



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2025 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Błażej Kuffel

**Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny i efekty leczenia
u pacjentów poddawanych cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
dr hab. n. med. i n. o zdr. Jan Adamowicz, prof. UMK**

Bydgoszcz 2025 r.

Podziękowania

Składam najserdeczniejsze podziękowania osobom, których wsparcie przyczyniło się do powstania niniejszej pracy.

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Janowi Adamowiczowi — Promotorowi rozprawy — za inspirację do pracy naukowej, motywację do działania, merytoryczny nadzór oraz nieustającą wiarę w realizację celu.

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Tomaszowi Drowie — za ciągłe i bezwarunkowe wsparcie w pracy zawodowej oraz motywację do rozwoju naukowego.

Pracownikom Kliniki Urologii Ogólnej i Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy — za okazane wsparcie, codzienne wspólne pokonywanie wyzwań oraz możliwość tworzenia najlepszego Zespołu dla naszych pacjentów.

Mojej rodzinie - za ogromne wsparcie, wyrozumiałość oraz stworzenie warunków sprzyjających pracy naukowej.

Pracę niniejszą dedykuję budowniczym Pierwszej Polskiej Elektrowni Atomowej.

Spis treści

1.	Wstęp	7
1.1	Epidemiologia raka pęcherza moczowego	7
1.2	Podział kliniczny, ogólne ścieżki rozwoju nowotworu i ich wpływ na rokowanie w raku pęcherza moczowego	8
1.3	Czynniki ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego	9
1.3.1	Palenie	9
1.3.2	Zanieczyszczenie środowiska	9
1.3.3	Ekspozycja zawodowa	9
1.3.4	Radioterapia miednicy	9
1.3.5	Pozostałe czynniki ryzyka	10
1.4	Klasyfikacja TNM (staging) i histologiczna (grading) raka pęcherza moczowego	10
1.4.1	Staging	10
1.4.2	Grading	10
1.4.3	Podtypy histologiczne	11
1.5	Diagnoza i ustalenie stopnia zaawansowania	12
1.5.1	Cystoskopia	12
1.5.2	Przecawkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego (TUR-BT)	12
1.5.3	Rezonans magnetyczny pęcherza moczowego i skala VIRADS	13
1.5.4	Tomografia komputerowa z kontrastem oraz obrazowanie górnych dróg moczowych	14
1.6	Leczenie radykalne raka pęcherza moczowego	14
1.6.1	Cystektomia radykalna	14
1.6.2	Cystektomia radykalna- dostępne techniki chirurgiczne	15
1.6.3	Limfadenektomia- zakres i znaczenie	16
1.6.4	Odprowadzenie moczu po cystektomii radykalnej	17
1.7	Leczenie skojarzone raka pęcherza moczowego	19
1.7.1	Chemioterapia neoadjuwantowa w raku pęcherza moczowego- podstawy kliniczne i mechanizm działania	20
1.7.2	Wskazania i kryteria kwalifikacji pacjentów	21

1.7.3	Schematy chemioterapii neoadjuwantowej.....	21
1.7.4	Wpływ na przeżycie całkowite i odpowiedź patologiczną	22
1.7.5	Optymalne ramy czasowe wdrożenia leczenia.....	22
1.7.6	Bariery implementacji i obawy kliniczne	23
1.8	Powikłania leczenia radykalnego raka pęcherza moczowego	23
1.8.1	Śmiertelność okołoperacyjna	24
1.8.2	Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na powikłania okołoperacyjne i gojenie się po zabiegu.....	25
2.	Założenia i cele badania.....	26
2.1	Założenia badania	26
2.2	Cele badania.....	26
3.	Materiały i metody	27
3.1	Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania oraz case- control matching...	27
3.2	Przebieg leczenia.....	29
3.3	Oceniane parametry	30
3.4	Sposoby uzyskania danych i metody statystyczne	31
4.	Wyniki.....	32
4.1	Charakterystyka populacji badanej i porównanie podstawowych parametrów przed i okołoperacyjnych.....	32
4.2	Analiza częstości powikłań z uwzględnieniem powikłań chirurgicznych i jelitowych	34
4.3	Analiza przeżycia całkowitego i zależnego od choroby nowotworowej.....	36
4.4	Porównanie grup pod względem ostatecznego pooperacyjnego zaawansowania choroby nowotworowej i dodatknych marginesów operacyjnych	39
4.5	Analiza wpływu zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej oraz uzyskania dodatknych marginesów po resekcji w kontekście wpływu na przeżycie całkowite.....	42
4.6	Analiza wpływu wystąpienia poważnych powikłań oraz użycia chemioterapii nieadjuwantowej na całkowite odległe przeżycie pacjenta	45
5.	Dyskusja	48
6.	Wnioski.....	56

7.	Ograniczenia pracy.....	58
8.	Streszczenie.....	59
9.	Summary	61
10.	Wykaz zastosowanych skrótów	63
11.	Spis tabel	64
12.	Spis rycin.....	65
13.	Bibliografia	66
	Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej	78

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia raka pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego pozostaje jednym z istotniejszych wyzwań współczesnej urologii. Rocznie na świecie diagnozowanych jest 430 tysięcy nowych przypadków tego nowotworu. Jest to dziewiąty najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie, jednocześnie generujący najwyższe koszty opieki nad pojedynczym pacjentem z wszystkich nowotworów. Rak pęcherza moczowego występuje znacznie częściej u mężczyzn- średni stosunek zachorowań mężczyzn do kobiet to 4,1:1. Wśród mężczyzn globalnie jest to siódmy najczęstszy nowotwór, a wśród kobiet siedemnasty. Istnieją znaczne różnice w zapadalności między krajami, na przykład w USA rak pęcherza jest czwartym najczęstszym nowotworem wśród mężczyzn. Zapadalność osiąga szczyt w piątej i szóstej dekadzie życia. Obserwuje się wyższą zapadalność na raka pęcherza w krajach rozwiniętych, o wysokim standardzie życia [1–4].

Istotnym elementem jest wysoka śmiertelność tego nowotworu- wynosi ona 165 tysięcy przypadków rocznie, co plasuje go na trzynastej pozycji pod kątem śmiertelności na choroby onkologiczne. Obserwowany jest trend zmniejszenia śmiertelności w krajach najbardziej rozwiniętych oraz wzrost śmiertelności w krajach szybko rozwijających się, w tym Europy Środkowo- Wschodniej [1].

W Polsce co roku diagnozowanych jest 6 tysięcy nowych pacjentów z rakiem pęcherza. Pomimo leczenia rocznie 2 tysiące Polaków umierają na ten nowotwór. Notowana w Polsce śmiertelność wynosi 8,0 na 100 tyś. mieszkańców i jest jedną z najwyższych w Europie. Obserwowany jest też trend związany z wzrostem częstości występowania tego nowotworu w Polsce, co może być związane ze starzeniem się społeczeństwa oraz lepszym dostępem do diagnostyki [2].

1.2 Podział kliniczny, ogólne ścieżki rozwoju nowotworu i ich wpływ na rokowanie w raku pęcherza moczowego

Najistotniejszym kryterium klasyfikacji raka pęcherza moczowego jest podział na raka naciekającego mięśniówkę pęcherza i nienaciekającego mięśniówki. Rozdział ten warunkuje zupełnie różne ścieżki postępowania klinicznego u pacjentów. Rak naciekający mięśniówkę ściany pęcherza, inwazyjny, stanowi ok. 25% przypadków. Pozostałe 75% to nowotwór nienaciekający mięśniówki [5]. Przyjmuje się, że nowotwory inwazyjne i nieinwazyjne rozwijają się na tle dwóch zupełnie różnych procesów molekularnych, promowanych przez różne ścieżki mutacji genetycznych. Nowotwory nieinwazyjne rozwijają się na tle progresji zmiany brodawkowatej lub hiperplazji śluzówki. Nowotwory inwazyjne rozwijają się najczęściej na tle dysplazji śluzówki, progresji do nowotworu in situ (Cis) a następnie szybkiej progresji do formy inwazyjnej [6]. Nowotwór nienaciekający ma jednak tendencję do progresji do choroby naciekającej w 20 procentach przypadków.

Istotnym elementem powyższego podziału jest zupełnie inne rokowanie pacjentów. O ile nowotwór nieinwazyjny bardzo rzadko jest przyczyną śmierci pacjenta (5 lat przeżywa 97,2 % pacjentów [7]), to rak pęcherza naciekający mięśniówkę charakteryzuje się 5-cio letnią śmiertelnością sięgającą 50%. Sytuacja taka ma miejsce nawet w przypadku optymalnego leczenia, zgodnego z obowiązującymi standardami [8,9]. Tak wysoka śmiertelność związana jest z nawrotem po leczeniu i progresją do choroby przerzutowej. Przerzutowy rak pęcherza wiąże się z 5-cio letnią przeżywalnością na poziomie 5,5-8%[7,10]. Bez odpowiedniego leczenia pacjenci przeżywają średnio 6 miesięcy[11]. Niestety, według różnych źródeł 5-15% pacjentów z rakiem pęcherza jest już wyjściowo diagnozowanych na etapie rozsiewu choroby [12]. U pacjentów poddanych wcześniejszej cystektomii, przerzuty rozwijają się średnio u 29% pacjentów, redukując 5-cio letnie przeżycie do 20,2%, w porównaniu do 78,6% u pacjentów nieprzerzutowych [13]. Biorąc pod uwagę opisane różnice w przeżywalności, najistotniejszym elementem w skutecznym leczeniu raka pęcherza jest odpowiednie leczenie choroby przed jej przejściem w fazę przerzutową. Ważne jest również zmniejszanie prawdopodobieństwa rozwoju wznowy i przerzutów po leczeniu chirurgicznym. Spośród licznych badanych sposobów osiągnięcia wyżej wymienionych celów, to właśnie chemioterapia neoadjuwantowa

(neoadjuvant chemotherapy, NAC) w połączeniu z następczą radykalną cystektomią uzyskała status pewnego, złotego standardu leczenia, wydłużającego całkowite przeżycie pacjentów.

1.3 Czynniki ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego

1.3.1 Palenie

Palenie papierosów jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego, który odpowiada za około 50% wszystkich przypadków tej choroby. Ponadto, zaprzestanie palenia ma istotny wpływ na zmniejszenie szansy na zachorowanie na ten nowotwór oraz poprawia rokowanie pacjenta [5,14].

1.3.2 Zanieczyszczenie środowiska

Zanieczyszczenie wody pitnej arsenem zostało powiązane z ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego. Postulowany jest również skumulowany efekt palenia i zanieczyszczenia środowiska arsenem na zwiększenie zachorowalności na ten nowotwór [15,16].

1.3.3 Ekspozycja zawodowa

Narażenie zawodowe na kontakt z chemikaliami, takimi jak aminy aromatyczne i węglowodory aromatyczne, znacząco zwiększa ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego. Głównie narażeni są pracownicy przemysłu petrochemicznego, farbiarskiego, metalurgicznego i gumowego. Około 10% przypadków tego nowotworu może być związanych z ekspozycją zawodową [5,17].

1.3.4 Radioterapia miednicy

Radioterapia stosowana w leczeniu raka prostaty jest uznanym czynnikiem rozwinięcia wtórnego nowotworu pęcherza moczowego. Stwierdzono również kumulacyjny efekt dawki w przypadku połączenia radioterapii z pól zewnętrznymi z brachyterapią w leczeniu raka stercza. Większość nowotworów pęcherza stwierdzanych po łączonej radioterapii była nowotworami o wysokim stopniu złośliwości [18,19]. Ponadto, istotny jest wpływ radioterapii miednicy wykonywanej w przypadku raka szyjki macicy, odbytnicy i chłoniaka.

1.3.5 Pozostałe czynniki ryzyka

Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwinięcie raka pęcherza jest infekcja pasożytnicza przywrą *Schistosoma haematobium*, występująca głównie w gorących regionach Afryki, jak również Azji i Ameryki Południowej. Zakażenie *Schistosoma haematobium* prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego pęcherza moczowego, który może skutkować rozwojem raka płaskonabłonkowego pęcherza moczowego [20]. Ponadto, częste zakażenia układu moczowego i przewlekły stan zapalny pęcherza (niezwiązany z infekcją *Schistosoma*) są postulowane jako czynnik rozwoju raka pęcherza moczowego [21,22]. Dodatkowo, płeć może zostać uznana za czynnik ryzyka rozwoju nowotworu pęcherza, gdyż zachorowalność wśród mężczyzn jest czterokrotnie wyższa od kobiet. Zwraca jednak uwagę znacznie wyższa śmiertelność wśród kobiet chorujących na raka, co związane jest z przeciętnie wyższym stopniem zaawansowania nowotworu na etapie jego diagnozy [23].

1.4 Klasyfikacja TNM (staging) i histologiczna (grading) raka pęcherza moczowego

1.4.1 Staging

Jak w większości litych nowotworów, dla raka pęcherza została ustalona skala TNM (tumor, nodules, metastases), służąca do oceny stopnia zaawansowania. Stosowanie tej skali pozwala na jednoznaczne, jasne i uniwersalne przypisanie stopnia zaawansowania choroby do pacjenta. Ułatwia to komunikację między personelem zaangażowanym w opiekę nad chorym, pozwala na dobranie optymalnej terapii dla ustalonego procesu nowotworowego oraz ujednocila metodologię prowadzonych badań naukowych i prób klinicznych. Aktualnie przyjęta jest klasyfikacja TNM z 2002 roku z modyfikacją z 2009 roku [24,25].

1.4.2 Grading

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz International Society of Urological Pathology (ISUP) opublikowały w 2004 r. klasyfikację zróżnicowania histologicznego nowotworów pęcherza moczowego, która zastępuje klasyfikację WHO z 1973 roku. W klasyfikacji z 2004 r. dodano kategorię „nowotwór przejściowokomórkowy o niskim potencjale złośliwości” (ang. Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential- PUNLMP), a pozostałe nowotwory podzielono tylko na dwie kategorie- o niskim i wysokim potencjale złośliwości [25–27].

Obecnie w przypadku raków nienaciekających mięśniówki zaleca się równoczesne stosowanie klasyfikacji z 1973 i 2004 roku, ze względu na możliwość najdokładniejszej oceny potencjału złośliwości nowotworu i jego szansy na progresję [28]. Istotnym typem nowotworu pęcherza moczowego jest rak in situ (Cis), który jest nowotworem płaskim i ograniczonym tylko do nabłonka pęcherza (nieinwazyjnym). Jest on jednak zawsze nowotworem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (High Grade) oraz posiada bardzo wysoki potencjał złośliwości- z możliwością szybkiego przejścia w formę naciekającą, a następnie przerzutową. Współwystępowanie raka in situ z innym, nienaciekającym nowotworem w pęcherzu jest negatywnym czynnikiem prognostycznym pod kątem przejścia raka w formę inwazyjną. Należy podkreślić, że raki naciekające mięśniówkę są zawsze nowotworami o wysokim stopniu złośliwości [25,26].

1.4.3 Podtypy histologiczne

Nowotwory pęcherza moczowego, oprócz typowego, czystego nowotworu urotelialnego, wywodzącego się z nabłonka przejściowego, mogą wykazywać się nietypowym różnicowaniem histologicznym. Raki o nietypowym zróżnicowaniu histologicznym są zawsze rakami o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, a większość tych nowotworów jest też rakami naciekającymi mięśniówkę [24,29,30].

Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histologicznego ma na celu ocenę agresywności nowotworu i przewidywanie, jak szybko może on rosnąć, naciekać i rozprzestrzeniać się w organizmie. Na podstawie obu powyższych klasyfikacji (staging i grading) tworzy się kompletny obraz klinicznego zaawansowania raka oraz potencjału jego złośliwości, który pozwala na indywidualne dobranie optymalnej strategii terapeutycznej dla pacjenta.

1.5 Diagnoza i ustalenie stopnia zaawansowania

1.5.1 Cystoskopia

Złotym standardem diagnostyki nowotworów pęcherza jest cystoskopia. Pozwala ona na pełną ocenę śluzówki pęcherza moczowego, wraz z dokładną oceną guza, jego wielkości, wyglądu, ilości guzów, pojemności pęcherza oraz na ocenę pozostałej części pęcherza pod kątem ognisk podejrzanych. Cystoskopia przezcewkowa może być wykonana zarówno cystoskopem sztywnym jak i giętkim, aczkolwiek zalecane jest użycie endoskopu giętkiego, jeśli jest dostępny. Procedura może być wykonywana z poziomu poradni w znieczuleniu miejscowym wykonanym za pomocą żelu z lignokainą [31,32].

1.5.2 Przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego (TUR-BT)

Zasadniczym etapem diagnostyki (i często leczenia) raka pęcherza moczowego jest przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego (transurethral resection of bladder tumor- TUR-BT). Przezcewkowe wycięcie guza z pęcherza pozwala dokonać oceny histopatologicznej pobranego materiału. Zasadniczym jej elementem jest ocena głębokości naciekania ściany pęcherza przez nowotwór. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszym elementem jest identyfikacja ewentualnej inwazji warstwy mięśniowej pęcherza przez raka, co warunkuje zupełnie inny sposób postępowania niż w przypadku nowotworu nieinwazyjnego. Z tego względu podstawowy podział nieprzerzutowego raka pęcherza dzieli go na dwie grupy:

1. rak naciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (ang. muscle invasive bladder cancer – MIBC).
2. Rak nienaciekający błony mięśniowej pęcherza moczowego (ang. non-muscle invasive bladder cancer - NMIBC).

Elektroresekcja guza pęcherza moczowego może być wykonana zarówno prądem bipolarnym jak i monopolarnym. Wyróżnia się dwie zasadnicze techniki resekcji - klasyczną w częściach i en block. W resekcji klasycznej guz wycinany jest w wielu fragmentach, które osobno oceniane są przez patologa. Celem zapewnienia optymalnej oceny histologicznej zaleca się przesłanie wyciętego materiału w trzech osobnych partiach - główna masa guza, dno guza oraz brzegi miejsca resekcji guza. Takie postępowanie zwiększa szansę na całkowitą

resekcję nowotworu oraz na pewną ocenę mięśniówki i jej naciekania [31,33]. W resekcji en block guz wycinany jest w jednej części wraz z jego dnem i marginesem tkanek zdrowych i w jednym preparacie oceniany jest przez patologa. Technika ta w ostatnich latach zyskała liczne dowody na lepszą ocenę mięśniówki pęcherza moczowego pod kątem inwazji, a nawet na lepsze długoterminowe rezultaty onkologiczne [34,35]. Ponadto, w dużej części nowotworów nienaciekających mięśniówki pęcherza moczowego (wszystkie nowotwory T1, brak stwierdzonej mięśniówki w pierwotnej resekcji- poza nowotworem pTa Low Grade oraz niekompletna resekcja) po pierwszej resekcji zalecane jest wykonanie drugiej resekcji pęcherza moczowego (re-TUR-BT). Ponownie pobiera się wtedy wycinki z łoży po guzie oraz ocenia pęcherz. Takie postępowanie:

- zwiększa szansę na pewną ocenę mięśniówki w miejscu po guzie,
- pozwala na wycięcie rezydualnego guza po pierwotnej resekcji,
- podnosi szansę na rozpoznanie inwazji mięśniówki, jeśli nie została ona oceniona przy pierwotnej resekcji,
- poprawia lokalny staging nowotworu i możliwości ustalenia rokowania dla pacjenta [36–39].

