/j.eururo.2010.05.023](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.023), indexed in Pubmed: [20605317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605317/).
208. Sevin G, Koşar A, Perk H, et al. Bone mineral content and related biochemical variables in patients with ileal bladder substitution and colonic Indiana pouch. *Eur Urol.* 2002; 41(6): 655–659, doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00176-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00176-8), indexed in Pubmed: [12074784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074784/).
209. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol.* 2005; 174(5): 1729–1736, doi: [10.1097/01.ju.0000176463.40530.05](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176463.40530.05), indexed in Pubmed: [16217273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217273/).
210. Gerharz EW. Is there any evidence that one continent diversion is any better than any other or than ileal conduit? *Curr Opin Urol.* 2007; 17(6): 402–407, doi: [10.1097/MOU.0b013e3282f06f23](https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3282f06f23), indexed in Pubmed: [17921774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17921774/).
211. 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; 173(4): 1318–1322, doi: [10.1097/01.ju.0000149080.82697.65](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000149080.82697.65), indexed in Pubmed: [15758789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758789/).
212. Mills RD, Fleischmann A, Studer UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007; 16(1): 233–245, doi: [10.1016/j.soc.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.soc.2006.10.001), indexed in Pubmed: [17336246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336246/).
213. Buscarini M, Josephson DY, Stein JP, et al. The evolving role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer. *Urol Oncol.* 2004; 22(3): 205–11; discussion 212, doi: [10.1016/j.urolonc.2004.04.030](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2004.04.030), indexed in Pubmed: [15271318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271318/).
214. Schilling D, Horstmann M, Nagele U, et al. Cystectomy in women. *BJU Int.* 2008; 102(9 Pt B): 1289–1295, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.07972.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07972.x), indexed in Pubmed: [19035894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035894/).
215. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KME. 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; 106(2): 199–205, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.09118.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09118.x), indexed in Pubmed: [20002670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002670/).

216. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006; 107(10): 2368–2374, doi: [10.1002/cncr.22250](https://doi.org/10.1002/cncr.22250), indexed in Pubmed: [17041887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041887/).
217. 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; 112(11): 2401–2408, doi: [10.1002/cncr.23474](https://doi.org/10.1002/cncr.23474), indexed in Pubmed: [18383515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383515/).
218. 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, doi: [10.1159/000030361](https://doi.org/10.1159/000030361), indexed in Pubmed: [10461106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461106/).
219. 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; 81(2): 358–363, doi: [10.1016/j.urology.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.10.025), indexed in Pubmed: [23374802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374802/).
220. Zehnder P, Moltzahn F, Mitra AP, et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int*. 2016; 117(2): 253–259, doi: [10.1111/bju.12956](https://doi.org/10.1111/bju.12956), indexed in Pubmed: [25307941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307941/).
221. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014; 66(6): 1065–1077, doi: [10.1016/j.eururo.2014.05.031](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.031), indexed in Pubmed: [25074764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074764/).
222. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol*. 2014; 32(8): 1184–1190, doi: [10.1016/j.urolonc.2014.01.017](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.017), indexed in Pubmed: [25027683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027683/).
223. Bi L, Huang H, Fan X, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*. 2014; 113(5b): E39–E48, doi: [10.1111/bju.12371](https://doi.org/10.1111/bju.12371), indexed in Pubmed: [24053715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053715/).
224. 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; 186(4): 1261–1268, doi: [10.1016/j.juro.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.06.004), indexed in Pubmed: [21849183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849183/).
225. Simone G, Enein HA, Ferriero M, et al. 1755 EXTENDED VERSUS SUPER-EXTENDED PLND DURING RADICAL CYSTECTOMY: COMPARISON OF TWO PROSPECTIVE SERIES. *Journal of Urology*. 2012; 187(4S), doi: [10.1016/j.juro.2012.02.1771](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.1771).
226. Gschwend J, Heck M, Lehmann J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*. 2019; 75(4): 604–611, doi: [10.1016/j.eururo.2018.09.047](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.047).
227. Isaka S, Okano T, Sato N, et al. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1989; 80(3): 402–406, doi: [10.5980/jpnjuro.1989.80.402](https://doi.org/10.5980/jpnjuro.1989.80.402), indexed in Pubmed: [2733302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2733302/).
228. Faraj K, Chang YH, Neville M, et al. Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019; 37(6): 354.e1–354.e8, doi: [10.1016/j.urolonc.2019.01.028](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.01.028).
229. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD011903, doi: [10.1002/14651858.CD011903.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011903.pub2), indexed in Pubmed: [31016718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016718/).
230. Wilson T, Guru K, Rosen R, et al. Best Practices in Robot-assisted Radical Cystectomy and Urinary Reconstruction: Recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *European Urology*. 2015; 67(3): 363–375, doi: [10.1016/j.eururo.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.009).
231. Venkatramani V, Reis I, Castle E, et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *Journal of Urology*. 2020; 203(3): 522–529, doi: [10.1097/ju.0000000000000565](https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000565).
232. Hussein AA, Elsayed AS, Aldhaam NA, et al. Collaborators, Collaborators, Collaborators. Outcomes of IntraCorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol*. 2018; 199(5): 1302–1311, doi: [10.1016/j.juro.2017.12.045](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.045), indexed in Pubmed: [29275112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275112/).
233. Zhang JjH, Ericson KJ, Thomas LJ, et al. Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, IntraCorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J Urol*. 2020; 203(3): 512–521, doi: [10.1097/JU.0000000000000570](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000570), indexed in Pubmed: [31580189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580189/).
234. Tang K, Li H, Xia D, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*. 2014; 9(5): e95667, doi: [10.1371/journal.pone.0095667](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095667), indexed in Pubmed: [24835573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835573/).
235. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int*. 2015; 115(6): 937–945, doi: [10.1111/bju.12947](https://doi.org/10.1111/bju.12947), indexed in Pubmed: [25294421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294421/).
236. Khan MS, Gan C, Ahmed K, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 2016; 69(4): 613–621, doi: [10.1016/j.eururo.2015.07.038](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.038), indexed in Pubmed: [26272237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272237/).
237. Khan MS, Omar K, Ahmed K, et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 2020; 77(1): 110–118, doi: [10.1016/j.eururo.2019.10.027](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.027), indexed in Pubmed: [31740072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740072/).
238. Steven K, Poulsen AL, Steven K, et al. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol*. 2007; 178(4 Pt 1): 1218–23; discussion 1223, doi: [10.1016/j.juro.2007.05.160](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.160), indexed in Pubmed: [17698113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698113/).
239. Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, et al. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. *BJU Int*. 2009; 103(10): 1359–1362, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08212.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08212.x), indexed in Pubmed: [19076140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076140/).
240. Sherif AHL, 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 randomised prospective Nordic trials. *Urology*. 2006; 68(Suppl 1): 137.
241. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, et al. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*. 2006; 37(6): 726–734, doi: [10.1016/j.humpath.2006.01.027](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.01.027), indexed in Pubmed: [16733214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16733214/).
242. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, et al. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol*. 2007; 25(6): 460–464, doi: [10.1016/j.urolonc.2006.09.016](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2006.09.016), indexed in Pubmed: [18047952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047952/).
243. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol*. 1996; 156(5): 1615–1619, indexed in Pubmed: [8863551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863551/).
244. Hardeman SW, Soloway MS, Hardeman SW, et al. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol*. 1990; 144(3): 666–669, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)39549-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39549-6), indexed in Pubmed: [2388323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2388323/).
245. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am*. 1994; 21(4): 645–651, indexed in Pubmed: [7974896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7974896/).
246. 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; 173(4): 1163–1168, doi: [10.1097/01.ju.0000149679.56884.0f](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000149679.56884.0f), indexed in Pubmed: [15758728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758728/).
247. Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol*. 2003; 43(5): 495–498, doi: [10.1016/s0302-2838\(03\)00096-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00096-4), indexed in Pubmed: [12705993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12705993/).
248. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*. 2004; 172(3): 937–942, doi: [10.1097/01.ju.0000135626.91587.c8](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135626.91587.c8), indexed in Pubmed: [15311003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311003/).
249. 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; 26(3): 251–256, doi: [10.1007/s00345-008-0244-5](https://doi.org/10.1007/s00345-008-0244-5), indexed in Pubmed: [18421461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421461/).
250. 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; 177(6): 2088–2094, doi: [10.1016/j.juro.2007.01.133](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.133), indexed in Pubmed: [17509294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509294/).
251. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP, et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*. 2005; 174(4 Pt 1): 1177–1182, doi: [10.1097/01.ju.0000173077.84274.01](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173077.84274.01), indexed in Pubmed: [16145365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145365/).
252. Ubrig B, Lazica M, Waldner M, et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology*. 2004; 63(5): 973–975, doi: [10.1016/j.urology.2003.11.008](https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.11.008), indexed in Pubmed: [15134993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15134993/).

253. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D, et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int.* 2005; 95(9): 1211–1214, doi: [10.1111/j.1464-410X.2005.05507.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05507.x), indexed in Pubmed: 15892803.
254. El-Tabey N, Osman Y, Mosbah A, et al. Bladder cancer with obstructive uremia: Oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology.* 2005; 66(3): 531–535, doi: [10.1016/j.urology.2005.04.021](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.04.021).
255. Nagele U, Anastasiadis A, Merseburger A, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World Journal of Urology.* 2007; 25(4): 401–405, doi: [10.1007/s00345-007-0172-9](https://doi.org/10.1007/s00345-007-0172-9).
256. Ghahestani SM, Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J.* 2009; 6(3): 149–156, indexed in Pubmed: 19711266.
257. 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): 11–13, doi: [10.1016/s0936-6555\(05\)80362-0](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(05)80362-0), indexed in Pubmed: 7513538.
258. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol.* 2019; 30(11): 1697–1727, doi: [10.1093/annonc/mdz296](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296).
259. Witjes J, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Corrigendum to 'EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees' [*European Urology* 77 (2020) 223–250]. *Eur Urol.* 2020; 78(1): e48–e50, doi: [10.1016/j.eururo.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.017).
260. Roupřet M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2021; 79(1): 62–79, doi: [10.1016/j.eururo.2020.05.042](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.042).
261. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2020; 38(5): 1165–1175, doi: [10.1007/s00345-019-02875-8](https://doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8), indexed in Pubmed: 31321509.
262. 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.* 2013; 31(1): 141–145, doi: [10.1007/s00345-012-0877-2](https://doi.org/10.1007/s00345-012-0877-2), indexed in Pubmed: 22552732.
263. Messer J, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2011; 108: 701.
264. Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol.* 2012; 19(9): 1134–1140, doi: [10.1016/j.acra.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.05.004), indexed in Pubmed: 22717592.
265. 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.* 2013; 31(8): 1696–1700, doi: [10.1016/j.urolonc.2012.05.010](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.05.010), indexed in Pubmed: 22819696.
266. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig J, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *European Urology.* 2016; 70(6): 1052–1068, doi: [10.1016/j.eururo.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.014).
267. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus.* 2019; 5(2): 224–241, doi: [10.1016/j.euf.2017.09.015](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.09.015), indexed in Pubmed: 29158169.
268. Hwang EuC, Sathianathan NJ, Jung JH, et al. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 5: CD013160, doi: [10.1002/14651858.CD013160.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013160.pub2), indexed in Pubmed: 31102534.
269. 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; 183(4): 1324–1329, doi: [10.1016/j.juro.2009.12.018](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.018), indexed in Pubmed: 20171666.
270. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014; 32(34): 3801–3809, doi: [10.1200/JCO.2014.57.5548](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548), indexed in Pubmed: 25366678.
271. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, et al. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(3): e457–e462, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.051), indexed in Pubmed: 21945107.
272. James N, Hussain S, Hall E, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(16): 1477–1488, doi: [10.1056/nejmoa1106106](https://doi.org/10.1056/nejmoa1106106).
273. Nakamura R, Kakuwara H, Kikuchi K, et al. Partial Bladder Boost Using Lipiodol Marking During Image-guided Radiotherapy for Bladder Cancer. *Anticancer Res.* 2018; 38(8): 4827–4831, doi: [10.21873/anticancer.12793](https://doi.org/10.21873/anticancer.12793), indexed in Pubmed: 30061255.
274. Søndergaard J, Olsen KØ, Muren LP, et al. A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall. *Acta Oncol.* 2010; 49(7): 1109–1115, doi: [10.3109/02841861003789491](https://doi.org/10.3109/02841861003789491), indexed in Pubmed: 20429726.
275. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol.* 2005; 15(1): 36–41, doi: [10.1016/j.semradonc.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2004.07.008), indexed in Pubmed: 15662605.
276. Giacalone NJ, Niemierko A, Shipley WU, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol.* 2017; 71(6): 952–960, doi: [10.1016/j.eururo.2016.12.020](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020), indexed in Pubmed: 28081860.
277. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodality Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol.* 2017; 35(20): 2299–2305, doi: [10.1200/JCO.2016.69.2327](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327), indexed in Pubmed: 28410011.
278. Lin HY, Ye H, Kernen KM, et al. National Cancer Database Comparison of Radical Cystectomy vs Chemoradiotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Implications of Using Clinical vs Pathologic Staging. *Cancer Med.* 2018; 7(11): 5370–5381, doi: [10.1002/cam4.1684](https://doi.org/10.1002/cam4.1684), indexed in Pubmed: 30306728.
279. Christodoulou M, Reeves KJ, Hodgson C, et al. Outcomes of radiosensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiation Oncol.* 2018; 129(3): 499–506, doi: [10.1016/j.radonc.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.022), indexed in Pubmed: 29871812.
280. Wujanto C, Tey J, Chia D, et al. Radical radiotherapy in older patients with muscle invasive bladder cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019; 10(2): 292–297, doi: [10.1016/j.jgo.2018.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.10.015), indexed in Pubmed: 30630748.
281. Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int.* 2019; 124(2): 242–250, doi: [10.1111/bju.14736](https://doi.org/10.1111/bju.14736), indexed in Pubmed: 30811784.
282. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Nomograms predicting response to therapy and outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(2): 311–316, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.01.020), indexed in Pubmed: 23474117.
283. Pietzak EJ, Sterling ME, Smith ZL, et al. Outcomes of radical cystectomy in potential candidates for bladder preservation therapy. *Urology.* 2015; 85(4): 869–875, doi: [10.1016/j.urology.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.001), indexed in Pubmed: 25681831.
284. Efsthathiou JA, Mouw KW, Gibb EA, et al. Impact of Immune and Stromal Infiltration on Outcomes Following Bladder-Sparing Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2019; 76(1): 59–68, doi: [10.1016/j.eururo.2019.01.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.011), indexed in Pubmed: 30712971.
285. Sargos P, Baumann B, Eapen L, et al. Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2018; 70: 88–97, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.011).
286. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol.* 2019; 37(10): 659–671, doi: [10.1016/j.urolonc.2019.05.021](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.05.021), indexed in Pubmed: 31255542.
287. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer.* 2014; 120(8): 1272–1280, doi: [10.1002/ncr.28544](https://doi.org/10.1002/ncr.28544), indexed in Pubmed: 24390799.
288. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg.* 2018; 153(1): e174591, doi: [10.1001/jamasurg.2017.4591](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.4591), indexed in Pubmed: 29188298.

