

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **HEXYL AMINOLEWULINIANU (HEXVIX®) W ZABIEGU PRZECZEWKOWEJ ELEKTRORESEKCJI GUZA PĘCZERZA MOCZOWEGO**

Wersja 2.00



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 październik 2014 r.

Niniejsza analiza problemu decyzyjnego stanowi aktualizację analizy problemu decyzyjnego opracowanego we wrześniu 2012 roku.

Autorzy obecnego opracowania:

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego (epidemiologia), analiza wytycznych praktyki klinicznej, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, koszty terapii, uzasadnienie wyboru komparatorów

[REDACTED] status rejestracyjny, rekomendacje finansowe, analiza sposobów finansowania,

Autorami oryginalnego opracowania byli:

[REDACTED] kierownik projektu

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, wstępna analiza kliniczna, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, analiza sposobów finansowania, uzasadnienie wyboru komparatorów

[REDACTED] analiza wytycznych, charakterystyka interwencji, wstępna analiza kliniczna

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Ipsen Poland Sp. z o.o.**  
Al. Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Wstęp.....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	10
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
2.1. Definicja .....	12
2.2. Epidemiologia.....	12
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka .....	16
2.4. Patomorfologia.....	18
2.5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego .....	20
2.6. Objawy kliniczne .....	22
2.7. Diagnostyka i rozpoznanie.....	22
2.7.1. Badania wstępne.....	22
2.7.2. Cystoskopia w świetle białym.....	23
2.7.3. Badania uzupełniające .....	24
2.7.4. Inne metody wykorzystywane w diagnostyce RPM.....	24
2.8. Leczenie i obserwacja pacjenta .....	25
2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego .....	25
2.8.2. Obserwacja pacjentów po leczeniu .....	27
2.9. Rokowanie i czynniki prognostyczne .....	28
<b>3. Analiza standardów i wytycznych postępowania klinicznego w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego.....</b>	<b>32</b>
3.1. Wytyczne.....	32
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce .....	33
3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie .....	35
3.2. Podsumowanie.....	36
<b>4. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....</b>	<b>38</b>
4.1. Zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej.....	38
4.2. Charakterystyka produktu leczniczego – hexylu aminolewulinianu (Hexvix) .....	41
4.3. Zabieg w świetle białym .....	42
<b>5. Aktualna praktyka kliniczna .....</b>	<b>43</b>

<b>6. Sposoby finansowania preparatu Hevix w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego</b> .....	<b>45</b>
6.1. Projekt programu lekowego .....	45
6.2. Status refundacyjny w Polsce i innych krajach europejskich.....	46
6.3. Koszty procedur diagnostycznych i leczniczych .....	47
6.4. Rekomendacje i stanowiska agencji HTA.....	49
6.4.1. Stanowisko NICE .....	49
6.4.2. Stanowiska innych agencji HTA .....	50
<b>7. Wstępna analiza kliniczna</b> .....	<b>51</b>
7.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej .....	51
7.2. Charakterystyka dostępnych opracowań wtórnych .....	51
7.2.1. Przegląd systematyczny Mowatt 2010 .....	51
7.2.2. Przegląd systematyczny Kausch 2010.....	54
7.2.3. Przegląd systematyczny Shen 2012 .....	56
7.3. Wyniki głównych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix .....	58
7.4. Charakterystyka badań dotyczących diagnostyki fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix.....	61
7.5. Czynniki predykcyjne efektywności klinicznej.....	62
7.6. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej .....	63
<b>8. Uzasadnienie wyboru komparatorów</b> .....	<b>65</b>
<b>9. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>67</b>
9.1. Populacja .....	67
9.2. Interwencja.....	67
9.3. Komparatory.....	68
9.4. Punkty końcowe .....	68
<b>10. Zakres analiz oceny technologii medycznej</b> .....	<b>70</b>
10.1. Analiza kliniczna.....	70
10.2. Analiza ekonomiczna .....	71
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	71
<b>11. Aneks</b> .....	<b>72</b>
11.1. Źródła wytycznych praktyki klinicznej .....	72
11.2. Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej .....	73
11.3. Opinie ekspertów z zakresu urologii (formularz).....	80
11.4. Charakterystyka opracowań wtórnych.....	81

<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>83</b>
<b>13. Spis tabel.....</b>	<b>88</b>
<b>14. Spis wykresów.....</b>	<b>89</b>
<b>15. Spis rysunków .....</b>	<b>90</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ABC</b>	Inicjatywa dotycząca walki z rakiem pęcherza moczowego ( <i>Action on Bladder Cancer</i> )
<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AJCC</b>	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem ( <i>American Joint Committee on Cancer</i> )
<b>ALA</b>	Kwas 5-aminolewulinowy ( <i>Aminolevulinic Acid</i> )
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaiczna ( <i>Alkaline phosphatase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AUA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne ( <i>American Urological Association</i> )
<b>BAUS</b>	Brytyjskie Towarzystwo Chirurgii Urologicznej ( <i>British Association of Urological Surgeon</i> )
<b>BCG</b>	Szczepionka do immunoterapii ( <i>łac. Bacillus Calmette-Guerin</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BUG</b>	Brytyjskie Towarzystwo Uro-onkologiczne ( <i>British Uro-oncology Group</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Zmiana nowotworowa określana jako rak w miejscu powstania. W klasyfikacji TNM odpowiada zmianom nowotworowym Tis ( <i>łac. carcinoma in situ</i> )
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa ( <i>Computed tomography</i> )

<b>CUA</b>	Kanadyjskie Stowarzyszenie Urologiczne ( <i>Canadian Urological Association</i> )
<b>CUETO</b>	Hiszpańska Grupa Onkologii Urologicznej ( <i>hiszp. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico</i> )
<b>DOR</b>	Diagnostyczny iloraz szans – Iloraz szansy występowania określonej choroby w grupie z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego i szansy wystąpienia tej choroby w grupie z ujemnym wynikiem testu ( <i>Diagnostic Odds Ratio</i> )
<b>EAU</b>	Europejskie Towarzystwo Urologiczne ( <i>European Association of Urology</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAL</b>	Hexyl aminolewulinianu ( <i>Hexaminolevulinate HCl</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ISUP</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej ( <i>International Society of Urological Pathology</i> )
<b>JUA</b>	Japońskie Towarzystwo Urologiczne ( <i>Japanese Urological Association</i> )
<b>LR+, LR-</b>	Iloraz prawdopodobieństw wyników dodatnich/ujemnych – wartość diagnostyczna testu diagnostycznego określająca zdolność wyniku testu do zmiany prawdopodobieństwa przed i po wykonaniu testu w celu postawienia prawidłowej diagnozy ( <i>Likelihood ratio</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy

<b>NBI</b>	Endoskopia wąskopasmowa ( <i>Narrow band imaging</i> )
<b>NCCN</b>	Narodowe Towarzystwo Onkologiczne ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NPV</b>	Wartość predykcyjna ujemna – określa proporcję osób zdrowych wśród osób z ujemnym wynikiem testu diagnostycznego ( <i>Negative Predictive Value</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OR</b>	Iloraz szansy ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDD</b>	Procedura fotodynamiczna ( <i>Photodynamic diagnostics</i> )
<b>PPV</b>	Wartość predykcyjna dodatnia – określa proporcję osób chorych wśród osób z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego ( <i>Positive Predictive Value</i> )
<b>PpXI</b>	Protoporfiryna IX ( <i>Protoporphyrin IX</i> )
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PUNLMP</b>	Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości ( <i>Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RACGP</b>	Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych ( <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badania kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RPM</b>	Rak pęcherza moczowego



<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTG</b>	Radiologiczne badanie obrazowe
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SIGN</b>	Międzyuczelniany Szkocki Zbiór Wytucznych ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>TURBT</b>	Przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego ( <i>Transurethral resection of bladder tumor</i> )
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WLD</b>	Diagnostyka w świetle białym ( <i>White light diagnosis</i> )

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie aktualnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza moczowego lub podejrzeniem raka pęcherza moczowego, a także określenie roli i miejsca procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) w tym wskazaniu. Zebrane na potrzeby niniejszego dokumentu dane wykorzystano do zaplanowania analizy oceny technologii medycznych, które będą stanowić część wniosku o finansowanie tego preparatu ze środków publicznych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego lub jego podejrzeniem,
3. prezentację opcji diagnostyczno-terapeutycznych dostępnych w Polsce w tym wskazaniu,
4. wstępną analizę kliniczną procedury fotodynamicznej oraz innych opcji w tym wskazaniu,
5. koszty stosowania poszczególnych opcji diagnostyczno-terapeutycznych,
6. rekomendacje agencji HTA w Polsce i na świecie w sprawie finansowania procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu,
7. wybór komparatorów, z którymi należy porównać procedurę fotodynamiczną z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie hexylu aminolewulinianu ze środków publicznych.

Analiza Problemu Decyzyjnego została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Polska pod względem umieralności na raka pęcherza moczowego (RPM) zajmuje jedno z czołowych miejsc w całej Europie. [3] Nieodpłatny dostęp do nowoczesnych świadczeń diagnostyczno-terapeutycznych w naszym kraju jest silnie ograniczony. Przyczyną tych ograniczeń jest przede wszystkim brak finansowania przez państwo nowoczesnych i skutecznych technologii umożliwiających precyzyjną detekcję zmienionych chorobowo obszarów pęcherza moczowego, a tym samym

pozwalających na szybkie rozpoznanie choroby nowotworowej oraz poprawę skuteczności stosowanych dotychczas terapii.

Analiza kosztów leczenia raka pęcherza moczowego wykazała, iż przewyższają one wydatki związane z analogicznymi świadczeniami u chorych dotkniętych innymi nowotworami. Znaczący wpływ na niezadowolające wyniki leczenia RPM ma późne rozpoznanie choroby nowotworowej, wynikające często ze zbyt długiego czasu upływającego od wystąpienia pierwszych objawów do momentu postawienia diagnozy. [4]

Obecnie podstawową metodą służącą do rozpoznania RPM jest cystoskopia w świetle białym. Niestety RPM występuje nie tylko w postaci zmian egzofitycznych, które z względną łatwością są rozpoznawane podczas zabiegu w świetle białym, ale także w postaci zmian płaskich (np. *carcinoma in situ*, CIS) oraz dysplazji komórkowych, które mogą zostać niezauważone podczas standardowego badania w świetle białym. [5] Dodatkowo w trakcie standardowej procedury – cystoskopii bądź elektroresekcji – mogą zostać pominięte zmiany o bardzo małych rozmiarach, w tym te, których lokalizacja jest nietypowa. [5] Następstwem pominięcia zmienionych chorobowo obszarów pęcherza moczowego jest zwiększone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. [5] Powoduje to konieczność dalszego leczenia, obejmującego znacznie bardziej kosztowne metody terapii niż te stosowane we wczesnych postaciach choroby. Jednocześnie nawrót choroby pogarsza rokowanie pacjentów, zmniejszając szansę na całkowite wyleczenie, oraz zwiększając ryzyko zgonu. Wobec powyższego, w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym poszukuje się metod bardziej precyzyjnych niż diagnostyka w świetle białym, pozwalających zidentyfikować i skutecznie leczyć śródbłonkowe zmiany nowotworowe (CIS) oraz inne dysplazje komórkowe, nierozpoznawane podczas rutynowych badań. [5]

Procedura fotodynamiczna to metoda polegająca na ocenie pęcherza moczowego w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu fotouczulacza, dzięki której możliwe jest nie tylko precyzyjne diagnozowanie, ale również leczenie (zabieg TURBT) pacjentów z nienaciekającym RPM. Jedynym dostępnym w Polsce preparatem z tej grupy związków, posiadającym wskazanie obejmujące diagnostykę i leczenie RPM w zabiegu TURBT, jest hexyl aminolewulinianu (Hexvix). Mechanizm jego działania oparty jest na preferencyjnej akumulacji fotoaktywnych porfiryn w komórkach nowotworowych, które nabywają zdolności świecenia po wzbudzeniu światłem ultrafioletowym. Efektem zastosowania preparatu Hexvix w diagnostyce RPM jest poprawa wykrywalności zmian nierozpoznawanych podczas standardowych procedur diagnostycznych, czego następstwem jest właściwszy dobór terapii. Istnieją dowody potwierdzające tezę, że zabieg elektroresekcji – TURBT, wykonany pod kontrolą metody fotodynamicznej jest procedurą dokładniejszą, wiążącą się ze zmniejszeniem współczynnika nawrotów choroby. [5]

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty, finansowanie procedur diagnostyczno-terapeutycznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix, w tym zwłaszcza zabiegu TURBT w ramach Programu Lekowego pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, a tym samym poprawi ich rokowanie.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (*urotelium*), wyściełającego błonę śluzową pęcherza moczowego. [6, 7]

Organ ten ma charakterystyczną trójwarstwową budowę, ściśle związaną z pełnioną funkcją. W skład ściany pęcherza moczowego wchodzi:

- błona śluzowa pokryta nabłonkiem przejściowym (urotelialnym),
- błona mięśniowa, utworzona przez warstwę tkanki mięśniowej, która kurcząc się, wymusza opróżnienie pęcherza moczowego przez cewkę moczową,
- błona zewnętrzna tworzona przez warstwę tkanki tłuszczowej; oddzielająca pęcherz od innych pobliskich narządów. [6, 8, 9]

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem złośliwym, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego. [6, 8] Pod względem zaawansowania klinicznego wyróżnia się **nowotwory nienaciekające** mięśniówki pęcherza moczowego, czyli nowotwory głównie o charakterze zmian płaskich i ograniczonych do błony śluzowej (Ta-Tis) lub podśluzowej (T1) oraz **nowotwory naciekające** mięśniówkę pęcherza moczowego ( $\geq T2$ ). Szczegółowy opis patomorfologii oraz zaawansowania klinicznego nowotworu zamieszczono w rozdziałach poniżej (Rozdz. 2.4 i Rozdz. 2.5).