1.5.3 Rezonans magnetyczny pęcherza moczowego i skala VIRADS

Badanie rezonansu magnetycznego z kontrastem wykazuje możliwość oceny naciekania mięśniówki pęcherza przez nowotwór, co ma kluczowe znaczenie dla dalszego leczenia raka pęcherza moczowego. W tym zakresie rezonans wykazuje się znacznie wyższą czułością od tomografii komputerowej. Celem standaryzacji wyników rezonansu magnetycznego pęcherza została utworzona skala VI-RADS (Vesical Imaging – Reporting and Data System), która pozwala na rozróżnienie nowotworów T1 od nowotworów T2. Badanie to dodaje informacji o potencjalnym zaawansowaniu nowotworu, jednak zgodnie z aktualnymi rekomendacjami nie może zastąpić TUR-BT i klasycznej oceny histologicznej w potwierdzeniu naciekania mięśniówki pęcherza. Wykonanie rezonansu magnetycznego zaleca się przed wykonaniem elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego [32,40]. Ponadto, rezonans magnetyczny jest preferowanym narzędziem w ocenie odpowiedzi miejscowej na leczenie systemowe przedoperacyjne [32,41,42].

1.5.4 Tomografia komputerowa z kontrastem oraz obrazowanie górnych dróg moczowych

Złotym standardem w stadiu raka naciekającego mięśniówkę jest tomografia komputerowa z kontrastem. Po uzyskaniu rozpoznania MIBC w TUR-BT zaleca się wykonanie tomografii klatki piersiowej, brzucha i miednicy z kontrastem. Badanie to pozwala na:

- ocenę naciekania pozapęcherzowego nowotworu (cecha T3-T4),
- ocenę zajęcia węzłów chłonnych miednicy (cecha N),
- oraz na ocenę pod kątem przerzutów odległych (cecha M).

Dzięki takiemu obrazowaniu uzyskuje się pełną informację stagingową, co pozwala na zaplanowanie dalszego leczenia pacjenta [32,43].

U pacjentów ze zdiagnozowanym MIBC istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka górnych dróg moczowych (upper tract urothelial cancer- UTUC). W związku z tym zalecane jest wykonanie fazy urograficznej w tomografii komputerowej celem wykluczenia nowotworu górnych dróg moczowych. Tomografia komputerowa z fazą urograficzną jest złotym standardem w diagnostyce UTUC [32,44].

1.6 Leczenie radykalne raka pęcherza moczowego

1.6.1 Cystektomia radykalna

Cystektomia radykalna (CR) z obustronną limfadenektomią miedniczną i chemioterapią okołoperacyjną stanowi uznany na całym świecie standard leczenia naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego. Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) przyznało temu postępowaniu najwyższą rekomendację, zarówno w leczeniu raka naciekającego warstwę mięśniową (MIBC), jak i wyselekcjonowanych przypadków raka nienaciekającego mięśniówki wysokiego ryzyka. Liczne badania potwierdzają wysoką skuteczność CR w zapewnieniu kontroli onkologicznej, wykazując jednocześnie znaczącą częstość powikłań okołoperacyjnych oraz różnorodny wpływ na jakość życia pacjentów. Najnowsze dane wskazują, że centralizacja wykonywania zabiegów w ośrodkach o dużym doświadczeniu istotnie poprawia wyniki leczenia i zmniejsza częstość powikłań [8,32,45–48].

Liczne badania wykazują, że prawidłowo przeprowadzony zabieg cystektomii radykalnej z limfadenektomią miedniczą zapewnia kontrolę onkologiczną u pacjentów z miejscowo ograniczonym lub miejscowo zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego. Procedura ta pozwala na kompletne usunięcie tkanki nowotworowej wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi, co jest kluczowe dla długoterminowego przeżycia pacjentów [8].

Cystektomia radykalna jest zabiegiem złożonym, wymagającym znacznych umiejętności chirurgicznych i doświadczenia, zarówno operatora jak i ośrodka [46]. Jest związana z istotnymi wskaźnikami zachorowalności i śmiertelności, z częstością powikłań krótkoterminowych wynoszącą od 14,4% do 21,7%. Długoterminowe wyniki onkologiczne wskazują na wskaźniki przeżycia wynoszące około 60% po 5 latach i 43% po 10 latach. Wyniki te są jednak zależne od wielu czynników, w tym stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów do węzłów chłonnych, zastosowania leczenia neoadjuwantowego oraz doświadczenia ośrodka wykonującego zabieg. Dane te podkreślają konieczność starannego doboru pacjentów oraz wykonywania zabiegu w wyspecjalizowanych ośrodkach [46,49].

Głównym celem CR w przypadku MIBC jest radykalne usunięcie nowotworu przed jego progresją i rozprzestrzenieniem się do odległych narządów. Jest to szczególnie istotne, gdyż MIBC charakteryzuje się szybką progresją i wysokim ryzykiem przerzutów, co znacząco pogarsza rokowanie. Wczesna interwencja chirurgiczna może zatem istotnie poprawić przeżywalność i zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby [8,45].

Zabieg cystektomii radykalnej składa się z 3 zasadniczych części:

- radykalnego usunięcia pęcherza z nowotworem,
- wycięcia węzłów chłonnych miedniczych (limfadenektomia),
- wykonania odprowadzenia moczu.

1.6.2 Cystektomia radykalna- dostępne techniki chirurgiczne

Zabieg wycięcia pęcherza można wykonać za pomocą trzech zasadniczych technik: klasycznej cystektomii sposobem otwartym, sposobem laparoskopowym oraz w asyście robota. Istotną przewagą technik minimalnie inwazyjnych (laparoscopia i zabieg robotyczny) jest uzyskanie porównywalnych efektów onkologicznych do otwartej cystektomii, przy

jednoczesnym poprawieniu wskaźników okołoperacyjnych i rekonwalescencji pacjenta, takich jak mniejsze krwawienie pooperacyjne, mniejszy poziom bólu, skrócony czas pobytu w szpitalu i szybszy powrót do zdrowia [50,51]. Należy jednak zauważyć, że dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie technik minimalnie inwazyjnych jako preferowanych w stosunku do cystektomii klasycznej, co skutkuje zaleceniem poszukiwania doświadczonych ośrodków, a nie konkretnych technik operacyjnych w wytycznych EAU [32,52]. W niniejszej pracy pacjenci operowani byli wyłącznie techniką cystektomii laparoskopowej i w asyście robota

1.6.3 Limfadenektomia- zakres i znaczenie

Standardowa limfadenektomia w MIBC obejmuje usunięcie węzłów chłonnych do poziomu rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej, gdzie przyśrodkową granicą wycięcia węzłów jest moczowód, boczną nerw płciowo- udowy, a dystalną węzeł Cloquet'a i żyła okalająca biodro. Wyróżnia się również limfadenektomię rozszerzoną, w której węzły chłonne wycinane są do poziomu rozwidlenia aorty. Wyniki randomizowanych badań nie uzasadniają wykonywania limfadenektomii rozszerzonej, ze względu na porównywalny efekt onkologiczny przy zwiększonym ryzyku powikłań w stosunku do limfadenektomii standardowej [53–55].

Warta podkreślenia jest integralna rola limfadenektomii w cystektomii radykalnej. Wiąże się to z możliwością rozsiewu raka pęcherza przez węzły chłonne. Limfadenektomia podczas RC pozwala na ocenę stopnia zaawansowania choroby oraz usunięcie potencjalnych ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych miednicy. Badania wskazują, że liczba usuniętych węzłów chłonnych może wpływać na rokowanie pacjenta [56].

Stan ogólny pacjenta, określany m.in. wiekiem i obecnością chorób współistniejących, może wpływać na korzyści z limfadenektomii. Analiza danych z bazy SEER-Medicare wykazała, że u młodszych pacjentów (≤ 75 lat) oraz tych bez istotnych chorób współistniejących, limfadenektomia była związana z poprawą przeżycia całkowitego i specyficznego dla nowotworu. U starszych pacjentów (> 75 lat) oraz tych z chorobami współistniejącymi, korzyści z usunięcia węzłów chłonnych były mniej wyraźne [57].

1.6.4 Odprowadzenie moczu po cystektomii radykalnej

Po radykalnej cystektomii (RC) konieczne jest wykonanie nowej drogi odprowadzania moczu. Wybór odpowiedniej metody zależy od wielu czynników, takich jak stan ogólny pacjenta, preferencje, wiek, obecność chorób współistniejących oraz doświadczenie ośrodka chirurgicznego.

1.6.4.1 Ureterokutaneostomia

Ureterokutaneostomia to jedna z najprostszych technicznie form odprowadzenia moczu po radykalnej cystektomii, polegająca na bezpośrednim zespoleniu moczowodów ze skórą, bez wykorzystania segmentu jelita. Choć stosowana rzadziej niż urostomia jelitowa, ma określone wskazania, głównie u pacjentów w złym stanie ogólnym. Moczowody są przyszywane bezpośrednio do skóry, zwykle w okolicy podbrzusza. Odprowadzenie moczu odbywa się przez zewnętrzny cewnik lub bezpośrednio do worka stomijnego. Może być jedno- lub obustronna.

Wskazania do takiego odprowadzenia moczu to:

- pacjenci w bardzo złym stanie ogólnym (ASA III–IV)
- krótkie oczekiwane przeżycie po operacji (leczenie paliatywne)
- niemożność wykonania bardziej złożonej rekonstrukcji (np. z powodu rozległych zrostów jelitowych, niewydolności nerek)

Zalety obejmują:

- krótszy czas operacji
- niską inwazyjność
- mniejsze ryzyko powikłań chirurgicznych u pacjentów obciążonych

Wady takiego odprowadzenia moczu to:

- wysokie ryzyko zwężenia zespolenia skórno-moczowodowego,
- ryzyko zakażeń układu moczowego, w tym zakażenia przewlekłego,
- ryzyko niewydolności nerek w przypadku obustronnej niedrożności,
- konieczność stałego cewnikowania i regularnej wymiany drenów,
- pogorszona jakość życia (stałe worki stomijne) [58,59].

1.6.4.2 Urostomia (ileal conduit)

Jest to najczęściej stosowana metoda, polegająca na zespoleniu moczowodowo-jelitowym oraz wyprowadzeniu odcinka jelita krętego na powierzchnię skóry w postaci stomii, przez którą mocz odprowadzany jest do zewnętrznego zbiornika przyklejonego do skóry.

Szczególne wskazania do takiego odprowadzenia moczu obejmują:

- Pacjentów starszych
- Obecność chorób współistniejących (ale nie tak nasilonych jak dla ureterokutaneostomii)
- Brak motywacji do nauki samocewnikowania
- Brak możliwości wykonania rekonstrukcji kontynentiej

Powikłania to:

- Zakażenia dróg moczowych
- Kamica układu moczowego
- Zwężenia zespolenia jelitowo-moczowodowego
- Przepukliny okołostomijne
- Niedrożność jelit
- Zwężenie ujścia skórnej stomii
- Zaburzenia elektrolitowe [60,61].

1.6.4.3 Zastępczy pęcherz ortotopowy (orthotopic neobladder)

Odprowadzenie to polega na utworzeniu nowego pęcherza moczowego z odcinka jelita, który jest zespolony z moczowodami i z cewką moczową, umożliwiając pacjentowi oddawanie moczu w sposób naturalny.

Wskazania do takiego odprowadzenia to:

- Prawidłowa funkcja nerek
- Brak zajęcia cewki moczowej przez nowotwór
- Motywacja pacjenta do nauki samocewnikowania
- Dobry stan ogólny zdrowia

Powikłania występują najczęściej z wszystkich typów odprowadzeń moczu i obejmują:

- Nietrzymanie moczu
- Zaleganie moczu po mikcji
- Zakażenia dróg moczowych
- Kamicę układu moczowego
- Niedrożność jelit
- Znaczne zaburzenia elektrolitowe
- Zwężenie zespolenia cewkowo- jelitowego z możliwością zatrzymania moczu [60,62].

1.7 Leczenie skojarzone raka pęcherza moczowego

Leczenie raka pęcherza moczowego, szczególnie w stadium naciekania mięśniówki właściwej, stanowi istotne wyzwanie kliniczne wymagające kompleksowego podejścia terapeutycznego. Współczesne standardy postępowania opierają się na strategiach skojarzonych, gdzie chemioterapia neoadjuwantowa (przedoperacyjna) odgrywa coraz bardziej znaczącą rolę. Analiza aktualnych badań wskazuje, że zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej przed radykalną cystektomią może poprawić przeżycie całkowite pacjentów o około 5-8%, szczególnie w przypadku zaawansowanego miejscowo nowotworu. Jednocześnie obserwuje się zróżnicowane podejście do wdrażania chemioterapii neoadjuwantowej w praktyce klinicznej, co wiąże się z obawami o opóźnienie leczenia operacyjnego oraz toksyczność stosowanych schematów. Radykalna cystektomia pozostaje od lat podstawową metodą leczenia inwazyjnego raka pęcherza moczowego, jednak wyniki samodzielnego leczenia operacyjnego są niezadowalające [45]. Z tego względu w nowoczesnym podejściu terapeutycznym coraz większe znaczenie zyskuje leczenie skojarzone, które ma na celu poprawę wyników leczenia onkologicznego poprzez połączenie różnych metod terapeutycznych.

Leczenie skojarzone raka pęcherza moczowego może obejmować kilka metod: chemioterapię neoadjuwantową, adjuwantową, immunoterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie oraz radioterapię w różnych schematach i w zróżnicowanej kolejności. Odpowiednie połączenie tych metod pozwala na zwiększenie skuteczności terapii przy

zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Właściwa selekcja pacjentów jest kluczowa dla osiągnięcia optymalnych wyników leczenia.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), standardem postępowania w przypadku inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie, a następnie radykalna cystektomia. Takie podejście jest zalecane dla pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia cisplatyną i są w odpowiednio dobrym stanie ogólnym [63].

Alternatywą dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub niewyrażających na nie zgody może być radykalna radiochemioterapia. Samodzielna teleradioterapia jako leczenie radykalne inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest obecnie zalecana jedynie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się zarówno do leczenia operacyjnego, jak i systemowego, co ma szczególne znaczenie w populacji starszych pacjentów [32].

1.7.1 Chemioterapia neoadjuwantowa w raku pęcherza moczowego- podstawy kliniczne i mechanizm działania

Chemioterapia neoadjuwantowa opiera się na założeniu, że wczesne zastosowanie leczenia systemowego pozwoli na eliminację mikroprzerzutów, zmniejszenie masy guza pierwotnego i zwiększenie szansy na resekcję radykalną. W przypadku raka pęcherza moczowego, chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie wykazuje istotną skuteczność, która przekłada się na poprawę wyników leczenia [64,65].

Mechanizm działania cisplatyny i innych leków stosowanych w schematach chemioterapeutycznych opiera się przede wszystkim na hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych poprzez uszkodzenie DNA, indukcję apoptozy i zaburzenie cyklu komórkowego [65].

1.7.2 Wskazania i kryteria kwalifikacji pacjentów

Kwalifikacja pacjentów do chemioterapii neoadjuwantowej powinna uwzględniać szereg czynników, w tym stadium zaawansowania nowotworu, stan ogólny pacjenta, funkcję nerek oraz obecność chorób współistniejących. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, chemioterapia neoadjuwantowa jest zalecana przede wszystkim u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T2-T4aN0M0 [32,66].

Szczególne korzyści z chemioterapii neoadjuwantowej odnoszą pacjenci z bardziej zaawansowanym miejscowo nowotworem ($\geq cT3$). W przypadku guzów T2N0M0 korzyści z NAC są mniej wyraźne, co potwierdziła metaanaliza wykazująca brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów (HR, 0,83; 95% CI, 0,69–1,01; $p = 0,06$) [64].

Należy podkreślić, że pacjenci muszą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia cisplatiną, co wymaga odpowiedniej funkcji nerek ($GFR \geq 60$ ml/min), dobrego stanu ogólnego oraz braku istotnych przeciwwskazań, takich jak niewydolność serca czy uszkodzenie słuchu. Ocena stanu odżywienia oraz chorób współistniejących jest również kluczowa dla zapewnienia bezpieczeństwa terapii [66,67].

1.7.3 Schematy chemioterapii neoadjuwantowej

W chemioterapii neoadjuwantowej raka pęcherza moczowego stosuje się przede wszystkim dwa główne schematy: gemcytabina z cisplatiną (GC) oraz schemat dose-dense MVAC (dd-MVAC), który obejmuje metotreksat, winblastynę, doksorubicynę i cisplatinę podawane w zintensyfikowanym schemacie co 2 tygodnie. Badanie GETUG-AFU V05 VESPER porównało skuteczność tych dwóch schematów. Wykazano, że schemat dd-MVAC (6 cykli) wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi patologicznych w porównaniu do GC (4 cykle) - 77% vs 63% ($p = 0,001$). Chociaż 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) było lepsze w grupie dd-MVAC, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (64% vs 56%, HR = 0,77; 95% CI, 0,57-1,02; $p = 0,066$). Wybór schematu chemioterapii powinien uwzględniać profil toksyczności, stan pacjenta oraz doświadczenie ośrodka prowadzącego leczenie. Schemat dd-MVAC wydaje się być bardziej skuteczny, jednak jest również związany z większą toksycznością, co może wpływać na realizację pełnego programu leczenia [65].

1.7.4 Wpływ na przeżycie całkowite i odpowiedź patologiczną

Prawdziwym kamieniem milowym w rozwoju leczenia neoadjuwantowego dla raka pęcherza było badanie SWOG 8710, którego wyniki opublikowano w 2003 roku. Badanie to objęło 317 pacjentów z klinicznie zdefiniowanym rakiem pęcherza w stadium T2-T4a, N0, M0. Połowa uczestników (154 pacjentów) otrzymała 3 cykle chemioterapii według schematu MVAC (Metotreksat, Winblastyna, Adriamycyna, Cisplatyna) przed radykalną cystektomią, podczas gdy druga połowa przeszła jedynie zabieg chirurgiczny. Wyniki badania SWOG 8710 wykazały średnie przeżycie wynoszące 77 miesięcy dla NAC w stosunku do 46 miesięcy dla samej cystektomii. Przy medianie obserwacji wynoszącej 8,4 roku, badanie to dostarczyło przekonujących dowodów na korzyści płynące z włączenia leczenia neoadjuwantowego do protokołu terapeutycznego inwazyjnego raka pęcherza moczowego. To badanie stanowiło podstawę dla późniejszych wytycznych klinicznych zalecających stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu MIBC [68].

Metaanaliza badań oceniających skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T2-4aN0M0 wykazała, że dodanie NAC przed radykalną cystektomią znacząco poprawia przeżycie całkowite (HR, 0,79; 95% CI, 0,68-0,92; $p = 0,002$). Efekt ten jest szczególnie widoczny u pacjentów z bardziej zaawansowanym nowotworem (T3-T4a) [64].

Chemioterapia neoadjuwantowa prowadzi również do znaczącego zwiększenia odsetka odpowiedzi patologicznych. W badaniu VESPER odsetek odpowiedzi patologicznych definiowanych jako $<ypT3N0$ wynosił 77% w grupie dd-MVAC w porównaniu do 63% w grupie GC ($p = 0,001$). Uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pT0N0) po chemioterapii neoadjuwantowej jest związane z lepszym rokowaniem długoterminowym [65].

