



DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORÓW PĘCZERZA MOCZOWEGO

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BLADDER TUMORS

Paweł Hackemer, Fryderyk Menzel, Michał Matuszewski, Bartosz Małkiewicz, Mateusz Dziegąła, Wojciech Krajewski, Romuald Zdrojowy, Janusz Dembowski

Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.33>

STRESZCZENIE

Rak pęcherza moczowego jest chorobą, która zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości występowania wśród nowotworów złośliwych na świecie. Główne czynniki ryzyka jego rozwoju to nikotynizm oraz narażenie na toksyny przemysłowe. Choroba charakteryzuje się znaczną tendencją do występowania nawrotów. Początkowo przebiega bezobjawowo, a krwiomocz, będący pierwszym symptomem choroby, jest często przez pacjentów bagatelizowany. Z tego powodu około 25% przypadków zostaje zdiagnozowanych już w stadium zaawansowanym – kiedy nowotwór nacieka błonę mięśniową pęcherza moczowego. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru pozostaje zabieg usunięcia pęcherza moczowego, czyli cystektomia. W pozostałej grupie pacjentów możliwe jest wdrożenie leczenia oszczędzającego, takiego jak przezcewkowa elektroresekcja. Leczenie chirurgiczne to podstawowa metoda postępowania w terapii nowotworów pęcherza moczowego. Aby zwiększyć jej skuteczność tej terapii, wykorzystuje się leczenie skojarzone, które polega na stosowaniu równoległe z leczeniem operacyjnym radio- i chemioterapii. Nowa droga leczenia, która znalazła zastosowanie w terapii raka pęcherza moczowego, to immunoterapia. Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych jest swego rodzaju światłem w tunelu w walce z tym nowotworem. Kluczową rolę odgrywa edukacja społeczeństwa oraz kadr medycznych. Szybka diagnostyka pozwala na zwiększenie szans na wyleczenie, a przynajmniej spowolnienie postępu choroby.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, cystektomia, elektroresekcja, immunoterapia.

ABSTRACT

Bladder cancer is the fourth most common cancer in the world. The main risk factor for its development is smoking tobacco and exposure to industrial toxins. The disease is characterized by a significant tendency for recurrence. Initially it is asymptomatic and its first symptom, which is hematuria, is often neglected. For this reason, about 25% of cases are diagnosed in advanced stage – when the tumor infiltrates the bladder muscles. In these cases, the treatment of choice is the treatment of bladder removal, ie cystectomy. In the remaining group of patients it is possible to implement less invasive treatment such as transurethral electroresection. Surgical treatment is the primary treatment for bladder cancer. In order to increase its efficacy, combination therapy is used, which involves the use of radiotherapy and chemotherapy. Currently, immunotherapy is developing as a new method to support the treatment of bladder cancer. The use of monoclonal antibodies is a kind of light in the tunnel in the fight against this cancer. The key is education of the society and the medical staff. Rapid diagnostics allows you to improve your chances of cure, at least slowing the progression of the disease.

Keywords: bladder cancer, cystectomy, electroresection, immunotherapy.

Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią drugą, po chorobach serca, najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Urologia kojarzona jest głównie z chorobami gruczołu krokowego, nerek i jąder, jednak bardzo duży odsetek pacjentów stanowią chorzy na nowotwory pęcherza moczowego. Ludzie, którzy nie mieli bezpośredniej styczności z tą chorobą często nie zdają sobie sprawy z jej istnienia, specyficznych objawów i zagrożenia które niesie.

Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego zajmuje czwarte miejsce u mężczyzn i jedenaste u kobiet pod względem zachorowań na nowotwory złośliwe. Każdego roku na świecie dia-

gnozowanych jest około 400 tysięcy nowych przypadków choroby [1]. Rak pęcherza moczowego dotyka cztery razy częściej mężczyzn niż kobiet, bardzo rzadko rozwija się przed 40 rokiem życia [2]. Najczęściej raka pęcherza moczowego rozpoznaje się u osób starszych, mediana wieku zachorowania to 73. rok życia [3]. Nowotwór ten cechuje się bardzo dużą tendencją do występowania nawrotów [1, 4, 5]. Obserwacje wskazują, że przebieg choroby u kobiet jest cięższy niż u mężczyzn [6]. Około 60% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania choroby, a 30% ze zdiagnozowanych umiera z powodu raka pęcherza moczowego. Niski odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynika z tego, że rozpoznanie zostaje postawione w zaawansowanym stadium choroby, tj. w stadium II-IV. Późne rozpoznanie

choroby wynika głównie z niskiego stopnia świadomości społecznej oraz ograniczonego dostępu do placówek ochrony zdrowia, zwłaszcza poza dużymi miastami.