289. Tey J, Ho F, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2021; 60(5): 635–644, doi: [10.1080/0284186X.2021.1880025](https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1880025), indexed in Pubmed: 33591843.
290. Duchesne G, Bolger J, Griffiths G, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(2): 379–388, doi: [10.1016/S0360-3016\(00\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00430-2).
291. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013; 63(1): 45–57, doi: [10.1016/j.eururo.2012.08.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009), indexed in Pubmed: 22917985.
292. 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; 23(21): 4602–4608, doi: [10.1200/JCO.2005.07.757](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757), indexed in Pubmed: 16034041.
293. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 859–866, doi: [10.1056/NEJMoa022148](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148), indexed in Pubmed: 12944571.
294. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. IMvigor010 Study Group. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 525–537, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00004-8), indexed in Pubmed: 33721560.
295. 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): 419–425, doi: [10.1080/003655902762467567](https://doi.org/10.1080/003655902762467567), indexed in Pubmed: 12623505.
296. Sengelov 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): 447–456, doi: [10.1080/028418602320405041](https://doi.org/10.1080/028418602320405041), indexed in Pubmed: 12442921.
297. Martinez-Piñero 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; 153(3 Pt 2): 964–973, indexed in Pubmed: 7853584.
298. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Meta-analysis Collaboration, Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361(9373): 1927–1934, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)13580-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13580-5), indexed in Pubmed: 12801735.
299. 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; 171(2 Pt 1): 561–569, doi: [10.1097/01.ju.0000090967.08622.33](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000090967.08622.33), indexed in Pubmed: 14713760.
300. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist.* 2016; 21(6): 708–715, doi: [10.1634/theoncologist.2015-0440](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440), indexed in Pubmed: 27053504.
301. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013; 24(4): 1011–1017, doi: [10.1093/annonc/mds583](https://doi.org/10.1093/annonc/mds583), indexed in Pubmed: 23136231.
302. Anari F, O'Neill J, Choi W, et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *European Urology Oncology.* 2018; 1(1): 54–60, doi: [10.1016/j.euo.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.02.007).
303. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer.* 2017; 123(22): 4346–4355, doi: [10.1002/cncr.30907](https://doi.org/10.1002/cncr.30907), indexed in Pubmed: 28743155.
304. 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; 116(13): 3127–3134, doi: [10.1002/cncr.25050](https://doi.org/10.1002/cncr.25050), indexed in Pubmed: 20564621.
305. Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, et al. Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2018; 200(1): 68–73, doi: [10.1016/j.juro.2017.12.054](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.054), indexed in Pubmed: 29307680.
306. Meng X, Chao B, Vijay V, et al. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology.* 2019; 129: 146–152, doi: [10.1016/j.urology.2019.01.058](https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.01.058), indexed in Pubmed: 30930207.
307. Kubota Y, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget.* 2017; 8(60): 101500–101508, doi: [10.18632/oncotarget.21551](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21551), indexed in Pubmed: 29254181.
308. Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, et al. Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy Improves Oncological Outcomes in Patients with Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(6): 946–953, doi: [10.1016/j.euf.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.013), indexed in Pubmed: 28753881.
309. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer.* 2014; 120(12): 1794–1799, doi: [10.1002/cncr.28655](https://doi.org/10.1002/cncr.28655), indexed in Pubmed: 24639666.
310. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Collaborators. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2020; 203(4): 690–698, doi: [10.1097/JU.0000000000000644](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000644), indexed in Pubmed: 31702432.
311. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 5. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.html](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html).
312. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer Version 3.2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf) (22.04.2021).
313. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol.* 2019; 30(11): 1697–1727, doi: [10.1093/annonc/mdz296](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296), indexed in Pubmed: 31740927.
314. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 76–86, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71160-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71160-X), indexed in Pubmed: 25498218.
315. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii40–iii48, doi: [10.1093/annonc/mdu223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223), indexed in Pubmed: 25096609.
316. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 22 August 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee.
317. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7>.
318. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 395(10232): 1268–1277, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3), indexed in Pubmed: 32145825.
319. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 525–537, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00004-8), indexed in Pubmed: 33721560.
320. Bianchi M, Roghmann F, Becker A, et al. Age-stratified distribution of metastatic sites in bladder cancer: A population-based analysis. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8(3-4): E148–E158, doi: [10.5489/cuaj.787](https://doi.org/10.5489/cuaj.787), indexed in Pubmed: 24678354.
321. Galsky MD, Kregge S, Lin CC, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol.* 2014; 32(1): 30.e15–30.e21, doi: [10.1016/j.uroonc.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.uroonc.2012.11.001), indexed in Pubmed: 23428534.
322. 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; 17(10): 3173–3181, doi: [10.1200/JCO.1999.17.10.3173](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173), indexed in Pubmed: 10506615.
323. 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; 18(17): 3068–3077, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068), indexed in Pubmed: 11001674.
324. 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; 42(1): 50–54, doi: [10.1016/j.ejca.2005.08.032](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.032), indexed in Pubmed: [16330205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/).
325. Hussain SA, Stocken DD, Riley P, et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004; 91(5): 844–849, doi: [10.1038/sj.bjc.6602112](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602112), indexed in Pubmed: [15292922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292922/).
326. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*. 2012; 3(4): 855–859, doi: [10.3892/ol.2012.563](https://doi.org/10.3892/ol.2012.563), indexed in Pubmed: [22741006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22741006/).
327. 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; 30(10): 1107–1113, doi: [10.1200/JCO.2011.38.6979](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979), indexed in Pubmed: [22370319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370319/).
328. Alva A, Csoszi T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab combined with chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-361. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress, September 18–21, 2020.
329. Galsky M, Ariba J, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multi-centre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1547–1557, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30230-0), indexed in Pubmed: [32416780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/).
330. 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; 30(2): 191–199, doi: [10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571), indexed in Pubmed: [22162575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/).
331. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(2): 406–410, doi: [10.1093/annonc/mdr156](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr156), indexed in Pubmed: [21543626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543626/).
332. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 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; 19(12): 3018–3024, doi: [10.1200/JCO.2001.19.12.3018](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.12.3018), indexed in Pubmed: [11408496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11408496/).
333. 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; 15(11): 3394–3398, doi: [10.1200/JCO.1997.15.11.3394](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.11.3394), indexed in Pubmed: [9363871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9363871/).
334. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017; 389(10064): 67–76, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2), indexed in Pubmed: [27393400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393400/).
335. Balar A, Castellano D, O'Donnell P, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(11): 1483–1492, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30616-2), indexed in Pubmed: [28967485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/).
336. Powles T, Park SeH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1218–1230, doi: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788), indexed in Pubmed: [32945632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/).
337. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int*. 2013; 111(8): E325–E330, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11751.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11751.x), indexed in Pubmed: [23384236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384236/).
338. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology*. 2007; 69(2): 255–259, doi: [10.1016/j.urology.2006.10.029](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.10.029), indexed in Pubmed: [17320659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320659/).
339. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016; 14(3): 183–191, doi: [10.1016/j.aju.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.aju.2016.07.001), indexed in Pubmed: [27547458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27547458/).
340. Tatti AM, Uysal M, Goksu SS, et al. Complete response of primary bladder adenocarcinoma with the FOLFOX4 regimen. *Urol Int*. 2015; 94(3): 363–365, doi: [10.1159/000354332](https://doi.org/10.1159/000354332), indexed in Pubmed: [24281125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281125/).
341. Yanagihara Y, Tanji N, Miura N, et al. Modified FOLFOX6 chemotherapy in patients with metastatic urachal cancer. *Chemotherapy*. 2013; 59(6): 402–406, doi: [10.1159/000362400](https://doi.org/10.1159/000362400), indexed in Pubmed: [24969043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969043/).
342. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Yu, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2003; 169(4): 1295–1298, doi: [10.1097/01.ju.0000054646.49381.01](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000054646.49381.01), indexed in Pubmed: [12629346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629346/).
343. Choong NWW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. 2005; 103(6): 1172–1178, doi: [10.1002/cncr.20903](https://doi.org/10.1002/cncr.20903), indexed in Pubmed: [15700264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15700264/).
344. Pan Cx, Zhang H, Lara PN, et al. Small-cell carcinoma of the urinary bladder: diagnosis and management. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(12): 1707–1713, doi: [10.1586/14737140.6.12.1707](https://doi.org/10.1586/14737140.6.12.1707), indexed in Pubmed: [17181484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17181484/).
345. 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; 34(8): 1208–1212, doi: [10.1016/s0959-8049\(98\)00030-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00030-6), indexed in Pubmed: [9849481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9849481/).
346. 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; 20(4): 937–940, doi: [10.1200/JCO.2002.20.4.937](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.937), indexed in Pubmed: [11844814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844814/).
347. 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; 15(5): 1853–1857, doi: [10.1200/JCO.1997.15.5.1853](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1853), indexed in Pubmed: [9164195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164195/).
348. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*. 2006; 24(21): 3451–3457, doi: [10.1200/JCO.2005.03.6699](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6699), indexed in Pubmed: [16849761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849761/).
349. Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2008; 13(6): 510–514, doi: [10.1007/s10147-008-0779-x](https://doi.org/10.1007/s10147-008-0779-x), indexed in Pubmed: [19093178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093178/).
350. Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(4): 244–250, doi: [10.1093/jjco/hyp003](https://doi.org/10.1093/jjco/hyp003), indexed in Pubmed: [19211575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211575/).
351. Fehner G, Siener R, Reimann M, et al. German Association Of Urologic Oncology (Auo) Bladder Cancer Study Group. 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; 60(1): 27–31, doi: [10.1111/j.1742-1241.2005.00663.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00663.x), indexed in Pubmed: [16409425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409425/).
352. Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol*. 2007; 52(4): 1115–1122, doi: [10.1016/j.eururo.2007.03.078](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.03.078), indexed in Pubmed: [17433855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433855/).
353. 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; 27(27): 4454–4461, doi: [10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534), indexed in Pubmed: [19687335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687335/).
354. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1466–1472, doi: [10.1093/annonc/mdt007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt007), indexed in Pubmed: [23419284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23419284/).
355. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(11): 1015–1026, doi: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683), indexed in Pubmed: [28212060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/).
356. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(12): 1125–1135, doi: [10.1056/NEJMoa2035807](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807), indexed in Pubmed: [33577729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577729/).
357. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(6): 970–976, doi: [10.1093/annonc/mdz127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz127), indexed in Pubmed: [31050707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050707/).
358. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 312–322, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30065-7), indexed in Pubmed: [28131785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/).
359. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(9): e172411, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411), indexed in Pubmed: [28817753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817753/).
360. Necchi A, Joseph RW, Loriot Y, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression

- outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(12): 3044–3050, doi: [10.1093/annonc/mdx518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx518), indexed in Pubmed: [28950298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950298/).
361. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387(10031): 1909–1920, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4), indexed in Pubmed: [26952546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/).
362. Powles T, Durán I, Heijden MV, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10122): 748–757, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)33297-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33297-x), indexed in Pubmed: [29268948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/).
363. McConkey DJ, Choi W, Ochoa A, et al. Therapeutic opportunities in the intrinsic subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015; 29(2): 377–94, x, doi: [10.1016/j.hoc.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.11.003), indexed in Pubmed: [25836941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836941/).
364. McConkey DJ, Choi W, Dinney CPN. Genetic subtypes of invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2015; 25(5): 449–458, doi: [10.1097/MOU.0000000000000200](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000200), indexed in Pubmed: [26218634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218634/).
365. Loriot Y, Necchi A, Park S, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 338–348, doi: [10.1056/nejmoa1817323](https://doi.org/10.1056/nejmoa1817323).
366. European Association of Urology (EAU), Oncology Guidelines [Internet]; Non-muscle-invasive Bladder Cancer, Published: 2020. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (04.2021).
367. 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; 73(6): 1313–1317, doi: [10.1016/j.urology.2008.12.047](https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.047), indexed in Pubmed: [19362341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362341/).
368. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002; 167(4): 1634–1637, indexed in Pubmed: [11912378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912378/).
369. European Association of Urology (EAU), Oncology Guidelines [Internet]; Muscle-invasive Bladder Cancer, Published: 2020. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#8> (04.2021).
370. Gakis G, Black PC, Bochner BH, et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 545–557, doi: [10.1016/j.eururo.2016.09.035](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.035), indexed in Pubmed: [27720534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720534/).
371. 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; 188(6): 2046–2054, doi: [10.1016/j.juro.2012.08.017](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.017), indexed in Pubmed: [23083867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083867/).
372. Hautmann RE, Volkmer B, Egghart G, et al. Functional Outcome and Complications following Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients without Tumor Recurrence. More than 35 Years of Experience from a Single Center. *J Urol.* 2021; 205(1): 174–182, doi: [10.1097/JU.0000000000001345](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001345), indexed in Pubmed: [32856988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856988/).
373. Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol.* 2015; 67(4): 803–812, doi: [10.1016/j.eururo.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.003), indexed in Pubmed: [25145551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145551/).
374. Seisen T, Colin P, Roupřet M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol.* 2015; 12(3): 155–166, doi: [10.1038/nrurol.2015.24](https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.24), indexed in Pubmed: [25708579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708579/).
375. European Association of Urology (EAU), Oncology Guidelines [Internet]; Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma, Published: 2020. <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> (04.2021).
376. Villa L, Cloutier J, Letendre J, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol.* 2016; 34(9): 1201–1206, doi: [10.1007/s00345-015-1753-7](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1753-7), indexed in Pubmed: [26699629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699629/).
377. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology.* 2006; 68(6): 1164–1168, doi: [10.1016/j.urology.2006.08.1057](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057), indexed in Pubmed: [17141838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141838/).
378. Krukowski J, Czajkowski M, Kłacz J, et al. Primary urethral carcinoma - unexpected cause of urethral stricture. Case report and review of the literature. *Med Ultrason.* 2019; 21(4): 494–496, doi: [10.11152/mu-2015](https://doi.org/10.11152/mu-2015), indexed in Pubmed: [31765461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765461/).
379. Sawczuk I, Acosta R, Grant D, et al. Squamous cell carcinoma. *N Y State J Med.* 1986; 86(5): 261–263, indexed in Pubmed: [3459083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3459083/).
380. Arva NC, Das K. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2011; 6: 46, doi: [10.1186/1746-1596-6-46](https://doi.org/10.1186/1746-1596-6-46), indexed in Pubmed: [21627811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21627811/).
381. Wiener JS, Liu ET, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res.* 1992; 52(18): 5018–5023, indexed in Pubmed: [1325290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1325290/).
382. Guo H, Peng X, Jin C, et al. Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center. *Am J Mens Health.* 2018; 12(5): 1692–1699, doi: [10.1177/1557988318782095](https://doi.org/10.1177/1557988318782095), indexed in Pubmed: [29926751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926751/).
383. Thomas AA, Rackley RR, Lee U, et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol.* 2008; 180(6): 2463–2467, doi: [10.1016/j.juro.2008.08.040](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.040), indexed in Pubmed: [18930487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930487/).
384. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017, Wiley/Blackwell. p. 208. <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>.
385. EJ Eble J, SI, Sauter G, WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours). 2004. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>.
386. Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, et al. Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer. *Urology.* 2017; 100: 180–186, doi: [10.1016/j.urology.2016.09.042](https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.09.042), indexed in Pubmed: [27720774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720774/).
387. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al. Management of primary urethral cancer. *Urology.* 1998; 52(3): 487–493, doi: [10.1016/s0090-4295\(98\)00199-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00199-x), indexed in Pubmed: [9730466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730466/).
388. Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am.* 2010; 37(3): 445–457, doi: [10.1016/j.ucl.2010.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.04.011), indexed in Pubmed: [20674699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674699/).
389. Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology.* 2004; 63(1): 33–35, doi: [10.1016/j.urology.2003.08.007](https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.08.007), indexed in Pubmed: [14751342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751342/).
390. Gakis G, Efstathiou JA, Daneshmand S, et al. Oncological Outcomes of Patients with Concomitant Bladder and Urethral Carcinoma. *Urol Int.* 2016; 97(2): 134–141, doi: [10.1159/000448335](https://doi.org/10.1159/000448335), indexed in Pubmed: [27462702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462702/).
391. Del Gaizo A, Silva AC, Lam-Himlin DM, et al. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. *Insights Imaging.* 2013; 4(4): 461–469, doi: [10.1007/s13244-013-0259-3](https://doi.org/10.1007/s13244-013-0259-3), indexed in Pubmed: [23686749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686749/).
392. 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.* 2013; 31(7): 1171–1177, doi: [10.1016/j.urolonc.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.01.011), indexed in Pubmed: [22534087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534087/).
393. RARECARENet. Surveillance of Rare Cancers in Europe. <https://www.rarecancereurope.org/About-Rare-Cancers/families-and-list-of-rare-cancers>.
394. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer.* 2011; 117(11): 2426–2434, doi: [10.1002/cncr.25787](https://doi.org/10.1002/cncr.25787), indexed in Pubmed: [24048790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048790/).
395. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology.* 1999; 53(6): 1126–1132, doi: [10.1016/s0090-4295\(98\)00659-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00659-1), indexed in Pubmed: [10367840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367840/).
396. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol.* 2004; 22(5): 404–409, doi: [10.1016/S1078-1439\(03\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S1078-1439(03)00174-1), indexed in Pubmed: [15464921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464921/).
397. Garden A, Zagars G, Delclos L. Primary carcinoma of the female urethra results of radiation therapy. *Cancer.* 1993; 71(10): 3102–3108, doi: [10.1002/1097-0142\(19930515\)71:10<3102::aid-cncr2820711034>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3102::aid-cncr2820711034>3.0.co;2-2), indexed in Pubmed: [8490839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490839/).
398. Zinman L, Vanni A. Management of Proximal Primary Urethral Cancer. *Urol Clin North Am.* 2016; 43(4): 505–513, doi: [10.1016/j.ucl.2016.06.011](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.06.011), indexed in Pubmed: [27717436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717436/).
399. Kent M, Zinman L, Girshovich L, et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol.* 2015; 193(2): 532–537, doi: [10.1016/j.juro.2014.07.105](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.105), indexed in Pubmed: [25088930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088930/).
400. Gakis G, Morgan T, Daneshmand S, et al. Impact of salvage surgery and radiotherapy on overall survival in patients with recurrent primary urethral cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 33(15\_suppl): 4568–4568, doi: [10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.4568](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4568).
401. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int.* 2009; 103(7): 905–908, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08210.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08210.x), indexed in Pubmed: [19021623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021623/).
402. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol.* 2004; 171(5): 1830–1834, doi: [10.1097/01.ju.0000121604.58067.95](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000121604.58067.95), indexed in Pubmed: [15076287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076287/).
403. Shukla CJ, Shabbir M, Feneley MR, et al. Palliation of male genital cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22(9): 747–754, doi: [10.1016/j.clon.2010.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.07.010), indexed in Pubmed: [20800458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800458/).

Senar Ebinc<sup>1</sup>, Ziya Kalkan<sup>1</sup>, Zeynep Oruc<sup>1</sup>, Zuhat Uraçrı<sup>1</sup>,  
Mehmet Küçüköner<sup>1</sup>, Muhammet Ali Kaplan<sup>1</sup>, Abdurrahman Işıkdoğan<sup>1</sup>

Dicle University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Diyarbakır, Turcja

## Ocena skuteczności i tolerancji sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami

Evaluation of the effectiveness and tolerability of sunitinib and pazopanib in the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ebinç S, Kalkan Z, Oruç Z et al. Evaluation of the effectiveness and tolerability of sunitinib and pazopanib in the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Senar Ebinç, MD  
Dicle University Faculty of Medicine  
Department of Medical Oncology  
Diyarbakır, Billstreet Sur  
21280 Diyarbakır, Turcja  
e-mail: senarebinç@gmail.com

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Sunitynib i pazopanib wykazały skuteczność w leczeniu pierwszej i kolejnych linii chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami (mRCC). Celem przedstawionego badania było porównanie skuteczności i tolerancji sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 78 chorych, leczonych w naszej klinice pazopanibem lub sunitynibem z powodu mRCC w latach 2006–2020. Poza wynikami klinicznymi i laboratoryjnymi oceniano czas przeżycia uzyskany po zastosowaniu każdego leku oraz działania niepożądane związane z leczeniem. Porównano skuteczność (odsetek obiektywnych odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite) i tolerancję sunitynibu i pazopanibu.

**Wyniki.** Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania wynosiła 55 lat (25–81). W leczeniu pierwszej linii 54 chorych (69,2%) otrzymało sunitynib, a u 24 chorych (30,8%) stosowano pazopanib. Odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych leczonych sunitynibem i pazopanibem wyniósł — odpowiednio — 66,7% wobec 45,8% ( $p = 0,08$ ), czas przeżycia wolnego od progresji choroby osiągnął 24 miesiące wobec 19 miesięcy ( $p = 0,66$ ), a czas przeżycia całkowitego — 27 miesięcy wobec 30 miesięcy ( $p = 0,73$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym u chorych leczonych sunitynibem była niedoczynność tarczycy (25,9%), a u chorych leczonych pazopanibem najczęściej występowały wymioty (41,7%). W przedstawionym badaniu stężenie hemoglobiny  $\geq 13$  g/dl, ocena stanu sprawności w skali ECOG 0-1 oraz występowanie niedoczynności tarczycy jako działania niepożądanego leczenia były czynnikami predykcyjnymi dla korzystnego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla obu leków. Ocena według *International Metastatic RCC Database Consortium* — odpowiadająca kategorii niekorzystnego rokowania — wiązała się z pogorszeniem przeżycia wolnego od progresji choroby.

**Wnioski.** Przedstawione badanie, analizujące dane z praktyki klinicznej, potwierdza podobną skuteczność i profil działań niepożądanych sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC.

**Słowa kluczowe:** rak nerkowokomórkowy, sunitynib, pazopanib, inhibitory VEGFR

### ABSTRACT

**Introduction.** It is known that sunitinib and pazopanib are effective in the first-line and subsequent treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). This study aims to investigate the effectiveness and tolerability of sunitinib and pazopanib in the first-line treatment of mRCC.

**Material and methods.** This study included 78 patients followed up in our clinic due to a diagnosis of mRCC, who received pazopanib or sunitinib treatment between 2006 and 2020. Along with clinical and laboratory findings,

survival times obtained with each treatment and medication side effects were assessed. Sunitinib and pazopanib were compared in terms of effectiveness (ORR, PFS and OS) and tolerability.

**Results.** The patients' median age at diagnosis was 55 years (25–81). In the first-line treatment, 54 patients (69.2%) received sunitinib and 24 (30.8%) received pazopanib. The comparison of sunitinib and pazopanib yielded an ORR of 66.7% vs. 45.8% ( $p = 0.08$ ), PFS of 24 months vs. 19 months ( $p = 0.66$ ) and OS of 27 months vs. 30 months ( $p = 0.73$ ), respectively. The most common side effect was hypothyroidism in those on sunitinib (25.9%) and nausea-vomiting in those on pazopanib (41.7%). In our study, hemoglobin  $\geq 13$  g/dL, an ECOG PS of 0–1 and the occurrence of hypothyroidism as a medication side effect were found to be predictive factors of PFS for both agents. An International Metastatic RCC Database Consortium score corresponding to the poor risk group was associated with a poor PFS.

**Conclusions.** This study, which provides current real-world data, confirms that sunitinib and pazopanib have similar effectiveness and side-effect profiles in the first-line treatment of mRCC.

**Key words:** renal cell carcinoma, sunitinib, pazopanib, VEGFR inhibitors

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 4: 292–301

## Wprowadzenie

Szacuje się, że co roku na całym świecie odnotowuje się 403 000 zachorowań na raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) i 175 000 zgonów z powodu tej choroby, choć zachorowalność i śmiertelność różnią się w zależności od regionu [1]. Rak nerki występuje częściej u mężczyzn oraz w 6.–8. dekadzie życia [2]. We wczesnym stadium RCC stosuje się leczenie chirurgiczne, natomiast w zaawansowanych stadiach choroby metodą z wyboru jest leczenie systemowe. Usunięcie guza pierwotnego może jednak czasami prowadzić do samoistnej regresji ognisk przerzutowych [3].

W leczeniu systemowym stosuje się inhibitory białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death 1*), liganda receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*), receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) oraz przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen*) [4]. Podstawowe opcje leczenia chorych na mRCC z grupy o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu obejmują samą immunoterapię lub w skojarzeniu z inhibitorem VEGFR. W grupie chorych z korzystnym rokowaniem najczęściej stosuje się inhibitory VEGFR. W kolejnych liniach leczenia można stosować same inhibitory VEGFR, gdy immunoterapia nie jest odpowiednia lub dostępna. Mechanizm działania leków anty-VEGFR polega na przerwaniu szlaku sygnałowego związanego z VEGF [5, 6]. Sunitinib jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), hamującym VEGFR i receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet derived growth factor receptor*) [7]. Pazopanib jest również doustnym inhibitorem angiogenezy ukierunkowanym na receptory VEGFR, PDGFR i c-kit [8]. Oba leki od wielu lat stosuje się w ramach monoterapii w leczeniu chorych na RCC.