1.7.5 Optymalne ramy czasowe wdrożenia leczenia

Istotnym aspektem w stosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej jest czas rozpoczęcia leczenia po rozpoznaniu raka pęcherza moczowego. Badania wskazują, że opóźnienie wdrożenia NAC powyżej 8 tygodni od rozpoznania wiąże się z gorszym rokowaniem. Pacjenci, którzy otrzymali NAC później niż 8 tygodni po diagnozie, mieli większe

prawdopodobieństwo zmniejszenia przeżycia całkowitego (HR 1,25; 95% CI: 1,09-1,35; $p = 0,02$) oraz większe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych (HR 1,63; 95% CI: 1,03-1,77; $p = 0,006$). Optymalizacja czasu między zakończeniem chemioterapii neoadjuwantowej a wykonaniem radykalnej cystektomii również ma znaczenie dla wyników leczenia. Zbyt długie opóźnienie cystektomii może prowadzić do progresji choroby, natomiast zbyt szybkie wykonanie operacji po zakończeniu chemioterapii może nie dać pełnego efektu cytoredukcyjnego [69].

1.7.6 Bariery implementacji i obawy kliniczne

Pomimo udowodnionej skuteczności chemioterapii neoadjuwantowej, jej zastosowanie w praktyce klinicznej pozostaje niesatysfakcjonujące. Badanie przeprowadzone w Niemczech, Austrii i Szwajcarii wykazało, że chociaż 71,4% ośrodków urologicznych deklaruje stosowanie NAC jako standard postępowania, jedynie 49% kwalifikujących się pacjentów faktycznie otrzymuje to leczenie [70]. Inne badania wykazały jeszcze niższy procent pacjentów otrzymujących NAC, do tak niskich wartości jak 12,6% wykazane w metaanalizie Hua et al. opublikowanej 2019 r. [71,72].

Wśród głównych obaw związanych z zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej wymienia się: pogorszenie stanu przedoperacyjnego pacjentów (35% respondentów), niewielki zakres korzyści w zakresie przeżycia (26,7% respondentów), a także obawy dotyczące toksyczności leczenia i opóźnienia wykonania radykalnej cystektomii. Te obawy są szczególnie istotne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, którzy stanowią znaczną część populacji chorych na raka pęcherza moczowego [70].

1.8 Powikłania leczenia radykalnego raka pęcherza moczowego

Mimo postępów w technikach operacyjnych i opiece okołoperacyjnej, cystektomia radykalna wciąż wiąże się ze znacznym odsetkiem powikłań okołoperacyjnych. Powikłania dotyczą zarówno wczesnego okresu pooperacyjnego, jak i występują w odległym czasie po zabiegu, wpływając istotnie na jakość życia pacjentów. Klasyfikacja Clavien-Dindo (CDC) jest standardowo stosowanym systemem kategoryzującym powikłania na podstawie interwencji wymaganych do ich leczenia:

- Stopień I-II: łagodne powikłania wymagające minimalnej interwencji farmakologicznej lub nieinwazyjnego leczenia
- Stopień III-IV: poważne powikłania wymagające interwencji chirurgicznej lub zagrażające życiu
- Stopień V: powikłania prowadzące do zgonu pacjenta [73].

Wczesne powikłania obejmują zdarzenia występujące w okresie do 90 dni po zabiegu. Badania wykazują, że około 64-80% pacjentów doświadcza co najmniej jednego powikłania w tym okresie [74].

Istotną grupą powikłań wczesnych są te związane z jelitami. Niedrożność jelit występuje nawet u 8-15% pacjentów. Szczególnie często występuje, gdy do odprowadzenia moczu wykorzystuje się segment jelita. Wczesna mobilizacja pacjenta, odpowiednie przygotowanie przedoperacyjne oraz doświadczenie zespołu chirurgicznego mogą zmniejszyć ryzyko tego powikłania [75].

Powikłania późne obejmują problemy, które występują po 90 dniach od zabiegu i mogą utrzymywać się przez lata, często wpływając na długoterminową jakość życia pacjentów. Typ odprowadzenia moczu po RC ma istotny wpływ na rodzaj i częstość występowania powikłań długoterminowych [32]. Powikłania związane z typami odprowadzenia moczu zostały omówione wcześniej.

1.8.1 Śmiertelność okołoperacyjna

Raportowana śmiertelność okołoperacyjna wynosi w zależności od źródeł 2.1–3.2% w ciągu 30 dni i 3.4–8.0% w ciągu 90 dni [50,76]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna po RC zależy od wielu czynników, w tym doświadczenia ośrodka. Badanie oparte na danych z niemieckiego rejestru krajowego wykazało, że ośrodki o wysokiej liczbie zabiegów (≥ 50 RC/rok) wykazują się niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną (OR 0,72, 95% CI 0,64-0,8, $p < 0,001$) w porównaniu z ośrodkami o niskiej liczbie zabiegów (< 20 RC/rok). Pacjenci operowani w ośrodkach o niskiej liczbie zabiegów rozwijali więcej powikłań okołoperacyjnych, takich jak konieczność transfuzji, sepsa i niedrożność jelit. Wyniki te mocno przemawiają za centralizacją zabiegów cystektomii radykalnej w wyspecjalizowanych ośrodkach, gdzie doświadczenie zespołu chirurgicznego przekłada się na lepsze wyniki leczenia i niższe koszty [77].

1.8.2 Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na powikłania okołoperacyjne i gojenie się po zabiegu

Użycie chemioterapii neoadjuwantowej (NAC) przed radykalną cystektomią znacząco poprawia całkowite przeżycie chorych z MIBC. Jednakże istnieją istotne obawy dotyczące ryzyka powikłań w okresie okołoperacyjnym związane z użyciem chemioterapeutyków i ich ogólnoustrojowym wpływem na organizm pacjenta. Zgodnie z dostępnymi badaniami NAC może nieznacznie podnosić ryzyko powikłań takich jak krwawienia wymagające przetoczeń czy sepsa [78]. Nie podnosiła ona jednak istotnie ryzyka konieczności reoperacji i rehospitalizacji. Warty odnotowania jest fakt, że w cytowanym badaniu pacjenci poddawani NAC byli statystycznie młodszy i mniej obciążeni. U pacjentów z wyjściowo wysokim wskaźnikiem współchorobowości CCI (>5) ryzyko poważnych powikłań jest większe niezależnie od użycia NAC [79].

Retrospektywne badanie wykazało również, że NAC może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pooperacyjnego wodonercza i zaburzeń gojenia zespolenia moczowodowo- jelitowego [80]. NAC może również zwiększać ryzyko powikłań związanych z gojeniem zespolenia jelitowo- jelitowego, powstaniem nieszczelności tego zespolenia i wtórnego zapalenia otrzewnej [81,82]. Postulowanym mechanizmem jest opóźnienie regeneracji tkanek, zaburzenie syntezy kolagenu, upośledzenie angiogenezy oraz obniżenie odporności pacjenta.

2. Założenia i cele badania

2.1 Założenia badania

- Chemioterapia neoadjuwantowa może wpływać na przebieg okołoperacyjny pacjentów poddawanych cystektomii radykalnej.
- Chemioterapia neoadjuwantowa wpływa na wyniki onkologiczne leczenia.
- Techniki minimalnie inwazyjne (laparoskopowa i robotyczna cystektomia) mogą modyfikować skutki lub bezpieczeństwo NAC, dlatego wymagają odrębnej analizy.
- Populacja pacjentów operowanych z powodu raka pęcherza jest zróżnicowana, co wymaga odpowiedniej selekcji i wyrównania grup badawczych.
- Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do NAC, którzy jej nie otrzymali, stanowią właściwą grupę kontrolną do oceny realnego wpływu NAC.

2.2 Cele badania

- Ocena wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii.
- Ocena wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki onkologiczne, w tym przeżycie całkowite i przeżycie zależne od nowotworu.
- Porównanie częstości i charakteru powikłań okołoperacyjnych pomiędzy pacjentami otrzymującymi NAC i nieotrzymującymi NAC.
- Ocena parametrów okołoperacyjnych, takich jak czas operacji, utrata krwi i długość hospitalizacji.
- Ocena wyników histopatologicznych po cystektomii i stopnia odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe.
- Ocena wpływu dodatnich marginesów chirurgicznych oraz odpowiedzi patologicznej na odległe rokowanie pacjentów.
- Ocena wpływu ciężkich powikłań i zastosowania NAC na odległe wyniki przeżycia.

3. Materiały i metody

Badanie ma charakter retrospektywnej analizy danych pacjentów poddawanych cystektomii radykalnej. Pacjenci operowani byli w dwóch ośrodkach high volume- Klinice Urologii Ogólnej i Onkologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy oraz w Oddziale Urologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Mikołaja Kopernika w Toruniu. Początkowej analizie poddano łącznie 450 operowanych pacjentów. Uwzględnieni zostali zarówno chorzy poddawani chemioterapii neoadjuwantowej jak i operowani bez wcześniejszej chemioterapii. U pacjentów wykonano cystektomię laparoskopową lub laparoskopową wspomaganą robotem.

3.1 Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania oraz case- control matching

Rozpoznanie raka pęcherza moczowego w całej grupie opierało się na wyniku przezcewkowej resekcji guza pęcherza (TURBT). Każdy pacjent miał rozpoznanego raka urotelialnego pęcherza moczowego i kwalifikowany był do leczenia radykalnego z wyborem odpowiedniego odprowadzenia moczu. Analizowani pacjenci mieli wyjściowo zróżnicowane stopnie zaawansowania choroby nowotworowej (na podstawie wyniku TUR-BT i badań obrazowych). Ostateczny stopień zaawansowania został określony na podstawie wyniku badania histopatologicznego wyciętego pęcherza moczowego i węzłów chłonnych.

Do badania włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową z powodu raka pęcherza przed następczą cystektomią. Grupa ta (neoadjuwant +/- NAC+) stanowiła łącznie 65 pacjentów.

Spośród pozostałych 385 pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej, po szczegółowej analizie danych wyeliminowano tych, którzy:

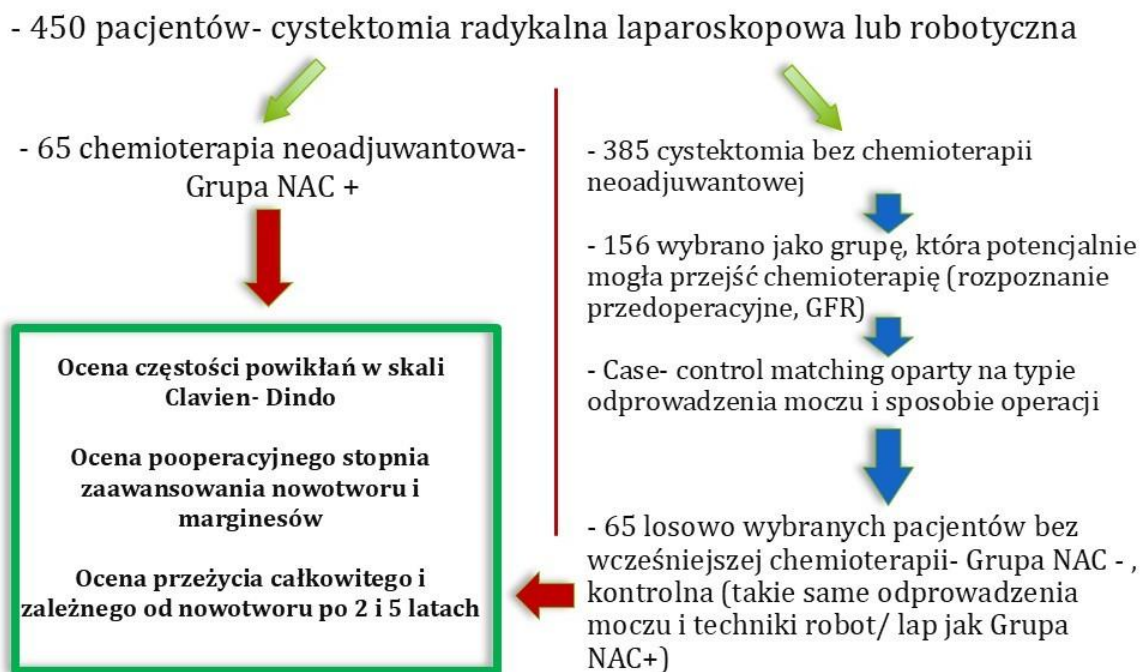
- byli poddani cystektomii ze wskazań pilnych lub przyspieszonych (krwawienie, martwica guza z zakażeniem),
- przeszli cystektomię paliatywną, czyli wykonaną celem leczenia objawów zaawansowanego nowotworu, bez intencji radykalnego wyleczenia raka.

Następnie, po dalszej analizie, włączono pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do chemioterapii neoadjuwantowej, ale jej nie otrzymali:

- rozpoznanie przedoperacyjne nowotworu pT2,
- brak cech choroby przerzutowej na etapie kwalifikacji,
- funkcja nerek pozwalająca na podanie chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie (GFR>60ml/min),
- brak istotnej niewydolności serca,
- brak innych przeciwwskazań do podania chemioterapii.

Ostatecznie spośród 385 pacjentów wyselekcjonowano retrospektywnie 156 chorych. Byli to pacjenci, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej, chociaż w ich przypadku możliwe byłoby takie leczenie. To ci pacjenci zostali włączeni do dalszej analizy. Należy zauważyć, że użycie chemioterapii neoadjuwantowej w populacji pacjentów poddawanych cystektomii w obu oddziałach wynosiło realnie 29,4%.

Ze względu na dysproporcję w ilości pacjentów w obu grupach wykonano case- control matching. Każdemu pacjentowi z grupy badanej (neoadjuwant +) przydzielono losowo, za pomocą programu statystycznego, pacjenta z grupy bez neoadjuwantu. Kryteriami przydziału pacjenta były sposoby operacji (laparoscopia, robot) i typy odprowadzenia moczu. Ostatecznie losowo wybrano 65 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia neoadjuwantowego, chociaż takie leczenie było u nich możliwe (grupa neoadjuwant-/ NAC-). Dzięki takiemu postępowaniu możliwe było uzyskanie dwóch porównywalnych grup do szczegółowej oceny. Grupy te charakteryzowały się wyjściowo takimi samymi proporcjami pacjentów operowanych laparoskopowo/ robotycznie i odpowiadającymi sobie proporcjami wykorzystanych odprowadzeń moczu. Sposób selekcji pacjentów oraz przeprowadzenia case-control matchingu przedstawiono na schemacie poniżej.



Ryc. 1. Schemat selekcji pacjentów do badania, podziału na grupy wraz z wykonanym case- control matching

3.2 Przebieg leczenia

Dokonano oceny dwóch grup pacjentów- tych poddanych wcześniejszej chemioterapii oraz operowanych bez niej. Dzięki temu możliwe było uzyskanie wieloczynnikowego porównania dla obu grup. Uwzględnia ono zarówno szczegółowe dane dotyczące przebiegu okołoperacyjnego, jak również efekty onkologiczne, przeżycie oraz dalsze rokowanie związane z chorobą nowotworową.

Przed hospitalizacją oceniano choroby towarzyszące, stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, podejrzenie przerzutów w badaniach obrazowych. Z poziomu poradni anestezjologicznej oceniano ryzyko operacyjne według skali ASA. W dniu poprzedzającym zabieg przeprowadzano wizytę anestezjologiczną, wyliczano BMI, wykonywano niezbędne badania (w tym wyjściową morfologię krwi) oraz zabezpieczano krew do ewentualnej transfuzji.

W dniu operacji podawano profilaktycznie antybiotyk (standardowo cefuroksym i metronidazol), stosowano dożylnie płyny i leki przeciwbólowe oraz zakładano pończochy uciskowe. Cystektomię laparoskopową wykonywano w obu ośrodkach, natomiast robotyczną

tylko w Toruniu, zawsze przez tego samego operatora. Operacje przeprowadzano w znieczuleniu ogólnym, a czas zabiegu liczono od nacięcia skóry do zaszycia ran.

Po operacji pacjentów monitorowano na sali pooperacyjnej lub OIT. W pierwszej dobie po zabiegu podawano wodę do picia, wykonywano badania kontrolne krwi, w tym morfologię. Kontynuowano profilaktykę przeciwzakrzepową do 30 dni po wypisie. Utratę krwi oceniano na podstawie zmian poziomu hemoglobiny, obserwacji śródoperacyjnej oraz oceny zawartości ssaka. Dren usuwano standardowo po 1–2 dniach. Standardowa kontrola pooperacyjna odbywała się w poradni przyszpitalnej po 7-10 dniach od wypisu

3.3 Oceniane parametry

Po otrzymaniu wyniku histopatologicznego oceniano rodzaj i zaawansowanie nowotworu oraz obecność przerzutów, co decydowało o dalszym leczeniu onkologicznym lub nadzorze. Patolodzy dodatkowo określali wielkość guza, liczbę pobranych węzłów chłonnych oraz marginesy chirurgiczne. Dalsze kontrole prowadzono zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. U osób z ureterocutaneostomią cewniki wymieniano co 6 tygodni. W ramach nadzoru wykonywano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem w celu oceny ewentualnej wznowy lub przerzutów. Powikłania okołoperacyjne w ramach pobytu klasyfikowano według skali Clavien-Dindo, dzieląc je na „lekkie” (stopnie 1–2) i „ciężkie” (stopnie 3–5).

W porównaniu grup uwzględniono zarówno parametry przedoperacyjne (takie jak: płeć, wiek, BMI, klasyfikacja ASA, kliniczne stadium zaawansowania nowotworu), wyniki badań oraz przebieg okołoperacyjny (czas operacji, ilość utraconej krwi, czas zabiegu).

Wstępnym etapem badania była analiza częstości występowania powikłań okołoperacyjnych i pooperacyjnych występujących w ramach hospitalizacji po cystektomii. Szczególną uwagę zwrócono na wdrożone metody leczenia powikłań, w tym leczenie chirurgiczne. Oceniano osobno konieczność leczenia związanego z resekcją jelit i wyłonienia stomii jelitowej. Oceniono również konieczność wdrożenia leczenia żywieniowego

pozajelitowego. Analizie poddano także częstość i sposoby leczenia zakażeń rany, w tym terapią podciśnieniową (VAC).

Drugim elementem badania była szczegółowa ocena przeżycia pacjentów po leczeniu radykalnym. Oceniono zarówno przeżycie całkowite jak i przeżycie zależne od choroby nowotworowej.

Trzecim elementem badania była analiza ostatecznego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w uzyskanym preparacie pooperacyjnym. Dzięki temu możliwa była ocena, czy pacjenci poddani chemioterapii neoadjuwantowej na nią rzeczywiście odpowiedzieli. Ponadto możliwa była ocena rokowania pacjentów w zależności od rozpoznania histologicznego.

3.4 Sposoby uzyskania danych i metody statystyczne

Wszystkie niezbędne dane pozyskano z dokumentacji szpitalnej i ambulatoryjnej, protokołów zabiegowych oraz raportów patomorfologicznych. Ocenę przeżycia całkowitego i zależnego od nowotworu wykonano na podstawie analizy wizyt ambulatoryjnych w ramach nadzoru w poradni urologicznej oraz bezpośredniego kontaktu z pacjentem bądź jego rodziną.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 26. Za jego pomocą wykonano analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testem Shapiro-Wilka, analizę przeżycia Kaplana-Meiera, analizę regresji Coxa, test chi kwadrat niezależności, test t Studenta dla prób niezależnych, test Manna-Whitneya test McNemara i test McNemara-Bowkera. Za poziom istotności w niniejszym rozdziale uznano $\alpha = 0,05$.