### 2.2. Epidemiologia

#### Zachorowalność

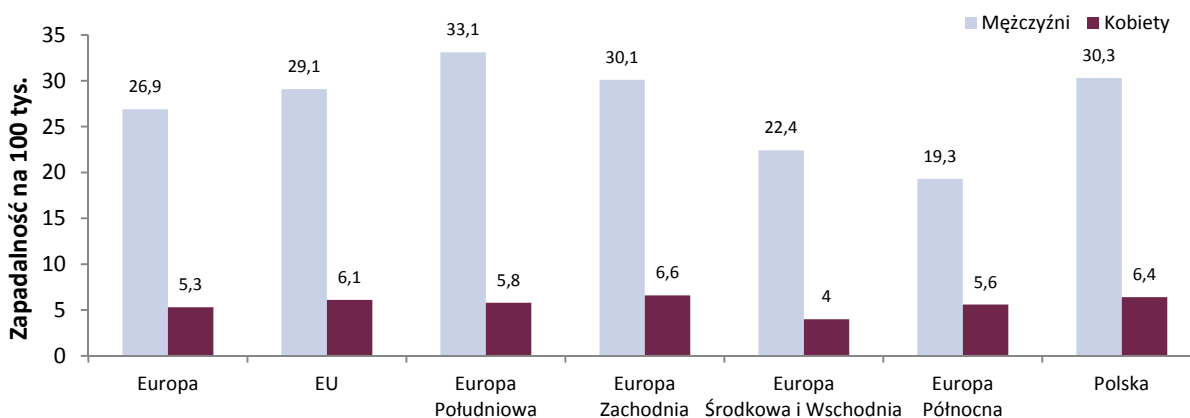
Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. W 2012 roku zajmował on 5. miejsce pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów w Europie. [10] Na świecie rocznie odnotowuje się ponad 400 tys. nowych przypadków RPM, w 2012 roku liczba ta wynosiła 429 793. [11] W 2012 roku standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM na świecie w przypadku mężczyzn wynosił 9 na 100 tys. a w przypadku kobiet 2,2 na 100 tys. [11] W tym samym roku w Europie najwyższa zapadalność została odnotowana w krajach Europy Południowej (33,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 5,8 na 100 tys. wśród kobiet) i w krajach Europy Zachodniej (30,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 6,6 na 100 tys. wśród kobiet), natomiast najniższą zapadalność obserwowano w krajach Europy Północnej (Wykres 1). Wyższe współczynniki zachorowalności na RPM w populacji męskiej (5-6 razy) niż w populacji żeńskiej prawdopodobnie

wynikają ze zróżnicowanej ekspozycji na czynniki środowiskowe (tytoń, substancje chemiczne), a także z różnic genetycznych, anatomicznych, hormonalnych i społecznych. [10, 12, 13] Większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego (75–85% przypadków). Szacuje się natomiast, że ok. 15–25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza. [14–17]

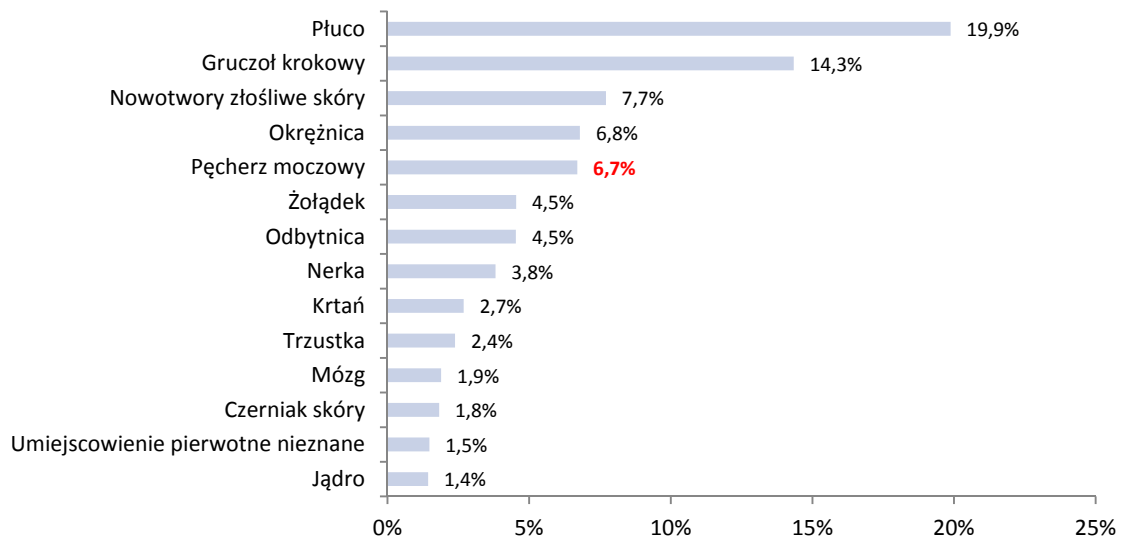
W celu odnalezienia danych dotyczących zachorowalności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zachorowalności na raka pęcherza moczowego w Polsce. Najnowsze informacje na temat zachorowalności na RPM w Polsce, pochodzące z 2012 roku, zostały opracowane na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Według tych oszacowań RPM zajmuje 5. miejsce wśród mężczyzn i 14. miejsce wśród kobiet pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów (Wykres 2, Wykres 3). [18] W 2012 roku odnotowano łącznie 6589 nowych przypadków zachorowań na RPM, z czego ok. 78% w grupie mężczyzn (Wykres 4). **Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM w Polsce w tym okresie w przypadku mężczyzn wynosił 16,7 na 100 tys., a w przypadku kobiet 3,6 na 100 tys.** Największą liczbę zachorowań na RPM odnotowuje się powyżej 50 r.ż. zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, z wyraźnym szczytem w grupie wiekowej 60–64 lata. Liczba zachorowań w ciągu ostatnich lat wzrasta i prognozuje się, że tendencja ta utrzyma się na przestrzeni kilku następnych lat (Wykres 4). [11, 18–21] Jednocześnie dane na temat częstości rozpoznawania poszczególnych stadiów zaawansowania RPM w Polsce są ograniczone. Analiza retrospektywna Skrzypczyk 2012 wykazała, że w grupie 576 chorych na RPM u 77% pacjentów diagnozowano nowotwór nienaciekający mięśniówki, natomiast u pozostałych 23% nowotwór naciekający mięśniówkę. Wyniki tej pracy są porównywalne z danymi prezentowanymi w innych opracowaniach opisujących powyższe zagadnienie. [4]

#### Wykres 1.

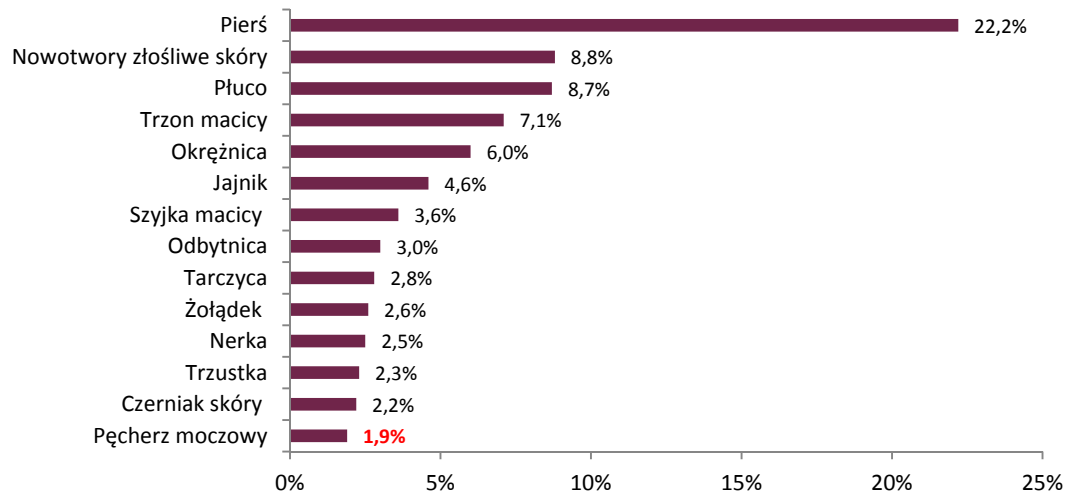
Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności (wg danych europejskich na 100 tys. osób) na RPM w Polsce w 2012 roku na tle danych z Europy z uwzględnieniem płci [10]



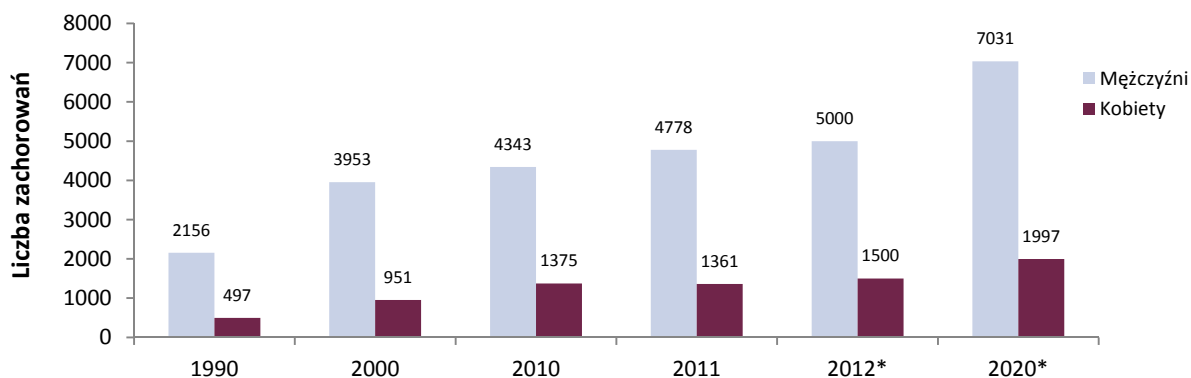
**Wykres 2.**  
**Struktura zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn w 2012 roku w Polsce [18]**



**Wykres 3.**  
**Struktura zachorowań na nowotwory wśród kobiet w 2012 roku w Polsce [18]**



**Wykres 4.**  
**Liczba zachorowań na RPM w Polsce w latach 1990–2011 wraz prognozą na rok 2012 i 2020 z uwzględnieniem płci [11, 19–21]**



\* - Prognozowana liczba zachorowań w 2012 roku na podstawie oszacowania ekspertów z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozowana liczba zachorowań w 2020 roku na podstawie oszacowania ekspertów z GLOBOCAN.

### Chorobowość

W celu odnalezienia danych dotyczących chorobowości przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce.

### Śmiertelność

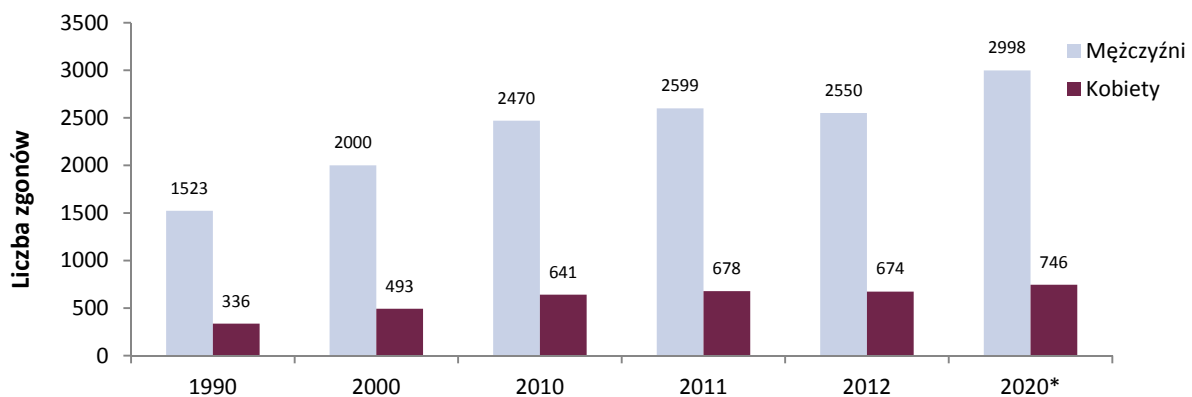
Według danych GLOBOCAN w 2012 RPM był przyczyną około 165 tys. zgonów na całym świecie. [11] Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności w grupie mężczyzn wynosi 3,2 na 100 tys. osób, a w grupie kobiet 2,2 na 100 tys. osób. W tym samym czasie w Europie odnotowano ponad 50 tys. zgonów, których przyczyną był RPM. Standaryzowane wiekiem (wg danych europejskich) współczynniki umieralności oszacowane dla regionu Unii Europejskiej (EU) wynosiły 8,4 na 100 tys. w grupie mężczyzn i 2,0 na 100 tys. w grupie kobiet. [10]

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika śmiertelności raka pęcherza moczowego w Polsce. Najnowsze informacje na temat śmiertelności z powodu RPM w Polsce pochodzą z 2012 roku i zostały opracowane na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. [18] Według tych danych RPM był przyczyną 2550 zgonów wśród mężczyzn i 674 zgonów wśród kobiet (standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności wynosił odpowiednio 7,9/100 tys. i 1,4/100 tys.) [18]. Liczba zgonów z powodu RPM w ciągu ostatnich lat wzrasta i prognozuje się, że tendencja rosnąca utrzyma się na przestrzeni kilku następnych lat (Wykres 5). Obecnie Polska należy do krajów o najwyższym współczynniku umieralności w Europie, co powoduje, że 5-letnie przeżycie chorych mężczyzn wynosiło 61,4%, a kobiet 65,1% w latach 2003-2005. [13, 21] Prawdopodobną przyczyną

obserwowanej sytuacji może być względnie niski status socjoekonomiczny mieszkańców Polski w porównaniu z mieszkańcami innych krajów Europy, a także niewielki udział w terapii uzupełniających metod leczenia, zwłaszcza w przypadku nowotworów powierzchniowych. [22] Dodatkowo, jako potencjalną przyczynę tego stanu, wskazuje się również brak ścisłej współpracy lekarzy urologów i onkologów w odpowiednich obszarach podyktowanych względami medycznymi. [22] Wydaje się również, iż znaczącą rolę w pogorszeniu rokowania mogą mieć czynniki takie jak: zbyt długi czas upływający od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby, ograniczenia standardowych metod diagnostycznych oraz brak całkowicie nieodpłatnego dostępu do nowoczesnych technologii diagnostycznych oraz leczniczych o wysokiej czułości.

#### Wykres 5.

Liczba zgonów na RPM w Polsce w latach 1990–2012 wraz z prognozą na rok 2020 z uwzględnieniem płci [11, 19, 20, 23]



\* - Prognozowana liczba zachorowań w 2020 roku na podstawie oszacowania ekspertów z GLOBOCAN

### 2.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia raka pęcherza nie została jeszcze w pełni poznana, jednakże do chwili obecnej zidentyfikowano kilka czynników etiologicznych mających związek z rozwojem RPM. Wśród najczęściej wymienianych czynników znajdują się: ekspozycja na karcinogeny, w tym palenie tytoniu oraz narażenie na kontakt z niektórymi związkami chemicznymi w trakcie pracy zawodowej, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne (Tabela 1).