W ostatnich latach do algorytmu leczenia wprowadzono immunoterapię oraz skojarzenie immunoterapii z TKI, jednak w sytuacji, kiedy immunoterapia nie jest dostępna w ramach leczenia pierwszej linii zastosowanie jednej linii leczenia z użyciem TKI pozostaje jedną z opcji leczenia. W przedstawionym badaniu oceniono skuteczność i tolerancję pazopanibu i sunitynibu w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego (mRCC, *metastatic renal-cell carcinoma*). W badaniu analizowano odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych na mRCC otrzymujących pazopanib i sunitinib w leczeniu pierwszej linii. Oba leki porównano pod względem odsetka odpowiedzi, czasu przeżycia oraz działań niepożądanych.

## Materiał i metody

W przedstawionym badaniu retrospektywnie przeanalizowano dokumentację chorych, którzy w latach 2006–2020 zgłosili się do Kliniki Onkologii Klinicznej na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Dicle i otrzymywali pazopanib lub sunitinib w ramach leczenia pierwszej linii z powodu mRCC. Łącznie uzyskano dane 78 chorych leczonych pazopanibem [ $n = 24$  (30,8%)] lub sunitinibem [ $n = 54$  (69,2%)] w pierwszej linii. Dane dotyczące wieku, płci, palenia tytoniu, stanu sprawności (PS, *performance status*) w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), oceny według IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*), chorób współistniejących, przebytej nefrektomii, histologii guza, lokalizacji guza pierwotnego (prawa/lewa nerka), lokalizacji przerzutów (wątroba, płuca, kości), stężenia hemoglobiny i albumin, leku stosowanego w pierwszej linii (pazopanib/sunitinib) oraz z wiązanych z leczeniem działań niepożądanych uzyskano z dokumentacji. Oce-

niono wpływ charakterystyki nowotworu i parametrów klinicznych na wyniki leczenia oraz skuteczność i tolerancję leku stosowanego w pierwszej linii. Odpowiedź na leczenie oceniano w odstępach 3-miesięcznych na podstawie danych klinicznych i wyników badań radiologicznych. Odpowiedź radiologiczną na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), wersja 1.1.

Zastosowane leczenie obejmowało sunitynib w dawce 50 mg na dobę podawany niezależnie od posiłków przez 4 tygodnie z dwutygodniową przerwą lub przez 2 tygodnie z jednodotygodniową przerwą w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub pazopanib w dawce 800 mg (1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku) na dobę. Toksyczność leków oceniano na podstawie klasyfikacji CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

### Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej danych wykorzystano pakiet programowania SPSS 18.0. Do oceny charakterystyki chorych i częstości występowania poszczególnych parametrów zastosowano statystyki opisowe, do analizy zmiennych liczbowych o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta, a do analizy zmiennych o rozkładzie normalnym lub nieparametrycznych testu U Manna-Whitneya. Do analiz jednowymiarowych zastosowano test t, test chi-kwadrat, dokładny test Fishera oraz test U Manna-Whitneya. Przyjęto 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) i poziom istotności  $p < 0,05$ . Do analizy przeżycia i analizy podgrup wykorzystano metodę Kaplana-Meiera (testy log-rank, Breslowa, Tarone-Ware) oraz analizę regresji Coxa. Parametry oceniane w analizach podgrup {płeć, ECOG PS [ $\geq 2$  vs. 0–1], palenie tytoniu, lateralność guza [lewa/prawa], nefrektomia [tak/nie], lokalizacja przerzutów [wątroba, płuca, kości], obecność chorób współistniejących, podtyp histologiczny [jasnokomórkowy vs. niejasnokomórkowy], stężenie albumin g/dl [ $< 3,6$  vs.  $\geq 3,6$ ], stężenie hemoglobiny g/dl [ $\geq 13$  vs.  $< 13$ ] [w analizie ROC jako wartość graniczną stężenia albuminy przyjęto 3,6 g/dl (AUC: 0,735,  $p = 0,002$ ) przy 85% czułości i 53% swoistości, a stężenia hemoglobiny 13 g/dl (AUC: 0,667,  $p = 0,025$ ) przy 70% czułości i 50% swoistości], polekowa niedoczynność tarczycy, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie} oraz lek pierwszego rzutu (pazopanib/sunitynib) analizowano jako potencjalne czynniki prognostyczne PFS.

### Terminologia

Wskaźnik OS obliczono jako czas od początku leczenia do wystąpienia zgonu, PFS — jako czas od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do progresji w trakcie

tego leczenia lub do zgonu, niezależnie od przyczyny. Odpowiedź obiektywną (OR) przyjęto jako sumę odpowiedzi całkowitych i odpowiedzi częściowych uzyskanych w trzecim miesiącu leczenia. System punktacji IMDC obejmował takie czynniki ryzyka jak czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia systemowego  $< 1$  rok, stan sprawności według Karnofsky'ego  $< 80\%$ , stężenie hemoglobiny  $< 12$  g/dl, stężenie wapnia skorygowanego w surowicy  $> 10,2$  mg/dl, liczba płytek  $> 400 \times 10^9/l$  i liczba neutrofilów  $> 7 \times 10^9/l$ . Chorych bez żadnych czynników ryzyka kwalifikowano do grupy o korzystnym rokowaniu, chorych z 1–2 czynnikami ryzyka do grupy o pośrednim rokowaniu, a chorych z  $\geq 3$  czynnikami ryzyka do grupy niekorzystnego rokowania.

### Wyniki

Do przedstawionego badania włączono ogółem 78 chorych na mRCC, w tym leczono 61 (78,2%) mężczyzn i 17 (21,8%) kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 55 lat (25–81). Ocena stanu sprawności (PS, *performance status*) według klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) w chwili rozpoznania wyniosła 0–1 u 66 (84,6%) chorych i  $\geq 2$  u 12 (15,4%) chorych. Łącznie 60 (76,9%) chorych paliło tytoń, a u 37 (47,4%) chorych rozpoznano co najmniej jedną chorobę współistniejącą. U 39 (50%) chorych nowotwór pierwotny zlokalizowany był w prawej nerce i podobnie u 39 (50%) chorych w lewej nerce. U 59 (75,6%) chorych przeprowadzono nefrektomię w różnych stadiach choroby. Lokalizacja przerzutów obejmowała wątrobę u 9 (11,6%) chorych, płuca u 52 (66,7%) chorych, kości u 36 (46,2%) chorych oraz inne narządy u 13 (16,7%) chorych. U 63 (80,8%) chorych stwierdzono obecność raka jasnokomórkowego, a u 15 (19,2%) chorych nowotwór miał budowę inną niż raka jasnokomórkowego. Łącznie 54 chorych (69,2%) otrzymywało sunitynib, a 24 (30,8%) chorych pazopanib. Biorąc pod uwagę ocenę według IMDC, 3,8% chorych ( $n = 3$ ) zakwalifikowano do grupy z korzystnym rokowaniem [1 (4,2%) chory otrzymujący pazopanib, 2 (3,7%) chorych otrzymujących sunitynib], 57,7% chorych ( $n = 45$ ) zakwalifikowano do grupy pośredniego rokowania [17 (70,8%) chory otrzymujących pazopanib, 28 (51,9%) chorych otrzymujących sunitynib], a 38,5% chorych ( $n = 30$ ) zakwalifikowano do grupy z niekorzystnym rokowaniem [6 (25%) chory otrzymujących pazopanib, 24 (44%) chorych otrzymujących sunitynib] (tab. 1).

Po analizie odsetka odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach, wykazano, że odpowiedź częściową uzyskało 11 (45,8%) chorych, a stabilizację choroby 13 (54,2%) chorych leczonych pazopanibem, u żadnego chorego w tej grupie nie wykazano całkowitej odpowiedzi lub

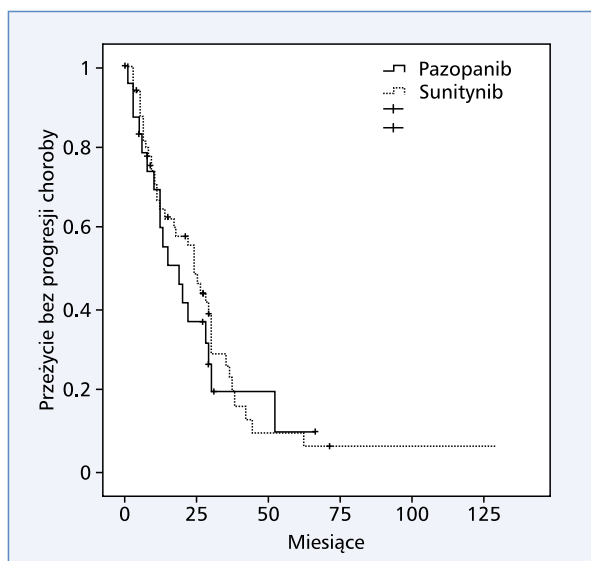
Tabela 1. Ogólna charakterystyka chorych

	Wszyscy chorzy	Pazopanib	Sunitynib
n (%)	78	24 (30,8)	54 (69,2)
Wiek, lata (mediana, zakres)	55 (25–81)	57 (28–81)	55 (25–78)
<b>ECOG PS</b>			
0–1	66 (84,6)	19 (79,2)	47 (87)
≥ 2	12 (15,4)	5 (20,8)	7 (13)
<b>Płeć</b>			
Mężczyźni	61 (78,2)	14 (58,3)	47 (87)
Kobiety	17 (21,8)	10 (41,7)	7 (13)
<b>Choroby współistniejące</b>			
Tak	37 (47,4)	15 (62,5)	22 (40,7)
Nie	41 (52,6)	9 (37,5)	32 (59,3)
<b>Palenie tytoniu</b>			
Tak	60 (76,9)	14 (58,39)	46 (85,2)
Nie	18 (23,1)	10 (41,7)	8 (14,8)
<b>Nefrektomia</b>			
Tak	59 (75,6)	18 (75)	41 (75,9)
Nie	19 (24,4)	6 (25)	13 (24,1)
<b>Lokalizacja przerzutów</b>			
Wątroba	9 (11,6)	2 (2,6)	7 (9)
Płuco	52 (66,7)	18 (23,1)	34 (43,6)
Kości	36 (46,2)	11 (14,1)	25 (32,1)
Inne	13 (16,7)	5 (6,4)	8 (10,3)
<b>Typ histologiczny</b>			
Rak jasnokomórkowy	63 (80,8)	20 (83,3)	43 (79,6)
Rak niejasnokomórkowy	15 (19,2)	4 (16,7)	11 (20,4)
<b>Lokalizacja guza pierwotnego</b>			
Lewa nerka	39 (50)	15 (62,5)	24 (44,4)
Prawa nerka	39 (50)	9 (37,5)	30 (55,6)
<b>Rokowanie wg IMDC</b>			
Korzystne	3 (3,8)	1 (4,2)	2 (3,7)
Pośrednie	45 (57,7)	17 (70,8)	28 (51,9)
Niekorzystne	30 (38,5)	6 (25)	24 (44,4)

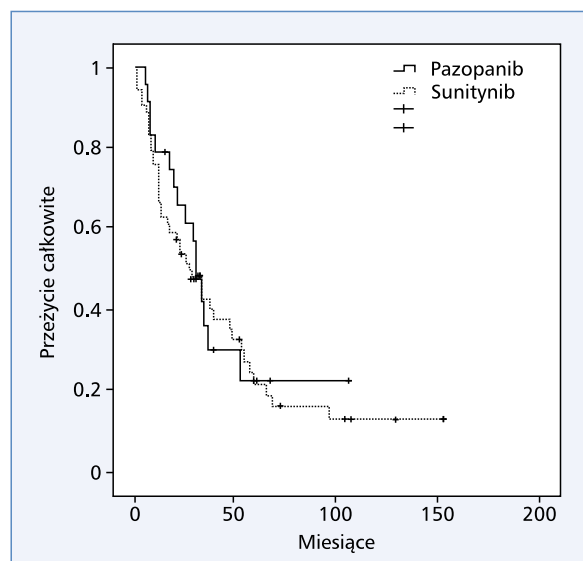
ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic RCC Database Consortium

progresji choroby. W grupie leczonej sunitynibem odpowiedź całkowitą uzyskało 2 (3,7%) chorych, odpowiedź częściową 34 (63%) chorych, a stabilizację choroby zaobserwowano u 18 (33,3%) chorych. W tej grupie również nie stwierdzono progresji choroby. Odsetek OR wyniósł 45,8% (n = 11) w ramieniu z pazopanibem i 66,7% (n = 36) w ramieniu z sunitynibem bez statystycznie istotnej różnicy między grupami (p = 0,08). Czas wolny od progresji wyniósł 19 miesięcy (95% CI

8,4–29,5) w ramieniu z pazopanibem i 24 miesiące (95% CI 16,1–31,9) w ramieniu z sunitynibem bez statystycznie istotnej różnicy między grupami [HR (*hazard ratio*) 0,88; 95% CI, 0,50–1,55; p = 0,66] (ryc. 1). Przeżycie całkowite wyniosło 30 miesięcy (95% CI 24,5–35,4) w ramieniu z pazopanibem w porównaniu z 27 miesiącami (95% CI 15,9–38) w ramieniu z sunitynibem (HR 1,10; 95% CI 0,61–1,97; p = 0,73) (ryc. 2). W całej badanej grupie PFS po leczeniu pierwszej linii wyniosło 22 miesiące



Rycina 1. Przeżycie bez progresji choroby u chorych leczonych sunitynibem i pazopanibem



Rycina 2. Przeżycie całkowite u chorych leczonych sunitynibem i pazopanibem

Tabela 2. Odsetki odpowiedzi i przeżycie u chorych leczonych pazopanibem i sunitynibem

	Wszyscy chorzy	Pazopanib	Sunitynib	p
<b>Odpowiedzi</b>				0,17
CR n (%)	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (3,7%)	
PR n (%)	45 (57,7%)	11 (45,8%)	34 (63%)	
SD n (%)	31 (39,7%)	13 (54,2%)	18 (33,3%)	
PD n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ORR n (%)	47 (60,3%)	11 (45,8%)	36 (66,7%)	0,08
PFS (mies.) mediana (95% CI)	22 (15,2–28,7)	19 (8,4–29,5)	24 (19–28,9)	0,58
OS (mies.) mediana (95% CI)	30 (21,6–38,3)	30 (24,5–35,4)	27 (15,9–38)	0,73

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; SD (standard deviation) — stabilizacja choroby; PD (progression disease) — progresja choroby; ORR (objective response rate) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS (progression free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; OS (overall survival) — przeżycie całkowite

(95% CI 15,2–28,7), OS wyniosło 30 miesięcy (95% CI 21,6–38,3) (tab. 2).