4. Wyniki

4.1 Charakterystyka populacji badanej i porównanie podstawowych parametrów przed i okołoperacyjnych

Do badania włączono łącznie 130 pacjentów podzielonych na 2 grupy- neoadjuwant + i neoadjuwant – (NAC+/ NAC-). Grupy porównano pod względem wyjściowych danych przed i okołoperacyjnych. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie płci, BMI oraz czasu pobytu w szpitalu. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wieku w momencie operacji. Osoby poddane chemioterapii neoadjuwantowej charakteryzowały się istotnie niższym wiekiem w momencie operacji w porównaniu do osób niepoddanych tego typu terapii, co przedstawiają poniższe tabele.

Tab. 1. Porównanie grup badanych pod względem płci i BMI.

Zmienna		NAC -		NAC +		χ^2	p	df	Vc/φ
		N	%	N	%				
Płeć	Kobiety	13	20,0%	11	16,9%	0,20	0,822	1	0,04
	Mężczyźni	52	80,0%	54	83,1%				
BMI	Waga w normie	21	32,3%	25	38,5%	5,02	0,171	3	0,20
	Nadwaga	25	38,5%	16	24,6%				
	Otyłość	18	27,7%	19	29,2%				
	Niedożywienie	1	1,5%	5	7,7%				

Tab. 2. Porównanie grup badanych pod względem wieku w momencie operacji oraz czasu pobytu w szpitalu.

Zmienna zależna	NAC - (n = 65)			NAC + (n = 65)			Z	p	η^2
	średnia ranga	M	SD	średnia ranga	M	SD			
Wiek w momencie operacji	78,40	70,	7,28	50,16	63,8	7,87	-4,31	<0,001	0,15
Ilość dni pobytu	62,60	9,2	7,46	68,40	10,7	10,50	-0,89	0,375	<0,01

W dalszej kolejności zweryfikowano, czy grupy badane różniły się w zakresie utraty krwi, czasu zabiegu, poziomu hemoglobiny przed, po i jej zmiany oraz poziomu kreatyniny. Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie poziomu hemoglobiny przez i po zabiegu. Pacjenci poddani chemioterapii neoadjuwantowej

charakteryzowali się istotnie niższym poziomem hemoglobiny przed zabiegiem i po zabiegu, w porównaniu do pacjentów niepoddanych chemioterapii neoadjuwantowej. W przypadku pozostałych zmiennych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, do przedstawiono w tabeli.

Tab. 3. Porównanie grup badanych pod względem utraty krwi, czasu zabiegu, hemoglobiny przed, po i zmiany oraz kreatyniny.

Zmienna zależna	NAC + (n = 63)			NAC - (n = 65)			Z/t	p	η ² / d Cohena
	Średnia ranga	M	SD	Średnia ranga	M	SD			
Utrata krwi	63,06	290,7 7	232,66	65,98	281,11	176,93	-0,45	0,653	<0,01
Czas zabiegu	63,00	254,6 2	79,86	66,05	260,95	74,25	-0,46	0,642	<0,01
Poziom hemoglobiny	-	12,00	1,43	-	12,92	2,01	-2,99	0,003	0,53
Poziom hemoglobiny po zabiegu	-	10,34	1,38	-	10,93	1,59	-2,23	0,028	0,39
Zmiana poziomu hemoglobiny po zabiegu	-	-1,61	1,16	-	-1,99	1,26	1,81	0,072	0,32
Poziom kreatyniny przed zabiegiem	61,51	1,11	0,54	67,59	1,03	0,26	-0,93	0,353	<0,01

W kolejnym kroku sprawdzono, czy badane grupy różniły się w zakresie częstości zastosowania poszczególnych odprowadzeń moczu. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie. Oznacza to, że zastosowanie jakiegokolwiek odprowadzenia z zespoleniem jelitowym (wstawka, pęcherz jelitowy) oraz osobno z użyciem wstawki jelitowej, z użyciem pęcherza jelitowego czy z użyciem ureterokutaneostomii, występowało z podobną częstotliwością, niezależnie od zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej. Wynika to wyjściowo z metodologii pracy i sposobu wykonanego case- control matching, co zostało opisane powyżej w metodach.

Tab. 4. Porównanie grup badanych pod względem częstości zastosowania poszczególnych odprowadzeń moczu.

Zmienna		NAC -		NAC +		χ^2	p	df	ϕ
		N	%	N	%				
Odprowadzenie moczu z zespoleniem jelitowym	Nie	40	61,5%	40	61,5%	<0,01	1,000	1	<0,01
	Tak	25	38,5%	25	38,5%				
Odprowadzenie moczu z użyciem wstawki jelitowej	Nie	40	61,5%	44	67,7%	0,54	0,582	1	0,06
	Tak	25	38,5%	21	32,3%				
Odprowadzenie moczu z użyciem pęcherza jelitowego	Nie	65	100,0%	61	93,8%	4,13	0,119	1	0,18
	Tak	0	0,0%	4	6,2%				
Odprowadzenie moczu z użyciem ureterokutaneostomii (UCS)	Nie	25	38,5%	27	41,5%	0,13	0,858	1	0,03
	Tak	40	61,5%	38	58,5%				

4.2 Analiza częstości powikłań z uwzględnieniem powikłań chirurgicznych i jelitowych

W pierwszej części porównania grup sprawdzono, czy różnią się one w zakresie częstości wystąpienia konieczności reoperacji, stopnia powikłań maksymalnych, stopnia powikłań jakichkolwiek (Clavien 1-5), częstości powikłań poważnych (Clavien 3-5), częstości pobytu na OIT, częstości zgonów, oraz częstości powikłań typowo chirurgicznych i jelitowych (związanych z funkcją jelit po operacji).

Tab. 5. Porównanie grup badanych pod względem częstości wystąpienia konieczności reoperacji, powikłań maksymalnych, powikłań jakichkolwiek, powikłań poważnych, pobytu na OIT, zgonów, powikłań chirurgicznych i jelitowych.

Zmienna		NAC -		NAC +		χ^2	p	df	Vc/φ
		N	%	N	%				
Konieczność reoperacji	Nie	55	84,6%	43	68,3%	4,77	0,029	1	0,19
	Tak	10	15,4%	20	31,7%				
Powikłanie - maksymalne w skali Clavien	0	0	0,0%	4	6,3%	10,95	0,090	6	0,29
	1	38	68,5%	26	41,3%				
	2	14	21,5%	13	20,6%				
	3a	4	6,2%	8	12,7%				
	3b	5	7,7%	8	12,7%				
	4	2	3,1%	0	0,0%				
	5	2	3,1%	4	6,3%				
Powikłania w skali Clavien	0	0	0,0%	4	6,3%	13,62	0,137	9	0,33
	1	38	58,5%	26	41,3%				
	2	14	21,5%	13	20,6%				
	3a	4	6,2%	8	12,7%				
	3b	5	7,7%	8	12,7%				
	3a i 4 i 5	0	0,0%	1	1,6%				
	3b i 4 i 5	0	0,0%	1	1,6%				
	3b i 5	1	1,5%	2	3,2%				
	4	2	3,1%	0	0,0%				
	5	1	1,5%	0	0,0%				
Powikłanie poważne (Clavien 3 i wyższe)	Nie	52	80,0%	43	68,3%	2,31	0,129	1	0,13
	Tak	13	20,0%	20	31,7%				
Hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii	Nie	63	96,9%	61	96,8%	<0,01	0,975	1	<0,01
	Tak	2	3,1%	2	3,2%				
Zgon przy pobycie	Nie	63	96,9%	59	93,7%	0,77	0,381	1	0,08
	Tak	2	3,1%	4	6,3%				

Powikłanie chirurgiczne	Nie	56	86,2%	40	63,5%	8,76	0,003	1	0,26
	Tak	9	13,8%	23	36,5%				
Powikłanie jelitowe	Nie	59	90,8%	51	81,0%	2,55	0,110	1	0,14
	Tak	6	9,2%	12	19,0%				

Analiza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia konieczności reoperacji oraz wystąpienia powikłań chirurgicznych. Okazało się, że u osób poddanych chemioterapii neoadjuwantowej istotnie częściej, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, należało wykonać jakąkolwiek reoperację oraz pojawiały się powikłania typowo chirurgiczne. W przypadku pozostałych zmiennych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, co oznacza, że rodzaj zastosowanego leczenia nie różnicował częstości występowania poszczególnych powikłań, powikłań maksymalnych, powikłań poważnych (Clavien 3-5), hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, zgonu oraz powikłań jelitowych.

4.3 Analiza przeżycia całkowitego i zależnego od choroby nowotworowej

Istotnym elementem analizy była ocena i porównanie przeżycia całkowitego i zależnego od choroby nowotworowej. Sprawdzone, czy grupy badane różniły się w zakresie odsetka 2-, 3- i 5-letniego przeżycia całkowitego oraz zależnego od choroby nowotworowej.

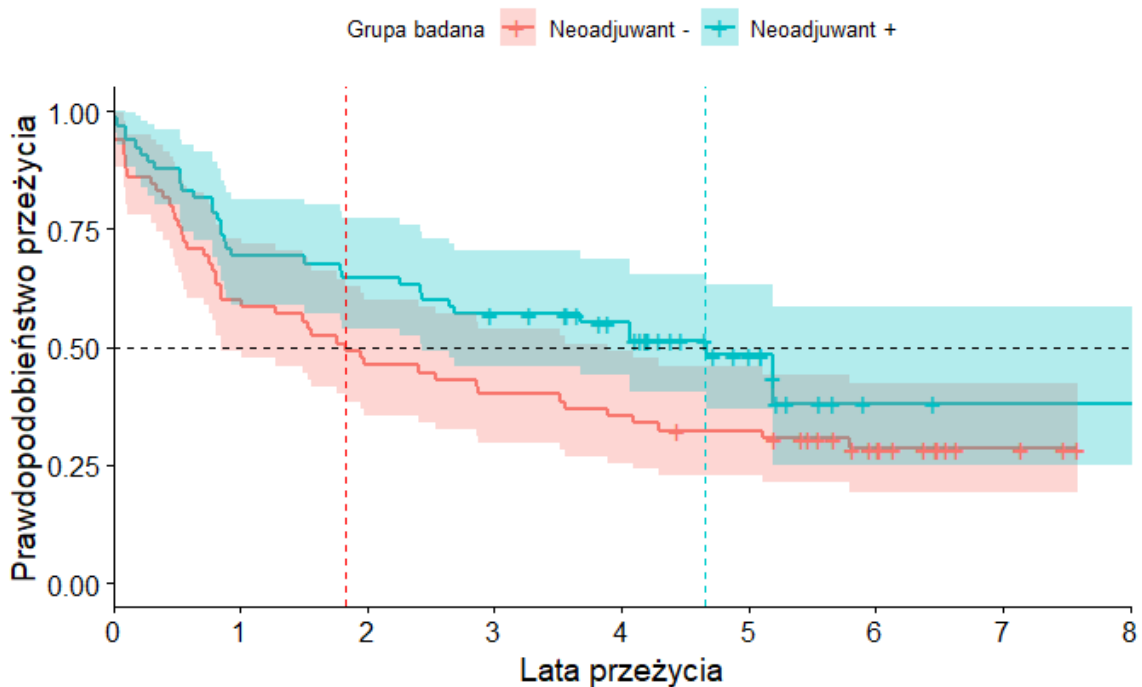
Tab. 6. Porównanie grup badanych pod względem odsetka 2, 3 i 5 letniego przeżycia całkowitego i zależnego od choroby nowotworowej.

Zmienna		NAC -		NAC +		χ^2	p	df	ϕ	
		N	%	N	%					
Przeżycie całkowite	Przeżycie 2 letnie	Nie	35	53,8%	23	35,4%	4,64	0,035	1	0,19
		Tak	30	46,2%	42	64,6%				
	Przeżycie 3 letnie	Nie	39	60,0%	29	44,6%	3,10	0,111	1	0,16
		Tak	26	40,0%	36	55,4%				
	Przeżycie 5 letnie	Nie	40	66,7%	13	50,0%	2,13	0,157	1	0,16

		Tak	20	33,3%	13	50,0%				
Przeżycie zależne od choroby nowotworowej	Przeżycie 2 letnie	Nie	25	48,1%	17	33,3%	2,32	0,161	1	0,15
		Tak	27	51,9%	34	66,7%				
	Przeżycie 3 letnie	Nie	29	55,8%	22	43,1%	1,64	0,239	1	0,13
		Tak	23	44,2%	29	56,9%				
	Przeżycie 5 letnie	Nie	29	60,4%	10	47,6%	0,97	0,430	1	0,12
		Tak	19	39,6%	11	52,4%				

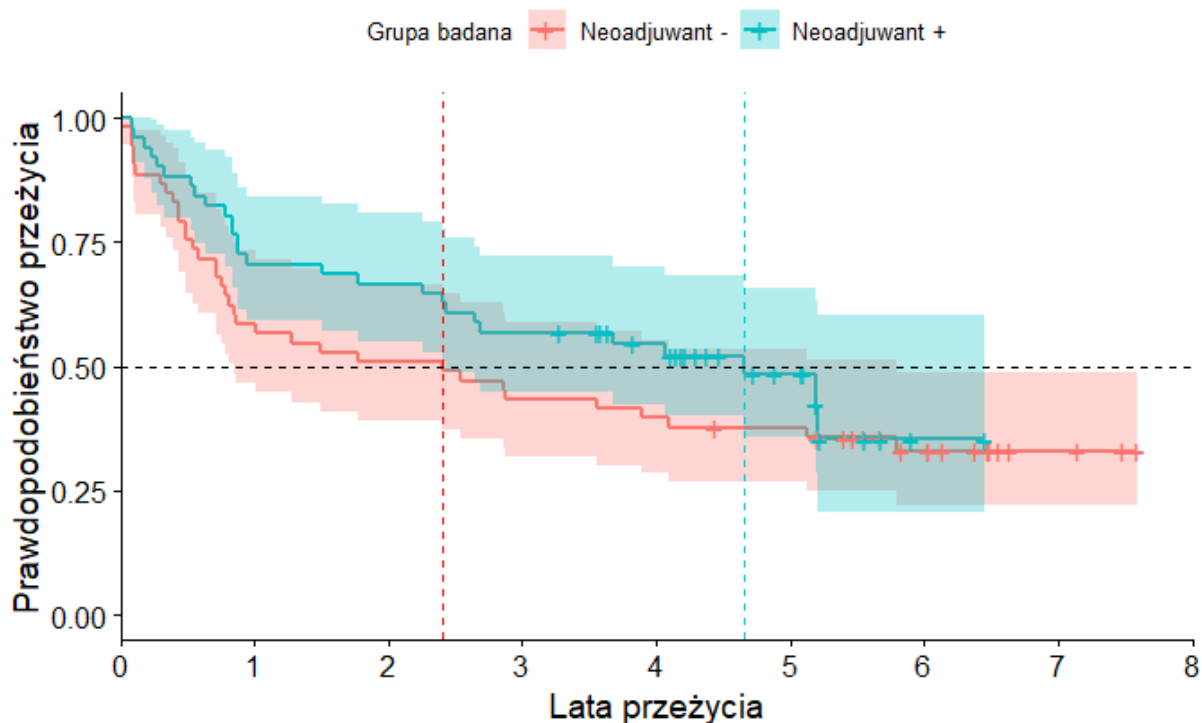
Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie 2-letniego przeżycia całkowitego. W grupie osób poddanych chemioterapii neoadjuwantowej istotnie częściej odnotowano 2-letnie przeżycie całkowite. W przypadku 3- i 5-letniego przeżycia całkowitego, a także 2-, 3- i 5-letniego przeżycia zależnego od choroby nowotworowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Następnie sprawdzono czy grupy badane różniły się pomiędzy sobą w zakresie przeżycia całkowitego. W tym celu, za pomocą analizy log-rank, porównano funkcję przeżycia całkowitego w grupie osób poddanych chemioterapii neoadjuwantowej z funkcją przeżycia całkowitego w grupie osób niepoddanych chemioterapii neoadjuwantowej. Analiza Kaplana-Meyera nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego ($\chi^2(1) = 3,21$; $p = 0,073$). Warto jednak zauważyć, że wartości mediany czasu przeżycia wskazują na pewne różnice między grupami. Grupa poddana chemioterapii neoadjuwantowej charakteryzowała się wyższą wartością mediany przeżycia ($Me = 4,66$; $SE = 0,82$) w porównaniu do grupy niepoddanej chemioterapii neoadjuwantowej ($Me = 1,83$; $SE = 0,52$).



Ryc. 2. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach badanych, dla przeżycia całkowitego.

Sprawdzono również, czy grupy badane różniły się pomiędzy sobą w zakresie przeżycia zależnego od choroby nowotworowej w analizie Kaplana- Meyera. Tu podobnie analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu przeżycia zależnego od choroby nowotworowej ($\chi^2(1) = 1,17$; $p = 0,279$). Jednakże wartości mediany czasu przeżycia wskazują na pewne różnice między grupami. Grupa poddana chemioterapii neoadjuwantowej charakteryzowała się wyższą wartością mediany przeżycia ($Me = 4,66$; $SE = 1,31$) w porównaniu do grupy niepoddanej chemioterapii neoadjuwantowej ($Me = 2,40$; $SE = 0,96$).



Ryc. 3. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach badanych, dla przeżycia zależnego od choroby nowotworowej.

4.4 Porównanie grup pod względem ostatecznego pooperacyjnego zaawansowania choroby nowotworowej i dodatnich marginesów operacyjnych

Grupy oceniono pod kątem ilości węzłów pobranych i ilości węzłów przerzutowych. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ilości pobranych węzłów chłonnych i ilości przerzutowych węzłów chłonnych.

Tab. 7. Porównanie grup badanych pod względem ilości węzłów pobranych i węzłów przerzutowych.

Zmienna zależna	NAC -			NAC +			Z	p	η^2
	średnia ranga	M	SD	średnia ranga	M	SD			
Ilość pobranych węzłów chłonnych przy limfadenektomii	58,85	11,91	10,18	70,33	14,79	10,02	-1,75	0,079	0,02
Ilość przerzutowych węzłów chłonnych	69,28	0,92	2,26	59,56	0,38	1,04	-1,95	0,051	0,03

Następnie sprawdzono, czy grupy badane różniły się pomiędzy sobą pod kątem ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu (pT), ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania węzłowego nowotworu (pN), występowania jakichkolwiek przerzutów węzłowych (pN+) i zaawansowania miejscowego w zakresach T0-T1, Tis-T1, Tis-Ta, Tis-T2, T0-T2 oraz T3-T4.

Tab. 8. Porównanie grup badanych pod względem ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu, ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania węzłowego nowotworu, występowania jakichkolwiek przerzutów węzłowych i zaawansowania miejsc.