Rak pęcherza moczowego jest jednym z nielicznych nowotworów, dla których obserwuje się wyraźną zależność wzrostu zachorowań od ekspozycji na czynniki środowiskowe. Prawdopodobną tego przyczyną jest fakt, że nabłonek urotelialny narażony jest na kontakt z substancjami karcinogennymi obecnymi w wydalonym w moczu. [24] Wśród substancji wykazujących działanie karcinogenne wyróżnia się głównie substancje zawarte w dymie tytoniowym, jak również związki chemiczne występujące w miejscu pracy. [6, 15, 24–27]



### **Palenie tytoniu**

Oszacowano, że palacze mają 2–3 razy wyższe ryzyko rozwoju RPM niż osoby, które nigdy nie paliły. Zależność ta jest proporcjonalna do ilości wypalanych papierosów oraz długości okresu palenia. Zaprzestanie palenia tytoniu pozwala nieco obniżyć ryzyko rozwoju nowotworu, jednakże nadal pozostaje ono wyższe niż w przypadku osób, które nigdy nie paliły. [27] Dane dla Wielkiej Brytanii wskazują, że około 38% przypadków RPM u mężczyzn i około 33% u kobiet związanych jest z paleniem tytoniu, natomiast w USA odsetek ten dla obu płci jest szacowany na około 50%. [27, 28]

### **Ekspozycja na karcinogeny**

Istotnym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na karcinogeny przemysłowe i środowiskowe związane z miejscem pracy – np. chlorowane węglowodany alkaliczne, policykliczne aromatyczne węglowodory, aminy aromatyczne czy akroleinę. [6, 15, 25–27] Do grup ryzyka należą m.in. pracownicy przemysłu gumowego, drukarskiego, barwników, obróbki żelaza i aluminium oraz przetwórstwa gazu i smoły. [15, 25] Podwyższone ryzyko rozwoju RPM obserwowano także wśród malarzy i fryzjerów ze względu na obecność karcinogennych substancji chemicznych w farbach oraz środkach stosowanych do koloryzacji włosów. [29, 30] Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii około 40% RPM związana jest z wpływem czynników środowiskowych oraz stylem życia. [27]

### **Przebyte choroby i leczenie**

Podwyższone ryzyko rozwoju RPM związane jest także z występowaniem niektórych schorzeń, takich jak: porażenie poprzeczne, kamica dróg moczowych, zakażenie HPV oraz przewlekłe stany zapalne pęcherza moczowego. [15, 26–28] Ponadto, jednym z czynników ryzyka jest zakażenie *Schistosoma hematobium*, przy czym dotyczy to głównie krajów Afryki i Środkowego Wschodu, ze względu na powszechne występowanie w tym rejonie tego pasożyta. Zakażenie to związane jest z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka płaskonabłonkowego. [6, 15, 27]

Wykazano także, że wpływ na rozwój RPM może mieć wcześniejsza terapia, zwłaszcza długotrwała chemioterapia, podczas której stosowano fenacetynę lub cyklofosfamid. Czynnikiem stymulującym rozwój nowotworu jest również radioterapia obszaru miednicy. [6, 15, 26, 27] U pacjentów poddanych takiej terapii zaobserwowano kilkukrotny wzrost ryzyka zachorowań na RPM. W przypadku mężczyzn leczonych z powodu raka prostaty ryzyko było wyższe dwukrotnie, a w przypadku kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy, aż sześciokrotnie. [27]

### **Czynniki genetyczne i inne**

Podjeżdza się, że istotną rolę w rozwoju RPM mogą odgrywać nabyte w ciągu życia mutacje dotyczące genów p53, Rb1 i FGFR. [6, 8] Wśród innych czynników ryzyka wyróżnia się także: płeć, wiek, rasę i pochodzenie etniczne oraz nawyki żywieniowe. [6, 15, 27, 31] [27]

**Tabela 1.**  
**Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [24–27]**

Czynniki sprzyjające zachorowaniu na RPM	
<b>Ekspozycja na karcinogeny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie tytoniu</li> <li>• Praca zawodowa związana z narażeniem na następujące substancje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-naftylamina (robotnicy zakładów tekstylnych)</li> <li>○ 4-aminobifenyl (farbiarze)</li> <li>○ benzydyna (robotnicy przemysłu gumowego)</li> <li>○ chlornafazyna (garbarze)</li> <li>○ 4-chloro-0-toluidyna, 0-toluidyna (malarze)</li> <li>○ 4,4'-metyleno-bis-(2-chloroanilina) (kierowcy ciężarówek)</li> <li>○ metylenodianilina (operatorzy wiertarek)</li> <li>○ barwniki azowe (pochodne benzydyny)</li> <li>○ fenacetyna (pracownicy rafinerii)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Przebyte choroby i wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przebyte choroby i infekcje               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Porażenie poprzeczne</li> <li>○ Obecność kamieni w drogach moczowych</li> <li>○ Przewlekłe lub nawracające stany zapalne pęcherza moczowego</li> <li>○ Zakażenie HPV</li> <li>○ Zakażenie <i>Schistosoma hematobium</i></li> </ul> </li> <li>• Wcześniejsze leczenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stosowanie fenacetyny lub cyklofosfamidu</li> <li>○ Radioterapia</li> </ul> </li> </ul>
<b>Czynniki genetyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutacje genów p53, Rb1 i FGFR</li> <li>• Pokrewieństwo I-stopnia z osobą chorą</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płeć męska</li> <li>• Wiek <math>\geq</math> 85 lat</li> <li>• Rasa biała</li> <li>• Wcześniej przeżyta menopauza</li> <li>• Nawyki żywieniowe (spożywanie dużych ilości soi, kawy, sztucznych środków słodzących)</li> </ul>

## 2.4. Patomorfologia

W obrazie histologicznym raka pęcherza moczowego wyróżnia się kilka typów (Tabela 2). Najczęstszym jego rodzajem jest rak nabłonka przejściowego (stwierdzany u >90% chorych), natomiast kolejne miejsca zajmują rak płaskonabłonkowy (1–7% chorych) oraz rak gruczolowy (do 1,2%). Rzadziej spotykane są nowotwory nabłonkowe o mieszanym utkaniu histologicznym. [15, 25]

Zestawienie typów histologicznych nowotworów złośliwych raka pęcherza, wraz z częstością ich występowania, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego [15, 25]**

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Rak przejściowokomórkowy	>90%
Rak płaskonabłonkowy	1–7% (Europa i USA); 75% (Egipt) <sup>a</sup>
Rak gruczolowy (gruczolakorak)	0,07–1,2%
Rak niezróżnicowany	1%
Rak mięsakowaty	1%
Rak drobnokomórkowy	1%

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Chłoniaki	<1%

a) Zwiększona częstość występowania raka płaskonabłonkowego w Egipcie związana jest najprawdopodobniej ze podwyższonym ryzykiem zakażenia pasożytem *Schistosoma hematobium*.

Podstawą do oceny stopnia złośliwości histologicznej (G, grade) w przypadku nowotworów urotelialnych jest klasyfikacja opracowana przez WHO (*World Health Organization*) we współpracy z ISUP (*International Society of Urological Pathology*) i opublikowana w 2004 roku. Został w niej zawarty szczegółowy opis histologiczny poszczególnych stopni złośliwości, których ocena opiera się na kryteriach architektonicznych i cytologicznych. Klasyfikacja WHO z 2004 roku wprowadza podział na nowotwory nieinwazyjne (nienaciekające podnabłonkowej tkanki łącznej) oraz nowotwory inwazyjne (naciekające tkankę podnabłonkową i szerzące się poza nią). W grupie nowotworów nieinwazyjnych wyróżniono zmiany płaskie oraz zmiany brodawkowate. Do zmian o charakterze płaskim zaliczane są hyperplazje, atypie, dysplazje urotelialne oraz *carcinoma in situ* (CIS). Według klasyfikacji WHO/ISUP 2004 *carcinoma in situ* definiowany jest jako niebrodawkowata, płaska zmiana nowotworowa, z komórkami wykazującymi cechy złośliwości. Ponadto morfologiczne rozpoznanie CIS wymaga obecności poważnych atypii cytologicznych (anaplazji jądrowych). Z kolei zmiany brodawkowate definiowane są jako zmiany egzofityczne zbudowane z delikatnych rdzeni włóknisto-naczyniowych wyścielonych normalnym urotelium, występujące w postaci pojedynczych guzów o średnicy <1,0 cm. [32] Opis stopni złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004 [14]**

Zmiany płaskie	Zmiany brodawkowate
Rozrost/hyperplazja (zmiana płaska bez atypii i tworzenia brodawek)	Brodawczak urotelialny (zmiana łagodna)
Atypia odczynowa (zmiana płaska z atypią)	Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości <sup>a</sup> (PUNLMP)
Atypia o niejasnym znaczeniu	Brodawkowaty rak urotelialny o niskiej złośliwości ( <i>low grade</i> )
Dysplazja urotelialna oraz <i>carcinoma in situ</i>	Brodawkowaty rak urotelialny o wysokiej złośliwości ( <i>high grade</i> )

a) Definiowany jako rozrost brodawkowaty złożony z komórek urotelialnych bez cytologicznych cech nowotworu złośliwego. Nie jest on jednak zaliczany do nowotworów łagodnych, ze względu na skłonność do nawrotów.

Do czasu potwierdzenia wartości rokowniczej klasyfikacji opublikowanej w 2004 roku dopuszczone jest stosowanie starszej wersji tego systemu z 1973 roku. W systemie tym obok zmian brodawkowatych wyróżnione zostały nowotwory w stopniach złośliwości G1-G3:

- G1 – rak dobrze zróżnicowany,
- G2 – rak średnio zróżnicowany,
- G3 – rak słabo zróżnicowany. [14]

Stratyfikacja stopni złośliwości w opracowanych systemach nie jest równocenna. Podział stopni złośliwości wg obu systemów przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku [14]

PUNLMP	Niska złośliwość		Wysoka złośliwość	WHO/ISUP 2004
G1	G2	G3		WHO 1973

Z klinicznego punktu widzenia wszystkie nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza należą do grupy nowotworów o wysokiej złośliwości (*high-grade*), czyli odpowiadają przypadkom raka G2 i G3 z klasyfikacji WHO z 1973 roku. Ocena stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworów naciekających mięśniówkę nie dostarcza żadnych dodatkowych informacji rokowniczych. Wpływ na rokowanie oraz decyzje terapeutyczne w tej grupie pacjentów mogą mieć jedynie niektóre warianty morfologiczne oraz podtypy nowotworu. [14, 33]

## 2.5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Kluczowym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM. Obecnie obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest klasyfikacja wg TNM z 2010 roku. W systemie tym uwzględniono 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (Tabela 4). [34] W poszczególnych kategoriach wyróżniono odpowiednie subkategorie, których wzajemna korelacja umożliwia zaklasyfikowanie guza do odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego. [34]

**Tabela 4.**  
Klasyfikacja TNM z 2010 roku [14, 25]

Kategoria	Charakterystyka
<b>T – Guz pierwotny</b>	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowa ty
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (rak śród nabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)
T2b	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnątrzna połowa grubości)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)

Kategoria	Charakterystyka
<b>T4</b>	Guz nacieka $\geq 1$ z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
<b>N – Regionalne węzły chłonne</b>	
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
<b>N2</b>	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
<b>N3</b>	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
<b>M – Przerzuty odległe</b>	
<b>M0</b>	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
<b>M1</b>	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

a) Termin „regionalne” obejmuje węzły chłonne zarówno pierwotne, jak i wtórne. Za odległe uważane są wszystkie węzły chłonne zlokalizowane powyżej rozwidlenia aorty.

System TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki ( $T \leq 1$ ) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza ( $T \geq 2$ ) (Tabela 5). Zmiany nowotworowe o stopniach zaawansowania Ta i T1, ze względu na sposób leczenia (TURBT), określane są jako nowotwory „powierzchniowe”. Do tej grupy zaliczane są także zmiany płaskie o wysokiej złośliwości (CIS). Klasyfikacja WHO/ISUP z 2004 roku wprowadziła inną klasyfikację nowotworów, bazującą na ocenie stopnia złośliwości, w której wyróżniono nowotwory nieinwazyjne ( $T < 1$ ) oraz nowotwory inwazyjne ( $T \geq 1$ ).

Szczególnym typem raka pęcherza moczowego są guzy typu Tis określane jako *carcinoma in situ*. *Carcinoma in situ* jest powierzchniowym (niebrodawkowatym) nieinwazyjnym rakiem o wysokiej złośliwości. Zmiany typu Tis są prawdopodobnie prekursorami raka naciekającego, a jego charakterystyka cytologiczna i histologiczna odpowiada nowotworowi złośliwemu. *Carcinoma in situ* występuje najczęściej w postaci zmian wielogniskowych, którym towarzyszy zajęcie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej. [14] Ze względu na fakt, iż ogniska nowotworowe występujące w postaci zmian CIS są zwykle niezauważane i pomijane w trakcie standardowych procedur diagnostycznych (diagnostyka w świetle białym), szczególnie przydatnym narzędziem do obrazowania tego typu zmian jest metoda diagnostyka z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej.

Kliniczny podział zmian nowotworowych typu CIS wyróżnia 3 typy:

- **pierwotny:** izolowane zmiany CIS bez jednoczesnych zmian egzofitycznych,
- **wtórny:** zmiany CIS wykrywane w trakcie badań kontrolnych u pacjentów z wcześniej rozpoznany nowotworem urotelialnym,

- **jednoczesny:** zmiany CIS towarzyszą egzofitycznym guzom urotelialnym. [14]

Tabela 5.  
Stopnie zaawansowania klinicznego RPM według TNM z 2010 roku [14, 25]

Stopień zaawansowania	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
	T4a		
IV	T4b	N0	M0
	Każde T	N1–3	M0
	Każde T	Każde N	M1

## 2.6. Objawy kliniczne

Do najczęstszych objawów raka pęcherza należy krwimocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych. [6, 15] Krwimocz może mieć również postać krwinkomoczu wykrytego w badaniu laboratoryjnym. [25] Objawami choroby, szczególnie w przypadku raka naciekającego mięśniówkę, są częstomocz i bolesne parcie na mocz oraz – niekiedy – czasowe zatrzymanie moczu. W zaawansowanym stadium choroby wyczuwalny staje się guz w okolicy nadłonowej, pojawiają się także bóle okolic miednicy i pachwin oraz obrzęki kończyn. [14, 15, 25] W przypadku raka naciekającego ujście moczowodu może pojawić się wodonercze. [6] Zdarza się, że pierwszymi objawami nowotworu są bóle kości wywołane przez zlokalizowane w ich obrębie przerzuty. [15]

## 2.7. Diagnostyka i rozpoznanie

Podstawę rozpoznania RPM stanowi wynik badania cystoskopowego oraz wynik oceny patomorfologicznej pobranego materiału tkankowego. Ostateczne rozpoznanie RPM powinno uwzględniać wywiad oraz serię badań przedmiotowych i podmiotowych. [14, 25]

### 2.7.1. Badania wstępne

Diagnostykę RPM u pacjenta ze stwierdzonym krwimoczem należy rozpocząć od wykonania **badania laboratoryjnych** krwi i moczu. Na tym etapie wykonywane jest także badanie przedmiotowe, jednakże jego znaczenie w diagnostyce zmian powierzchniowych jest ograniczone. Kolejnym krokiem

jest wykonanie wstępnych badań obrazowych, takich jak **ultrasonografia i urografia**, niekiedy zalecane jest także wykonanie badania RTG klatki piersiowej. Badanie urograficzne wykonywane jest w celu oceny budowy i funkcjonowania układu moczowego. W badaniu tym egzofityczne guzy dużych rozmiarów mogą być widoczne w postaci ubytków wypełnienia pęcherza moczowego. Metoda ta jednak cechuje się niską czułością. Alternatywą dla tradycyjnie wykonywanej urografii coraz częściej staje się wykonywanie urografii metodą tomografii komputerowej. Metoda ta dostarcza dodatkowych informacji (np. stan węzłów chłonnych i narządów sąsiadujących), jednak jej stosowanie naraża pacjenta na większe dawki promieniowania jonizującego. Oprócz badania urograficznego zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego, które umożliwia obrazowanie górnych dróg moczowych i pęcherza. Jednak żadna z metod stosowanych we wstępnej diagnostyce obrazowej nie umożliwia rozpoznania powierzchniowych zmian nowotworowych np. *carcinoma in situ* (CIS). [14, 25]

Dlatego u pacjenta ze stwierdzonym krwimoczem wykonywane jest również **cytologiczne badanie osadu moczu** lub popłuczyn pęcherza. Badanie to pozwala na rozpoznanie nowotworu, nawet w przypadku braku widocznych makroskopowych zmian w błonie śluzowej. [6] Cytologia osadu moczu charakteryzuje się dużą czułością w stosunku do raków o wysokiej złośliwości i niską w przypadku raków o niskiej złośliwości. Czułość w odniesieniu do diagnostyki nowotworu CIS przekracza 90%. Wynik pozytywny cytologii osadu moczu zwykle oznacza obecność nowotworu urotelialnego zlokalizowanego w dowolnym odcinku układu moczowego, natomiast wynik ujemny nie wyklucza istnienia zmian nowotworowych pęcherza o małej złośliwości. [14] Interpretując wyniki tego badania, należy mieć na uwadze, iż są one silnie uzależnione od doświadczenia cytodiagnosty. [35] W ostatnich latach w procesie diagnostycznym wykorzystywane są także testy nazywane markerami nowotworowymi moczu. Wskazuje się, że w szczególnych sytuacjach klinicznych mogą one stanowić alternatywę dla cytologii osadu moczu, jednakże żaden z nich nie uzyskał dotychczas akceptacji środowiska urologicznego jako procedura diagnostyczna stosowana w rutynowej praktyce. [14]