Stwierdzono, że stan sprawności w skali ECOG, stężenie hemoglobiny, ocena IMDC (pośrednie/niekorzystne rokowanie) oraz występowanie polekowej niedoczynności tarczycy były czynnikami prognostycznymi PFS w przypadku obu leków. Mediana PFS wyniosła 5 miesięcy (2,0–8,0) u chorych z PS w skali ECOG  $\geq 2$  w porównaniu do 24 miesięcy (18,1–29,8) u chorych z PS w skali ECOG 0–1 (p w teście log-rank = 0,001); 25 miesięcy (14,1–35,8) u chorych ze stężeniem hemoglobiny  $\geq 13$  g/dl i 22 miesiące u chorych ze stężeniem hemoglobiny  $< 13$  g/dl (14,9–29) (p w teście log-rank = 0,030); 24 miesiące u chorych z pośrednim ryzykiem według IMDC w porównaniu do 12 miesięcy u chorych ze złym rokowaniem według IMDC (p w teście log-rank = 0,045). Większość

chorych w przedstawionym badaniu zakwalifikowano do grupy pośredniego lub złego rokowania według IMDC. Czas wolny od progresji wyniósł 30 miesięcy (27,3–32,7) u chorych, u których wystąpiła niedoczynność tarczycy jako działanie niepożądane leczenia, w porównaniu do 15 miesięcy (7,8–22,1) u pozostałych chorych (p w teście log-rank = 0,016). Inne wymienione powyżej parametry [płeć, palenie tytoniu, lateralizacja guza (prawa/lewa), nefrektomia (tak/nie), lokalizacja przerzutów (wątroba, płuca, kości), obecność chorób współistniejących, typ histologiczny (rak jasnokomórkowy wobec raka niejasnokomórkowego), stężenie albumin g/dl ( $< 3,6$  vs.  $\geq 3,6$ ), polekowa erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie] nie wpływały statystycznie istotnie na PFS. Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej czynników wpływających na przeżycie bez progresji choroby w leczeniu pierwszej linii

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	Wartość p
Wiek	0,99	0,97–1,02	0,96			
ECOG PS (0–1/≥ 2)	4,77	2,10–10,83	< 0,001	9,86	3,01–32,2	< 0,001
Płeć (mężczyźni/kobiety)	0,72	0,38–1,34	0,30			
Stężenie hemoglobiny (< 13/≥ 13 g/dl)	0,52	0,29–0,95	0,03	0,51	0,26–0,99	0,05
Stężenie albumin (< 3,6/≥ 3,6 g/dl)	0,78	0,45–1,34	0,37	1,35	0,69–1,74	0,38
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0,78	0,35–1,7	0,55			
Niedoczynność tarczycy	0,48	0,26–0,89	0,02	0,46	0,24–0,89	0,02
Zmęczenie	1,33	0,62–2,84	0,45			
Nadciśnienie	0,67	0,30–1,49	0,32			
Choroby współistniejące (nie/tak)	0,82	0,48–1,39	0,46			
Palenie tytoniu (nie/tak)	0,97	0,52–1,82	0,94			
Nefrektomia (nie/tak)	0,67	0,34–1,33	0,25			
<b>Lokalizacja przerzutów</b>						
Wątroba (nie/tak)	1,64	0,73–3,66	0,22			
Płuco (nie/tak)	1,09	0,60–1,95	0,77			
Kości (nie/tak)	1,21	0,70–2,07	0,48			
Typ histologiczny (jasnokomórkowy/niejaskomórkowy)	0,86	0,42–1,78	0,69	0,77	0,34–1,74	0,54
Lokalizacja guza (lewa nerka/prawa nerka)	1,09	0,64–1,84	0,75			
Rokowanie wg IMDC (niekorzystne/pośrednie)			0,09			0,06
Korzystne	1,49	0,34–6,50	0,58	0,22	0,36–1,40	0,10
Pośrednie	0,56	0,32–0,99	0,049	0,46	0,22–0,92	0,03
Niekorzystne		Referencyjne			Referencyjne	

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic RCC Database Consortium

Porównując sunitynib i pazopanib, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie PFS (HR 0,88; 95% CI 0,50–1,55; p = 0,66). Analizując parametry wpływające na PFS w podgrupach, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między lekami pod względem płci, palenia tytoniu, nefrektomii (tak/nie), lokalizacji przerzutów (wątroba, płuca, kości), podtypu histologicznego (rak jasnokomórkowy lub niejaskomórkowy), wywołanej leczeniem niedoczynności tarczycy, nadciśnienia, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, stężenia albumin g/dl (< 3,6), stężenia hemoglobiny g/dl (< 13) i oceny według IMDC (pośrednie/niekorzystne rokowanie) (tab. 4, ryc. 3).

Najczęstsze działania niepożądane wszystkich stopni obejmowały nudności i wymioty, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i reakcje skórne w grupie leczonej pazopanibem oraz niedoczynność tarczycy, nudności i wymioty, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową i nadciśnienie w grupie leczonej sunitynibem. Działania niepożądane związane z obydwooma lekami

były podobne, jednak nudności i wymioty występowały częściej w grupie leczonej pazopanibem w porównaniu z chorymi leczonymi sunitynibem [odpowiednio 41,7% vs. 14,8%, (p = 0,01)]. Działania niepożądane obu leków przedstawiono w tabeli 5.

## Omówienie

W przedstawionym badaniu porównano skuteczność i tolerancję pazopanibu i sunitynibu w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC. W badaniu porównującym sunitynib z interferonem alfa u wcześniej nieleczonych chorych na mRCC wykazano przewagę sunitynibu w zakresie PFS (11 miesięcy wobec 5 miesięcy) i ORR (31% wobec 6%) [9]. Czas przeżycia całkowitego w ramieniu z sunitynibem wyniósł 26,4 miesiąca, natomiast w ramieniu z interferonem alfa 21,8 miesiąca [10]. W przedstawionym badaniu ORR u chorych na mRCC leczonych sunitynibem w pierwszej linii wyniósł 66,7%, a OS i PFS osiągnęły — odpowiednio — 27 miesięcy



Tabela 4. Porównanie pazopanibu i sunitynibu w podgrupach

	Pazopanib vs. Sunitynib		
	HR	95% CI	p
<b>Wszyscy chorzy</b>	0,88	0,50–1,55	0,66
<b>Płeć</b>			
Mężczyźni	0,94	0,46–1,93	0,88
Kobiety	0,77	0,25–2,39	0,66
<b>Palenie tytoniu (tak)</b>	0,99	0,49–1,98	0,98
<b>Nefrektomia (tak)</b>	1,06	0,55–2,03	0,84
<b>Stężenie albumin (&lt; 3,6 g/dl)</b>	0,63	0,24–1,63	0,34
<b>Stężenie hemoglobiny (&lt; 13 g/dl)</b>	1,14	0,43–3,00	0,77
<b>Lokalizacja przerzutów</b>			
Wątroba	0,27	0,03–1,96	0,19
Płuco	0,71	0,21–2,32	0,57
Kości	0,85	0,36–1,97	0,70
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	0,57	0,19–1,69	0,31
<b>Nadciśnienie</b>	0,73	0,12–4,31	0,73
<b>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</b>	1,55	0,17–13,7	0,69
<b>Typ histologiczny</b>			
Rak jasnokomórkowy	0,96	0,52–1,78	0,90
Rak niejasnokomórkowy	0,52	0,12–2,22	0,38
<b>Rokowanie wg IMDC (niekorzystne/pośrednie)</b>			
Pośrednie	0,70	0,35–1,41	0,32
Niekorzystne	1,31	0,44–4,11	0,60

IMDC — *International Metastatic RCC Database Consortium*

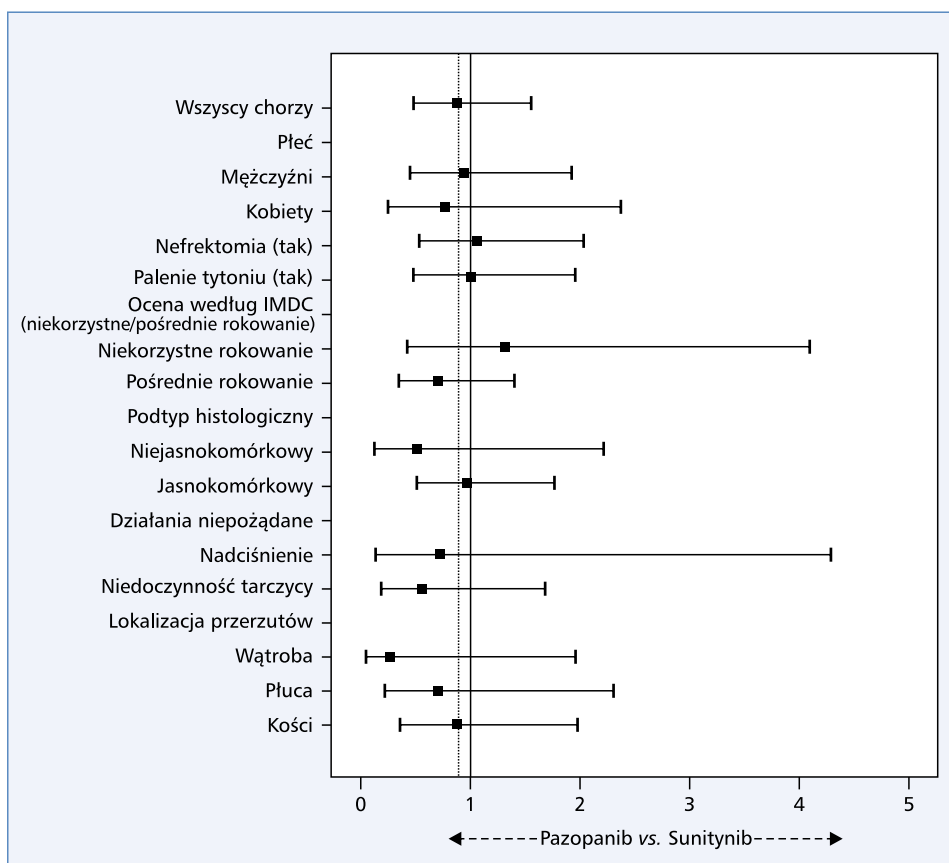
i 24 miesiące. Wszystkie 3 parametry uzyskały lepsze wartości w porównaniu z danymi z piśmiennictwa.

W badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną, w którym pazopanib stosowano w ramach terapii pierwszej linii lub po leczeniu cytokinami u chorych na miejscowo zaawansowanego lub mRCC, wykazano przewagę pazopanibu nad placebo w zakresie PFS (11,1 mies. wobec 2,8 mies.) i ORR (odpowiednio — 30% wobec 3%). W przedstawionym badaniu PFS u chorych leczonych pazopanibem wyniósł 19 miesięcy, a ORR osiągnął 45,8% [11], przy czym obie wartości były korzystniejsze w porównaniu z danymi z piśmiennictwa.

W prospektywnym badaniu klinicznym COMPARZ, w którym porównano pazopanib i sunitynib w leczeniu pierwszej linii u 1100 chorych na mRCC (rak jasnokomórkowy), mediana PFS wyniosła 10,5 miesiąca w grupie z pazopanibem i 10,2 miesiąca w grupie z sunitynibem bez statystycznie istotnej różnicy (HR 1,00; 95% CI

0,86–1,15). Analizując profile działań niepożądanych, stwierdzono jednak, że pazopanib był lepiej tolerowany [12]. Analiza OS w innym badaniu porównującym pazopanib i sunitynib w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC wykazała, że pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, a mediany OS dla pazopanibu i sunitynibu wyniosły — odpowiednio — 26,9 miesiąca (95% CI, 23,1–35,6) i 26,1 miesiąca (95% CI, 20,7–31,6) [13]. W badaniu Isik i wsp. [14] analizowano dane dotyczące zastosowania sunitynibu i pazopanibu w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jasnokomórkowego nerki z przerzutami w warunkach praktyki klinicznej. Mediana PFS wyniosła 24,3 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem i 34,2 miesiąca w grupie otrzymujących pazopanib bez statystycznie istotnej różnicy [14]. W przedstawionym badaniu PFS w grupach leczonych sunitynibem i pazopanibem wyniosło odpowiednio 24 i 19 miesięcy (p = 0,66), a OS – 27 miesięcy i 30 miesięcy (p = 0,73). Wyniki te były zgodne z danymi z praktyki klinicznej. Wynik przedstawionego badania potwierdza porównywalną skuteczność obu leków pod względem PFS i OS.