Ostateczny, pozabiegowy stopień zaawansowania nowotworu	NAC -		NAC +		χ^2	p	df	Vc/φ	
	N	%	N	%					
Miejscowego (cecha pT)	0	3	4,6%	21	32,3 %	38,92	<0,001	13	0,55
	1	4	6,2%	10	15,4%				
	2	1	1,5%	4	6,2%				
	2a	1	1,5%	2	3,1%				
	2b	10	15,4%	4	6,2%				
	3	1	1,5%	0	0,0%				
	3a	6	9,2%	0	0,0%				
	3b	7	10,8%	6	9,2%				
	4	5	7,7%	1	1,5%				
	4a	24	36,9%	10	15,4%				
	4b	0	0,0%	1	1,5%				
	a	3	4,6%	5	7,7%				
	is	0	0,0%	1	1,5%				
Zaawansowanie węzłowe (cecha pN)	0	50	79,4%	54	83,1%	3,12	0,374	3	0,16
	1	7	11,1%	6	9,2%				
	2	6	9,5%	3	4,6%				
	3	0	0,0%	2	3,1%				
Zaawansowanie węzłowe - występowanie jakichkolwiek przerzutów węzłowych (cecha pN+)	Nie	51	79,7%	54	83,1%	0,25	0,657	1	0,04

	Tak	13	20,3%	11	16,9%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pT0-pT1 (w tym carcinoma in situ)	Nie	55	84,6%	28	43,1%	24,29	<0,001	1	0,43
	Tak	10	15,4%	37	56,9%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pTis-pT1	Nie	58	89,2%	49	75,4%	4,28	0,064	1	0,18
	Tak	7	10,8%	16	24,6%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pTis-pTa	Nie	62	95,4%	59	90,8%	1,07	0,492	1	0,09
	Tak	3	4,6%	6	9,2%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pTis-pT2	Nie	46	70,8%	39	60,0%	1,67	0,269	1	0,11
	Tak	19	29,2%	26	40,0%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pT0-pT2	Nie	43	66,2%	18	27,7%	19,30	<0,001	1	0,39
	Tak	22	33,8%	47	72,3%				
Zaawansowanie miejscowe w zakresie pT3-pT4	Nie	22	33,8%	47	72,3%	19,30	<0,001	1	0,39
	Tak	43	66,2%	18	27,7%				

Analiza wykazała istotne różnice pomiędzy grupami w zakresie rozkładu pozabiegowego stopnia zaawansowania nowotworu. Wykazano także istotne różnice w stopniach zaawansowania miejscowego w zakresach pT0-pT1, pT0-pT2 (nowotwór ograniczony do pęcherza) i pT3-pT4. Pacjenci poddani chemioterapii neoadjuwantowej, w porównaniu do pacjentów niepoddanych tego typu leczeniu, charakteryzowali się:

- istotnie wyższą częstością zaawansowania miejscowego nowotworu w zakresie pT0-pT1,
- wyższą częstością zaawansowania nowotworu w zakresie pT0-pT2 (nowotwór ograniczony do pęcherza),
- a także istotnie niższą częstotliwością występowania zaawansowania nowotworu w stopniu pT2b, pT3a, pT4a i w zakresie pT3-pT4.

W dalszej kolejności sprawdzono czy grupy badane różniły się pod kątem dodatniego marginesu resekcji na cewce moczowej, na moczowodzie lewym i prawym oraz jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji. Wykazano istotną różnicę pomiędzy porównywanymi grupami, gdzie w grupie osób poddanych chemioterapii neoadjuwantowej istotnie rzadziej obserwowany był margines resekcji na cewce moczowej oraz jakikolwiek dodatni margines resekcji.

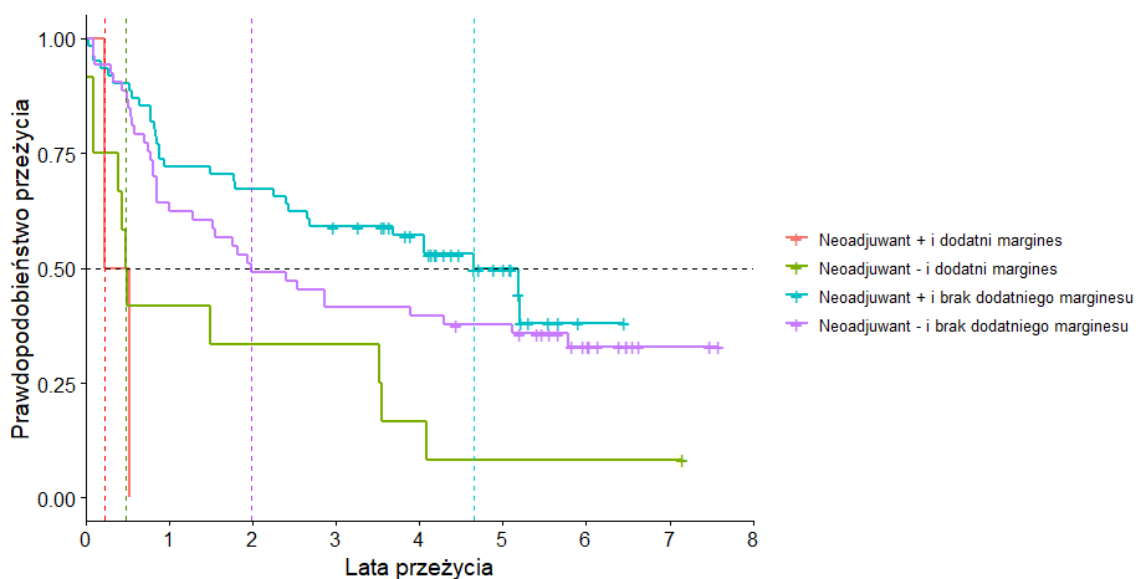
Tab. 9. Porównanie grup badanych pod względem odsetka wystąpień marginesu resekcji na cewce moczowej, moczowodzie lewym i prawym oraz jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji.

Zmienna		NAC -		NAC +		χ^2	p	df	ϕ
		N	%	N	%				
Margines resekcji na cewce moczowej	Nie	57	87,5%	64	98,4%	5,74	0,033	1	0,21
	Tak	8	12,5%	1	1,6%				
Margines resekcji na moczowodzie prawym	Nie	62	95,3%	64	98,4%	1,00	0,619	1	0,09
	Tak	3	4,7%	1	1,6%				
Margines resekcji na moczowodzie lewym	Nie	60	92,2%	64	98,4%	2,67	0,208	1	0,15
	Tak	5	7,8%	1	1,6%				
Jakikolwiek dodatni margines resekcji	Nie	53	81,3%	63	96,9%	8,19	0,005	1	0,25
	Tak	12	18,8%	2	3,1%				

4.5 Analiza wpływu zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej oraz uzyskania dodatnich marginesów po resekcji w kontekście wpływu na przeżycie całkowite

Po uzyskaniu powyższych wyników w zakresie dodatnich marginesów sprawdzono łączny wpływ na przeżycie całkowite dwóch czynników - zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej i faktu uzyskania ujemnych lub dodatnich marginesów chirurgicznych resekcji. Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami

w zakresie czasu przeżycia całkowitego ($\chi^2(3) = 21,42$; $p < 0,001$). Okazało się, że grupa pacjentów poddana terapii neoadjuwantowej i nieposiadająca dodatniego marginesu resekcji charakteryzowała się najwyższą wartością mediany przeżycia (Me = 4,66; SE = 0,81), natomiast grupa pacjentów poddana terapii neoadjuwantowej i posiadająca dodatni margines resekcji charakteryzowała się najniższą wartością mediany przeżycia (Me = 0,23). Warto zwrócić również uwagę na pozostałe grupy, gdzie pacjenci niepoddani terapii neoadjuwantowej i bez uzyskanego dodatniego marginesu resekcji charakteryzowali się medianą przeżycia na poziomie 1,98 (SE = 0,68), a pacjenci niepoddani terapii neoadjuwantowej i z uzyskanym dodatnim marginesem resekcji charakteryzowali się medianą przeżycia na poziomie 0,48 (SE = 0,04). Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

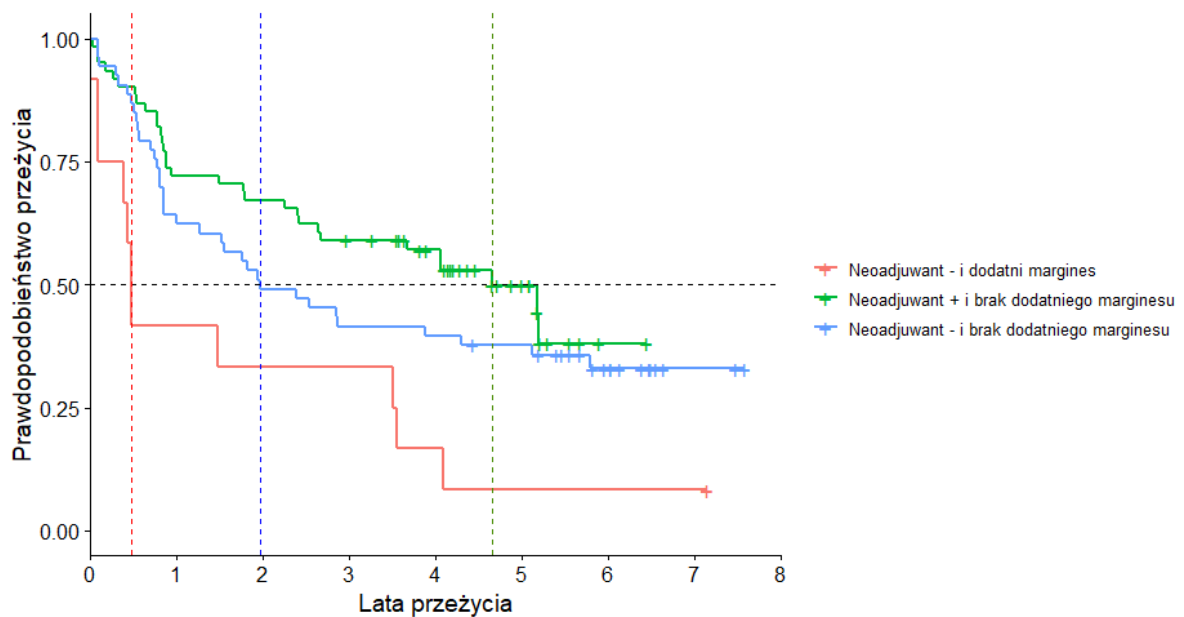


Ryc. 4. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji, dla przeżycia całkowitego.

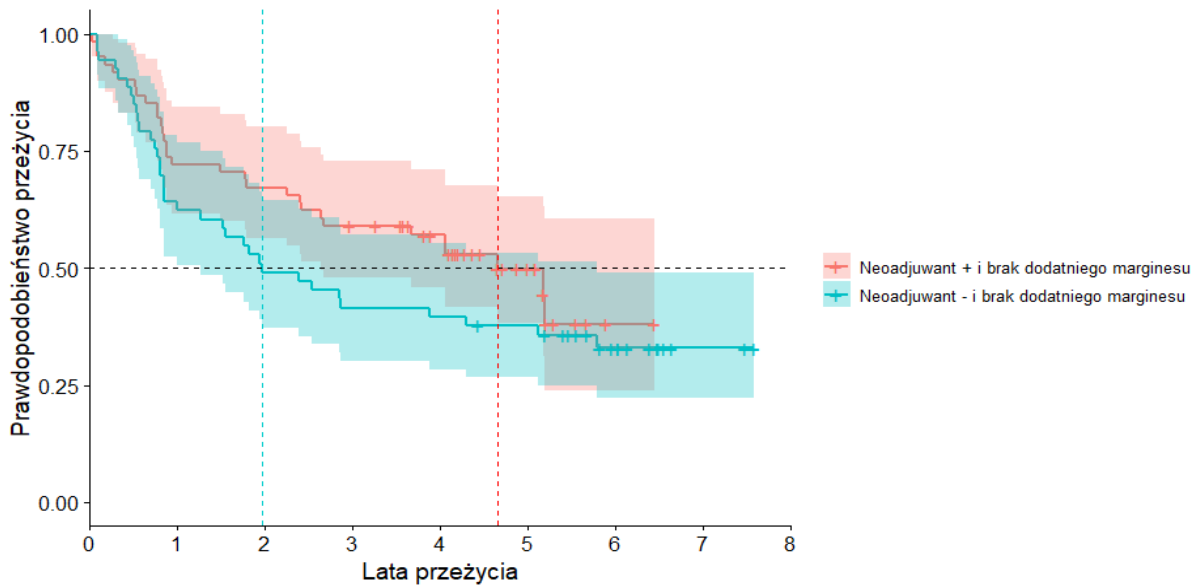
Ze względu na małą ilość pacjentów poddanych terapii neoadjuwantowej i z uzyskanym dodatnim marginesem resekcji wykonano kolejną analizę z wyłączeniem tej grupy.

Otrzymane wyniki wskazywały na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego ($\chi^2(2) = 11,53$; $p = 0,003$). Wykazano, że grupa pacjentów poddana terapii neoadjuwantowej i nieposiadająca

dodatniego marginesu resekcji charakteryzowała się najwyższą wartością mediany przeżycia (Me = 4,66; SE = 0,81), natomiast grupa pacjentów niepoddana terapii neoadjuwantowej i posiadająca dodatni margines resekcji charakteryzowała się najniższą wartością mediany przeżycia (Me = 0,48; SE = 0,04). Warto zwrócić również uwagę na trzecią grupę, gdzie pacjenci niepoddani terapii neoadjuwantowej i bez dodatniego marginesu resekcji charakteryzowali się medianą przeżycia na poziomie 1,98 (SE = 0,68). Dokonano również porównań grup parami, gdzie wykazano, że grupa pacjentów poddanych terapii neoadjuwantowej i nieposiadających dodatniego marginesu resekcji charakteryzowała się podobnym ryzykiem zgonu co grupa pacjentów niepoddanych terapii neoadjuwantowej i nieposiadających dodatniego marginesu resekcji ($\chi^2(1) = 1,63$; $p = 0,202$). Wyniki analiz zobrazowano na wykresach poniżej.



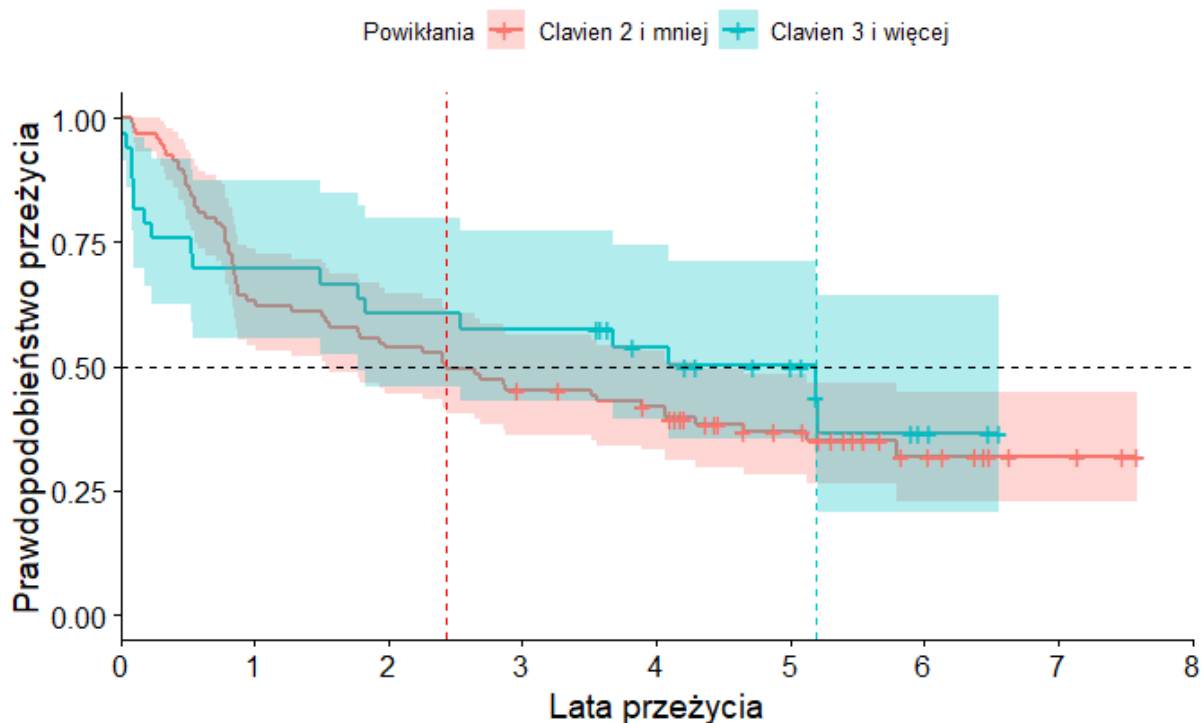
Ryc. 5. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji dla przeżycia całkowitego.



Ryc. 6. Wykres przeżycia Kaplana-Meiera dla grup pacjentów poddanych terapii neoadjuwantowej bez dodatniego marginesu resekcji i niepoddanych terapii neoadjuwantowej bez dodatniego marginesu resekcji.

4.6 Analiza wpływu wystąpienia poważnych powikłań oraz użycia chemioterapii nieadjuwantowej na całkowite odległe przeżycie pacjenta

Ostatnim elementem analizy było sprawdzenie, jaki jest ostateczny wpływ wystąpienia powikłań w okresie okołoperacyjnym na najważniejszy parametr charakteryzujący skuteczność leczenia onkologicznego, czyli odległe przeżycie całkowite. W tym celu, za pomocą analizy log-rank, porównano funkcję przeżycia całkowitego w grupie osób z powikłaniami zakwalifikowanymi jako Clavien 3 i wyższy z funkcją przeżycia całkowitego w grupie osób z powikłaniami Clavien 0, 1 i 2. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego ($\chi^2(1) = 0,38$; $p = 0,538$). Oznacza to, że niezależnie od stopnia powikłań, odległy czas przeżycia w obu grupach był podobny. Analiza wykresu pozwala stwierdzić, że pacjenci z poważnymi powikłaniami początkowo cechują się krótszym przeżyciem, jednak po około roku krzywe przeżycia przecinają się i stają się równoległe.



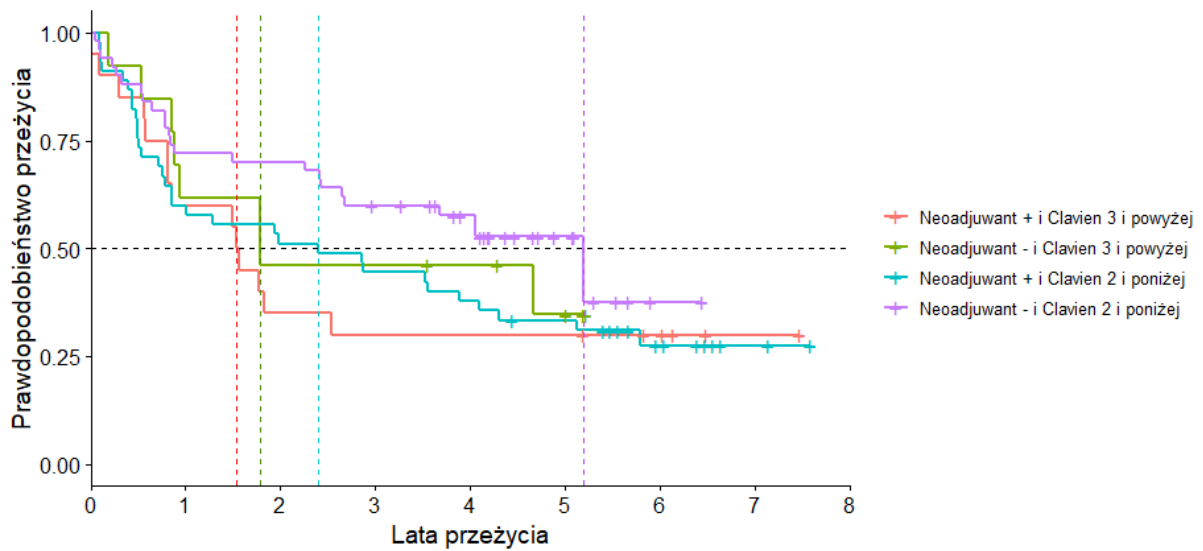
Ryc. 7. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach zróżnicowanych pod względem stopnia powikłań, dla przeżycia całkowitego.