### 2.7.2. Cystoskopia w świetle białym

**Ostateczne rozpoznanie RPM** opiera się na wyniku **badania cystoskopowego** oraz ocenie histopatologicznej. Podczas badania cystoskopowego dokonuje się wzrokowej oceny błony śluzowej pęcherza za pomocą cystoskopu zawierającego kamerę oraz źródło światła. Badanie to pozwala na identyfikację egzofitycznych zmian nowotworowych. W przypadkach, gdy widoczne są zmiany w błonie śluzowej, zaleca się wykonanie **biopsji** za pomocą kleszczyków lub pętli resekcyjnej, natomiast gdy w badaniu nie stwierdza się obszarów patologicznych, a wynik cytologii osadu moczu jest dodatni zalecane jest wykonanie biopsji losowej (tzw. mapping). Konieczność wykonania biopsji losowych podyktowana jest m.in. ograniczeniami standardowych metod diagnostycznych, których czułość jest niska w stosunku do diagnozowania nowotworów o wysokiej złośliwości, występujących w postaci zmian płaskich, np. CIS. W takich sytuacjach szczególnie przydatnym narzędziem umożliwiającym identyfikację tego rodzaju zmian jest procedura fotodynamiczna. Ponadto u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką guzem zalecane jest wykonanie biopsji sterczowego odcinka cewki. Jeżeli u pacjenta we wstępnych badaniach obrazowych stwierdzono obecność guza i wynik cytologii

osadu moczu jest dodatni, wówczas można odstąpić od wykonania cystoskopii diagnostycznej i zakwalifikować pacjenta do zabiegu **elektroresekcji przezcewkowej (TURBT), którą można wykonywać w warunkach standardowych, tj. w świetle białym lub z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Głównym celem TURBT jest rozpoznanie i usunięcie widocznych zmian.** [14, 25]

### **Procedura fotodynamiczna**

Standardowo cystoskopia oraz zabieg TURBT przeprowadzane są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. [14] Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedur w świetle białym są cystoskopia lub TURBT wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Procedura fotodynamiczna oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotouczulającego. [14] Dzięki mechanizmowi preferencyjnej akumulacji fotouczulacza w tkankach nowotworowych możliwe jest dokładniejsze i bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych. Wykorzystanie tej metody w procesie diagnostycznym i terapeutycznym RPM skutkuje zwiększeniem odsetka pacjentów, u których zidentyfikowano wszystkie ogniska nowotworowe. Szczegółowy opis procedury fotodynamicznej przedstawiono w Rozdz. 4.1 [35]

### **2.7.3. Badania uzupełniające**

Do oceny stopnia rozsiania nowotworu wykorzystywane są inne metody diagnostyki obrazowej, takie jak: **tomografia komputerowa** oraz **rezonans magnetyczny**. Obie metody wymagają zastosowania środka kontrastowego. [14] Ponadto czasem w diagnostyce wykorzystuje się również badanie scyntygraficzne, które umożliwia ocenę przerzutowania nowotworu do kości. [25] Zastosowanie znajdują także urografia metodą tomografii komputerowej, urografia oraz badania radiologiczne (np. RTG klatki piersiowej). [14]

### **2.7.4. Inne metody wykorzystywane w diagnostyce RPM**

W diagnozowaniu RPM przydatne okazały się również inne metody, takie jak np. oznaczanie markerów nowotworowych lub nowe techniki diagnostyki obrazowej. Niemniej żadna z nich nie została zatwierdzona jako procedura stosowana w rutynowej praktyce.

W ostatnich latach opracowano wiele testów służących do oznaczania markerów nowotworowych, których działanie polega na detekcji antygenów guza pęcherza (BTA, białko NMP22, produkty degradacji fibryny, guanicyt oraz immunocyty). Czułość tych testów jest wysoka i przewyższa czułość cytologii osadu moczu, ale charakteryzują się one niską swoistością. Duży odsetek wyników fałszywie



dotadnich sprawia, że w wielu przypadkach konieczna jest dalsza obciążająca diagnostyka, obejmująca badania obrazowe i biopsję pęcherza. [14]

Wśród nowych technik diagnostyki obrazowej wyróżnia się: technikę NBI (Narrow-Band Imaging), spektroskopię ramanowską, optyczną tomografię koherencyjną, wirtualną cystoskopię oraz mikroskopię endoskopową. Technika NBI umożliwia lepszą wizualizację nowotworu. Spektroskopia ramanowska pozwala na wizualizację oraz ocenę budowy i środowiska molekularnego komórek obecnych w moczu. Optyczna tomografia komputerowa umożliwia uzyskanie zdjęć przekrojowych o wysokiej rozdzielczości, natomiast mikroskopia endoskopowa pozwala na uzyskanie obrazów nabłonka o wysokiej rozdzielczości w świetle fluorescencyjnym, które pokazują morfologię tkanki. Oprócz tych metod opisywana jest także metoda cystoskopii wirtualnej, polegająca na komputerowym generowaniu wirtualnej wizualizacji wnętrza pęcherza w oparciu o dane dostarczone przez jedną ze standardowych technik obrazowania (tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, ultrasonografię). Jej zaletą jest nieinwazyjność oraz możliwość obrazowania zmian o średnicy >5 mm, jednak w dalszym ciągu metoda ta uniemożliwia detekcję zmian płaskich (np. zmian CIS). Głównym ograniczeniem wirtualnej cystoskopii jest wykorzystywanie standardowych metod obrazowania opartych na promieniowaniu jonizującym. [36]

## 2.8. Leczenie i obserwacja pacjenta

### 2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego

W leczeniu pacjentów z RPM wykorzystywane są następujące metody: leczenie chirurgiczne, terapia dopęcherzowa, chemioterapia oraz radioterapia, przy czym mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze sobą. [8] Podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych ma ocena stopnia zaawansowania nowotworu wynikająca, z prawidłowej identyfikacji charakteru zmian nowotworowych. [8, 14, 25] Obecnie w leczeniu RPM jedyną metodą uznawaną za skuteczną jest leczenie chirurgiczne i – wg dostępnych doniesień naukowych – jest to również najczęściej stosowana terapia. [6, 8]

#### 2.8.1.1. Leczenie chirurgiczne

##### TURBT

Wykonanie przezcewkowej elektroresekcji raka pęcherza moczowego (TURBT) zalecane jest u pacjentów ze zmianami powierzchniowymi (Ta-T1) [6, 8, 37] Resekcja wykonywana jest **za pomocą cystoskopu sztywnego zwanego resektoskopem**, który jest wprowadzany do wnętrza pęcherza poprzez cewkę moczową, bez rozcinania powłok brzusznych. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu ogólnym lub częściowym, obejmującym jedynie dolną połowę ciała. Po TURBT, w celu zwiększenia skuteczności, można stosować – jako terapię wspomagającą – wlewki dopęcherzowe

(Rozdz. 2.8.1.2). [8, 25, 37] Pomimo dążenia do radykalizacji pierwotnego TURBT, zabieg ten wiąże się z wysokim ryzykiem pozostawienia resztkowego utkania nowotworowego, które obserwuje się u blisko połowy (33-53%) leczonych tą metodą pacjentów. Stąd rozważenie kolejnych zabiegów TURBT powinno być brane pod uwagę w przypadku: nieradykalnego pierwotnego TURBT, obecności RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1793 lub *high-grade* wg WHO 2004) lub gdy stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe. [25, 38] Doniesienia naukowe wskazują, że zastosowanie metody TURBT w świetle niebieskim daje szansę na poprawę radykalizacji zabiegu. [39]

## Cystektomia

Wykonanie cystektomii (częściowej lub radykalnej) zalecane jest u pacjentów ze zmianami nowotworowymi o charakterze naciekającym ( $T \geq 2$ ). Zabieg ten może być wykonywany również u pacjentów z tzw. grup wysokiego ryzyka, a także w przypadku nawrotu choroby po TURBT i/lub leczeniu uzupełniającym. Cystektomia częściowa obejmuje wycięcie zmienionego fragmentu pęcherza i przywrócenie jego ciągłości, a także usunięcie najbliższych węzłów chłonnych. U większości pacjentów stosuje się jednak cystektomię radykalną, polegającą na usunięciu całego pęcherza moczowego wraz z węzłami chłonnymi miednicznymi, a także gruczołem krokowym (u mężczyzn) lub narządem rodnym oraz częścią pochwy (u kobiet). Zabieg jest wykonywany poprzez nacięcie powłok brzusznych lub laparoskopowo. Po cystektomii radykalnej konieczna jest rekonstrukcja pęcherza moczowego. [6, 8, 37] W sytuacji, gdy zabieg usunięcia pęcherza moczowego nie może być wykonany, stosuje się skojarzone leczenie chemio- i radioterapeutyczne, po wykonaniu dokładnego tzw. „głębokiego” TURBT. Po zakończeniu leczenia pęcherz ponownie jest poddawany ocenie oraz TURBT. Metoda ta pozwala oszczędzić pęcherz moczowy, jednak jest zarezerwowana dla określonej populacji chorych (pacjenci z nowotworami T2 bez współistniejącego CIS, pacjenci bez wodonercza). Postępowanie takie, ze względu na wysokie ryzyko wznowy, narzuca konieczność dożywotniej obserwacji pacjenta oraz kontroli za pośrednictwem licznych zabiegów inwazyjnych. Dodatkowo pacjenci, u których zastosowano metodę oszczędzającą pęcherz moczowy obarczeni, są ryzykiem wystąpienia dolegliwości takich jak nietrzymanie moczu oraz zaburzenia oddawania moczu. [14, 37]

### 2.8.1.2. Terapia dopęcherzowa

Terapia ta stosowana jest w leczeniu raka nienaciekającego mięśniówki. Leczenie polega na bezpośrednim podaniu leków do pęcherza moczowego. W zależności od stopnia zaawansowania terapia dopęcherzowa może mieć charakter uzupełniający zabieg TURBT lub może stanowić odrębną metodę terapeutyczną. Działanie preparatów dopęcherzowych ogranicza się do tkanki nabłonkowej i w niewielkim stopniu penetruje dalsze warstwy. Dopęcherzowo mogą być podawane immuno- lub chemioterapeutyki. Spośród pierwszej grupy leków stosuje się terapię BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), polegającą na aktywacji komórek układu odpornościowego do niszczenia komórek nowotworowych poprzez wprowadzenie do pęcherza moczowego odpowiedniego szczepu bakterii. Jako immunoterapeutyk stosuje się również w terapii dopęcherzowej interferon. [8] Do podawanych

dopęcherzowo chemioterapeutyków należą taksany, mitomycyna C, gemcytabina i antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna). Leki te działają jedynie w świetle pęcherza moczowego, nie wpływając na pozostałe narządy. [6, 8, 37]

### **2.8.1.3. Radioterapia**

Radioterapia jest stosowana u chorych na RPM jako leczenie wczesnych stadiów nowotworu po ograniczonym leczeniu chirurgicznym, lub jako jego alternatywa w przypadku braku możliwości wykonania cystektomii radykalnej. Stosuje się ją również jako wstępne leczenie raka w stadium zaawansowanym, a także w celu zapobiegania lub leczenia objawów towarzyszących zmianom w obrębie pęcherza moczowego. Zwykle jest ona stosowana w skojarzeniu z chemioterapią. [8, 25]

### **2.8.1.4. Chemioterapia**

W terapii RPM stosuje się także leczenie chemioterapeutyczne przyjmujące formę:

- terapii miejscowej (terapia dopęcherzowa; opisana w Rozdz. 2.8.1.2),
- terapii systemowej,
- terapii uzupełniającej, podawanej przed (neoadjuwantowa) lub po (adjuwantowa) zabiegu chirurgicznym, a w niektórych przypadkach po radioterapii. [8, 25]

Do chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka pęcherza należą: gemcytabina, cisplatyna, metotreksat, winblastyna, mitomycyna C, doksorubicyna, paklitaksel. Stosowane są także karboplatyna, docetaksel, fluorouracyl, bleomycyna, ifosfamid i pemetreksed. [8, 25]

## **2.8.2. Obserwacja pacjentów po leczeniu**

Wysokie ryzyko nawrotu i progresji u pacjentów z nowotworami raka pęcherza moczowego, zwłaszcza w stadiach Ta-T1, narzuca konieczność stałego monitorowania stanu zdrowia pacjentów. Sposób monitorowania pacjentów uzależniony jest od rodzaju zastosowanej terapii. W przypadku pacjentów z nienaciekającym RPM, poddanych TURBT, obserwacja polega na wykonywaniu kontrolnych badań cystoskopowych, przy czym częstość ich wykonywania powinna odzwierciedlać stopień ryzyka u danego pacjenta. Dodatkowo, w trakcie monitorowania stanu zdrowia pacjenta można wykonywać badania uzupełniające, takie jak USG oraz cytologiczne badanie osadu moczu. [8, 37] Z kolei monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po radykalnych zabiegach chirurgicznych polega na ocenie funkcjonowania sytemu odprowadzania moczu oraz kontrolowaniu ewentualnych wznów choroby lub pojawiania się przerzutów. Szczególnie przydatne do oceny stanu zdrowia pacjenta po zabiegu cystektomii są: RTG klatki piersiowej, urografia metodą tomografii komputerowej, tomografia komputerowa, MRI, a także badania umożliwiające ocenę funkcjonowania systemu odprowadzania moczu. [14]

## 2.9. Rokowanie i czynniki prognostyczne

### Rak nienaciekający mięśniówki

Rak pęcherza moczowego to choroba charakteryzująca się wysokim prawdopodobieństwem nawrotu i progresji. Obecnie do oddzielnej oceny długo- i krótkoterminowego ryzyka nawrotu i progresji wykorzystywany jest system punktowy i tabele ryzyka opracowane przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (Tabela 6). System EORTC powstał na podstawie metaanalizy wyników z 7 badań klinicznych, w których udział wzięło 2596 pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM (TaT1) z lub bez zmian typu CIS, u których stosowano TURBT. Większość pacjentów została poddana dodatkowo terapii dopęcherzowej, głównie chemioterapii (78%), natomiast u niewielkiego odsetka pacjentów zastosowano powtórny elektroresekcję lub leczenie uzupełniające BCG. Zidentyfikowano 6 różnych czynników prognostycznych pogarszających rokowanie, do których należą: liczba guzów, wielkość guza, częstość nawrotów po uprzednim leczeniu, współistnienie zmian typu CIS, wysoki stopień zaawansowania klinicznego (T) i histologicznego (G). W obrębie każdego czynnika wyodrębniono różne poziomy, którym nadano odpowiednią wagę punktową (Tabela 8). Suma punktów z poszczególnych poziomów daje wynik całkowity, na podstawie którego ocenia się niezależne prawdopodobieństwo nawrotu i progresji oraz określa się grupę ryzyka (Tabela 8). Oszacowano, że prawdopodobieństwo wznowy w ciągu pierwszego roku po zakończeniu terapii w grupie niskiego ryzyka wynosi 15%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka 61%. Z kolei prawdopodobieństwo progresji w ciągu 5 lat wynosiło odpowiednio 0,8% i 45% (Tabela 8). Wartość rokownicza skali punktowej EORTC została potwierdzona w procesie walidacyjnym obejmującym niezależną populację pacjentów z długim okresem obserwacji. [14, 40, 41]