Objawy

Podstawowym objawem, który powinien skłaniać pacjentów do kontaktu z lekarzem, jest nawracający krwimocz. Prowadzący chorego lekarz rodzinny lub urolog powinien rozpocząć wówczas diagnostykę w kierunku choroby rozrostowej pęcherza moczowego. U około 85% chorych krwimocz jest pierwszym symptomem rozwijającego się nowotworu [7].

Początkowo choroba przebiega bez dolegliwości bólowych, które mogą pojawić się dopiero w zaawansowanym stadium. W wyniku ucisku masy nowotworowej na ujście moczowodu, może dojść do powstania wodonercza, co wywołuje ból w okolicy lędźwiowej. U pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym może dochodzić również do powstawania obrzęków limfatycznych kończyn, spowodowanych zajęciem węzłów chłonnych miednicy przez komórki nowotworowe [7].

Wstępne rozpoznanie można postawić na podstawie obrazu ultrasonograficznego pęcherza moczowego. W przypadku widocznych zmian egzofitycznych pacjent jest kwalifikowany do zabiegu elektroresekcji, która w każdym przypadku stanowi pierwszą linię leczenia. U większości pacjentów możliwe jest usunięcie zmiany z marginesem zdrowych tkanek. Jeśli jednak stopień zaawansowania na to nie pozwala, to pobierane są fragmenty guza celem oceny histopatologicznej, która jest postawą do postawienia pewnej diagnozy [8, 9].

Czynniki ryzyka

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego jest nikotynizm. Pacjenci kojarzą palenie tytoniu wyłącznie z ryzykiem rozwoju chorób płuc i krtani. Nie zdają sobie sprawy, że wdychane toksyny przedostają się z płuc do krwiobiegu, następnie są metabolizowane w wątrobie, po czym są wydalane z moczem [10]. U podstawy molekularnej rozwoju raka pęcherza leżą mutacje DNA. W badaniu przeprowadzonym przez Mouw zaobserwowano, że u 76% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego obecna jest co najmniej jedna mutacja genu odpowiadającego za regulację epigenetyczną, a u 41% pacjentów obecne są przynajmniej dwie mutacje [11]. Do pozostałych czynników ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego zaliczamy ekspozycję na karcynogeny przemysłowe, takich jak β -naftalymina, czy benzydyna oraz stosowanie niektórych leków jak np. cyklofosfamid. Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych pęcherza moczowego jest zwiększone

u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym co do jego występowania. Wskazuje to na dziedziczne podłoże zachorowania. Do czynników ryzyka zalicza się także infekcje *Schistosoma haematobium*, które występują przede wszystkim w krajach rozwijających się [10, 12]. Niektóre wielośrodkowe badania sugerują, że ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego jest zwiększone u mężczyzn chorujących na cukrzycę typu 2. Powyższa zależność nie dotyczy kobiet [13]. Pojawiają się doniesienia o zależności pomiędzy indeksem BMI, a ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego. Ryzyko to rośnie o 3,1-4,2% ze wzrostem BMI o każde 5kg/m² [10, 14].

Typy raka pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego najczęściej wywodzi się z nabłonka przejściowego, który wyściela drogi moczowe, niemniej mogą one również wywodzić się z nabłonka płaskiego i gruczołowego. Najrzadziej spotykane są mięsaki. Nowotwory, które rozwijają się z nabłonka przejściowego nazywane są urotelialnymi [15]. W zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego wyróżniamy: guzy naciekające i nienaciekające błony mięśniowej pęcherza moczowego [16].

Leczenie

Metoda leczenia raka pęcherza moczowego zależy od stopnia jego zaawansowania.