Następnie sprawdzono jaki ostateczny wpływ wywiera wystąpienie poważnych powikłań (Clavien 3-5) w kontekście otrzymania bądź zaniechania chemioterapii neoadjuwantowej na całkowite przeżycie pacjenta. W tym celu, za pomocą analizy log-rank, porównano funkcje przeżycia całkowitego w czterech podgrupach pacjentów:

- poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i z powikłaniami zakwalifikowanymi jako stopień Clavien 3 i wyższy,
- niepoddanych chemioterapii neoadjuwantowej i z powikłaniami zakwalifikowanymi jako stopień Clavien 3 i wyższy
- poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i z powikłaniami Clavien 2, niższymi oraz ich brakiem
- niepoddanych chemioterapii neoadjuwantowej i z powikłaniami Clavien 2, niższymi oraz ich brakiem

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego ($\chi^2(3) = 3,62$; $p = 0,306$). Oznacza to, że niezależnie od

stopnia powikłań i zastosowanej terapii, czas przeżycia w rozpatrywanych grupach był podobny. Wartości mediany czasu przeżycia wskazują jednak na pewne różnice między grupami. Grupa pacjentów niepoddana terapii neoadjuwantowej i niedoświadczająca poważnych powikłań charakteryzowała się najwyższą wartością mediany przeżycia (Me = 5,19; SE = 0,71) w porównaniu do pozostałych grup.



Ryc. 8. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i stopnia powikłań, dla przeżycia całkowitego.

5. Dyskusja

Nadrzędnym celem leczenia naciekającego raka pęcherza moczowego jest maksymalne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjenta. W prowadzonych badaniach klinicznych uzyskanie zysku w zakresie przeżycia całkowitego uzasadnia modyfikację terapii nowotworu. Najistotniejszym badaniem wprowadzającym NAC do rutynowej praktyki klinicznej jest prospektywna randomizowana próba kliniczna Gossmana i współpracowników z 2003 r. [68]. Wykazano w niej różnicę w zakresie przeżycia całkowitego rzędu 77 vs. 46 miesięcy na korzyść pacjentów otrzymujących NAC. Kolejne prospektywne badanie wykazało wartości w zakresie 5-cio letniego przeżycia wynoszące 56% dla grupy NAC i 48% dla grupy bez chemioterapii [83]. Długoterminowy zysk z NAC wykazano w prospektywnym międzynarodowym badaniu BA06 30894 gdzie uzyskano wzrost przeżycia całkowitego z 30 do 36 procent przy użyciu NAC w 10-cio letniej obserwacji [84]. W związku z licznymi uzyskanymi dowodami, chemioterapia neoadjuwantowa w połączeniu z radykalną cystektomią stanowi obecnie standardowe postępowanie w leczeniu naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego, co podkreślają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [9]. Zagadnienie to jest nadal przedmiotem intensywnych badań i dyskusji w środowisku onkologicznym i urologicznym ze względu na złożoność oceny rzeczywistego wpływu NAC na przeżycie całkowite oraz identyfikację optymalnych strategii terapeutycznych dla poszczególnych pacjentów.

Gemcytabina z cisplatyną (GC) i MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) stanowią najczęściej stosowane protokoły w leczeniu neoadjuwantowym. Metaanaliza porównująca te schematy wykazała, że chociaż konwencjonalny MVAC i GC charakteryzują się podobną skutecznością, to dose-dense MVAC (ddMVAC) może oferować lepsze wyniki w zakresie downstagingu (OR 1.45, 95% CI: 1.15–1.82) i przeżycia całkowitego (OR 0.63, 95% CI: 0.44–0.81) [85]. Obserwacja ta znalazła potwierdzenie w wieloośrodkowym prospektywnym badaniu randomizowanym VESPER, gdzie zastosowanie chemioterapii w schemacie ddMVAC związane było z przeżyciem 5-cio letnim sięgającym 66% vs 57% dla schematu GC [86,87].

W przeprowadzonej przeze mnie analizie stwierdzono istotną statystycznie różnicę w dwuletnim przeżyciu całkowitym między grupami na korzyść NAC. W grupie NAC+ przeżycie to wynosiło 64,6% w stosunku do 46,2% w grupie pacjentów nieotrzymujących NAC ($p=0,035$). Jednakże w analizie przeżycia 5-cio letniego różnica ta traciła na znaczeniu i stawała się nieistotna statystycznie. Potencjalną przyczyną takiej sytuacji może być istotnie częstsze pooperacyjne zaawansowanie miejscowe w zakresie pT3-pT4 (choroba zaawansowana miejscowo) oraz dodatni margines chirurgiczny w grupie pacjentów niepoddanych NAC. Są to uznane silne negatywne czynniki predykcyjne [88,89]. Pacjenci z tak wysokim zaawansowaniem i dodatnim marginesem bardzo często doświadczają wczesnej wznowy miejscowej i szybkiej progresji, która wiąże się z bardzo wczesną śmiertelnością [90,91].

Podobną obserwację uzyskano z wykonanych analiz Kaplana- Meyera. Zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak i zależnego od choroby nowotworowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Jednakże w obu analizach obserwowano początkowo znaczący zysk w przeżyciu u pacjentów poddawanych NAC oraz wyższe mediany przeżycia w tej grupie. Późniejsze zrównanie się tych krzywych przeżycia jest związane ze zmniejszoną śmiertelnością odległą u pacjentów z niższymi stopniami zaawansowania i ujemnymi marginesami chirurgicznymi. Pośrednio obserwacja ta wskazuje na potencjalnie mniejszy długoterminowy zysk z NAC u pacjentów z niższymi stopniami zaawansowania i z uzyskanymi ujemnymi marginesami chirurgicznymi. Analiza ta zostanie szczegółowo przedstawiona w dalszej części dyskusji.

Naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego charakteryzuje się wysokim ryzykiem występowania mikroprzerzutów obecnych już w momencie diagnozy, co przekłada się na wysoką częstość nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Większość pacjentów, u których dochodzi do progresji choroby, rozwija przerzuty odległe w ciągu dwóch lat po cystektomii radykalnej. Ta obserwacja stanowi kluczowe uzasadnienie dla stosowania systemowej chemioterapii w okresie przedoperacyjnym [92]. Głównym celem NAC jest eradykacja mikroprzerzutów oraz zmniejszenie zaawansowania miejscowego guza (downstaging), co może przełożyć się na poprawę rokowania długoterminowego. Odpowiedź na chemioterapię neoadjuwantową, szczególnie osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pT0N0), jest silnym predyktorem długoterminowego przeżycia [93]. Duńskie

badanie populacyjne DaBlCa-17 analizujące implementację NAC z GC wykazało zwiększenie częstości pT0 z 18% do 34% po wprowadzeniu protokołu, jednak nie zaobserwowano istotnej poprawy przeżycia 5-letniego. Te wyniki podkreślają różnice między kontrolowanymi badaniami klinicznymi a rzeczywistą praktyką kliniczną [94].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono istotne różnice w zakresie pozabiegowego, ostatecznego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Ogólnie rzecz ujmując, pacjenci poddani NAC charakteryzowali się niższymi stopniem zaawansowania. Szczególnie uderzająca jest różnica w stopniu pT0, gdzie w grupie NAC osiągnęło je 32,3% chorych, a w grupie bez NAC 4,6% chorych. Ponadto istotną różnicę na korzyść NAC zaobserwowano w zakresie zaawansowania pT0-pT1 (nowotwór ograniczony do śluzówki i warstwy podśluzowej). Świadczy to o częstym uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi patologicznej po zastosowanej chemioterapii, co przekłada się na najlepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego [93,95]. Istotną korzyść z NAC zaobserwowano też w zakresie zaawansowania pT0-pT2 (nowotwór ograniczony do pęcherza), co pośrednio oznacza brak progresji pozapęcherzowej nowotworu u pacjentów po zastosowaniu NAC z poprawną odpowiedzią na leczenie. Kolejną istotną różnicą jest znacznie rzadsze miejscowe zaawansowanie nowotworu w zakresie pT3-pT4 (progresja pozapęcherzowa) w grupie NAC. Tak wysokie zaawansowanie miejscowe jest uznanym negatywnym czynnikiem prognostycznym, znacznie skracającym przeżycie [91]. Istotnym elementem jest również udokumentowany negatywny wpływ NAC na przeżycie u pacjentów, którzy na nią nie odpowiedzieli. W pooperacyjnym zaawansowaniu pozapęcherzowym (>pT2, czyli brak pozytywnej odpowiedzi patologicznej) wcześniejsze zastosowanie NAC wiązało się ze skróceniem czasu przeżycia [96].

W wykonanej analizie nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie zaawansowania węzłowego, zarówno rozkładu stopni zaawansowania węzłowego, jak i występowania jakichkolwiek dodatnich węzłów chłonnych w preparacie. Uzyskanie dodatnich węzłów chłonnych po cystektomii jest uznanym, silnym negatywnym czynnikiem prognostycznym. Fakt zastosowania wcześniejszego NAC przy pooperacyjnej dodatnich węzłach chłonnych związany jest z jeszcze gorszym rokowaniem [97].

W wykonanej analizie występowania dodatnich marginesów chirurgicznych stwierdzono istotną różnicę w zakresie występowania dodatniego marginesu chirurgicznego na korzyść NAC (3,1% vs 18,2%). Analiza dostępnych badań wskazuje również na istotny wpływ NAC na redukcję częstości występowania dodatniego marginesu chirurgicznego. W badaniu Lemińskiego i wsp. obejmującym pacjentów po NAC wykazano istotnie niższą częstość dodatnich marginesów chirurgicznych (2,5% vs 19,9%, $p=0,033$) w porównaniu do grupy bez leczenia przedoperacyjnego [98]. Niższe proporcje dodatniego marginesu dla NAC stwierdzono dla leczenia za pomocą schematu MVAC w porównaniu do GC [99]. Negatywny wpływ dodatnich marginesów na przeżycie potwierdzają liczne badania, w tym cytowane już badanie holenderskie Bosvelde i wsp. [90] oraz w rozległej metaanalizie Honga i wsp. [100].

W obliczu powyższych danych wykonano analizę łącznego wpływu zastosowania NAC oraz uzyskania dodatniego lub ujemnego marginesu cystektomii na wyniki przeżycia całkowitego pacjentów. Wykazano istotne różnice, wskazujące na najlepsze przeżycie u pacjentów poddanych NAC i z ujemnymi marginesami resekcji (co jest zgodne z dotychczasową literaturą). Wykazano też najgorsze wyniki przeżycia u pacjentów, którzy otrzymali NAC i pomimo tego uzyskali dodatni margines resekcji. Jest to pośredni dowód progresji wąskiej części pacjentów w trakcie NAC i wskazuje na jej negatywny wpływ w przypadku chemiooporności.

Z związku z małą ilością pacjentów poddanych NAC i z uzyskanym dodatnim marginesem chirurgicznym wykonałem niezależną analizę z wyłączeniem tej grupy. Analiza również wykazała istotność statystyczną wskazując na znaczny łączny wpływ zastosowania NAC i uzyskania ujemnego marginesu chirurgicznego (a pośrednio pozytywnej odpowiedzi na chemioterapię połączonej z odpowiednią techniką chirurgiczną). W porównaniu podgrup parami wykazano, że pacjenci poddani NAC i nieposiadający dodatniego marginesu resekcji charakteryzowali się podobnym ryzykiem zgonu co grupa pacjentów niepoddanych terapii neoadjuwantowej i nieposiadających dodatniego marginesu resekcji ($\chi^2(1) = 1,63$; $p = 0,202$). Pośrednio wskazuje to na istotność wykonania prawidłowej, w pełni radykalnej, optymalnej technicznie cystektomii niezależnie od kwalifikacji pacjenta do NAC. W badaniu Sonpavde i wsp. do analizy włączano tylko pacjentów z uzyskanymi ujemnymi marginesami resekcji i w dopiero tak wyselekcjonowanej grupie oceniano wpływ na przeżycie całkowite

pozostałych parametrów patologicznych (zajęcia węzłów i miejscowej odpowiedzi patologicznej) [101]. Oczywistym czynnikiem wpływającym na tą analizę jest stwierdzony wcześniej pozytywny wpływ samej NAC na uzyskanie ujemnego marginesu resekcji.

W dostępnych badaniach stwierdzono niższy średni wiek pacjentów włączonych do leczenia z użyciem NAC lub niższą częstość użycia NAC w populacji osób starszych [78,79,102]. Podobne obserwacje występowały w przeprowadzonej przeze mnie analizie, gdzie średni wiek pacjentów w grupie NAC+ wynosił 63,9 lat, a w grupie NAC- 70,3 lat ($p < 0,001$). Włączanie do leczenia z NAC młodszych pacjentów związane jest z mniejszą ilością chorób współtowarzyszących, wyższą funkcją filtracyjną nerek oraz ogólnie lepszym stanem ogólnym i poziomem funkcjonowania. Należy jednak zauważyć, że w cytowanych badaniach pacjenci starsi zakwalifikowani do NAC również odnosili znaczącą korzyść z takiego postępowania [102,103].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono istotnie niższe poziomy hemoglobiny w grupie leczonej NAC. Dotyczyło to zarówno wartości hemoglobiny przed zabiegiem (12,0 g/dl vs 12,9 g/dl) oraz poziomu hemoglobiny bezpośrednio po cystektomii (10,3 g/dl vs 10,9 g/dl). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w spadku hemoglobiny wywołanym zabiegiem. (-1,61 g/dl vs -1,99 g/dl). Podobne obserwacje występowały w analizach Proietti i wsp. [104]. W badaniu Erikssona i wsp. stwierdzono, że niedokrwistość była jednym z częściej obserwowanych efektów ubocznych chemioterapii neoadjuwantowej [105]. Dostępne badania wskazują również na częstsze krwawienia wymagające przetoczeń preparatów krwi w grupie pacjentów leczonych NAC [78,106].

Istotnym elementem związanym z niską częstością zastosowania NAC jest przeświadczenie, że zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnie zwiększy częstość i ciężkość powikłań w okresie okołoperacyjnym po cystektomii. Postulowane mechanizmy obejmują: upośledzone gojenie spowodowane uszkodzeniem śródbłonna naczyń, pogorszenie funkcji nerek i układu krążenia oraz niedobory hematologiczne skutkujące obniżeniem odporności. W wykonanej przeze mnie analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania powikłań ogólnie oraz wystąpienia powikłań maksymalnych (tj. najwyższe powikłanie w skali Clavien- Dindo u konkretnego pacjenta spośród wszystkich które u niego wystąpiły). Nie zaobserwowano również różnic w częstości powikłań poważnych,

czyli definiowanych jako stopień 3 i wyższe w skali Claviena. Konieczność hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii oraz zgon przy pobycie szpitalnym nie różniły się istotnie między grupami. Stwierdzono jednak istotną statystycznie różnicę w przypadku powikłań występujących konkretnie w grupie Clavien 3 (łącznie Clavien 3a jak i 3b). Zdefiniowana w ten sposób konieczność leczenia zabiegowego (reoperacji) z powodu powikłań, zarówno w znieczuleniu miejscowym jak i ogólnym, wynosiła 31,7 procent w grupie pacjentów NAC+ oraz 15,4 procent w grupie pacjentów NAC-.

Porównano również „powikłania jelitowe” czyli też związane bezpośrednio z funkcją jelit, wymagające interwencji chirurgicznej z tym zakresie (resekcja jelita, wyłonienie stomii) lub wdrożenia minimum leczenia żywieniem pozajelitowym. W tym zakresie różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Istotność wykazano jednak w wszystkich „powikłaniach chirurgicznych”, które obejmowały powyższe „powikłania jelitowe” jak również pozostałe komplikacje wymagające opieki chirurgicznej, takie jak rozejście rany pooperacyjnej oraz zakażenie rany. Częstość powikłań chirurgicznych wynosiła 36,5% w grupie NAC i 13,8% w grupie bez NAC. To właśnie zakażenie rany, klasyfikowane w skali Clavien- Dindo w grupie pierwszej, znacznie podniosło częstość powikłań chirurgicznych, niezależnych od wcześniej przedstawionej grupy trzeciej powikłań w skali Clavien- Dindo. Warto tu zauważyć, że klasyfikacja (mimo powszechnego użycia i uniwersalności) nie oddaje w pełni odpowiedniego zaklasyfikowania powikłania, które wymaga opieki chirurgicznej, ale nie wymaga typowej interwencji zabiegowej w znieczuleniu (zarówno miejscowym jak i ogólnym).

Dostępne publikacje generalnie nie wykazują większej częstości powikłań u pacjentów poddawanych NAC. W dużej wieloośrodkowej retrospektywnej analizie nie stwierdzono różnic w częstości powikłań wszystkich (OR 1,02), poważnych (OR 1,05), oraz reinterwencji (14,6% w każdej z grup) [107]. Badanie Tysona i wsp. wskazało na znacznie częstszą neuropatię nerwów obwodowych w grupie NAC oraz częstsze transfuzje i ponowne przyjęcia do szpitala. Badanie wykazało również niższą częstość rozejścia rany pooperacyjnej oraz sepsy w grupie NAC+ [106]. Nawet jednośrodkowe badanie retrospektywne na niewielkiej grupie 40 pacjentów nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie powikłań, jednocześnie osiągając istotne różnice w zakresie częściowej odpowiedzi patologicznej i całkowitego przeżycia na korzyść NAC [64]. Z drugiej jednak strony część badań wykazała większą częstość krwawień i

sepsy u pacjentów po NAC [78]. Ponadto retrospektywne badanie niższej jakości sugeruje, że NAC może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pooperacyjnego wodonercza i zaburzeń gojenia zespolenia moczowodowo- jelitowego [80].

Dostępne badania wskazują na ogólnie wysoką częstość występowania powikłań po radykalnej cystektomii sięgającą 39,0% dla powikłań 30- sto dniowych i 58,5% dla 90-cio dniowych [108]. Ocena długoterminowego wpływu powikłań na przeżycie pacjentów wykazała, że powikłania ciężkie wpływają negatywnie na długoterminowe przeżycie pacjentów (HR: 1.55, 95%CI: 1.22–1.96, $p < 0.001$) [109]. W moim badaniu również przeanalizowano to zagadnienie. Analiza Kaplana- Meyera nie wykazała różnic w funkcji przeżycia dla pacjentów z powikłaniami Clavien 3 i wyższymi w porównaniu do pacjentów z powikłaniami niskiego stopnia lub ich brakiem. Analiza wykresu sugeruje, że poważne powikłania początkowo wpływają na znacznie krótsze przeżycie, jednak po około roku krzywe przeżycia przecinają się i stają się równoległe, aby zrównać się po 5 latach obserwacji. Sytuację tą można tłumaczyć relatywnie wysokim stopniem zaawansowania pooperacyjnego w całej grupie badanej, który zaraz po powikłaniach ma decydujący wpływ na przeżycie pacjentów w ciągu 2-3 lat od zabiegu. Po tym okresie, pacjenci, którzy zarówno przeżyli czas zwiększonej częstości powikłań (90 dni od operacji), jak i czas wystąpienia potencjalnej wznowy i progresji (2-3 lata od zabiegu) zaczynają długoterminowo rokować podobnie.