Obok systemu zaproponowanego przez EORTC dostępna jest także skala opracowana przez hiszpańską grupę CUETO w oparciu o wyniki 1062 pacjentów leczonych BCG w 4 badaniach klinicznych. Pacjenci zostali poddani zabiegowi TURBT, a następnie po 7-14 dniach uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG, obejmującej łącznie 12 instylacji w okresie 5-6 miesięcy od pierwotnego TURBT. U żadnego pacjenta nie stosowano wlewk bezpośrednio po TURBT ani nie wykonano powtórnie tego zabiegu. W systemie zdefiniowano 7 czynników prognostycznych. Większość z nich pokrywa się z tymi, które uwzględniał system EORTC, jednak zamiast czynnika odnoszącego się do wielkości guza, zaproponowano uwzględnienie czynników takich jak wiek i płeć (Tabela 7). Oszacowane wg hiszpańskiego systemu ryzyko nawrotu jest niższe niż to określone przez system EORTC, natomiast niższe ryzyko progresji dotyczy jedynie pacjentów z rakiem o wysokiej złośliwości (Tabela 8). Prawdopodobną przyczyną rozbieżności pomiędzy systemami jest stosowanie bardziej efektywnego leczenia dopęcherzowego w postaci immunoterapii BCG w badaniach uwzględnionych w modelu opracowanym przez grupę CUETO. Autorzy opracowania zwracają jednakże uwagę na konieczność porównania chemioterapii i immunoterapii dopęcherzowej w ramach metaanalizy randomizowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia powyżej hipotezy. [14, 42]

**Tabela 6.**  
Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Liczba ognisk nowotworu	1	0	0
	2–7	3	3
	≥8	6	6
Wielkość guza	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Dotychczasowa częstość nawrotów	brak – guz pierwotny	0	0
	≤1 nawrót/rok	2	2
	>1 nawrót/rok	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	1	4
Współistnienie CIS	tak	0	0
	nie	1	6
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5

**Tabela 7.**  
Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Płeć	Męczyzna	0	0
	Kobieta	3	0
Wiek	<60 r.ż.	0	0
	60–70	1	0
	>70 r.ż.	2	2
Liczba ognisk nowotworu	≤3	0	0
	>3	2	1
Guz nawracający	nie	0	0
	tak	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	0	2
Współistnienie CIS	nie	0	0
	tak	2	1
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
	G2	1	2
	G3	3	6

Tabela 8. Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO

Grupa ryzyka	Suma punktów			Ryzyko nawrotu				Ryzyko progresji			
	EORTC		CUETO	EORTC		CUETO		EORTC		CUETO	
	Nawrót	Progresja		po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach
<b>Niskie ryzyko</b>	0	0	0–4	15%	31%	8%	21%	0,2%	0,8%	1%	4%
<b>Pośrednie ryzyko</b>	1–4	2–6	5–6	24%	46%	12%	36%	1%	6%	3%	12%
	5–9	7–13	7–9	38%	62%	25%	48%	5%	17%	6%	21%
<b>Wysokie ryzyko</b>	10–17	14–23	≥10	61%	78%	42%	68%	17%	45%	14%	34%

Obok czynników rokowniczych uwzględnianych przez EORTC i CUETO autorzy innych prac do czynników mogących potencjalnie prowadzić do wznowy nowotworu zaliczają: niekompletną resekcję guza pierwotnego, nierozpoznanie nowotworu o płaskiej morfologii, implantację komórek nowotworowych podczas zabiegu elektroresekcji oraz nowe ogniska guza. [43]

### Rak naciekający mięśniówkę

Inwazyjny RPM nie poddany leczeniu prowadzi do śmierci w ciągu 2 lat od chwili diagnozy u 85% pacjentów. [44] Dodatkowo szacuje się, że blisko 30% powierzchniowych RPM ulega progresji do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza (nowotworu inwazyjnego). W pracy Türkölmez 2007 dokonano oceny czynników prognostycznych dotyczących przeżycia specyficznego dla choroby. Autorzy pracy poddali retrospektywnej analizie 225 pacjentów, u których wykonano radykalną cystektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa 1 (109 pacjentów) to chorzy, u których nacieki nowotworu na mięśniówkę pęcherza stwierdzono w momencie rozpoznania, natomiast grupa 2 (49 pacjentów) to chorzy, u których stwierdzono progresję z postaci nowotworu powierzchniowego do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza. Wśród potencjalnych czynników rokowniczych wyodrębniono: wiek, płeć, stopień złośliwości, stopień zaawansowania w chwili diagnozy, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty w okresie obserwacji oraz zajęcie naczyń chłonnych. Okres obserwacji dla grupy pierwszej wynosił 77,8 miesięcy, a dla grupy drugiej 90,3 miesiące. W obu grupach wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy skróceniem przeżycia specyficznego dla choroby a: stopniem zaawansowania nowotworu ( $p = 0,031$ ), przerzutami w okresie obserwacji ( $p > 0,01$ ) oraz zajęciem naczyń

limfatycznych ( $p = 0,009$ ). W grupie pierwszej 5-letnie przeżycie specyficzne dla choroby wynosiło 54%, natomiast w drugiej grupie 43%, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) (Tabela 9). [45]

**Tabela 9.**  
Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007

Grupa	Przeżycie specyficzne dla choroby			
	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat
Grupa 1	83%	75%	62%	54%
Grupa 2	93%	72%	61%	43%

Wyniki długookresowego badania Stein 2001 (mediana 10 lat) obejmującego 1054 pacjentów po zabiegu cystektomii i limfadenektomii wykazały, iż przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu wynosiło odpowiednio 60% i 68% po 5 latach oraz 43% i 68% po 10 latach. Jako istotne czynniki rokownicze autorzy pracy wskazali stopień zaawansowania nowotworu oraz zajęcie węzłów chłonnych. [46] Z kolei według wielośrodkowej próby Shariat 2006 obejmującej 888 kolejnych pacjentów poddanych cystektomii i limfadenektomii przeżycie wolne od nawrotu i przeżycie specyficzne dla choroby wynosiło odpowiednio 58% i 66% po 5 latach. [47]

Autorzy innych opracowań zwracają uwagę, również na inne czynniki rokownicze mające wpływ na przeżycie pacjentów z naciekającym RPM. Wśród nich wyróżnia się: występowanie przedoperacyjnej trombocytozy, zajęcie węzłów chłonnych, odsunięcie w czasie zabiegu cystektomii, niedrożność moczowodów, a także choroby współtowarzyszące. [44, 48, 49] Dane dotyczące wpływu takich czynników prognostycznych jak wiek czy płeć są niejednoznaczne. W pracy Bassi 1999 nie wykazano wpływu wieku i płci na przeżycie całkowite, natomiast w pracy Thalmann 2008 wskazywano, że płeć żeńska oraz wiek pacjenta stanowią niekorzystne czynniki rokownicze odnośnie przeżycia całkowitego. [44, 48]

### 3. ANALIZA STANDARDÓW I WYTYCZNYCH POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO W DIAGNOSTYCE I LECZENIU RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

#### 3.1. Wytyczne

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z RPM przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony internetowe towarzystw i instytucji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej. W wyniku przeszukania literatury odnaleziono 13 dokumentów zawierających rekomendacje dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w omawianym problemie zdrowotnym.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne obowiązujące w diagnostyce RPM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z rakiem nerki, RPM i rakiem gruczołu krokowego	2012	[14]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2013	[50]
EAU (European Association of Urology)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych RPM	2014	[51–53]
	Rekomendacje dotyczące zastosowania cystoskopii fluorescencyjnej w diagnostyce i leczeniu RPM	2014	[54]
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z nowotworami układu moczowego	2002	[55]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2014	[56]
BAUS / BUG / ABC (Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2013	[57]
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z RPM	2005 <sup>a</sup>	[39]
AUA (American Urological Association)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM nienaciekającym mięśniówki	2007	[58]



Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2014	[59]
<b>CUA</b> (Canadian Urological Association)	Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z nienaciekającym mięśniówki RPM	2010	[60]
<b>RACGP</b> (The Royal Australian College of General Practitioners)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2011	[61]
<b>JUA</b> (Japanese Urological Association)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z RPM	2009	[62]

a) Ze względu na fakt, iż wytyczne zostały opracowane ponad 7 lat temu SIGN zaleca ostrożność podczas ich interpretacji.

Dodatkowo w trakcie wyszukiwania wytycznych odnaleziono informację, o tym że NICE rozpoczął przygotowanie szczegółowych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia RPM. [63] Analizę wytycznych przedstawiono poniżej, natomiast szczegółowy opis zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych zawartych w odnalezionych dokumentach zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 11.2).

### 3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Dokumenty opracowane przez PTU i PTOK zawierają szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z RPM. Wytyczne PTU stanowią implementację zaleceń EAU z uwzględnieniem stanu faktycznego i prawnego obowiązującego w Polsce. [14, 50]

#### Zalecenia diagnostyczne

Zgodnie z zaleceniami PTU i PTOK, u pacjenta ze stwierdzonym krwiomoczem (także mikroskopowym), po zebraniu wywiadu, zalecane jest wykonanie badań w kierunku RPM. Diagnostyka RPM jest procesem wieloetapowym, obejmującym wstępne badania laboratoryjne i obrazowe, badania stanowiące podstawę rozpoznania oraz badania uzupełniające, umożliwiające ocenę rozsiania nowotworu. Wytyczne PTOK, jako jedyne spośród polskich wytycznych, przed przeprowadzeniem badań obrazowych, zalecają wykonanie badań laboratoryjnych krwi i moczu. Według wytycznych PTU i PTOK, w ramach wstępnych badań obrazowych, wykonywane są: USG i urografia oraz RTG klatki piersiowej (PTOK). Każdorazowo zaleca się także wykonanie badania przedmiotowego (badanie dwuręczne), jednak jego wartość w diagnostyce nowotworowych zmian powierzchniowych jest ograniczona. W kolejnym etapie procesu diagnostycznego wytyczne zalecają wykonanie cytologii osadu moczu, która cechuje się dużą czułością w przypadku nowotworów o wysokiej złośliwości, w tym także zmian CIS. Według wytycznych PTU, na tym etapie, w szczególnych przypadkach elementem wspomagającym proces diagnostyczny może być badanie markerów nowotworowych. [14, 50]

Ostateczne rozpoznanie RPM opiera się na badaniu cystoskopowym i ocenie histopatologicznej pobranej tkanki metodą TURBT. W razie podejrzenia RPM cystoskopia wykonywana jest w warunkach ambulatoryjnych, w znieczuleniu miejscowym, natomiast jeśli zmiany nowotworowe zostały stwierdzone za pomocą wstępnych badań obrazowych lub cytologii osadu moczu, pacjent nie musi być poddawany diagnostycznej cystoskopii. W takim przypadku zalecane jest zakwalifikowanie pacjenta do zabiegu cystoskopii i biopsji lub TURBT w znieczuleniu ogólnym. [14, 50] Standardowo cystoskopia i zabieg TURBT wykonywane są w świetle białym. Wytyczne PTU w przypadku podejrzenia raka o wysokiej złośliwości, w tym zmian CIS (np. dodatni wynik cytologii osadu moczu, nawrotowy nowotwór po wcześniejszym rozpoznaniu raka o wysokiej złośliwości), zalecają dodatkowo wykonanie diagnostyki w świetle ultrafioletowym (diagnostyka fotodynamiczna). [14, 50]

Elementem uzupełniającym proces diagnostyczny w przypadku rozpoznania zmian RPM naciekających mięśniówkę są badania obrazowe umożliwiające ocenę stopnia rozszania nowotworu tzn.: MRI, tomografia komputerowa, scyntygrafia (PTOK), urografia metodą tomografii komputerowej lub urografia z RTG klatki piersiowej (PTU). [14, 50]

### **Zalecenia terapeutyczne**

Kluczowym elementem doboru właściwej terapii u pacjentów z rozpoznaniem RPM jest prawidłowa ocena histopatologiczna oraz ocena stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. [14, 50]

W przypadku rozpoznania RPM nienaciekającego mięśniówkę wytyczne zalecają wykonanie zabiegu TURBT. Dodatkowo, w zależności od oceny ryzyka nawrotu i progresji, wytyczne rekomendują stosowanie pojedynczych dawek chemioterapii dopęcherzowej i/lub chemioterapii podtrzymującej i/lub immunoterapii. Jeżeli u pacjenta rozpoznawane są zmiany nowotworowe o wysokim ryzyku nawrotu i progresji (np. CIS), wówczas zalecenia obejmują immunoterapię dopęcherzową BCG. W przypadku zmian o najwyższym ryzyku progresji (np. T1G3) wytyczne PTU rekomendują wczesną cystektomię, a wytyczne PTOK immunoterapię BCG, chemioterapię dopęcherzową lub cystektomię. Dodatkowo, obie organizacje zalecają wykonanie powtórnego TURBT, gdy pierwotna resekcja była niekompletna (wieloogniskowe zmiany), w badaniu histologicznym brak mięśniówki właściwej, lub gdy rozpoznano nowotwór o wysokiej złośliwości, czy w stopniu zaawansowania T1. [14, 50] Udowodniono bowiem, że pierwotna elektroresekcja związana jest ze znaczącym ryzykiem pozostawienia przetrwałego utkania nowotworowego (obecność guza szczątkowego), które z kolei w sposób istotny skorelowane jest z wyborem dalszego sposobu leczenia oraz z przeżyciem wolnym od nawrotu. [14]

Standardowym postępowaniem terapeutycznym u pacjentów z naciekającym mięśniówkę RPM jest radykalna cystektomia. Wytyczne PTU i PTOK w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zalecają także wielolekową chemioterapię neoadjuwantową opierającą się na schematach z cisplatiną lub chemioterapię adjuwantową. Choroba uogólniona (zaawansowany nowotwór z przerzutami odległymi) jest wskazaniem do podania chemioterapii paliatywnej. Ponadto wytyczne PTU w przypadku choroby zaawansowanej lokalnie zalecają wykonanie paliatywnej cystektomii. W szczególnych sytuacjach klinicznych, wynikających z niemożności wykonania radykalnego

zabiegu chirurgicznego, wytyczne zalecają: TURBT (PTU) lub radioterapię lub TURBT ± radioterapia ± chemioterapia. [14, 50]

### 3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Odnaleziono łącznie 11 dokumentów zawierających wytyczne opracowane przez towarzystwa naukowe i organizacje działające zagranicą. [39, 51–62] Analizę zawartych w nich rekomendacji przeprowadzono w sposób zbiorczy.