W zdecydowanej większości przypadków, bo u około 75%, komórki nowotworowe w chwili rozpoznania nie naciekają błony mięśniowej pęcherza moczowego (rak powierzchniowy), co pozwala na zastosowanie leczenia oszczędzającego pęcherz moczowy [1, 16, 17].

Podstawową metodą terapeutyczną jest zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza – TURBT (Transurethral Resection of Bladder Tumors). Zabieg ten polega na przezcewkowym usunięciu zmian nowotworowych pod kontrolą wzroku za pomocą łuku elektrycznego. Pobrany materiał powinien zawierać elementy błony mięśniowej pęcherza moczowego, dzięki czemu możliwa jest ocena infiltracji guza w głąb jego ściany. W przypadku braku błony mięśniowej w badanym materiale wykonuje się ponowny zabieg celem pobrania tkanek z dna po pierwotnej resekcji (re-TURBT).

Powierzchniowe nowotwory pęcherza moczowego cechują się wysokim odsetkiem występowania wznów. Ryzyko jej wystąpienia zależy od wielkości zmiany pierwotnej, stopnia złośliwości (grade) oraz tego czy w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek stwierdzono obecność komórek „in situ”. Wznowom może towarzyszyć progresja stopnia zaawansowania choroby [5]. W celu zapobiegania

wystąpieniu wznowy stosuje się wczesne (do 24 godzin po zabiegu) dopęcherzowe instalacje chemioterapeutyków, takich jak mitomycyna C i doksorubicyna. Stosowanie tych leków powoduje obniżenie rocznego ryzyka nawrotu choroby o 12% [5]. Pierwsze wlewy dopęcherzowe wykonywał Avicenna w XI wieku naszej ery, próbując leczyć w ten sposób infekcje układu moczowego [18].

Inną metodą mającą na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy jest leczenie dopęcherzowymi wlewkami BCG (Bacillus Calmette-Guerin), czyli atenuowaną szczepionką przeciwko gruźlicy. TURBT w połączeniu z terapią BCG również prowadzi do zmniejszenia częstości nawrotów choroby oraz jej progresji [19,20]. Terapia BCG wykazuje przewagę w skuteczności leczenia w porównaniu z mitomycyną C [21].

Leczenie naciekającej postaci raka pęcherza moczowego wykracza poza możliwości przezcewkowych zabiegów endoskopowych. Zastosowanie znajduje wówczas zabieg usunięcia pęcherza moczowego - radykalna cystektomia.

Podczas cystektomii, przeprowadzanej u mężczyzn, jednocześnie z pęcherzem moczowym usuwa się gruczoł krokowy i pęcherzyki nasienne. U kobiety natomiast wraz z pęcherzem moczowym, usuwa się macicę z przydatkami oraz przednią ścianę pochwy. Niezależnie od płci standardowo podczas zabiegu wykonywana jest także obustronna limfadenektomia miednicza [22].

Cystektomia przeważnie wykonywana jest metodą otwartą, jednak rosnąca popularność robotów chirurgicznych zaczyna znajdować zastosowanie w zabiegach usunięcia pęcherza moczowego. Dzięki temu uzyskuje się skrócenie okresu hospitalizacji, wcześniejszy powrót perystaltyki oraz zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi. Koszty związane z wykorzystaniem robota chirurgicznego są jednak bardzo wysokie, co nie pozwala na ich szerokie stosowanie [23].

Na świecie w leczeniu raka pęcherza moczowego wykorzystuje się również radioterapię. W Polsce metoda ta nie jest popularna. W zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego można wdrożyć także leczenie systemowe – chemioterapię neoadiuwantową oraz adiuwantową. Już w latach 80-tych XX wieku prowadzono badania nad skojarzonym leczeniem polegającym na radio-chemioterapii [24].

Usunięcie pęcherza moczowego prowadzi do obniżenia jakości życia pacjenta, co skłania do poszukiwania alternatywnych metod leczenia, pozwalających zaoszczędzić pęcherz moczowy. Takim postępowaniem wydaje się być wspomniana wcześniej radioterapia. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) radioterapię stosuje się u pacjentów z inwazyjnym rakiem

pęcherza moczowego [17]. Metody terapii, pozwalające na zachowanie pęcherza moczowego nie powinny jednak ograniczać się tylko do pacjentów, których stan ogólny nie pozwala na wykonanie zabiegu operacyjnego.