Ostatnim elementem analizy była dwuczynnikowa ocena wpływu wystąpienia poważnych powikłań po cystektomii i zastosowania NAC na długoterminowe wyniki przeżycia pacjentów. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy 4-remi grupami w zakresie przeżycia całkowitego, co oznacza, że niezależnie od stopnia powikłań i zastosowanej NAC, czas przeżycia pacjentów był podobny. Grupa pacjentów niepoddana terapii neoadjuwantowej i niedoświadczająca poważnych powikłań charakteryzowała się najwyższą wartością mediany przeżycia (Me = 5,19; SE = 0,71) w porównaniu do pozostałych grup.

Badania oceniające jakość życia związaną z NAC wskazują na przejściowe pogorszenie funkcjonowania w trakcie chemioterapii, ale brak długoterminowego wpływu na jakość życia po cystektomii radykalnej. Analiza formularzy PROMIS-Ca wykazała, że NAC istotnie obniża funkcjonowanie fizyczne (zmiana T-score dla funkcjonowania fizycznego o -2.4, $p=0.001$), jednak różnice te nie utrzymują się długoterminowo. Prospektywne badanie holenderskie

obejmujące 518 pacjentów z MIBC wykazało, że jakość życia w dużej mierze wraca do wartości wyjściowych w ciągu dwóch lat od diagnozy, niezależnie od zastosowania NAC [110,111]. Mimo udokumentowanych korzyści, NAC pozostaje niedostatecznie wykorzystywana w praktyce klinicznej. Badanie populacyjne wykazało, że tylko 12.6% pacjentów poddawanych cystektomii radykalnej otrzymuje chemioterapię neoadjuwantową, z czego połowa nie otrzymuje schematów zgodnych z wytycznymi [72]. Prowadzone aktualnie badania skupiają się na wypracowaniu optymalnych kryteriów selekcji pacjentów do leczenia NAC oraz przekonaniu środowiska medycznego do szerszego zastosowania tego postępowania u pacjentów w codziennej praktyce klinicznej.

6. Wnioski

1. Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie z następczą radykalną cystektomią pozostaje złotym standardem leczenia raka naciekającego mięśniówkę pęcherza. Ze względu na agresywny charakter choroby wyniki długoterminowe leczenia nie są satysfakcjonujące.
2. Częstość użycia chemioterapii neoadjuwantowej jest nadal niska pomimo jasnych zaleceń, jednak podobny trend utrzymuje się w innych dostępnych badaniach.
3. Pacjenci poddawani chemioterapii neoadjuwantowej istotnie częściej wymagali jakiegokolwiek reoperacji z powodu powikłań (Clavien 3) oraz częściej występowały u nich powikłania typowo chirurgiczne.
4. Powikłania poważne (Clavien 3-5), konieczność hospitalizacji na OIT, zgon oraz powikłania związane z funkcją jelit występowały z podobną częstością w obu grupach.
5. Przeżycie całkowite 2-letnie było istotnie wyższe dla grupy poddanej NAC, jednak po 5 latach różnica ta się zacierała. W przeżyciu zależnym od choroby nowotworowej różnice nie były istotne statystycznie.
6. W badanej grupie długoterminowy zysk z NAC może być potencjalnie mniejszy u pacjentów z niższymi stopniami zaawansowania nowotworu.
7. Analizowane grupy różniły się istotnie pod względem poziomu hemoglobiny przed i po zabiegu, co można tłumaczyć wpływem zastosowanej chemioterapii na funkcję krwiotwórczą szpiku kostnego.
8. Pacjenci poddawani chemioterapii neoadjuwantowej charakteryzowali się znacznie niższym pozabiegowym stopniem zaawansowania patologicznego, co jest uznanym pozytywnym czynnikiem prognostycznym. Częstość całkowitej pozytywnej odpowiedzi patologicznej po NAC (pT0) wynosiła 32,3%.
9. Użycie NAC wiązało się ze znacznie mniejszą częstością dodatnich marginesów po leczeniu operacyjnym. W połączeniu z analizą przeżycia wykazano, że najlepsze wyniki uzyskują pacjenci poddani NAC oraz z uzyskanymi ujemnymi marginesami resekcji. Z drugiej strony

najgorsze wyniki osiągnęli pacjenci, którzy mieli dodatni margines chirurgiczny po cystektomii pomimo zastosowania NAC.

10. Wystąpienie powikłań poważnych w okresie okołoperacyjnym nie miało wpływu na wyniki przeżycia całkowitego w dłuższej obserwacji 5-cio letniej. Początkowo powikłania znacznie obniżają przeżycie, jednak po czasie różnica ta przestaje być istotna. Dołączenie do analizy NAC jako drugiego czynnika również nie wpływało na długoterminowe, 5-cio letnie wyniki przeżycia.
11. Potencjalnym długoterminowym zastosowaniem badania może być optymalna identyfikacja pacjentów do NAC, którzy osiągną największą korzyść. Ponadto możliwa jest poprawa selekcji pacjentów, którzy powinni być operowani jak najszybciej, z pominięciem leczenia systemowego.
12. Istotnym zagadnieniem jest opracowanie zaleceń dotyczących opieki okołoperacyjnej nad pacjentem poddanym wcześniejszej chemioterapii, zapobieganie komplikacjom, wczesne ich rozpoznanie oraz włączenie optymalnego leczenia.
13. Konieczne są dalsze działania mające na celu usprawnienie podejmowania decyzji i kwalifikację chorego z MIBC do najbardziej optymalnego schematu leczenia.

7. Ograniczenia pracy

Wykonana przeze mnie analiza wykazuje się kilkoma istotnymi ograniczeniami. Pierwszym z nich jest jej retrospektywny charakter. Użyta metodologia i case- control matching z losowym przydzieleniem pacjentów do par pozwala częściowo zredukować brak randomizacji, jednak nie dorównuje jakości prospektywnego, randomizowanego badania. Ponadto, grupa pacjentów poddanych NAC była istotnie młodsza, co może częściowo warunkować lepsze wyniki przeżycia pacjentów w tej grupie. Ilość pacjentów poddanych NAC włączonych ostatecznie do analizy była ograniczona. Dodatkowo, ocena powikłań była wykonywana retrospektywnie, na podstawie analizy dostępnej dokumentacji, wpisów z obserwacji lekarskich, a nie raportowana na bieżąco w skali Clavien- Dindo w czasie pobytu, w związku z czym część powikłań mogła zostać pominięta.

8. Streszczenie

Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (MIBC) jest schorzeniem charakteryzującym się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem, co uzasadnia potrzebę stosowania leczenia skojarzonego, obejmującego zarówno postępowanie chirurgiczne, jak i systemowe. Zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami klinicznymi, jednym z kluczowych elementów terapii pacjentów z MIBC jest zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej (NAC) przed wykonaniem radykalnej cystektomii. Jak wynika z dostępnych danych, NAC może poprawiać wyniki leczenia długoterminowego, w tym przede wszystkim przeżycie całkowite oraz sprzyjać redukcji miejscowego zaawansowania guza. Jednocześnie, decyzja o zastosowaniu NAC nadal budzi wiele dyskusji klinicznych ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka powikłań w okresie okołoperacyjnym, a także z uwagi na to, że w praktyce klinicznej odsetek pacjentów realnie otrzymujących NAC wciąż pozostaje niski. W rozprawie przedstawiono retrospektywną analizę danych 450 pacjentów operowanych z powodu raka pęcherza moczowego w dwóch ośrodkach wysokospecjalistycznych. Chorzy poddawani cystektomii stanowili grupę zróżnicowaną pod względem wieku, chorób współistniejących, rozległości procesu nowotworowego, jak również stosowanych technik operacyjnych, obejmujących cystektomię laparoskopową oraz laparoskopową wspomaganą robotem. Badanie skonstruowano tak, aby uzyskać jak najbardziej rzetelne porównanie wpływu NAC poprzez wykorzystanie metody dopasowania case-control matching, ograniczając różnice pomiędzy pacjentami leczonymi i nieleczonymi neoadjuwantowo. Celem pracy była wielowymiarowa ocena efektów NAC, obejmująca zarówno parametry okołoperacyjne (czas zabiegu, utrata krwi, długość pobytu w szpitalu), częstość powikłań w skali Claviena-Dindo, konieczność reoperacji, jak również wyniki histopatologiczne i długoterminowe przeżycia pacjentów (OS i CSS). Analizowano także częstość występowania dodatnich marginesów chirurgicznych oraz stopień odpowiedzi patologicznej na NAC, co ma istotne znaczenie prognostyczne. Wyniki wskazały, że u pacjentów poddanych NAC częściej dochodziło do konieczności wykonania reoperacji, a także częściej obserwowano powikłania określane jako typowo chirurgiczne. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania powikłań poważnych (Clavien 3–5), zgonów okołoperacyjnych czy powikłań jelitowych, a także hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Parametry samego przebiegu operacji, takie jak czas trwania zabiegu czy utrata krwi, były podobne. Wyniki te

świadczą, że mimo zwiększenia ogólnej liczby powikłań chirurgicznych, stosowanie NAC nie pogarsza bezpieczeństwa zabiegu w stopniu, który zwiększałby ryzyko powikłań ciężkich. Analiza wyników onkologicznych potwierdziła znaczący wpływ NAC na redukcję zaawansowania patologicznego. U pacjentów leczonych NAC odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pT0) wynosił 32,3%, co pozostaje zgodne z najważniejszymi doniesieniami literaturowymi. Chorzy ci charakteryzowali się ogólnie niższym stopniem zaawansowania nowotworu po zabiegu oraz rzadszym występowaniem dodatnich marginesów chirurgicznych. W ocenie przeżycia wykazano, że 2-letnie przeżycie całkowite było istotnie wyższe u pacjentów leczonych NAC w porównaniu z pozostałymi, jednak po 5 latach różnice te uległy zatarciu. Analiza podgrup wykazała również, że najlepsze wyniki uzyskali pacjenci, którzy oprócz użycia NAC osiągnęli ujemne marginesy resekcji. Najgorsze rokowanie odnotowano u chorych, u których mimo zastosowania NAC wystąpiły marginesy dodatnie. Podsumowując, praca dostarcza kompleksowej oceny wpływu NAC na leczenie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w warunkach klinicznych. Z jednej strony potwierdzono korzyści onkologiczne z NAC, zwłaszcza w zakresie odpowiedzi patologicznej i wyników krótkoterminowych. Z drugiej strony, wykazano wzrost ryzyka pewnych powikłań chirurgicznych i konieczności reoperacji, co podkreśla potrzebę odpowiedniej selekcji chorych i dalszej optymalizacji opieki okołooperacyjnej. Ostatecznie, NAC pozostaje kluczowym elementem leczenia skojarzonego w MIBC, a uzyskane wyniki potwierdzają, że właściwe jej stosowanie może przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów.

9. Summary

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is a malignancy characterized by rapid progression and poor prognosis, which necessitates the use of multimodal treatment strategies combining systemic therapy and radical surgery. Neoadjuvant chemotherapy (NAC), most commonly cisplatin-based, is an established component of guideline-recommended management for eligible patients. It has been shown to improve overall survival, promote tumor downstaging and increase the likelihood of achieving complete pathological response. Despite these advantages, its real influence on perioperative morbidity and postoperative outcomes remains an important topic of clinical debate, and its use in everyday practice is still lower than recommended. This dissertation presents a retrospective analysis of 450 patients treated with radical cystectomy performed using laparoscopic or robot-assisted laparoscopic techniques at two high-volume urological centers. The studied population included individuals who received NAC and those who met the eligibility criteria for NAC but were operated on without prior systemic therapy. To minimize potential confounding factors and obtain reliable comparisons, a case–control matching method was employed. This allowed the evaluation of NAC effects in a clinically relevant and appropriately controlled setting. The study aimed to provide a comprehensive assessment of NAC’s impact on perioperative outcomes, including operative time, blood loss, length of hospitalization, the incidence of complications classified according to the Clavien-Dindo scale, and the necessity of reoperation. In addition, oncological outcomes such as pathological staging after surgery, the rate of complete pathological response, the presence of positive surgical margins, and long-term survival rates (overall survival and cancer-specific survival) were analyzed. The results demonstrated that NAC was associated with a higher frequency of reoperations and a higher rate of complications defined as strictly surgical in nature. However, no significant differences were observed between the NAC and non-NAC groups regarding major complications (Clavien 3–5), intestinal complications, ICU admissions or perioperative mortality. Likewise, perioperative parameters such as blood loss and operative time did not show clinically relevant disparities. These findings indicate that although NAC may increase the number of postoperative surgical events requiring intervention, it does not significantly raise the risk of severe or life-threatening complications. With respect to pathological outcomes, NAC produced clear benefits. Patients treated with NAC exhibited substantially lower postoperative pathological tumor stages and

a high rate of complete pathological response (pT0 of 32.3%). Furthermore, the frequency of positive surgical margins was considerably lower in patients after NAC. These findings support NAC as an effective modality capable of reducing tumor burden prior to surgery and improving the likelihood of achieving complete eradication of disease. Long-term follow-up showed that 2-year overall survival was significantly better in the NAC group, although this advantage decreased over time and was no longer apparent at 5 years. Cancer-specific survival was similar between groups, suggesting that factors other than NAC may influence long-term outcomes. Importantly, patients who received NAC and achieved negative surgical margins had the most favorable survival results, whereas those with positive margins despite NAC exhibited the poorest prognosis. These observations highlight the prognostic interplay between NAC response and surgical radicality. Overall, the dissertation offers a detailed and clinically meaningful assessment of NAC in MIBC management based solely on real-world data from high-volume surgical centers. The results reinforce the oncological value of NAC, particularly regarding the increased probability of tumor downstaging and pathological response, while simultaneously identifying areas requiring further improvement, such as perioperative care and refinement of patient selection. Although NAC may increase certain surgical complication rates, it does not substantially worsen the profile of severe complications. The findings confirm that NAC remains a central and effective component of multimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer and can significantly contribute to improved outcomes when used appropriately and in conjunction with optimal surgical management.

10. Wykaz zastosowanych skrótów

MIBC - muscle invasive bladder cancer- rak pęcherza naciekający mięśniówkę

NAC - neoadjuvant chemotherapy- chemioterapia neoadjuwantowa

EAU - Europejskie Towarzystwo Urologiczne

RC - radical cystectomy- cystektomia radykalna

MVAC - chemioterapia Metotreksat, Winblastyna, Adriamycyna, Cisplatyna

dd MVAC - dose dense MVAC- chemioterapia „zagęszczony” MVAC- Metotreksat, Winblastyna, Adriamycyna, Cisplatyna

11. Spis tabel

<i>Tab. 1. Porównanie grup badanych pod względem płci i BMI.</i>	32
<i>Tab. 2. Porównanie grup badanych pod względem wieku w momencie operacji oraz czasu pobytu w szpitalu.</i>	32
<i>Tab. 3. Porównanie grup badanych pod względem utraty krwi, czasu zabiegu, hemoglobiny przed, po i zmiany oraz kreatyniny.</i>	33
<i>Tab. 4. Porównanie grup badanych pod względem częstości zastosowania poszczególnych odprowadzeń moczu.</i>	34
<i>Tab. 5. Porównanie grup badanych pod względem częstości wystąpienia konieczności reoperacji, powikłań maksymalnych, powikłań jakichkolwiek, powikłań poważnych, pobytu na OIT, zgonów, powikłań chirurgicznych i jelitowych.</i>	35
<i>Tab. 6. Porównanie grup badanych pod względem odsetka 2, 3 i 5 letniego przeżycia całkowitego i zależnego od choroby nowotworowej.</i>	36
<i>Tab. 7. Porównanie grup badanych pod względem ilości węzłów pobranych i węzłów przerzutowych.</i>	39
<i>Tab. 8. Porównanie grup badanych pod względem ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu, ostatecznego, pozabiegowego stopnia zaawansowania węzłowego nowotworu, występowania jakichkolwiek przerzutów węzłowych i zaawansowania miejsc.</i>	40
<i>Tab. 9. Porównanie grup badanych pod względem odsetka wystąpień marginesu resekcji na cewce moczowej, moczowodzie lewym i prawym oraz jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji.</i>	42

12. Spis rycin

Ryc. 1. Schemat selekcji pacjentów do badania, podziału na grupy wraz z wykonanym case-control matching	29
Ryc. 2. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach badanych, dla przeżycia całkowitego.	38
Ryc. 3. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach badanych, dla przeżycia zależnego od choroby nowotworowej.....	39
Ryc. 4. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji, dla przeżycia całkowitego.	43
Ryc. 5. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i jakiegokolwiek dodatniego marginesu resekcji dla przeżycia całkowitego.	44
Ryc. 6. Wykres przeżycia Kaplana-Meiera dla grup pacjentów poddanych terapii neoadjuwantowej bez dodatniego marginesu resekcji i niepoddanych terapii neoadjuwantowej bez dodatniego marginesu resekcji.	45
Ryc. 7. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera wraz z przedziałami ufności 95% w grupach zróżnicowanych pod względem stopnia powikłań, dla przeżycia całkowitego.	46
Ryc. 8. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w grupach zróżnicowanych pod względem zastosowanej terapii i stopnia powikłań, dla przeżycia całkowitego.	47

13. Bibliografia

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* styczeń 2017;71(1):96–108.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, i in. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 15 kwiecień 2019;144(8):1941–53.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 8 styczeń 2019;69(1):7–34.
4. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, i in. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol.* czerwiec 2009;27(3):295–300.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, i in. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* luty 2013;63(2):234–41.
6. Yousef PG, Gabril MY. An update on the molecular pathology of urinary bladder tumors. *Pathol Res Pract.* styczeń 2018;214(1):1–6.
7. Bladder Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cytowane 9 listopad 2025]. Dostępne na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
8. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, i in. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* kwiecień 2001;165(4):1111–6.
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
10. Beigi A, Vafaei-Nodeh S, Huang L, Sun SZ, Ko JJ. Survival Outcomes Associated with First and Second-Line Palliative Systemic Therapies in Patients with Metastatic Bladder Cancer. *Curr Oncol.* 29 wrzesień 2021;28(5):3812–24.
11. Dong F, Shen Y, Gao F, Xu T, Wang X, Zhang X, i in. Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery for patients with metastatic bladder cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res.* listopad 2017;Volume 9:611–26.
12. ROSENBERG JE, CARROLL PR, SMALL EJ. UPDATE ON CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER. *Journal of Urology.* lipiec 2005;174(1):14–20.