#### Zalecenia diagnostyczne

We wszystkich odnalezionych dokumentach rozpoznanie RPM uwzględnia zalecenia składające się na wieloetapowy proces diagnostyczny, w którym można wyróżnić: wstępne badania laboratoryjne i obrazowe, badania stanowiące podstawę rozpoznania oraz badania uzupełniające. [39, 51–62] W większości dokumentów – podobnie jak w polskich wytycznych – podstawą rozpoznania RPM jest badanie cystoskopowe wraz z oceną histopatologiczną pobranego materiału tkankowego. Tylko w wytycznych SIGN i CUA nie opisano algorytmu postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem RPM. [39, 60] W większości wytycznych nie podano informacji na temat warunków, w jakich powinna być wykonana cystoskopia (światło białe / diagnostyka fotodynamiczna). Wytyczne AUA, EAU oraz BAUS / BUG / ABC rekomendują wykonanie cystoskopii w świetle białym jako badania standardowego oraz badania dodatkowego w świetle niebieskim. [57, 58]

#### Zalecenia terapeutyczne

Wybór właściwej terapii w wytycznych opracowanych przez zagraniczne towarzystwa i organizacje, podobnie jak w wytycznych polskich, uzależniony jest od wyników oceny histopatologicznej oraz oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. [39, 51–62]

W przypadku RPM nienaciekającego mięśniówkę wszystkie wytyczne zalecają wykonanie zabiegu TURBT, przy czym większość z nich nie opisuje warunków, w jakich zabieg powinien być wykonany. Jedynie wytyczne SIGN rekomendują zabieg elektroresekcji z zastosowaniem metody fotodynamicznej, wskazując na poprawę kompletności zabiegu, natomiast wytyczne CUA zalecają tą technikę diagnostyczną jako postępowanie opcjonalne. Dodatkowo, w zależności od oceny ryzyka nawrotu i progresji, wytyczne zalecają zastosowanie leczenia uzupełniającego, polegającego na podaniu chemioterapii i/lub immunoterapii dopęcherzowej. W przypadku gdy rozpoznawane są zmiany o wysokiej złośliwości i wysokim ryzyku progresji (CIS lub T1G3), wytyczne rekomendują wdrożenie immunoterapii dopęcherzowej BCG. [39, 51–62] Dodatkowo, w przypadku zmian o wysokim ryzyku progresji, wytyczne EAU i ESMO oraz NCCN zalecają rozważenie wczesnej cystektomii. [52, 56, 59]

Dodatkowo w 2014 EAU opracowała odrębne rekomendacje dotyczące zastosowania PDD z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu w diagnostyce i leczeniu pacjentów z nienaciekającym

mięśniówki RPM. W przypadku pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni zaleca się wykonanie pierwszego zabiegu TURBT z użyciem PDD (HAL), ponadto do zabiegu cystoskopii/TURBT powinni zostać zakwalifikowani pacjenci, u których uzyskano pozytywny wynik cytologii osadu moczu i negatywny wynik cystoskopii w świetle białym. W przypadku pacjentów, u których wcześniej leczono nienaciekającego mięśniówki RPM, zaleca się wykonanie powtórnego zabiegu TURBT (re-TURBT) z wykorzystaniem PDD (HAL) niezależnie od tego jaki rodzaj zabiegu wykonano wcześniej u pacjenta (standardowy w świetle białym czy PDD (HAL)), zwłaszcza u pacjentów ze zmianami o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade*) lub wielogniskowymi lub podejrzeniem CIS lub jeśli istnieje podejrzenie, że pęcherz moczowy nie podlegał całościowej ocenie (dotyczy zabiegu w świetle białym). Ponadto EAU rekomenduje wykonanie cystoskopii/TURBT PDD (HAL) u pacjentów leczonych BCG po co najmniej 6 tyg. od zakończenia terapii, z wysokim ryzykiem nawrotu, w celu oceny odpowiedzi na leczenie oraz identyfikacji potrzeby dodatkowego leczenia (np. radykalnej cystektomii). [54] Jednocześnie eksperci EAU rekomendują stosowanie PDD (HAL) jako narzędzia edukacyjnego dla początkujących chirurgów. [54]

Większość wytycznych w przypadku RPM naciekającego mięśniówkę rekomenduje wykonanie zabiegu radykalnej cystektomii. [39, 51–62] Wytyczne SIGN i BAUS/BUG zalecają w tej grupie pacjentów radioterapię jako alternatywę dla cystektomii. [39, 57] Uzupełnieniem zabiegu chirurgicznego jest podanie chemioterapii neoadjuwantowej i/lub adjuwantowej, zwłaszcza w ramach badań klinicznych. Niektóre wytyczne (NCCN i JUA) zalecają również zastosowanie radioterapii. [59, 62] Choroba uogólniona (zaawansowana, z przerzutami odległymi) jest wskazaniem do stosowania chemioterapii paliatywnej. [53, 55–57] W szczególnych sytuacjach klinicznych (brak możliwości wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego, brak zgody pacjenta na usunięcie pęcherza) wytyczne zalecają TURBT, TURBT z radio- i/lub chemioterapią, radioterapię, częściową cystektomię. [53, 56, 59, 61, 62]

## 3.2. Podsumowanie

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie opisują spójny algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z RPM. Według wytycznych diagnostyka RPM jest procesem wieloetapowym, na który składają się wstępne badania laboratoryjne i obrazowe, badania stanowiące podstawę rozpoznania oraz badania uzupełniające, stanowiące element umożliwiający ocenę stopnia rozsiańnięcia nowotworu. Podstawą rozpoznania RPM jest wynik badania cystoskopowego wraz z oceną histopatologiczną materiału tkankowego. Obecnie cystoskopia może być wykonywana z wykorzystaniem światła białego lub światła ultrafioletowego (diagnostyka fotodynamiczna), jednakże większość wytycznych nie rozróżnia warunków, w jakich powinno być przeprowadzone badanie. W związku z faktem, że wykonywanie tego badania z zastosowaniem światła białego jest najstarszą i najpowszechniejszą metodą, należy uznać, że stanowi ona najpewniej standard postępowania diagnostycznego w praktyce klinicznej.

Diagnostyka z wykorzystaniem metody fotodynamicznej zalecana jest przez wytyczne głównie jako metoda wspomagająca i uzupełniająca proces diagnostyczny, zwłaszcza w przypadku podejrzenia zmian płaskich o wysokiej złośliwości (zmian CIS) lub w razie niejednoznacznego rozpoznania opierającego się na dodatnim wyniku cytologii osadu moczu wraz z jednoczesnym negatywnym wynikiem badania cystoskopowego w świetle białym. W ramach diagnostyki fotodynamicznej jako fotouczulacze stosowane są: hexyl aminolewulinianu (HAL) oraz kwas 5-aminolewulinowy (ALA). Większość wytycznych nie określa rodzaju fotouczulacza, jaki powinien być zastosowany w ramach PDD, natomiast szczegółowe wytyczne opracowane przez EUA, PTU, BAUS / BAG / ABC wskazują na hexyl aminolewulinianu (preparat Hexvix). Jednocześnie hexyl aminolewulinianu to jedyny preparat z tej grupy leków który posiada rejestrację we wskazaniu obejmującym diagnostykę RPM.

Wybór właściwej terapii, zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi zawartymi w wytycznych polskich oraz wytycznych towarzystw i organizacji zagranicznych, zdeterminowany jest wynikami oceny histopatologicznej oraz wynikami oceny stopnia zaawansowania. Preferowaną metodą terapii jest leczenie chirurgiczne. Rozpoznanie RPM nienaciekającego mięśniówki kwalifikuje pacjenta do zabiegu TURBT, natomiast rozpoznanie raka naciekającego – do zabiegu radykalnej cystektomii. Leczenie chirurgiczne w obu przypadkach może zostać uzupełnione przez odpowiednio dobraną terapię neoadjuwantową i/lub adjuwantową. Podobnie jak w przypadku postępowania diagnostycznego, w wytycznych nie opisano warunków, w jakich powinien być wykonany zabieg TURBT, jednak w wytycznych EAU i SIGN podkreśla się szczególną wartość procedury fotodynamicznej jako metody uzupełniającej standardowy zabieg. Zdaniem autorów tych wytycznych TURBT wykonany pod kontrolą metody fotodynamicznej jest zabiegiem bardziej precyzyjnym i bardziej radykalnym niż zabieg wykonany z zastosowaniem światła białego. Ponadto analiza wytycznych wykazała, że u pacjentów ze zdiagnozowanym RPM naciekającym mięśniówkę, gdy nie można wykonać radykalnego zabiegu chirurgicznego, zalecane jest wykonanie TURBT lub TURBT w połączeniu z radio i/lub chemioterapią. Przypadki takie zaliczane są do szczególnych sytuacji klinicznych, a zabieg TURBT nie jest wówczas traktowany jako postępowanie zmierzające do całkowitego wyleczenia (nie jest zabiegiem radykalnym).

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

### 4.1. Zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej

Ocenianą interwencją w ramach analiz HTA jest zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej z użyciem preparatu Hexvix. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis metody PDD.

#### Zasady ogólne

Standardowo zabieg TURBT przeprowadzany są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedury w świetle białym jest procedura fotodynamiczna. Procedura ta oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotoczułającego. [14] Dzięki mechanizmowi preferencyjnej akumulacji fotoczułacza w tkankach nowotworowych możliwe jest bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych. Wykorzystanie tej procedury w procesie terapeutycznym RPM – podczas zabiegu TURBT skutkuje zwiększeniem odsetka pacjentów, u których zidentyfikowano wszystkie ogniska nowotworowe. [35]

#### Fotoczułacze

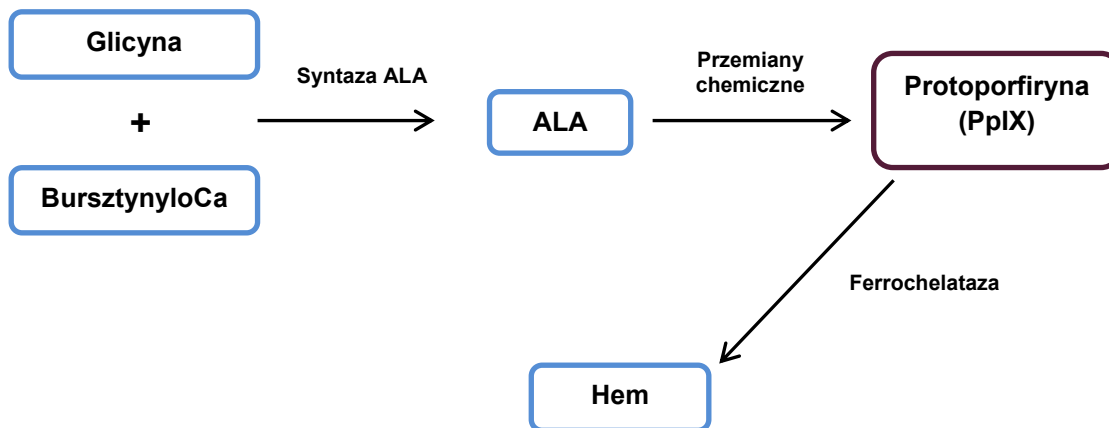
W procedurze fotodynamicznej, jako substancje fotoczułające, wykorzystuje się następujące związki: kwas 5-amniowulinowy (ALA), hexyl aminolewulinianu (HAL) oraz hipercynę. [14] Obecnie w Polsce spośród powyżej wymienionych związków zarejestrowany jest jedynie kwas hexoaminolewulinowy (preparat Hexvix), dlatego w poniższym opisie mechanizmu działania związków fotoczułających skupiono się głównie na tym preparacie (Tabela 11).

Mechanizm działania HAL opiera się na zjawisku fluorescencji charakterystycznym dla wewnątrzkomórkowych związków – porfiryn. HAL to ester ALA, który z kolei jest naturalnym prekursorem i substratem w szlaku biosyntezy hemu. ALA w wyniku przemian biochemicznych tworzy protoporfirynę (PpIX) – związek fluorescencyjny, który następnie, dzięki działaniu enzymu ferrochelatazy, ulega przekształceniu w cząsteczkę hemu, nieaktywną fluorescencyjnie (Rysunek 2). Dokładny mechanizm leżący u podstaw selektywnego gromadzenia się związków fluorescencyjnych w komórkach nowotworowych nie został w pełni poznany, jednak opracowano kilka teorii. Jedna z nich mówi o odmiennym metabolizmie komórki nowotworowej, która zakłada, że w tkankach zmienionych chorobowo, w związku z dysfunkcją ferrochelatazy lub ze zwiększonym metabolizmem

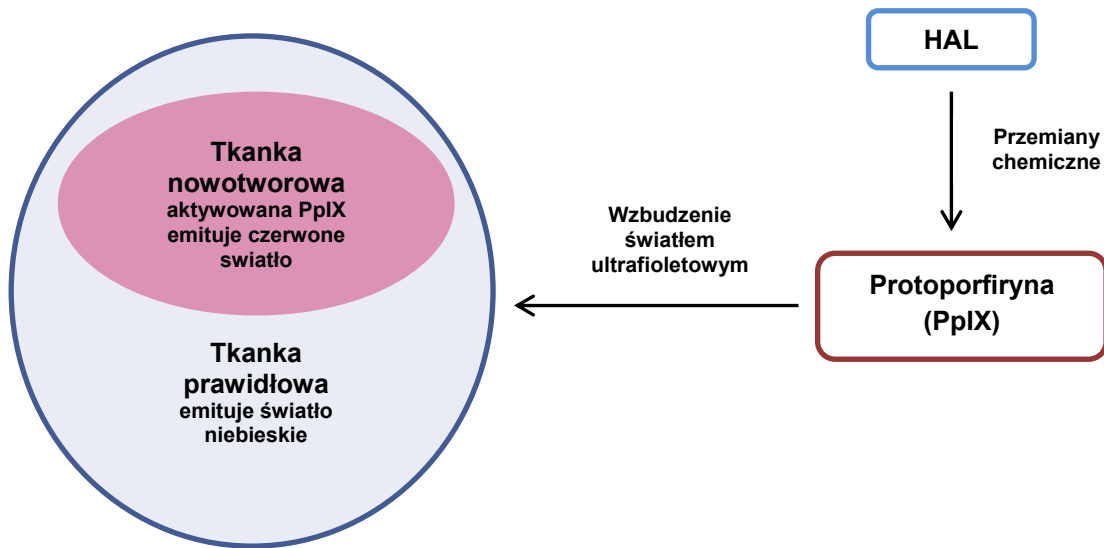
tych tkanek, dochodzi do nagromadzenia się cząsteczek PpIX bez jednoczesnej możliwości szybkiej przemiany w nieaktywny optycznie hem. Współczynnik kontrastu definiowany jako stosunek koncentracji cząsteczek PpIX w tkankach nowotworowych do koncentracji PpIX w tkankach prawidłowych uzależniony jest od czasu, indywidualnych cech pacjenta, a także od rodzaju zmiany. [64] Egzogenne podanie fotouczulacza dodatkowo nasila opisany proces kumulacji w zmienionych chorobowo tkankach. [65] Druga teoria zwraca uwagę na odmienne cechy morfologiczne komórek nowotworowych, dzięki którym fotouczulacz z łatwością wnika do wnętrza komórki. Ponadto za preferencyjne gromadzenie fotouczulacza i opóźnioną eliminację z tkanek patologicznych mogą odpowiadać: mniejsze utlenowanie tkanki nowotworowej, uboższy drenaż limfatyczny oraz niskie pH. [43, 66, 67] Większa w stosunku do innych fotouczulaczy (ALA) penetracja komórek i kumulacja substancji fotouczulającej w komórkach nowotworowych możliwa jest dzięki zastosowaniu estryfikowanych, bardziej lipofilnych substancji, jaką jest HAL (preparat Hexvix).

W wyniku odmiennego stężenia PpIX obserwacja z zastosowaniem światła o odpowiedniej długości (światło niebieskie) umożliwi odróżnienie tkanek zmienionych chorobowo od tkanek prawidłowych. W przypadku procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix zastosowanie światła ultrafioletowego sprawia, że tkanki zmienione chorobowo emitują światło czerwone, natomiast tkanki zdrowe emitują światło niebieskie (Rysunek 3).