W wybranej grupie pacjentów można zastosować terapię potrójną, która polega na wykonaniu obszernej elektroresekcji, następnie radio-chemioterapii, po której wykonuje się re-TURBT. Kluczowa jest dokładnie przeprowadzona elektroresekcja. Metoda ta ograniczona jest do guzów pojedynczych, nieprzekraczających błony mięśniowej pęcherza. Obecność wodonercza wyklucza możliwość stosowania terapii potrójnej. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami 5-letnie przeżycia pacjentów poddanych tej terapii sięgają od 36 do 73% [25].

Prowadzono również badania dotyczące zastosowania brachyterapii, jako alternatywnej dla zabiegu chirurgicznego, metody leczenia. Dostępne wyniki badań wskazują na dłuższy ogólny czas przeżycia pacjentów poddanych tej terapii. Jednak średni czas przeżycia specyficzny dla nowotworu jest krótszy w grupie poddanej brachyterapii w porównaniu do przeżycia chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu. Zastosowanie tej metody jest ograniczone do pacjentów będących w stadium T1-T3 [26].

Leczenie postaci rozianej raka pęcherza moczowego, tj. wówczas, gdy obecne są przerzuty odległe opiera się na zastosowaniu chemioterapii. Głównie stosowanym chemioterapeutycznym jest cisplatyna [27]. Przerzuty raka pęcherza moczowego najczęściej lokalizują się w węzłach chłonnych, kościach, wątrobie i otrzewnej [28]. Niektóre doniesienia naukowe mówią o możliwym korzystnym wpływie kwasu zoledronowego na leczenie przerzutów do kości [29, 30].

Stadia zaawansowania raka pęcherza moczowego: T3b-T4 i N1-N3 są uznawane za nieuleczalne. Na przestrzeni ostatnich dekad nie doszło do istotnego zwiększenia 5-letnich przeżyć [31].

Istotnym problemem jest wybór właściwej metody leczenia w populacji osób w wieku podeszłym, a także ustalenie granicy wieku starczego. Niektórzy badacze uznają wiek 75 lat za granicę, inni – 80. Pewne jest natomiast, że z wiekiem maleją możliwości terapeutyczne. Efektem starzenia się społeczeństwa jest rosnący odsetek pacjentów, których ogólny stan zdrowia nie pozwala na wykonanie zabiegu operacyjnego, a niewydolność nerek i osłabienie organizmu ogranicza możliwości stosowania leczenia systemowego [32].

Od wielu lat sposób leczenia nowotworów pęcherza moczowego opiera się na leczeniu zabiegowym. Obecnie nadzieje pokłada się w immunoterapii, którą zapoczątkował Morales, publikując w 1976 r. pracę na temat redukcji

częstości występowania nowotworów u pacjentów leczonych dopęcherzowymi wlewkami BCG. Metoda ta w 1990 roku stała się postępowaniem z wyboru w przypadku nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [33, 34].

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań nad receptorami programowanej śmierci PD-1, które odpowiadają za tolerancję limfocytów w stosunku do własnych komórek. Prawidłowo, chronią one komórki organizmu przed odpowiedzią autoimmunologiczną ze strony organizmu. Receptory te wiążą ligand obecny na powierzchni komórek organizmu - PD-L1. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję tego ligandu na komórkach nowotworowych [35,36]. Tłumaczy to niehamowaną proliferację komórek nowotworowych w ludzkim organizmie. Na świecie trwają badania nad przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi PD-1, bądź ligandowi PD-L1. W 2016r. w Stanach Zjednoczonych FDA (Food and Drug Administration) zatwierdziło atezolizumab, rok później nivolumab, do leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego [37]. Aktualnie w Europie leki te są w fazie prób klinicznych. Z nowoczesną immunoterapią wiązane są duże nadzieje. Obecnie w Stanach Zjednoczonych jest to metoda uzupełniająca w leczeniu zaawansowanych nowotworów pęcherza moczowego. Obserwując dynamiczny rozwój tej dziedziny można liczyć w przyszłości na próby leczenia także wczesnych stadiów nowotworów z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych.