U chorych na mRCC stosowano modele prognostyczne według Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) lub IMDC z uwzględnieniem parametrów hematologicznych (stężenie hemoglobiny, liczba płytek, liczba neutrofilów), aktywności dehydrogenazy mleczanowej i stężenia wapnia, stanu sprawności i czasu trwania okresu wolnego od choroby po leczeniu chirurgicznym. Wartość prognostyczną przedstawiano za pomocą systemów punktacji [15, 16]. W innym badaniu oceniano przydatność takich parametrów jak nefrektomia, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny i obecność przerzutów do kości jako czynników prognostycznych skuteczności sunitynibu [17]. W piśmiennictwie wykazano, że niektóre działania niepożądane (np. nadciśnienie lub niedoczynność tarczycy) wiążą się z przeżyciem u chorych leczonych pazopanibem [18, 19]. W innych badaniach zwracano też uwagę na związek zmęczenia i erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ze skutecznością inhibitorów kinazy tyrozynowej [20, 21]. W przedstawionym badaniu porównano PFS u chorych leczonych pazopanibem i sunitynibem pod względem płci, oceny według IMDC (pośrednie/niekorzystne rokowanie), palenia tytoniu, lokalizacji przerzutów (wątroba, płuca, kości), przebytej nefrektomii (tak/nie), typu histologicznego (rak jasnokomórkowy lub niejasnokomórkowy), stężenia albumin (< 3,6 g/dl) stężenia hemoglobiny (< 13 g/dl) oraz występowania polekowej erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia i niedoczynności tarczycy. Analizy wymienionych parametrów w podgrupach nie wykazały statystycznie istotnych różnic między obulekami (tab. 4, ryc. 3). Stwierdzono jednak, że stężenie hemoglobiny  $\geq$  13 g/dl, ECOG PS 0–1 oraz występowanie niedoczynności tarczycy wywołanej przez pazopanib lub sunitynib były czynnikami predykcyjnymi



Rycina 3. Analiza podgrup w zakresie czynników wpływających na przeżycie bez progresji choroby u chorych leczonych sunitynibem i pazopanibem

wydłużenia PFS w przypadku obu leków. Ponadto PFS u chorych z grupy niekorzystnego rokowania według IMDC było krótsze w porównaniu z chorymi z grupy pośredniego ryzyka. W przeciwieństwie do danych z piśmiennictwa, w przedstawionym badaniu nie obserwowano związku między występowaniem nadciśnienia tętniczego i skutecznością obu leków. W porównaniu z piśmiennictwem, w przedstawionym badaniu uczestniczyło mniej chorych z korzystnym rokowaniem. W opinii autorów może to być spowodowane późnym zgłaszaniem się chorych do lekarza, z uwagi na lokalizację ośrodka autorów niniejszej pracy.

Wpływ nefrektomii analizowano w badaniach CARMENA i SURTIME. W badaniu CARMENA porównano stosowanie samego sunitynibu ze skojarzeniem nefrektomii z sunitynibem w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania. Przeżycie całkowite wyniosło 18,4 miesiąca w grupie otrzymującej sam sunitynib w porównaniu z 13,9 miesiąca u chorych poddanych nefrektomii i otrzymujących sunitynib (HR 0,89, 95% CI 0,71–1,10) [22]. W badaniu SURTIME porównano nefrektomię pierwotną i odroczoną (po 3 cyklach leczenia sunitynibem) u chorych na mRCC z grupy pośredniego według

MSKCC i wykazano, że odroczona nefrektomia wiąże się z poprawą OS (32 miesiące w porównaniu z 15 miesiącami) [23]. W przedstawionym badaniu u większości chorych nefrektomię wykonano w stadium miejscowego zaawansowania choroby. Porównanie poszczególnych podgrup chorych poddanych nefrektomii wykazało jednak, że nie była one czynnikiem predykcyjnym PFS u chorych otrzymujących inhibitory wielokinazowe.

W prospektywnym badaniu klinicznym PISCES z krzyżową zamianą grup terapeutycznych (*cross-over*) — porównującym profile działań niepożądanych pazopanibu i sunitynibu — wykazano, że w grupie leczonej sunitynibem najczęstsze działania niepożądane obejmowały biegunkę, wymioty, nadciśnienie i erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, natomiast w grupie leczonej pazopanibem odnotowano podobne działania niepożądane, z wyjątkiem rzadszego występowania erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. W tym badaniu chorzy bardziej preferowali pazopanib ze względu na profilu działań niepożądanych, a działania niepożądane związane z tym lekiem były lepiej tolerowane niż w przypadku sunitynibu [24]. W przedstawionym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych leczonych pazopanibem były wymioty (41,7%), niedoczynność tarczycy (20,8%)

Tabela 5. Działania niepożądane związane z leczeniem

Wszystkie stopnie n (%)	Wszyscy chorzy	Pazopanib	Sunitynib	p
Niedoczynność tarczycy	19 (24,4)	5 (20,8)	14 (25,9)	0,62
Nadczynność tarczycy	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,9)	0,69
Świąd	1 (1,3)	1 (4,2)	0 (0)	0,30
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	8 (10,3)	1 (4,2)	7 (13)	0,23
Nudności/wymioty	18 (23,1)	10 (41,7)	8 (14,8)	0,01
Biegunka	5 (6,4)	1 (4,2)	4 (7,4)	0,50
Nadciśnienie	8 (10,3)	2 (8,3)	6 (11,1)	0,71
Neutropenia	2 (2,6)	0 (0)	2 (3,7)	0,47
Niedokrwistość	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Małopłytkowość	4 (5,1)	0 (0)	4 (7,4)	0,22
Zapalenie błony śluzowej	5 (6,4)	1 (4,2)	4 (7,4)	0,59
Zmęczenie	9 (11,5)	2 (8,3)	7 (13)	0,55
Reakcje skórne	3 (3,8)	2 (8,3)	1 (1,9)	0,22

i nadciśnienie (8,3%), a w grupie leczonej sunitynibem: niedoczynność tarczycy (25,9%), wymioty (14,8%) i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (13%). Nudności i wymioty były częstsze w grupie leczonej pazopanibem ( $p = 0,01$ ), natomiast częstość występowania pozostałych działań niepożądanych była porównywalna (tab. 5). W przedstawionym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem działań niepożądanych.

Wyniki wcześniejszych badań wykazały, że sposób podawania sunitynibu wpływa na profil działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania leku. Odnotowano, że codzienne stosowanie leku przez 2 tygodnie z jednodobną przerwą zmniejszyło odsetek działań niepożądanych stopnia 3. i wyższego z 45,7% do 8,2% w porównaniu z podawaniem według schematu obejmującego 4 tygodnie leczenia z dwutygodniową przerwą [25]. W przedstawionym badaniu u części chorych leczonych sunitynibem (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych) lek podawano przez 2 tygodnie z jednodobną przerwą. Nie było możliwości szczegółowej analizy działań niepożądanych dla żadnego z leków ze względu na retrospektywny charakter badania i brak szczegółowych informacji w dokumentacji chorych.

Ograniczeniem przedstawionego badania jest jego jednoosobowy i retrospektywny charakter oraz mała liczba chorych.

## Wnioski

Zastosowanie pazopanibu i sunitynibu w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC w przedstawionym badaniu wiązało się z uzyskaniem lepszych wyników w zakresie

PFS w porównaniu z wcześniejszymi badaniami. Nie stwierdzono różnic między lekami pod względem PFS, OS i ORR. Profile działań niepożądanych były porównywalne. Pazopanib i sunitynib wykazały podobną skuteczność pod względem PFS w analizowanych podgrupach. Zgodnie z wcześniej opublikowanymi danymi w przypadku obu leków dłuższe PFS uzyskano u chorych ze stężeniem hemoglobiny  $\geq 13$  g/dl, PS ECOG 0–1, pośrednią oceną według IMDC i polekową niedoczynnością tarczycy.

## Aprobata etyczna

Wszystkie badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
2. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol.* 2008; 180(4): 1262–6; discussion 1266, doi: [10.1016/j.juro.2008.06.037](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.037), indexed in Pubmed: [18707708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707708/).
3. Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. *J Urol.* 1992; 148(4): 1247–1248, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)36874-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36874-x), indexed in Pubmed: [1404646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404646/).
4. Hofmann F, Hwang EuC, Lam TBI, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10: CD012796, doi: [10.1002/14651858.CD012796.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012796.pub2), indexed in Pubmed: [33058158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058158/).

5. Zama IN, Hutson TE, Elson P, et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer*. 2010; 116(23): 5400–5406, doi: [10.1002/cncr.25583](https://doi.org/10.1002/cncr.25583), indexed in Pubmed: [21105118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21105118/).
6. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- $\alpha$ 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int*. 2011; 107(2): 214–219, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09707.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09707.x), indexed in Pubmed: [20942831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20942831/).
7. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(1): 327–337, indexed in Pubmed: [12538485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538485/).
8. Hutson T, Davis I, Machiels J, et al. Predictive and prognostic factors in phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *Ann Oncol*. 2008(suppl 8): abstr 5780.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124, doi: [10.1056/NEJMoa065044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044), indexed in Pubmed: [17215529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/).
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3584–3590, doi: [10.1200/JCO.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293), indexed in Pubmed: [19487381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/).
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
13. Motzer R, Hutson T, McCann L, et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med*. 2014; 370(18): 1769–1770, doi: [10.1056/nejmc1400731](https://doi.org/10.1056/nejmc1400731).
14. Isik U, Kostek O, Demiray G, et al. Real life data from Turkey regarding the impact of first-line sunitinib and pazopanib in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl): e16075–e16075, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.e16075](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e16075).
15. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(1): 289–296, doi: [10.1200/JCO.2002.20.1.289](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.289), indexed in Pubmed: [11773181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773181/).
16. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(34): 5794–5799, doi: [10.1200/JCO.2008.21.4809](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809), indexed in Pubmed: [19826129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826129/).
17. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011; 22(2): 295–300, doi: [10.1093/annonc/mdq342](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq342), indexed in Pubmed: [20657034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657034/).
18. Cecere SC, Rossetti S, Cavaliere C, et al. Pazopanib in Metastatic Renal Cancer: A “Real-World” Experience at National Cancer Institute “Fondazione G. Pascale”. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 287, doi: [10.3389/fphar.2016.00287](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00287), indexed in Pubmed: [27630568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27630568/).
19. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol*. 2008; 26(15\_suppl): 5126–5126, doi: [10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.5126](https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5126).
20. Puzanov I, Michaelson MD, Cohen DP, et al. Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib (SU) efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol*. 2011; 29(15\_suppl): e21113–e21113, doi: [10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.e21113](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e21113).
21. Larkin JMG, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist*. 2010; 15(11): 1135–1146, doi: [10.1634/theoncologist.2010-0078](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0078), indexed in Pubmed: [21051659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051659/).
22. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1803675](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675), indexed in Pubmed: [29860937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860937/).
23. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2): 164–170, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.5543](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543), indexed in Pubmed: [30543350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543350/).
24. Trump D, Escudier B, Porta C, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267), indexed in Pubmed: [24687826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/).
25. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Rainbow Group. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26(10): 2107–2113, doi: [10.1093/annonc/mdv315](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv315), indexed in Pubmed: [26216384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216384/).

## Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# HER2-low — nowy podtyp raka piersi?

HER2-low — the new subtype of breast cancer?

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld J, Nowecki Z. HER2-low — the new subtype of breast cancer?. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2022.0001

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Pogoda,  
Klinika Nowotworów Piersi  
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy,  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa,  
e-mail: katarzyna.pogoda@pib-nio.pl

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach trwają intensywne badania nad możliwościami stosowania leczenia anti-HER2 u chorych, u których obecnie rozpoznawany jest HER2-ujemny rak piersi. Pierwsze wyniki badań z koniugatami nowej generacji są obiecujące w grupie chorych z niską ekspresją HER2 (HER2-low), co oznacza ekspresję HER2 1+ lub 2+ w badaniu immunohistochemicznym z negatywnym wynikiem badania FISH (*fluorescence in situ hybridisation*). W obecnym artykule podsumowano dostępne informacje na temat potencjalnie nowej grupy raków piersi, które obecnie stanowią część raków luminalnych i potrójnie ujemnych. Omówiono doniesienia na temat cech klinicznych raków HER2-low oraz podsumowano wyniki przeprowadzonych badań z użyciem leków anti-HER2 u wymienionych chorych. Zwrócono uwagę na skuteczność koniugatów nowej generacji. Wyniki trwających badań z użyciem koniugatów być może pozwolą na stosowanie leczenia anti-HER2 w szerszej grupie chorych (w tym w rakach o niskiej ekspresji HER2). Nowa koncepcja raka piersi „HER2-low” wymusi rewizję dotychczasowego podziału raka piersi w zależności od ekspresji HER2 tylko na dwie grupy, wprowadzając grupę pośrednią o niskiej ekspresji HER2.