Rysunek 2.  
Wewnątrzkomórkowa biosynteza hemu [66]



**Rysunek 3.**  
**Procedura fotodynamiczna RPM z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) [35, 66]**



**Tabela 11.**  
**Substancje fotocudzające stosowane w diagnostyce fotodynamicznej**

Fotocudzacz (Substancja czynna)	Preparat	Wskazanie	Rejestracja w Polsce
Hexyl aminolewulinianu	Hexvix [68]	Diagnostyka RPM	TAK
	Ameluz [69]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	TAK
	AlaCare [70]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	TAK
Kwas 5-aminolewulinowy	Alasense [71]	Wizualizacja tkanek złośliwych	NIE
	Gliolan [72]	Wizualizacja tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego	TAK
	Levulan Kerastick [73]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	NIE
Hipercyna <sup>ab</sup>	Brak dostępnych preparatów handlowych wykorzystywanych w diagnostyce RPM		

a) Fotocudzacz nieuwzględniany w ramach odnalezionych wytycznych.

b) Dostępne doniesienia wskazują, iż substancja ta we wskazaniu obejmującym diagnostykę RPM jest obecnie w fazie badań klinicznych. [74, 75]

### Procedura i sprzęt

Przygotowanie pacjenta do badania z użyciem heksylu aminolewulinianu polega na dopęcherzowym podaniu substancji fotocudzającej na około 60 minut przed planowanym badaniem. Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym lub w znieczuleniu podpajęczynówkowym przy użyciu cystoskopu/resektoskopu wyposażonego w źródło światła niebieskiego oraz kamerę, wprowadzanego przez cewkę moczową. W pierwszym etapie ocenę wnętrza pęcherza dokonuje się w świetle białym, a w kolejnym – w świetle niebieskim. Głównym celem PDD jest wizualizacja zmienionych chorobowo tkanek. **Metoda ta jest wykorzystywana jako odrębne badanie diagnostyczne lub jako badanie diagnostyczne dodane do zabiegu terapeutycznego (np. TURBT).**



## 4.2. Charakterystyka produktu leczniczego – hexylu aminolewulinianu (Hexvix)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne preparaty diagnostyczne, kod ATC: V04CX [68]

**Mechanizm działania:** Hexyl aminolewulinianu (HAL) to ester kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) charakteryzujący się zwiększoną biodostępnością w porównaniu ze związkami wyjściowymi (ALA). [64] Dopęcherzowe podanie HAL prowadzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych występujących w ścianie pęcherza. Wewnątrzkomórkowe porfiryny to związki fotoaktywne, które posiadają zdolność fluorescencji. Wzbudzenie tych związków światłem o odpowiedniej długości prowadzi do emisji światła czerwonego przez zmiany przednowotworowe i zmiany o charakterze złośliwym, podczas gdy tkanka prawidłowa emituje światło niebieskie. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z toczącym się stanem zapalnym, podrażnieniami powstałymi w czasie zabiegu, bliznami (w tym – po wcześniej przeprowadzonych biopsjach). [68, 76]

**Wskazania do stosowania:** Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, u pacjentów rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem raka pęcherza moczowego. [68]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Produkt podawany jest dopęcherzowo przez cewnik w objętości 50 ml o stężeniu 8 mmol/l. Pacjent powinien zatrzymać płyn w pęcherzu przez 60 min. Zabieg cystoskopii fluorescencyjnej z użyciem preparatu Hexvix należy wykonać w ciągu 60 min od chwili opróżnienia pęcherza. Każdorazowo badanie powinno zostać wykonane zarówno w świetle białym, jak i w świetle niebieskim. Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobierany w świetle białym, natomiast całkowitą resekcję należy zweryfikować w świetle niebieskim. Typowy zakres dawki światła (białego i niebieskiego) wynosi 180–360 J o natężeniu 0,25 mW/cm<sup>2</sup> [68, 76]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Porfirię. Nie zaleca się stosowania produktu także u pacjentów z zapaleniem pęcherza, np. po terapii BCG lub z umiarkowaną i ciężką leukocyturią. [68]

**Działania niepożądane:** Wśród działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wymienia się: ból głowy, nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, skurcz pęcherza, ból pęcherza, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, krwiomocz, gorączka, ból po wykonaniu zabiegu. [68]

**Rejestracja:** Preparat Hexvix został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 2 listopada 2005 roku na podstawie pozwolenia nr 11910. [68] W Stanach Zjednoczonych został dopuszczony do obrotu w roku 2010 pod nazwą handlową Cysview. [76] Podmiot odpowiedzialny; Ipsen Pharma. [68]

**Refundacja:** Obecnie preparat Hexvix podlega refundacji ze środków publicznych w ramach procedury diagnostycznej RPM (cystoskopia), natomiast nie jest refundowany ze środków publicznych jako metoda uzupełniająca zabieg TURBT, a więc metoda terapeutyczna.

### **4.3. Zabieg w świetle białym**

Komparatorem dla zabiegu TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem PDD z użyciem preparatu Hexvix w ramach analiz HTA będzie zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym. Szczegółowy opis procedur diagnostycznych i terapeutycznych wykorzystujących diagnostykę w świetle białym zamieszczono w Rozdz.2.7.2.

## 5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Ocenę aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z RPM przeprowadzono w oparciu o opinie trzech ekspertów z zakresu urologii, które następnie uzupełniono informacjami z badań obserwacyjnych oraz doniesieniami prasowymi. Opinie dwóch ekspertów (Ekspert 1 i 2) wydane zostały w kwietniu 2015 roku, natomiast opinia Eksperta 3 pochodzi z II połowy 2012 roku. Formularz z pytaniami skierowanymi do ekspertów w znajduje się w Aneksie (Rozdz. 11.3).

Według opinii ekspertów u pacjentów z podejrzeniem RPM (stwierdzonym krwiomoczem) należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- badania laboratoryjne (krwi i moczu),
- cytologię osadu moczu,
- badania obrazowe (USG i ewentualnie urografię),
- badanie cystoskopowe z oceną histopatologiczną pobranych podczas zabiegu wycinków.

Podstawą do rozpoznania RPM jest wynik badania cystoskopowego, które w warunkach polskich wykonywane jest standardowo w świetle białym. W przypadku gdy wstępne badania obrazowe (USG/urografia) oraz wynik cytologii osadu moczu wskazują na istnienie zmian nowotworowych możliwe jest odstępianie od cystoskopii diagnostycznej i wykonanie u pacjenta biopsji umożliwiającej ocenę histopatologiczną (stopień zaawansowania nowotworu). Ponadto u pacjenta ze zdiagnozowanym RPM zwykle wykonuje się tomografię komputerową w celu oceny stopnia zaawansowania nowotworu (identyfikacja przerzutów odległych).

Dostępność doniesień naukowych opisujących częstość stosowania procedury fotodynamicznej (PDD) w ramach procesu diagnostycznego i terapeutycznego w Polsce jest ograniczona. Pierwszy zabieg z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej w Polsce wykonano w 1996 roku w Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej Politechniki Łódzkiej. [77, 78] Opinie ekspertów dotyczące liczby ośrodków przeprowadzających w naszym kraju tego typu zabiegi (o charakterze diagnostycznym jak i terapeutycznym) są rozbieżne. Jeden z ekspertów wskazał, iż znane mu są jedynie dwa ośrodki przeprowadzające tego typu zabiegi, natomiast drugi stwierdził, iż sprzęt potrzebny do wykonania zabiegu z użyciem metody fotodynamicznej istnieje w około 20 ośrodkach. Eksperti szacowali częstość wykonywania zabiegu na poziomie 2 zabiegów na tydzień, natomiast sumaryczna liczba zabiegów wykonywana przez każdego z ekspertów nie przekraczała 100 rocznie (Tabela 12). Wskazaniem do wykonania zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD jest obecność nowotworowych zmian śródnałnkowych w rozpoznaniu histopatologicznym, a głównym celem zastosowania metody fotodynamicznej podczas zabiegu TURBT jest poszukiwanie innych ognisk nowotworu.

Konieczność wykonywania zabiegów pod kontrolą metody fotodynamicznej podyktowana względami medycznymi jest znacząca, przy czym – według opinii ekspertów – istotnym ograniczeniem jest brak finansowania ze środków publicznych oraz wysoki koszt zabiegu, który obecnie ponosi pacjent lub szpital. Obecny status refundacyjny procedury fotodynamicznej wskazuje, że w naszym kraju w pełni finansowane są zabiegi o charakterze diagnostycznym tj. cystoskopia z PDD, podczas gdy refundacji ze środków publicznych nie podlegają zabiegi terapeutyczne, tj. TURBT z PDD. [79–81] Zabiegi z wykorzystaniem metody fotodynamicznej (PDD) w Polsce są głównie przeprowadzane w ramach leczenia szpitalnego. Konieczność wprowadzenia do rutynowej praktyki zabiegów terapeutycznych z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej obok ankietowanych ekspertów potwierdzają również specjaliści z Kliniki Urologii CMPK w Warszawie, którzy w tego typu zabiegach upatrują zmniejszenie ryzyka nawrotów RPM poprzez radykalizację zabiegu (całkowite wycięcie zmian nowotworowych), zmniejszenie rozsiewania komórek nowotworowych na obszary nie objęte chorobą podczas wykonywania zabiegu TURBT i tym samym zmniejszenie nowotworzenia w miejscach poza resekowanymi zmianami egzofitycznymi. [82]

**Tabela 12.**  
Zestawienie danych na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem RPM na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Liczba pacjentów diagnozowanych w ciągu roku w danym ośrodku	Wykorzystanie metody fotodynamicznej	Liczba zabiegów	Częstość zabiegów diagnostycznych z PDD	Częstość zabiegów terapeutycznych z PDD
Ekspert 1	70	TAK	70	ok. 2/tydz.	ok. 2/mies.
Ekspert 2	300	TAK	ok. 100	ok. 2/tydz.	
Ekspert 3	bd	NIE	ND	ND	ND

Analiza aktualnego sposobu leczenia na podstawie opinii ekspertów wykazała, iż standardem postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem RPM jest leczenie chirurgiczne – u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem nienaciekającym mięśniówki pęcherza stosuje się kolejne zabiegi elektroresekcji (TURBT), natomiast u pacjentów z nowotworem naciekającym mięśniówkę wskazane jest wykonanie zabiegu radykalnego, polegającego na usunięciu pęcherza moczowego wraz z węzłami chłonnymi. W przypadku pacjentów z RPM nienaciekającym mięśniówki zabieg TURBT jest uzupełniany przez immunoterapię (BCG) lub chemioterapię dopęcherzową (mitomycyna C). Obecność zmian o stopniu złośliwości G3, zmian CIS i wielogniskowej postaci nowotworu jest wskazaniem do wczesnej cystektomii.

Obserwacja pacjenta po leczeniu nienaciekającego RPM polega na wykonywaniu kontrolnych cystoskopii w odpowiednich odstępach czasu oraz na wykonywaniu innych badań kontrolnych (USG, urografia, CT). Z kolei obserwacja pacjenta po radykalnym zabiegu chirurgicznym obejmuje: CT, USG, kontrolę odprowadzenia moczu, ocenę parametrów biochemicznych krwi oraz RTG klatki piersiowej.

## 6. SPOSOBY FINANSOWANIA PREPARATU HEVIX W DIAGNOSTYCE I LECZENIU RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Preparat Hexvix jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego jedynie jako metoda wspomagająca zabieg diagnostyczny (cystoskopię), natomiast nie jest finansowany jako metoda uzupełniająca zabieg terapeutyczny TURBT. Jak wspomniano powyżej niniejsza analiza problemu decyzyjnego ma na celu zaplanowanie procesu analiz technologii medycznych dla preparatu Hexvix wykorzystywanego w ramach procedury fotodynamicznej towarzyszącej zabiegowi TURBT u pacjentów z RPM. Finansowanie preparatu Hexvix w ramach Programu Lekowego pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z RPM, a tym samym poprawi ich rokowanie. W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie informacji nt. sposobów finansowania preparatu Hexvix w diagnostyce i leczeniu RPM.

### 6.1. Projekt programu lekowego

Zgodnie z brzmieniem projektu Programu Lekowego [83] kandydatami do zabiegu TURBT z wykorzystaniem HAL będą chorzy powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wieloogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
  - wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.
  - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm).

**Głównym celem proponowanego Programu Lekowego jest poprawa wykrywalności i doszczędności resekcji zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym podczas zabiegu TURBT lub re-TURBT.**

Zabieg TURBT/re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix powinni wykonywać wyłącznie lekarze przeszkoleni w wykonywaniu zabiegów z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z użyciem preparatu Hexvix. Zabieg TURBT/re-TURBT powinno się wykonywać w ośrodkach wyposażonych w odpowiedni sprzęt do wykonywania zabiegów z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej powinien być stosowany jako metoda wspomagająca standardowy zabieg TURBT w świetle białym jako wskaźnik co do miejsca wykonania resekcji/re-resekcji.

Dawkowanie preparatu Hexvix w ramach proponowanego Programu Lekowego jest zgodne z zapisami ChPL, natomiast leczenie w Programie obejmuje maksymalnie jednorazowe podanie produktu przed zabiegiem TURBT lub re-TURBT.

Monitorowanie pacjenta w trakcie zabiegu TURBT lub re-TURBT powinno uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych. W związku z czym należy zawsze mieć przygotowany sprzęt do ratowania życia pacjenta. Z kolei monitorowanie pacjenta po zabiegu jest analogiczne jak w przypadku standardowego zabiegu w świetle białym. Sposób monitorowania pacjenta uzależniony jest od wiedzy i doświadczenia klinicznego lekarza prowadzącego leczenie pacjenta.

Do kryteriów wyłączenia z programu należą: nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze, porfiria, masywny krwimocz, immunoterapia BCG lub dopęcherzowa chemioterapia w ciągu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemioterapii bezpośrednio po zabiegu TURBT) oraz zabieg chirurgiczny na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni.

## 6.2. Status refundacyjny w Polsce i innych krajach europejskich

Obecnie jedynym preparatem posiadającym w Polsce rejestrację w diagnostyce i leczeniu pacjentów z RPM stosowanym w ramach procedury fotodynamicznej jest Hexvix. Jak wspomniano powyżej **preparat Hexvix jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach lecznictwa szpitalnego jedynie jako metoda wspomagająca zabieg diagnostyczny (cystoskopię), natomiast nie jest finansowany jako metoda uzupełniająca zabieg terapeutyczny TURBT.** Od 1 stycznia 2014 roku, zgodnie z zapisami zawartymi w zarządzeniu nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 roku, przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) (ICD-9: 57.35) rozliczana jest w ramach grupy JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym. Zaproponowana przez płatnika publicznego wycena grupy JGP L26 pozwala na rozliczenie w kosztach procedury zaproponowany przez Podmiot Odpowiedzialny koszt preparatu Hexvix. Szczegóły dotyczące finansowania procedury fotodynamicznej zawarto w Rozdz. 6.3.

Preparat Hexvix jest obecnie refundowany w kilku krajach europejskich, a w kilku innych rozpoczęto procedury refundacyjne.[84–88] W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje nt. finansowania preparatu Hexvix. Finansowanie preparatu Hexvix w większości państwa odbywa się w ramach lecznictwa zamkniętego lub ambulatoryjnego (Tabela 13). [84–88]

**Tabela 13.**  
Status refundacyjny diagnostyki fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix w poszczególnych krajach europejskich [86, 89]

Kraj	Status refundacyjny (TAK /NIE)	Poziom refundacji	Odpłatność pacjenta	Szczegóły	Ref.
Polska	TAK <sup>a</sup>	100% <sup>a</sup>	NIE <sup>a</sup>	Finansowany w lecznictwie szpitalnym	[79–81]
Austria	TAK	100%	NIE	bd	[84, 85]

Kraj	Status refundacyjny (TAK /NIE)	Poziom refundacji	Odpłatność pacjenta	Szczegóły	Ref.
Belgia	TAK	85%	Częściowa	Finansowany w leczeniu szpitalnym i za zgodą funduszu chorych	[84, 86]
Cypr	NIE	0%	TAK	bd	[84]
Czechy	TAK	85%	Częściowa	bd	[84]
Dania	TAK	bd	bd	Finansowany w leczeniu zamkniętym i ambulatoryjnym	[87]
Estonia	NIE	0%	TAK	bd	[84]
Francja	TAK	65%	Częściowa	Finansowany w leczeniu szpitalnym	[84]
Grecja	TAK	100%	NIE	bd	[84]
Hiszpania	TAK	100%	NIE	Finansowany w leczeniu szpitalnym	[84]
Holandia	TAK	100%	NIE	bd	[84]
Niemcy	TAK	100%	NIE	Finansowany w leczeniu zamkniętym i ambulatoryjnym	[86]
Litwa	NIE	0%	TAK	bd	[84]
Łotwa	NIE	0%	TAK	bd	[84]
Portugalia	TAK	100%	NIE	Finansowany w leczeniu szpitalnym	[84]
Słowacja	NIE	0%	TAK	bd	[84, 88]
Szwajcaria	TAK	100%	NIE	Finansowany w leczeniu szpitalnym	[84]
Wielka Brytania	NIE	0%	TAK	bd	[84]
Włochy	TAK	100%	NIE	bd	[84]

a) Refundowany jedynie jako metoda uzupełniająca zabieg diagnostyczny.