Jak wspomniano, cukrzyca i otyłość są czynnikami ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego. W doniesieniach naukowych pojawiają się informacje o pozytywnym wpływie metforminy w prewencji oraz leczeniu raka pęcherza moczowego. Uważa się, że zmniejsza ona częstość występowania chorób nowotworowych i śmiertelność w grupie chorujących na nowotwory. W tym celu lek ten bywa stosowany „off-label” [38]. Z drugiej strony inny lek przeciwcukrzycowy – pioglitazon jest kojarzony ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego, jednak do tej pory nie potwierdzono tej hipotezy. Przeprowadzone badania przez Filipova i wsp. nie udowodniły związku pomiędzy długotrwałym przyjmowaniem pioglitazonu a ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej pęcherza moczowego [39].

Powikłania

Cystektomia to jeden z najrozleglejszych zabiegów urologicznych, który obarczony jest wysokim odsetkiem występowania wczesnych powikłań. Odsetek powikłań po zabiegu radykalnej cystektomii w dużej mierze zależy od doświadczenia operatora, dlatego zabiegi te wykonywane są głównie w ośrodkach typu „high volume”, posiadających duże doświadczenie [40].

W badaniu przeprowadzonym przez Altobelli i wsp. stwierdzono, że u około 60% pacjentów w ciągu 90 dni po zabiegu wystąpiło przynajmniej jedno powikłanie [40]. Najczęstszymi powikłaniami są infekcje.

Po usunięciu pęcherza moczowego należy zapewnić pacjentowi alternatywną drogę odprowadzenia moczu. Stosowane są różne techniki odtwarzające ciągłość układu moczowego. Wybór danej metody odprowadzenia moczu zależy głównie od dwóch składowych: stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego i wieku pacjenta. Najczęściej wykorzystywaną metodą jest operacja sposobem Brickera, która polega na wytworzeniu wstawki jelitowej, która stanowi kanał łączący moczowody z powierzchnią skóry [41]. Inną drogą odprowadzenia moczu może być zastępczy pęcherz jelitowy. Ten sposób jest przez pacjentów preferowany, stosuje się go głównie u młodych pacjentów. Należy jednak podkreślić, że pacjent posiadający pęcherz jelitowy nie odczuwa parcia na mocz i nie inicjuje mikcji w sposób fizjologiczny. W przypadkach, w których rak pęcherza moczowego zajmuje okolice szyi pęcherza nie jest możliwe wykonanie tego typu odprowadzenia moczu. Zabiegi o charakterze paliatywnym zazwyczaj wiążą się z wytworzeniem drogi odprowadzenia moczu najprostszą metodą, polegającą na wyprowadzeniu moczowodów bezpośrednio na skórę (ureterocutaneostomia). Niezależnie od zastosowanej metody, ważna jest dbałość o higienę. Posiadanie zastępczego pęcherza jelitowego wymaga regularnego opróżniania zbiornika z moczu. Pacjenci, u których mocz jest odprowadzany do worka urostomijnego muszą pamiętać o pielęgnacji stomii i konieczności wymiany worków urostomijnych [42].

Kontrola

Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego wymagają intensywnej obserwacji. Po pierwszym zabiegu endoskopowym należy powtarzać cystoskopię co trzy miesiące w okresie pierwszych dwóch lat, następnie należy ją powtarzać raz na sześć miesięcy [22]. Pacjenci chorujący na nowotwory pęcherza moczowego narażeni są na obniżenie jakości życia, co wynika nie tylko z obecności choroby podstawowej. Przyczynia się do tego także proces diagnostyczno-terapeutyczny. Liczne cystoskopie, wielokrotne elektroresekcje, związane z nawrotowym charakterem guzów urotelialnych istotnie obniżają jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego [43].