**Słowa kluczowe:** HER2, rak piersi z niską ekspresją HER2, koniugat, podtypy raka piersi

### ABSTRACT

In the recent years, intensive research has been carried out on the use of targeted therapy against HER2 receptor in patients with the currently recognized HER2-negative breast cancer. The first results of studies with new generation conjugates are promising in the group of patients with HER2-low breast cancer (HER2 expression 1+ or 2+ in immunohistochemistry with negative FISH). This article summarizes the available data on this potentially new group of breast cancer that is now part of the luminal and triple-negative breast cancers. Data on clinical features of HER2-low cancer are discussed, as well as the results of clinical trials with anti-HER2 therapy in these patients are summarized. The efficacy of the new generation conjugates was recorded. The results of ongoing studies with these drugs may allow to use anti-HER2 therapy in a wider group of patients, including ones with HER2-low cancers. The new concept of “HER2-low” breast cancer will force a revision of the current division of breast cancer depending on HER2 expression into only two groups, introducing an intermediate group with low HER2 expression.

**Key words:** HER2, HER2-low breast cancer, conjugate, breast cancer subtypes

*Onkol Prakt Klin Edu* 2022; 8, 4: 302–307

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

## Wprowadzenie

W raku piersi standardowo wyróżnianych jest 5 biologicznych podtypów, którymi są: luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni luminalny, HER2-dodatni nieluminalny i potrójnie ujemny. Pierwotny podział

został opracowany ponad 20 lat temu i opierał się na wynikach badań molekularnych [1]. Następnie opracowano surogaty, którymi są wyniki barwienia immunohistochemicznego (IHC) oceniające ekspresję receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR), receptora ludzkiego naskórkowego czynnika

wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) i wskaźnika proliferacji Ki-67. Klasyfikacja podtypów raka piersi była modyfikowana na przestrzeni ostatnich lat zwłaszcza w grupie raków luminalnych. Zmiany wynikały w dużej mierze z coraz szerszego dostępu do testów genetycznych oceniających molekularny podtyp raka piersi. Natomiast w wielu krajach (w tym w Polsce) nadal standardowo ocenia się biologiczny podtyp raka piersi za pomocą wymienionych powyżej receptorów i w zależności od wyniku podejmuje się decyzje terapeutyczne [2].

## Receptor HER2

Odkrycie w latach 80. XX wieku znaczenia ekspresji białka HER2 w raku piersi miało ogromne znaczenie [3]. Na prawidłowej komórce znajduje się około 20 000 receptorów HER2. Natomiast w przypadku nadmiernej ekspresji/amplifikacji genu *HER2* liczba receptorów na komórkach znacznie się zwiększa i osiąga liczbę powyżej 2 000 000 [4].

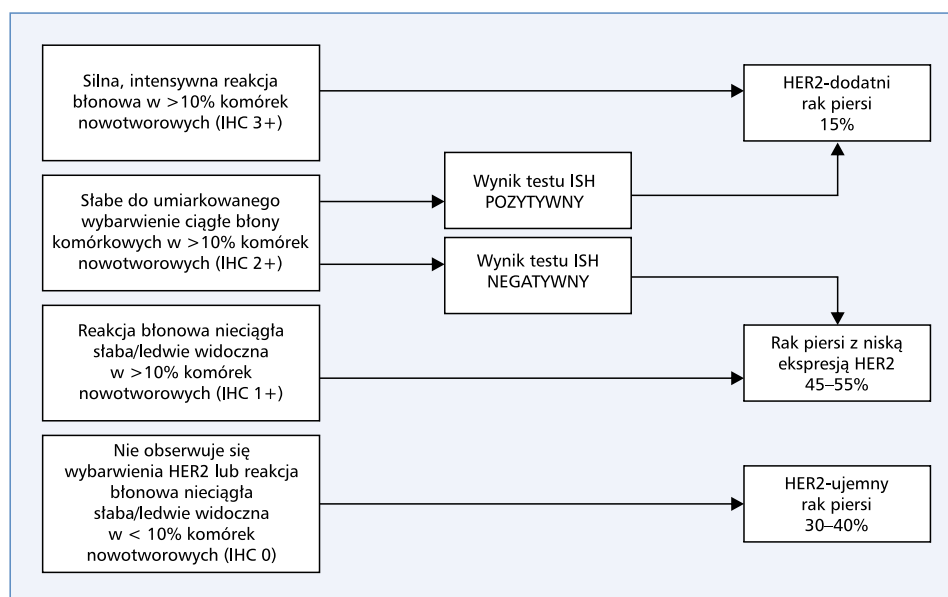
Wykazano gorsze rokowanie chorych z rakami HER2-dodatnimi [5]. Wprowadzenie w kolejnych latach terapii anti-HER2 stanowiło przełom. Pierwszym pionierskim lekiem był trastuzumab, a w kolejnych latach wprowadzono lapatynib, pertuzumab i ado-trastuzumab emtanzynę (T-DM1). Zdobywcami ostatnich lat są trastuzumab derukstekan T-DXd) i tukatynib [6]. Wyniki leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi zostały znamienne poprawione poprzez dołączenie tukatynibu do trastuzumabu i kapecytyny lub wykorzystanie T-DXd [7–9]. Stosowanie różnych leków

anti-HER2, które prowadzi do ciągłej blokady szlaku HER2, znamienne poprawia wyniki leczenia.

## Nowy podział raków piersi w zależności od nasilenia ekspresji HER2

Standardowo leczenie anti-HER2 dedykowane jest chorym, u których stwierdza się nadmierną ekspresję receptora HER2 3+ lub amplifikację genu *HER2* w badaniu FISH [10]. Szacuje się, że około 15% wszystkich raków piersi stanowią nowotwory HER2-dodatnie [11]. Pozostałe przypadki uznaje się za HER2-ujemne raki piersi. W powszechnie przyjętej grupie HER2-ujemnych raków piersi mieszczą się „prawdziwe” raki bez ekspresji HER2 (w badaniu IHC — wynik 0) oraz raki z niską ekspresją HER2 (*HER2-low*). Raki piersi z niską ekspresją HER2 rozpoznaje się w przypadku ekspresji HER2 ocenionej za pomocą IHC na 1+ lub 2+ bez amplifikacji genu *HER2*. Tarantino i wsp. wskazali, że prawdziwych raków HER2-ujemnych jest 30–40%, natomiast raki z niską ekspresją HER2 stanowią 45–55% [10]. Badacze zaproponowali nowy algorytm diagnostyczny raków piersi w zależności od wyniku ekspresji HER2 ocenianej za pomocą IHC i badania FISH (ryc. 1). W grupie raków o niskiej ekspresji HER2 znajdują się więc potrójnie ujemne i luminalne raki piersi.

Warto podkreślić, że wielu badaczy wskazuje na rozbieżność wyników oceny ekspresji HER2. W jednym z badań spośród chorych, u których nie stwierdzono ekspresji HER2 (wynik IHC był 0), aż w 85% przypadków w badaniu przeprowadzonym centralnie wynik zmieniono na 1+ lub 2+ [12]. Dane te wskazują na konieczność



Rycina 1. Proponowany algorytm podziału raków piersi w zależności od nasilenia ekspresji HER2 — opracowano na podstawie Tarantino i wsp. [11]

bardziej dokładnej oceny HER2, zwłaszcza jeśli w praktyce klinicznej będzie potrzeba wyodrębnienia nowej grupy raków o niskiej ekspresji HER2.

### Znaczenie rokownicze HER2-low

Doniesienia na temat prognostycznego znaczenia niskiej ekspresji HER2 są niejednoznaczne, a liczba publikacji naukowych jest ograniczona.

Schettini i wsp. przedstawili retrospektywną analizę 3689 chorych na HER2-ujemnego raka piersi [13]. Stwierdzono, że odsetek raków piersi o niskiej ekspresji HER2 był znamienne większy u chorych z rakiem luminalnym (65,4%) w porównaniu z rakiem potrójnie ujemnym (36,6%) ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono różnicy w przeżyciu chorych na zaawansowanego raka piersi w zależności od nasilenia ekspresji HER2 (bez ekspresji wobec niskiej ekspresji HER2) w rakach powszechnie przyjętych jako HER2-ujemne.

Z kolei Denkert i wsp. przeprowadzili analizę 2310 chorych na wczesnego HER2-ujemnego raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii w ramach 4 badań klinicznych [14]. Dane dotyczące nawrotów i przeżyć były dostępne dla 1694 chorych spośród 3 badań. W przypadku 47,5% raków stwierdzono niską ekspresję HER2, a w pozostałych 52,5% nie wykazano ekspresji HER2. Zaobserwowano bardzo podobne odsetki chorych z poszczególnymi wynikami ekspresji HER2 jak w omawianym wcześniej badaniu [13]. Niską ekspresję HER2 stwierdzono w 61,2% raków luminalnych i w 34% raków potrójnie ujemnych ( $p < 0,001$ ). Zaobserwowano znamienne niższy odsetek patologicznych całkowitych odpowiedzi (pCR, *pathologic complete response*) w rakach z niską ekspresją HER2 (29,2% wobec 39,0%;  $p = 0,0002$ ). Odsetki pCR u chorych na luminalne raki piersi były istotnie mniejsze w przypadku niskiej ekspresji HER2 w porównaniu z grupą bez ekspresji HER2 (17,5% wobec 23,6%;  $p = 0,024$ ). Natomiast u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi nie zaobserwowano takiej zależności (odsetki pCR wyniosły odpowiednio 50,1% wobec 48,0%;  $p = 0,21$ ). Autorzy badania stwierdzili znamienne lepsze rokowanie chorych na raki piersi z niską ekspresją HER2 w porównaniu z rakami bez ekspresji HER2 — 3-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) wyniosły odpowiednio 83,4% [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 80,5–85,9] wobec 76,1% (95% CI 72,9–79,0);  $p = 0,0084$ . Trzyletnie odsetki czasu przeżycia (OS, *overall survival*) wyniosły 91,6% (84,9–93,4) wobec 85,8% (83,0–88,1);  $p = 0,0016$ . Obserwacja dotyczyła chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których 3-letnie odsetki DFS wyniosły odpowiednio 84,5% (95% CI: 79,5–88,3) i 74,4% (70,2–78,0);  $p = 0,0076$ ; a 3-letnie odsetki OS osiągnęły 90,2% (86,0–93,2) wobec 84,3%

(80,7–87,3);  $p = 0,016$ , ale nie u chorych z rakami piersi z obecnością receptorów hormonalnych [3-letnie odsetki DFS — 82,8% (79,1–85,9) wobec 79,3% (73,9–83,7);  $p = 0,39$ ; a 3-letnie odsetki OS — 92,3% (89,6–94,4) wobec 88,4% (83,8–91,8);  $p = 0,13$ ] [14].

Opublikowano również wyniki interesującej pracy oceniającej losy 608 chorych na wczesnego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi. Analizie poddano wpływ nasilenia ekspresji HER2 (wynik 0 wobec niskiej ekspresji). W rakach zrazikowych istotnie częściej stwierdzano brak HER2 (17% wobec 8%,  $p = 0,005$ ). W całej analizowanej populacji nie obserwowano różnic w rokowaniu chorych w zależności od nasilenia ekspresji HER2, natomiast w grupie z wysokim ryzykiem nawrotu w badaniu OncotypeDx wyniki odległe były lepsze w przypadku niskiej ekspresji HER2 — odnotowano korzyść pod postacią zmniejszenia ryzyka w zakresie DFS o 60% (95% CI 0,20–0,82,  $p = 0,01$ ), odległych nawrotów (DDFS, *distalnt disease-free survival*) o 74% (95% CI: 0,11–0,63,  $p = 0,002$ ) i OS o 69% (95% CI: 0,11–0,78,  $p = 0,01$ ) w porównaniu z chorymi bez HER2 [15].

W kolejnej retrospektywnej pracy oceniającej losy 2864 chorych wskazano na większe ryzyko powstania przerzutów do mózgu u chorych z niską ekspresją HER2 w porównaniu z rakami bez ekspresji tego receptora ( $p = 0,027$ ), co dotyczyło zwłaszcza chorych na hormonozależnego raka piersi. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 95,4 miesiący odsetki chorych, u których wystąpiły przerzuty w mózgu w zależności od ekspresji HER2 wyniosły 5,1% u chorych bez ekspresji HER2 (wynik IHC 0), 8,5% w grupie z niską ekspresją HER2 i 10,1% u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi [16].

Podsumowując, konieczne są dalsze prace badawcze nad oceną rokowniczą niskiej ekspresji HER2.

W tabeli 1. zebrano najważniejsze dane na temat raka piersi z niską ekspresją HER2.

### Klasyczne leki anti-HER2 w raku piersi HER2-low

Wyodrębnienie nowej grupy HER2-low wynikało z potrzeby projektowanych badań klinicznych. Zainteresowanie leczeniem trastuzumabem w HER2-ujemnych rakach piersi opierało się na wynikach dodatkowych analiz z badań nad trastuzumabem stosowanym w leczeniu uzupełniającym. Wskazano korzyść z jego zastosowania również w grupie chorych leczonych w badaniach klinicznych, u których w badaniu centralnym rozpoznano HER2-ujemnego raka piersi [17, 18]. Zaprojektowano dodatkowe badania w celu sprawdzenia wartości klasycznych leków anti-HER2 w HER-2 ujemnych rakach piersi. Niedawno opublikowano wyniki badania klinicznego NSABP B-47 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), w którym u chorych na

**Tabela 1. Podsumowanie danych na temat raka piersi o niskiej ekspresji HER2**

<b>Rak piersi HER2-low</b>
Definicja: ekspresja HER2 oceniona za pomocą IHC na 1+ lub 2+ bez amplifikacji HER2
Rozpoznawany w przypadku 45–55% raków piersi
Obecnie w tej grupie znajdują się potrójnie ujemne i luminalne raki piersi
Stwierdzany w około 2/3 luminalnych i 1/3 potrójnie ujemnych raków piersi
Retrospektywne analizy wskazują na niejednoznaczne znaczenie rokownicze
Obiecujące wyniki pierwszych badań z użyciem koniugatów anty-HER2 nowej generacji

HER2-ujemnego raka piersi o dużym ryzyku nawrotu w grupie eksperymentalnej oprócz chemioterapii dodatkowo stosowano trastuzumab przez 12 miesięcy. Do badania włączono 3270 chorych z rakiem piersi o niskiej ekspresji HER2 (*HER2-low*). Po obserwacji wynoszącej 46 miesięcy (mediana) nie stwierdzono różnicy w zakresie 5-letniego odsetka naciekających raków piersi (89,8% w ramieniu eksperymentalnym i 89,2% w ramieniu kontrolnym;  $p = 0,85$ ). Podobnie nie odnotowano korzyści ze stosowania trastuzumabu w zakresie odsetka nawrotów odległych i OS [19].