13. Mason J, Hasnain Z, Miranda G, Gill K, Djaladat H, Desai M, i in. Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. *Eur Urol Open Sci.* październik 2021;32:8–18.
14. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* wrzesień 2016;70(3):458–66.
15. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, i in. Increased Lung and Bladder Cancer Incidence in Adults after *In Utero* and Early-Life Arsenic Exposure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1 sierpień 2014;23(8):1529–38.
16. Koutros S, Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, Colt JS, Schwenn M, i in. Potential effect modifiers of the arsenic–bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer.* 29 grudzień 2018;143(11):2640–6.
17. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* marzec 2012;30(2):199–211.
18. Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, Andrea DD, Foerster B, Abufaraj M, i in. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol.* luty 2019;75(2):319–28.
19. Minami T, Fujita K, Hashimoto M, Nishimoto M, Adomi S, Banno E, i in. External beam radiotherapy combination is a risk factor for bladder cancer in patients with prostate cancer treated with brachytherapy. *World J Urol.* maj 2023;41(5):1317–21.
20. Zaghoul MS, Zaghoul TM, Bishr MK, Baumann BC. Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. *J Egypt Natl Canc Inst.* 30 grudzień 2020;32(1):44.
21. Akhtar S, Al-Shammari A, Al-Abkal J. Chronic urinary tract infection and bladder carcinoma risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *World J Urol.* czerwiec 2018;36(6):839–48.
22. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, i in. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 27 luty 2015;112(3):594–600.

23. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, i in. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol.* luty 2016;69(2):300–10.
24. Urinary and male genital tumours. T. 8. International Agency for Research on Cancer; 2022.
25. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. 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.* grudzień 1998;22(12):1435–48.
26. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* lipiec 2016;70(1):106–19.
27. Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Wenzel M, Nocera L, Califano G, Tian Z, i in. Comparison between 1973 and 2004/2016 WHO grading systems in patients with Ta urothelial carcinoma of urinary bladder. *J Clin Pathol.* maj 2022;75(5):333–7.
28. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, i in. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non–muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol.* kwiecień 2021;4(2):182–91.
29. Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, i in. What’s new in WHO fifth edition - urinary tract. *Histopathology.* październik 2022;81(4):439–46.
30. Seisen T, Compérat E, Léon P, Roupret M. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol.* wrzesień 2014;24(5):524–31.
31. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int.* sierpień 2009;104(4):506–9; discussion 509-10.
32. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, Spain 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.

33. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, i in. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* lipiec 2012;110(2 Pt 2):E76-9.
34. D'Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, i in. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* październik 2023;6(5):508–15.
35. Teoh JYC, Cheng CH, Tsang CF, Kai-Man Li J, Kwun-Chung Cheng B, Hoi-Chak Chan W, i in. Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial. *Eur Urol.* sierpień 2024;86(2):103–11.
36. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, i in. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol.* grudzień 2009;56(6):903–10.
37. Gordon PC, Thomas F, Noon AP, Rosario DJ, Catto JWF. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus.* lipiec 2019;5(4):650–7.
38. Hashine K, Ide T, Nakashima T, Hosokawa T, Ninomiya I, Teramoto N. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann.* 2016;8(1):10–5.
39. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol.* kwiecień 2020;25(4):698–704.
40. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, i in. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* wrzesień 2018;74(3):294–306.
41. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, Ishii C, Tanaka H, Tanaka H, i in. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 maj 2012;83(1):e21-7.
42. Bandini M, Calareso G, Raggi D, Marandino L, Colecchia M, Gallina A, i in. The Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Sequences to Assist in the Decision

- Making of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* październik 2021;4(5):829–33.
43. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, i in. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int.* 2010;85(1):1–10.
 44. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* czerwiec 2007;99(6):1363–70.
 45. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, i in. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 1 luty 2001;19(3):666–75.
 46. Llorente C, Guijarro A, Hernandez V, Fernández-Conejo G, Perez-Fernandez E, Pocock S. Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. *World J Urol.* maj 2020;38(5):1221–8.
 47. Grobet-Jeandin E, Pinar U, Parra J, Rouprêt M, Seisen T. Health-related quality of life after curative treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* maj 2023;20(5):279–93.
 48. Clements MB, Atkinson TM, Dalbagni GM, Li Y, Vickers AJ, Herr HW, i in. Health-related Quality of Life for Patients Undergoing Radical Cystectomy: Results of a Large Prospective Cohort. *Eur Urol.* marzec 2022;81(3):294–304.
 49. Witjes JA, Feikema AAH. Organ-Sparing Strategies in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:7833–9.
 50. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, i in. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* czerwiec 2015;67(6):1042–50.
 51. Khetrpal P, Wong JKL, Tan WP, Rupasinghe T, Tan WS, Williams SB, i in. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative, Oncological, and Quality of Life Outcomes Using Randomized Controlled Trials. *Eur Urol.* październik 2023;84(4):393–405.

52. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, i in. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol.* kwiecień 2016;69(4):613–21.
53. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, i in. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol.* kwiecień 2013;20(4):390–7.
54. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner E, i in. Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine.* 3 października 2024;391(13):1206–16.
55. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, i in. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* kwiecień 2019;75(4):604–11.
56. von Landenberg N, Speed JM, Cole AP, Seisen T, Lipsitz SR, Gild P, i in. Impact of adequate pelvic lymph node dissection on overall survival after radical cystectomy: A stratified analysis by clinical stage and receipt of neoadjuvant chemotherapy. *Urol Oncol.* luty 2018;36(2):78.e13-78.e19.
57. Larcher A, Sun M, Schiffmann J, Tian Z, Shariat SF, McCormack M, i in. Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Eur J Surg Oncol.* marzec 2015;41(3):353–60.
58. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, Glina FPA, Baccaglini W, Timóteo F, i in. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2022;48(1):18–30.
59. Nabavizadeh R, Rodrigues Pessoa R, Dumbrova MG, Packiam VT, Thapa P, Tarrell R, i in. Cutaneous Ureterostomy Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Contemporary Series. *Urology.* listopad 2023;181:162–6.
60. Rezaee ME, Atwater BL, Bihle W, Schroeck FR, Seigne JD. Ileal Conduit Versus Continent Urinary Diversion in Radical Cystectomy: A Retrospective Cohort Study of 30-day Complications, Readmissions, and Mortality. *Urology.* grudzień 2022;170:139–45.
61. Browne E, Lawrentschuk N, Jack GS, Davis NF. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. *Can Urol Assoc J.* styczeń 2021;15(1):E48–57.

62. Izquierdo L, Bolton DM, Lawrentschuk N. Radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: surgical tricks and management of complications. *Minerva Urol Nefrol.* grudzień 2013;65(4):225–34.
63. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF, i in. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol.* styczeń 2013;63(1):58–66.
64. Kang DH, Cho KS, Moon YJ, Chung DY, Jung H Do, Lee JY. Effect of neoadjuvant chemotherapy on overall survival of patients with T2-4aN0M0 bladder cancer: A systematic review and meta-analysis according to EAU COVID-19 recommendation. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267410.
65. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, i in. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 20 czerwiec 2022;40(18):2013–22.
66. Xing EY, Sarwar N. Muscle-invasive Bladder Cancer: How to Select Patients for Neoadjuvant Chemotherapy. *UroCancer Clinics of India.* kwiecień 2024;2(2):85–90.
67. Andino JJ, Sessine M, Singhal U, Reichert ZR, Wray D, Shafer C, i in. Understanding the Barriers to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer: A Quality Improvement Initiative. *Urol Pract.* marzec 2021;8(2):217–25.
68. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, i in. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 28 sierpień 2003;349(9):859–66.
69. Kanyuka Z, Kassir S, Leong N, Souied O. Retrospective analysis of outcomes of patients with bladder cancer when neoadjuvant chemotherapy is delayed. *Journal of Clinical Oncology.* 1 czerwiec 2024;42(16_suppl):e16588–e16588.
70. van Hoogstraten LMC, Man CCO, Witjes JA, Meijer RP, Mulder SF, Smilde TJ, i in. Low adherence to recommended use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol.* 31 maj 2023;41(7):1837–45.

71. Reike MJ, Reicherz A, Tully KH, Bahlburg H, Maas M, Bach P, i in. An Empirical Survey on the Adaption of Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Urol Int.* 2024;108(3):183–9.
72. Huo J, Ray-Zack MD, Shan Y, Chamie K, Boorjian SA, Kerr P, i in. Discerning Patterns and Quality of Neoadjuvant Chemotherapy Use Among Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* wrzesień 2019;2(5):497–504.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* sierpień 2004;240(2):205–13.
74. Patidar N, Yadav P, Sureka SK, Mittal V, Kapoor R, Mandhani A. An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien-Dindo classification. *Indian J Urol.* 2016;32(4):282–7.
75. Elkarta A, Harraz* A, Zahran M, Mosbah A, Abol-Enein H, Shaaban A. MP49-10 THE INFLUENCE OF ILEAL CONDUIT-RELATED COMPLICATIONS ON THE LONG-TERM RENAL FUNCTION AFTER RADICAL CYSTECTOMY. *Journal of Urology.* kwiecień 2020;203(Supplement 4).
76. Mossanen M, Krasnow RE, Zlatev D V, Tan WS, Preston MA, Trinh QD, i in. Examining the relationship between complications and perioperative mortality following radical cystectomy: a population-based analysis. *BJU Int.* lipiec 2019;124(1):40–6.
77. Pyrgidis N, Volz Y, Ebner B, Kazmierczak PM, Enzinger B, Hermans J, i in. The effect of hospital caseload on perioperative mortality, morbidity and costs in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: results of the German nationwide inpatient data. *World J Urol.* 10 styczeń 2024;42(1):19.
78. Simhal RK, Wang KR, Shah Y, Ragam R, Simon DP, Mark JR, i in. Impact of neoadjuvant chemotherapy on 30-day radical cystectomy outcomes. *Journal of Clinical Oncology.* 20 luty 2023;41(6_suppl):575–575.
79. Nuthalapati M, Menon AR, Patil VD, Sukumaran SV, Yensani PR, Agrawal S, i in. Assessing neoadjuvant chemotherapy’s impact on complications following radical cystectomy. *Indian J Urol.* 2025;41(1):28–34.
80. Celen S, Ozlulerden Y, Baser A, Alkiş O, Kucuker K, Duran MB. Can Neoadjuvant Chemotherapy Cause Postoperative Hydronephrosis After Radical Cystectomy? *Cureus.* marzec 2024;16(3):e57306.

81. Son Y, Thomas B, Fink B, Devincenz D, Serpico S, Quiring M, i in. PD44-11 NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY INCREASES URINARY AND BOWEL ANASTOMOTIC FAILURE IN PT2-T4 BLADDER CANCER UNDERGOING RADICAL CYSTECTOMY. *Journal of Urology*. kwiecień 2023;209(Supplement 4).
82. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, i in. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Annals of Oncology*. czerwiec 2014;25(6):1192–8.
83. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, i in. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. marzec 2004;45(3):297–303.
84. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, i in. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 1 czerwiec 2011;29(16):2171–7.
85. Benkhadra R, Nayfeh T, Patibandla NSK, Peterson C, Prokop L, Alhalabi O, i in. Methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin (MVAC) versus gemcitabine, and cisplatin (GC) as neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer, a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 20 maj 2021;39(15_suppl):e16522–e16522.
86. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, i in. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. luty 2021;79(2):214–21.

87. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, i in. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* luty 2024;25(2):255–64.
88. Kwon T, Jeong IG, You D, Hong B, Hong JH, Ahn H, i in. Long-term oncologic outcomes after radical cystectomy for bladder cancer at a single institution. *J Korean Med Sci.* maj 2014;29(5):669–75.
89. Marcq G, Afferi L, Neuzillet Y, Nykopp T, Voskuilen CS, Furrer MA, i in. Oncological Outcomes for Patients Harboring Positive Surgical Margins Following Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Multicentric Study on Behalf of the YAU Urothelial Group. *Cancers (Basel).* 22 listopad 2022;14(23).
90. Bosveld J, Nguyen TQ, Boormans JL, Witjes JA, van der Heijden AG, Mehra N, i in. The impact of positive surgical margins after cystectomy on oncological outcomes: a nationwide study. *BJU Int.* maj 2025;135(5):766–74.
91. Ploeg M, Kums AC, Aben KK, van Lin EN, Smits G, Vergunst H, i in. Prognostic factors for survival in patients with recurrence of muscle invasive bladder cancer after treatment with curative intent. *Clin Genitourin Cancer.* wrzesień 2011;9(1):14–21.
92. Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, Widia F, Mochtar CA, Umbas R. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol.* 14 grudzień 2020;20(1):158.
93. Ravi P, Pond GR, Diamantopoulos LN, Su C, Alva A, Jain RK, i in. Optimal pathological response after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results from a global, multicentre collaboration. *BJU Int.* listopad 2021;128(5):607–14.
94. Körner SK, Dreyer T, Carus A, Dohn LH, Joensen UN, Lam GW, i in. DaBlaCa-17: nationwide observational study in Denmark on survival before and after implementation of neoadjuvant chemotherapy prior to cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol.* 26 luty 2024;59:39–46.
95. van Ginkel N, Hermans TJN, Meijer D, Boormans JL, Voortman J, Mertens L, i in. Survival outcomes of patients with muscle-invasive bladder cancer according to pathological response at radical cystectomy with or without neo-adjuvant chemotherapy: a case-control matching study. *Int Urol Nephrol.* grudzień 2022;54(12):3145–52.

96. Pfail JL, Audenet F, Martini A, Tomer N, Paranjpe I, Daza J, i in. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*. 6 sierpień 2020;6(3):265–76.
97. Kaczmarek K, Małkiewicz B, Skonieczna-Żydecka K, Lemiński A. Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival Outcomes of Radical Cystectomy in Pathologically Proven Positive and Negative Lymph Nodes. *Cancers (Basel)*. 9 październik 2023;15(19):4901.
98. Lemiński A, Kaczmarek K, Byrski T, Słojewski M. Neoadjuvant chemotherapy with dose dense MVAC is associated with improved survival after radical cystectomy compared to other cytotoxic regimens: A tertiary center experience. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259526.
99. Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, Bivalacqua TJ, Spiess PE, i in. Neoadjuvant Dose Dense MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin in Patients with cT3-4aN0M0 Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy. *Journal of Urology*. czerwiec 2018;199(6):1452–8.
100. Hong X, Li T, Ling F, Yang D, Hou L, Li F, i in. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 7 marzec 2017;8(10):17258–69.
101. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ, i in. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 15 wrzesień 2009;115(18):4104–9.
102. Posielski N, Koenig H, Ho O, Porter C, Flores JP. Use of Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Study, 2006-2017. *Oncology (Williston Park)*. 20 styczeń 2022;36(1):21–33.
103. Leone AR, Zargar-Shoshtari K, Diorio GJ, Sharma P, Boulware D, Gilbert SM, i in. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer*. sierpień 2017;15(4):e583–9.
104. Proietti F, Flammia RS, Licari LC, Bologna E, Bove AM, Brassetti A, i in. Impacts of Neoadjuvant Chemotherapy on Perioperative Outcomes in Patients with Bladder

- Cancer Treated with Radical Cystectomy: A Single High-Volume Center Experience. *J Pers Med*. 16 luty 2024;14(2):212.
105. Eriksson V, Holmlund J, Wiberg E, Johansson M, Hüge Y, Alamdari F, i in. Adverse events during neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer-a Swedish retrospective multicentre study of a clinical database. *Transl Androl Urol*. sierpień 2022;11(8):1105–15.
 106. Tyson MD, Bryce AH, Ho TH, Carballido EM, Castle EP. Perioperative complications after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for bladder cancer. *Can J Urol*. czerwiec 2014;21(3):7259–65.
 107. Arora A, Zugail AS, Pugliesi F, Cathelineau X, Macek P, Barbé Y, i in. Neoadjuvant chemotherapy does not increase peri-operative morbidity following radical cystectomy. *World J Urol*. lipiec 2022;40(7):1697–705.
 108. Maibom SL, Joensen UN, Poulsen AM, Kehlet H, Brasso K, Røder MA. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*. 14 kwiecień 2021;11(4):e043266.
 109. Ginkel N, Meijer D, Boormans J, Mertens L, Beek S, Vis A. Predictors of Major Complications and the Association with Oncological Outcomes After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Nationwide Registry Study. *Med Res Arch*. 2023;11(6).
 110. Sossenheimer C, Cizik A, Lenherr S, O Neil B, Dechet CB, Sanchez A, i in. The effect of neoadjuvant chemotherapy on quality of life for patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 20 maj 2021;39(15_suppl):e18614–e18614.
 111. Nuijens ST, van Hoogstraten LMC, Terpstra NB, Beeren I, Vrieling A, Wijnen EM, i in. The impact of treatment for muscle-invasive bladder cancer on health-related quality of life. *BJU Int*. 16 październik 2025;136(4):657–68.

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 230/2021

Bydgoszcz, 23.03.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 23.03.2021 r. przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

dr hab. n. med. Dariusz Grzanka, prof. UMK
Katedra Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

dr hab. n. med. Dariusz Grzanka, prof. UMK, prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewna, dr n. med. Jakub Józwicki, mgr Justyna Durślewicz, lek. Błażej Kufel, mgr Martyna Parol, lek. Adam Kowalewski, mgr Paulina Antosik, mgr Wiktoria Strassenburg

w sprawie badania:

„Ocena klinicznego znaczenia wybranych białek o potencjalnej roli w patogenezie nowotworów związanych z pęcherzem moczowym w grupie pacjentów onkologicznych po cystoskopii z pobraniem wycinków i radykalnej cystektomii.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na wykorzystanie materiału biologicznego do celów naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie materiału zanonimizowanego tj. pozbawionego danych personalnych (zgodnie z RODO).

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (23.03.2021 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii

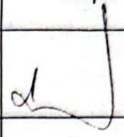

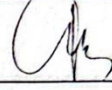
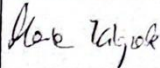
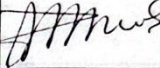
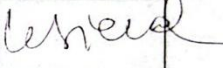
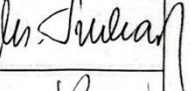
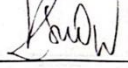
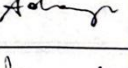
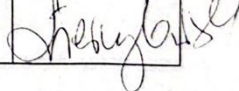
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr hab. n. med. Dariusz Grzanka, prof. UMK
Katedra Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum w BydgoszczyP

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 23.03.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa prezadmiarowy	
2.	Mgr prawa Joanna Poletek-Żygas	prawniczka zakres pr. prawniczych	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n med. Maria Kłopotcka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywna terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adameczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 230/2021

Bydgoszcz, 15.02.2022 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **15.02.2022 r.** przeanalizowała prośbę o:

- przedłużenie terminu ukończenia badań do końca 2025 roku.

którą złożył:

prof. dr hab. n. med. i n o zdr. Dariusz Grzanka
Katedra Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

w sprawie badania:

„Ocena klinicznego znaczenia wybranych białek o potencjalnej roli w patogenezie nowotworów związanych z pęcherzem moczowym w grupie pacjentów onkologicznych po cystoskopii z pobraniem wycinków i radykalnej cystektomii.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 23.03.2021 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2025 r.


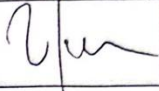


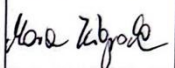
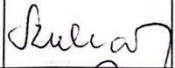
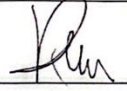
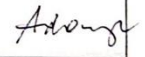
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. i n o zdr. Dariusz Grzanka
Katedra Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 15.02.2022 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywne terapie	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	