Stopień ryzyka progresji

W zależności od stopnia ryzyka progresji choroby możemy podzielić nowotwory pęcherza moczowego na trzy grupy. Rak niskiego ryzyka to pojedyncza zmiana usunięta endo-

skopowo, która nie nawróciła w okresie do 12 miesięcy. Raki wysokiego ryzyka to zmiany wieloogniskowe, których wznowę stwierdzono w pierwszej po zabiegu kontrolnej cystoskopii. Pozostałe przypadki kwalifikują się do grupy pośredniego ryzyka. [19,23]

Z biegiem czasu odsetek nowotworów pęcherza moczowego ulegających progresji rośnie. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce rocznie rejestrowanych jest około 6 tysięcy przypadków inwazyjnego raka pęcherza moczowego.

Rokowanie

Złe rokowania raka pęcherza moczowego związane są z późnym wykrywaniem tej choroby. Obecnie nie są znane żadne markery pozwalające na wczesne rozpoznanie choroby [8]. Badanie ultrasonograficzne jest tanią, nieinwazyjną metodą, która pozwala na stwierdzenie obecności zmiany o charakterze nowotworowym. Niestety ujemny wynik tego badania nie upoważnia do wykluczenia choroby. Cystoskopia jest badaniem dokładniejszym, pozwala na zbadanie wewnętrznej powierzchni pęcherza moczowego przy użyciu optyki połączonej z torem wizyjnym. Pomimo dużej czułości, niektóre zmiany takie jak raki in situ, bądź raki rosnące śródściennie mogą zostać niezauważone [14].

236

Podsumowanie

Rak pęcherza moczowego to choroba powszechnie występująca na całym świecie, 30% chorujących umiera w wyniku jej progresji. Nieświadomość społeczna, brak małoinwazyjnych metod diagnostyki, pozwalających na wykrycie choroby w stadium początkowym sprawia, że około 25% pacjentów diagnozowanych jest w stadium zaawansowanym, gdy rak nacieka mięśniówkę pęcherza moczowego, co zdecydowanie pogarsza rokowanie. Kluczowym elementem jest edukacja społeczeństwa, jak i kadry medycznej. Pacjenci, u których wystąpił krwiomocz często nie zgłaszają się do lekarza, bagatelizując ten objaw przez wiele tygodni. W tym czasie nowotwór zwiększa swoją masę, infiltruje w głąb ściany pęcherza moczowego, zamykając drogę do leczenia pozwalającego na zachowanie pęcherza moczowego. Dlatego istotne jest uświadamianie pacjentów, że pojawienie się tego objawu powinno skłaniać do zgłoszenia się do lekarza.

Piśmiennictwo

1. Kamat AM, Bagcioglu M, Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016. *Turk Urol Derg.* 2017;43(1):9–13.
2. Mohammed AA, EL-Tanni H, EL-Khatib HM, Mirza AA, Mirza AA, Alturaifi TH. Urinary bladder cancer: biomarkers and target therapy, new era for more attention. *Oncol Rev.* 2016;10(2):86–92.

3. Ghasemzadeh A, Bivalacqua TJ, Hahn NM, Drake CG. New strategies in bladder cancer: A second coming for immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):793–801.
4. Miyata Y, Sakai H. Predictive Markers for the Recurrence of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Therapy. *Dis Markers.* 2015;2015.
5. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, 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):466–75.
6. Marks P, Soave A, Shariat SF, Fajkovic H, Fisch M, Rink M. Female with bladder cancer: what and why is there a difference? *Transl Androl Urol.* 2016;5(5):668–82.
7. Park JC, Citrin DE, Agarwal PK, Apolo AB. Multimodal Management of Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Probl Cancer.* 2014;38(3):80–108.
8. Sanseverino R, Napodano G, Campitelli A, Adesso M. Prognostic impact of ReTURB in high grade T1 primary bladder cancer. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2016;88(2):81–5.
9. Zhang K-Y, Xing J-C, Li W, Wu Z, Chen B, Bai D-Y. A novel transurethral resection technique for superficial bladder tumor: retrograde en bloc resection. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):125.
10. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: A dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One.* 2015;10(3):1–11.
11. Mouw KW. DNA repair pathway alterations in bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2017;9(4):1–14.
12. Mostafa MH, Sheweita S a. Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer EVIDENCE SUPPORTING THE RELATIONSHIP BETWEEN SCHISTOSOMIASIS AND BLADDER. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):97–111.
13. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus : an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer.* 2013;
14. Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang J. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(20):33990–4000.
15. Goodison S, Rosser CJ, Urquidí V. Bladder cancer detection and monitoring: Assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagnosis Ther.* 2013;17(2):71–84.
16. Robinson AG, Izard JP, Booth CM. The Role of Population-Based Observational Research in Bladder Cancer. *Bl Cancer.* 2015;1(2):123–31.
17. Mirza A, Choudhury A. Bladder Preservation for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bl cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2016;2(2):151–63.
18. Douglass L, Schoenberg M. The Future of Intravesical Drug Delivery for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bl Cancer.* 2016;2(3):285–92.
19. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(17):236–54.
20. Veeratterapillay R, Heer R, Johnson MI, Persad R, Bach C. High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. *Curr Urol Rep.* 2016;17(9):1–7.
21. Böhle A, Bock P. 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.