Prowadzono badania kliniczne z użyciem koniugatów w raku piersi z niską ekspresją HER2. Koniugaty zbudowane są z 3 części: przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw HER2, ładunku w postaci cząsteczek leku cytotoksycznego i łączników. Przeciwciała monoklonalne łączy się z receptorami na komórkach nowotworowych, a następnie do ich wnętrza przedostaje się lek cytotoksyczny. Wymieniona forma celowanej chemioterapii ogranicza wpływ terapii przeciwnowotworowej na zdrowe tkanki, a jednocześnie zwiększa indeks terapeutyczny leku w komórkach raka piersi. Koncepcja wydaje się bardzo interesująca. W ostatnich latach sprawdzanych jest wiele nowych koniugatów, które skierowane są przeciw różnym antygenom.

Wyniki pierwszych analiz retrospektywnych sugerowały ograniczoną skuteczność T-DM1 u chorych z niską ekspresją HER2. Przeprowadzono analizy w dwóch badaniach klinicznych II fazy (badanie 4258g i 4374g) dotyczących stosowania T-DM1 w HER2-dodatnim raku piersi [20, 21]. W wyniku centralnej oceny HER2 wyodrębniono kohortę chorych z rakami o niskiej ekspresji HER2. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) był znacząco większy w rakach HER2-dodatnich w porównaniu z rakami o niskiej ekspresji HER2 (odpowiednio: 33,8% wobec 4,8% w badaniu 4258g oraz 41,3% wobec 20,0% w badaniu 4374g). Podobnie wyniki w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) były lepsze w grupie HER2-dodatnich raków (8,2 wobec 2,6 miesiące w badaniu 4258g i 7,3 wobec 2,8 miesiąca w badaniu 4374g). Powyższe dane wskazały na ograniczoną skuteczność T-DM1 w rakach o niskiej ekspresji HER2.

## Nowe koniugaty anty-HER2 w raku piersi HER2-low

Prowadzono dalsze prace z nowymi koniugatami anty-HER2, co doprowadziło do dużo bardziej zachęcających wyników. Wcześniej skuteczność wymienionych leków i profil toksyczności określono w rakach HER2-dodatnich [8, 9, 22]. Przeprowadzono 2 badania kliniczne I fazy z koniugatami nowej generacji w grupie chorych z niską ekspresją HER2.

W pierwszym badaniu wzięło udział 99 chorych na raka piersi po wielu liniach leczenia (w tym 47 chorych na raka piersi z niską ekspresją HER2). W badaniu stosowano trastuzumab duokarmazynę (SYD-985), w którego skład wchodzi cytotoksyczny lek alkilujący. Odpowiedź na leczenie była podobna w grupach bez względu na nasilenie ekspresji HER2 — ORR w grupie z niską ekspresją HER2 wyniósł 32% (wyłącznie odpowiedzi częściowe), a w grupie z nadmierną ekspresją HER2 osiągnął 33%. Dodatkowo w grupie z niską ekspresją HER2 wyodrębniono 2 podgrupy w zależności od ekspresji receptorów hormonalnych — ORR wyniosły 28% i 40% w grupie z obecnymi receptorami hormonalnymi i w potrójnie ujemnym raku piersi, a mediany PFS miały wartość odpowiednio 4,1 i 4,9 miesiące. Obserwowano działania niepożądane (w tym częste powikłania oczne: zapalenie spojówek, zespół suchego oka, zwiększone łzawienie) [23].

W drugim badaniu oceniono skuteczność T-DXd w leczeniu raka piersi z niską ekspresją HER2. Do badania włączono 54 chore na uogólnionego raka piersi po wielu liniach leczenia. Wskaźnik ORR wyniósł 37%, a mediana czasu trwania odpowiedzi osiągnęła 10,4 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 11,1 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 29,4 miesiąca. W badaniu nie było ramienia kontrolnego z HER2-dodatnimi rakami piersi w odróżnieniu od omawianego powyżej badania Banerji i wsp. [23, 24].

Wyniki najważniejszych badań z lekami anty-HER2 w raku piersi z niską ekspresją HER2 podsumowano w tabeli 2.

Badania podstawowe nad koniugatami nowej generacji wskazują na istnienie innowacyjnego mechanizmu ich działania. Receptory HER2 są miejscem przyłączenia przeciwciała monoklonalnego (trastuzumabu)



Tabela 2. Podsumowanie wyników badań z lekami anti-HER2 w raku piersi z niską ekspresją HER2

Badanie	Badany lek	Populacja	Liczba chorych	Wyniki
NSABP B-47 [19]	Trastuzumab	Wczesny HER2-ujemny rak piersi z dużym ryzykiem nawrotu	3270	5-letni odsetek iDFS: 89,8% vs. 89,2%, HR = 0,98; 95% CI: 0,76–1,25; p = 0,85; 5-letni odsetek OS: 94,8% vs. 96,3%, HR = 1,33; 95% CI: 0,90–1,95; p = 0,15
4258g [20]	Trastuzumab emtanzyny (T-DM1)	HER2-dodatni rak piersi (również z niską ekspresją HER2 w ocenie centralnej)	112 (w tym 21 chorych na raka piersi z niską ekspresją HER2)	ORR: 4,8% (95% CI: 1,0–21,8%) vs. 33,8% (95% CI: 23,2–44,9%) Mediana PFS: 2,6 mies. (95% CI: 1,4–3,9 mies.) vs. 8,2 mies. (95% CI: 4,4 mies.–nie osiągnięto)
4374g [21]	Trastuzumab emtanzyny (T-DM1)	HER2-dodatni rak piersi (również raki piersi o niskiej ekspresji HER2 po ponownej ocenie)	110 (w tym 15 chorych na raka piersi z niską ekspresją HER2)	ORR: 20% (95% CI: 5,7–44,9) vs. 41,3% (95% CI: 30,4–52,8) Mediana PFS: 2,8 mies. (95% CI: 1,3–nie osiągnięto) vs. 7,3 (95% CI: 4,6–12,3)
Banjeri i wsp. [23]	Trastuzumab duokarmazyna (SYD-985)	Zaawansowane różne nowotwory z niską ekspresją HER2	146 (w tym 47 chorych z rakiem piersi z niską ekspresją HER2)	ORR: raki ER+ HER2-low: 28% (95% CI: 13,8–46,8%), raki ER-HER2-low: 40% (95% CI: 16,3–67,6%); mediana PFS ok. 4 mies.
Modi i wsp. [24]	Trastuzumab derukstekan (T-DXd)	Rak piersi z niską ekspresją HER2 po kilku liniach leczenia	54	ORR: 37% (95% CI: 24,3–51,3%) Mediana DoR: 10,4 mies. (95% CI: 8,8 mies.–nie osiągnięto); mediana PFS 11,1 mies., mediana OS 29,4 mies.

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DFS (*disease-free survival*) — czas przeżycia wolnego od choroby, DoR (*duration of response*) — czas trwania odpowiedzi, HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne, PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia, ORR (*overall response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

wchodzącego w skład koniugatu, a następnie połączony lek cytotoksyczny przedostaje się do komórki nowotworowej i powoduje niszczenie. W przypadku SYD-985 stosunek leku cytotoksycznego do przeciwciała (DAR, *drug to antibody ratio*) wynosi 2,8:1, a dla T-DXd jest znacznie większy i wynosi 7,8:1. Warto podkreślić, że w przypadku SYD-985 oraz T-DXd w badaniach podstawowych wskazano na istnienie zjawiska polegającego na niszczeniu sąsiednich komórek nowotworowych bez względu na stan ekspresji receptora HER2 na ich powierzchni (*bystander effect*). Dochodzi do tego dzięki cząsteczkom ładunku, który stanowi lek cytotoksyczny, przenikającym ze zniszczonych komórek wykazujących ekspresję HER2 do sąsiednich komórek. Tym samym pula niszczonych komórek nowotworowych jest znacznie większa [11].

Wyniki omówionych powyżej badań i koncepcja unikatowego mechanizmu działania koniugatów nowej generacji przyczyniły się do zaplanowania dużych badań klinicznych oceniających skuteczność takiego postępowania w rakach piersi o niskiej ekspresji HER2. Trwa obecnie kilka badań klinicznych, w którym biorą udział chore na potrójnie ujemnego lub luminalnego raka piersi z niską ekspresją HER2. Sprawdzana jest skuteczność T-DXd w połączeniu z immunoterapią lub jako samodzielne leczenie. Wyniki cytowanych badań mogą wpłynąć na sposób leczenia chorych na raka piersi, ponieważ ekspresję HER2 stwierdza się łącznie nawet u około 60–70% chorych [11]. W przypadku pozytywnych

wyników prowadzonych badań konieczne będzie wyodrębnienie nowej kategorii raków HER2-low.

## Konflikt interesów

KP: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za fee kongresów naukowych: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Gilead, Teva, Egis, Vipharm.

AJG: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne: AstraZeneca, Novartis, Roche, Gilead, Eli Lilly, Amgen, Pfizer, MSD.

ZN: Honorarium za konsultacje/wykłady/ szkolenia/ badania kliniczne: Roche.

## Piśmiennictwo

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747–752, doi: [10.1038/35021093](https://doi.org/10.1038/35021093), indexed in Pubmed: [10963602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/).
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021; 32(10): 1216–1235, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023), indexed in Pubmed: [34242744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/).
3. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984; 312(5994): 513–516, doi: [10.1038/312513a0](https://doi.org/10.1038/312513a0), indexed in Pubmed: [6095109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6095109/).
4. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*.

- 2003; 8(4): 307–325, doi: [10.1634/theoncologist.8-4-307](https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-307), indexed in Pubmed: [12897328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897328/).
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177–182, doi: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106), indexed in Pubmed: [3798106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798106/).
  6. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1475–1495, doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019), indexed in Pubmed: [34678411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/).
  7. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 597–609, doi: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609), indexed in Pubmed: [31825569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825569/).
  8. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 610–621, doi: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510), indexed in Pubmed: [31825192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/).
  9. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of Oncology*. 2021; 32: S1287–S1288, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2087](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2087).
  10. Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2105–2122, doi: [10.1200/JCO.2018.77.8738](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738), indexed in Pubmed: [29846122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846122/).
  11. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1951–1962, doi: [10.1200/JCO.19.02488](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488), indexed in Pubmed: [32330069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330069/).
  12. Lambein K, Van Bockstal M, Vandemaele L, et al. Distinguishing score 0 from score 1+ in HER2 immunohistochemistry-negative breast cancer: clinical and pathobiological relevance. *Am J Clin Pathol*. 2013; 140(4): 561–566, doi: [10.1309/AJCP4A7KTAYHZSOE](https://doi.org/10.1309/AJCP4A7KTAYHZSOE), indexed in Pubmed: [24045554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24045554/).
  13. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7(1): 1, doi: [10.1038/s41523-020-00208-2](https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2), indexed in Pubmed: [33397968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397968/).
  14. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021; 22(8): 1151–1161, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6), indexed in Pubmed: [34252375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252375/).
  15. Mutai R, Barkan T, Moore A, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *Breast*. 2021; 60: 62–69, doi: [10.1016/j.breast.2021.08.016](https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.016), indexed in Pubmed: [34481367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481367/).
  16. Guven DC, Kaya MB, Fedai B, et al. HER2-low breast cancer could be associated with an increased risk of brain metastasis. *Int J Clin Oncol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10147-021-02049-w](https://doi.org/10.1007/s10147-021-02049-w), indexed in Pubmed: [34661778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661778/).
  17. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358(13): 1409–1411, doi: [10.1056/NEJMc0801440](https://doi.org/10.1056/NEJMc0801440), indexed in Pubmed: [18367751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367751/).
  18. Perez EA, Reinholz MM, Hillman DW, et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(28): 4307–4315, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2154](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2154), indexed in Pubmed: [20697084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697084/).
  19. Fehrenbacher L, Cecchini R, Jr CG, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 444–453, doi: [10.1200/jco.19.01455](https://doi.org/10.1200/jco.19.01455).
  20. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29(4): 398–405, doi: [10.1200/JCO.2010.29.5865](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.5865), indexed in Pubmed: [21172893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172893/).
  21. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26): 3234–3241, doi: [10.1200/JCO.2011.40.5902](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.5902), indexed in Pubmed: [22649126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649126/).
  22. Manich CS, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, et al. LBA15 Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32: S1288, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2088](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2088).
  23. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(8): 1124–1135, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30328-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30328-6), indexed in Pubmed: [31257177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257177/).
  24. Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1887–1896, doi: [10.1200/JCO.19.02318](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02318), indexed in Pubmed: [32058843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058843/).