22. Modh RA, Mulhall JP. Sexual Dysfunction Following Cystectomy and Urinary Diversion. *Nat Rev Urol.* 2016;3(10):973–82.
23. Khan MS, Dasgupta P. Robotic-assisted radical cystectomy. *Robot Urol Surgery, Second Ed.* 2012;2015:397–407.
24. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2150–7.
25. Russell CM, Lebastchi AH, Borza T, Spratt DE, Morgan TM. The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bl Cancer.* 2016;2:381–94.
26. Bos MK, Marmolejo RO, Rasch CRN, Pieters BR. Bladder preservation with brachytherapy compared to cystectomy for T1-T3 muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *J Contemp Brachytherapy.* 2014;6(2):191–9.
27. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Tauplin ME, Van Den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: Correlation with the characteristics of the primary tumor. *Am J Roentgenol.* 2011;196(1):117–22.
28. Rm A, Ln G, Og T, Trifanescu OG. Outcome of urinary bladder cancer after combined therapies. *J Med Life.* 2016;9(1):95–100.
29. Mani J, Vallo S, Brandt MP, Gust KM, et al. What should be the patient's preference regarding the choice of hospital in the case of radical cystectomy? Evaluation of early complications after open radical cystectomy in a medium and high volume setting in one hospital. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:2181–7.
30. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(4):382–9.
31. Abufaraj M, Gust K, Moschini M, Foerster B, et al. Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. *Transl Androl Urol.* 2016;5(5):735–44. =
32. Soria F, Moschini M, Korn S, Shariat SF. How to optimally manage elderly bladder cancer patients? *Transl Androl Urol.* 2016;5(5):683–91.
33. Oliver Fuge, Nikhil Vasdev, Paula Allchorne J. Immunotherapy for bladder cancer REVIEW. Dovepress open access to Sci Med Res Res Reports Urol. 2015;65–79.
34. Zichi C, Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Immunotherapy for patients with advanced urothelial cancer: Current evidence and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
35. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:58–67.
36. Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. Systemic Immunotherapy for Urothelial Cancer: Current Trends and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2017;9(2):15.
37. Davarpanah NN, Yuno A, Trepel JB, Apolo AB. Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(3):184–95.
38. EL-Arabey AA. New insight for metformin against bladder cancer. *Genes Environ.* 2017;1–8.
39. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):705–26.
40. Altobelli E, Buscarini M, Gill HS, Skinner EC. Readmission Rate and Causes at 90-Day after Radical Cystectomy in Patients on Early Recovery after Surgery Protocol. *Bl Cancer.* 2017;3(1):51–6.
41. Joung K, Kong Y, Yoon S, Kim YJ, et al. Comparison of postoperative acute kidney injury between ileal conduit and neobladder urinary diversions after radical cystectomy: A propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4838.
42. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int.* 2014;113(1):11–23.
43. Truta A, Hodor Popon TA, Saraci G, Ghervan L, Pop IV. Health Related Quality of life in bladder cancer. Current approach and future perspectives. *Clujul Med.* 2017;0(0):262–7.

Zaakceptowano do edycji:
Zaakceptowano do publikacji:

Adres do korespondencji:

Paweł Hackemer
ul. Stanisławowska 82
54-611 Wrocław
tel. 504 604 998,
e-mail: phackemer@gmail.com