### 6.3. Koszty procedur diagnostycznych i leczniczych

W Polsce standardową procedurą w zakresie rozpoznawania i leczenia RPM (w stadium nienaciekającym mięśniówki pęcherza) jest odpowiednio diagnostyka (cystoskopia) w świetle białym z/lub bez biopsji oraz diagnostyka (cystoskopia) wraz z elektroresekcją (TURBT) w świetle białym. W Polsce zabiegi z wykorzystaniem światła białego finansowane są ze środków publicznych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej lub w ramach leczenia szpitalnego (Tabela 14). Wg danych NFZ aktualnie (2014 r.) koszt cystoskopii przezcewkowej o charakterze diagnostycznym (bez biopsji) finansowany w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej wynosi około 200 zł, natomiast finansowany w ramach leczenia szpitalnego wynosi około 312-364 zł w zależności od rodzaju hospitalizacji. Ponadto, możliwe jest wykonanie w ramach leczenia szpitalnego cystoskopii przezcewkowej o charakterze diagnostycznym z biopsją, której koszt waha się od około 936 zł do 1040 zł. Z kolei koszt diagnostyki (cystoskopii), któremu towarzyszy zabieg TURBT wynosi około 2444-2704 zł w zależności od rodzaju hospitalizacji. W ramach leczenia szpitalnego finansowana jest także diagnostyka fotodynamiczna (około 2444-2704 zł), niemniej w ramach tej kwoty konieczne

jest pokrycie kosztu fotocuczulacza umożliwiającego wykonanie zabiegu. Obecnie jedynym dostępnym w Polsce związkiem, posiadającym wskazanie obejmujące diagnostykę fotodynamiczną RPM jest hexyl aminolewulinianu (Hexvix), którego proponowana w programie lekowym cena *ex factory* wynosi [REDACTED]. Po uwzględnieniu wysokości marży hurtowej obowiązującej w programie lekowym (5%) oraz wysokości podatku VAT (8%) cena preparatu Hexvix będzie wynosić [REDACTED].

Teoretycznie możliwe wydaje się wykonanie zabiegu TURBT w asyście PDD, tym niemniej koszt takiego zabiegu najpewniej wyceniany byłby analogicznie jak zabiegu TURBT w świetle białym, w konsekwencji czego koszty zakupu preparatu obciążałyby budżet szpitala. Oznacza to, że **zabieg TURBT w asyście PDD nie jest finansowany ze środków publicznych** – co jednocześnie potwierdza fakt, że brak takiego zabiegu w katalogu świadczeń gwarantowanych. Wydaje się zatem, że w chwili obecnej, w ramach świadczeń gwarantowanych wykonywane są najprawdopodobniej wyłącznie zabiegi PDD o charakterze diagnostycznym (Tabela 15).

Tabela 14.  
Finansowanie diagnostyki w świetle białym w Polsce w 2014 roku

Grupa (kod)	Świadczenie [kod]	Wartość punktowa	Koszt za świadczenie	Ref.
<b>Specjalistyczna opieka medyczna</b>				
<b>Świadczenia zabiegowe (Z105)</b>	Procedura cystoskopii przezcewkowej [57.32]	20	200 zł	[90]
<b>Lecznictwo szpitalne</b>				
<b>Małe zabiegi na pęcherzu [L30] Czas hospitalizacji &lt;5 dni</b>	Uretrocystoskopia cystoskopem sztywnym z biopsją [57.331]	18-20	936–1040 zł	[79, 80]
	Uretrocystoskopia cystoskopem giętkim z biopsją [57.332]			
<b>Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym [L26]</b>	Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBT) [57.421]	47-52	2444-2704 zł	[79–81]
	Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBT) [57.422]			
	Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBTiS) [57.423]			
	Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBTiS) [57.424]			
	Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) <sup>a</sup> [57.35]			
<b>Inne procedury w zakresie układu moczowo-płciowego (L104) Czas hospitalizacji &lt;5 dni</b>	Cystoskopia przezcewkowa [57.32]	6-7	312-364 zł	[79, 80]

Tabela 15.  
Podsumowanie kosztów diagnostyki w świetle białym i diagnostyki fotodynamicznej [79, 80, 90, 91]

Zabieg	Koszt za świadczenie
Diagnostyka w świetle białym	Cystoskopia przezcewkowa 200-364 zł



	Zabieg	Koszt za świadczenie
Diagnostyka w świetle ultrafioletowym		

## 6.4. Rekomendacje i stanowiska agencji HTA

### 6.4.1. Stanowisko NICE

Na stronach internetowych brytyjskiej agencji HTA (NICE) zidentyfikowano informacje dotyczące stosowania procedury fotodynamicznej w diagnostyce i leczeniu nienaciekającego mięśniówki RPM. *NHS Technology Adoption Centre*, instytucja działająca w obrębie NICE, zakwalifikowała procedurę fotodynamiczną do programu (*Technology Implementation Project*), którego głównym celem była identyfikacja i pokonanie barier dotyczących implementacji do praktyki klinicznej przedmiotowej technologii medycznej. [92]

W oparciu o dane pozyskane z 3 brytyjskich ośrodków medycznych stwierdzono, że zastosowanie procedury fotodynamicznej w diagnostyce i leczeniu RPM przyczynia się m.in. do zwiększenia częstości wykrywania zmian nowotworowych, redukcji ryzyka nawrotu i progresji, wzrostu liczby pacjentów bez nowotworu (potwierdzone przez kontrolne cystoskopie), przy jednoczesnym nieistotnym statystycznie wydłużeniu czasu potrzebnego na wykonanie zabiegu (w wykorzystaniu metody fotodynamicznej - PDD) w stosunku do dotychczas stosowanych metod. Autorzy opracowania wskazali jednak na pewne ograniczenia związane z jakością danych – tj. stosunkowo niewielką liczebność próby oraz istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w charakterystyce wyjściowej w odniesieniu do ryzyka nawrotu i progresji.

Ponadto, na podstawie opracowanego modelu, wskazano że zastosowanie procedury fotodynamicznej wpływa korzystnie na poprawę jakości życia pacjenta, redukuje liczbę koniecznych hospitalizacji oraz zmniejsza całkowity czas pobytu pacjenta w szpitalu. [92] Uzyskane wyniki pozwoliły wykazać szereg korzyści wynikających z zastosowania wspomnianej metody, które zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.  
Zalety implementacji PDD do praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii

Najważniejsze zalety PDD wg NICE	
Korzyści z zastosowania procedury fotodynamicznej (PDD)	Uzasadnienie
Zmniejszenie liczby hospitalizacji w wybranych grupach pacjentów	Zwiększona zdolność do wykrywania zmian nowotworowych oraz poprawa w zakresie wyboru właściwej metody leczenia wśród pacjentów z pierwotnym RPM

<b>Najważniejsze zalety PDD wg NICE</b>	
<b>Zmniejszenie całkowitej długości pobytu pacjenta w szpitalu</b>	Zastosowanie zaawansowanych metod diagnostycznych i wyeliminowanie konieczności ponownego zabiegu w niektórych grupach pacjentów skutkuje zmniejszeniem liczby hospitalizacji <b>o 2116 osobodni w ciągu 5 lat.</b>
<b>Skrócenie czasu oczekiwania na zabieg wśród nowych pacjentów<sup>a</sup></b>	PDD redukuje częstość nawrotów oraz prowadzi do ograniczenia konieczności przeprowadzenia ponownych zabiegów. To z kolei może skutkować zwiększeniem wydajności systemu w zakresie oczekiwania na zabieg wśród nowych pacjentów.
<b>Poprawa wydajności dla NHS</b>	Zapewnienie najbardziej optymalnej i wydajnej ścieżki leczenia poprzez możliwość włączenia, w wybranych sytuacjach, bardziej zaawansowanej terapii (np. terapii adjuwantowej) zaraz po wykonaniu zabiegu.
<b>Poprawa w zakresie jakości życia</b>	Redukcja liczby wizyt w szpitalu oraz kolejnych procedur medycznych prowadzi do poprawy jakości życia pacjenta oraz jego rodziny w trakcie okresu obserwacji po zabiegu
<b>Wyższa jakość usług oraz wsparcie dla pacjentów</b>	Systematyczne podejście do implementacji omawianej procedury przyniesie poprawę w zakresie świadczonych usług oraz pozwoli na szybkie rozpoczęcie właściwej terapii.
<b>Długoterminowe oszczędności dla NHS</b>	Zmniejszenie wydatków będących następstwem redukcji liczby kolejnych zabiegów chirurgicznych

a) wg założeń programu *Cancer Reform Strategy* 2010 [93]

#### 6.4.2. Stanowiska innych agencji HTA

##### HAS

W 2007 roku francuska agencja ds. oceny technologii medycznych (HAS) wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania procedur fotodynamicznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix ze środków publicznych w ramach leczenia zamkniętego oraz innych publicznych świadczeń opieki zdrowotnej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w ramach zabiegu diagnostycznego jak i terapeutycznego. [89] Ponownie w 2012 roku HAS rekomendował utrzymanie finansowania procedur fotodynamicznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix ze środków publicznych, uzasadniając swoje stanowisko rzeczywistą korzyścią wynikającą z zastosowania tej metody u pacjentów ze zdiagnozowanym RPM lub podejrzeniem tego nowotworu. [94]

##### Pozostałe agencje

Pozostałe agencje i organizacje działające w Polsce (AOTM), Australii (MSAC), Kanadzie (CADTH), Niemczech (DAHTA@DIMI, G-BA, IQWiG), Danii (HTA-HSR/DHTA), Norwegii (NOKC) i Szwecji (SBU) nie przedstawiły swojego stanowiska odnośnie do finansowania procedur fotodynamicznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix w omawianym wskazaniu.

## 7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 7.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących oceny efektywności klinicznej i trafności diagnostycznej procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w populacji zgodnej z zapisami projektu Programu Lekowego, tj. chorych zakwalifikowanych do zabiegu TURBT/re-TURBT.

Na etapie wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych dostępnych dowodów naukowych. W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). Danych poszukiwano w sposób niesystematyczny w bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane), analizując referencje wytycznych, a także na stronach najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką urologiczną i onkologiczną (EAU, ESMO, AUA). Data ostatniego przeszukania przypada na 14 sierpnia 2012 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne:

- Kausch 2010 [95],
- Mowatt 2010 [96],
- Shen 2012 [97].

W odnalezionych opracowaniach wtórnych dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny trafności diagnostycznej procedury fotodynamicznej wykorzystywanej w ramach procesu diagnostyczno-terapeutycznego w porównaniu ze standardowymi zabiegami w świetle białym u pacjentów z RPM lub jego podejrzeniem. We wszystkich pracach uwzględniano badania dotyczące procedury fotodynamicznej, bez względu na rodzaj stosowanego fotouczulacza.

W oparciu o dane zawarte w przeglądach systematycznych opracowano wyniki wstępnej analizy klinicznej. Szczegółowa charakterystyka uwzględnionych opracowań wtórnych znajduje się w Aneksie.

### 7.2. Charakterystyka dostępnych opracowań wtórnych

#### 7.2.1. Przegląd systematyczny Mowatt 2010

W publikacji Mowatt 2010 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz trafności diagnostycznej metody fotodynamicznej w porównaniu z metodą standardową wykorzystującą światło białe (WLD) w populacji pacjentów z podejrzeniem RPM lub ze zdiagnozowanym nienaciekającym

RPM. Kryteria włączenia do przeglądu spełniały badania, w których w ramach procedury fotodynamicznej stosowano dowolny spośród wymienionych fotouczulaczy: HAL, ALA lub hiperycynę. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 31 badań klinicznych (RCT i nRCT), spośród których w 27 oceniano trafność diagnostyczną, natomiast w 4 pozostałych (RCT) oceniano skuteczność kliniczną. Przy ocenie trafności diagnostycznej testem referencyjnym we włączonych badaniach była ocena histologiczna materiału tkankowego pobranego podczas biopsji.

### ***Ocena skuteczności klinicznej***

W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie badania RCT. W zakwalifikowanych pracach w ramach procedury fotodynamicznej stosowano ALA. Wykazano istotną statystycznie przewagę metody fotodynamicznej nad standardowymi technikami wykonywanymi w świetle białym w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu po 24 mies. (RR = 1,37 [1,18; 1,59]) oraz obecności guzów szczątkowych po TURBT (RR = 0,37 [0,20; 0,69]). Mediana czasu do nawrotu wahała się w przedziale od 12 do 17 mies. dla metody fotodynamicznej oraz od 5 do 8 mies. dla WLD. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 17).

### ***Ocena bezpieczeństwa***

Analizę profilu bezpieczeństwa procedury fotodynamicznej przeprowadzono oddzielnie dla każdego z fotouczulaczy, bez porównania z techniką w świetle białym. W przypadku HAL działania niepożądane raportowano w 4 badaniach (nRCT). W zakwalifikowanych pracach odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi wahał się w przedziale od 20% do 81%, przy czym działania niepożądane związane z podaniem HAL obserwowano u niewielkiej liczby pacjentów (0%–2,7%). Również ciężkie działania niepożądane należały do zdarzeń rzadkich (7%) i nie były związane z zastosowaniem HAL.

### ***Ocena trafności diagnostycznej***

Ocenę trafności diagnostycznej przeprowadzono na podstawie 27 badań klinicznych. W 5 badaniach przedstawiono wyniki odnoszące się do liczby pacjentów, u których zdiagnozowano, co najmniej jedną zmianę nowotworową, a w 14 pracach dane odnoszące się do liczby zmian. W większości włączonych badań u pacjentów w ramach procedury fotodynamicznej stosowano ALA i tylko w nielicznych HAL lub hiperycynę, przy czym wyniki raportowano łącznie, bez względu na rodzaj fotouczulacza.

Wykazano wyższą czułość i niższą swoistość procedury fotodynamicznej w porównaniu z zabiegami w świetle białym (WLD) (Tabela 17). Ocena wartości diagnostycznego ilorazu szans wykazała, że procedura fotodynamiczna cechuje się większą zdolnością do rozróżnienia pacjentów ze zmianami nowotworowymi od pacjentów bez obecności tych zmian niż standardowe techniki z zastosowaniem światła białego (Tabela 17). Mediana czułości i swoistości dla metody fotodynamicznej z zastosowaniem wyłącznie HAL wynosiła odpowiednio 90% i 81% w analizie uwzględniającej odsetek pacjentów z co najmniej jedną zmianą oraz 85% i 80% z uwzględnieniem wyników biopsji,

jednakże autorzy opracowania Mowatt 2010 nie podali wyników dla grup kontrolnych. Ponadto ocenę trafności diagnostycznej przeprowadzono z uwzględnieniem stopnia złośliwości i zaawansowania klinicznego rozpoznawanych zmian. W przypadku zmian CIS mediana czułości procedury fotodynamicznej była wyższa niż WLD (83% vs 32% – analiza uwzględniająca pacjentów; 86% vs 50% analiza uwzględniająca liczbę zmian), podczas gdy swoistość metody wahała się w zależności od sposobu analizy wyników (71-82% vs 83-97% w analizie uwzględniającej odsetek pacjentów; 61-99% vs 68% w analizie uwzględniającej liczbę zmian).

### Podsumowanie

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na: istotną statystycznie przewagę metody fotodynamicznej (zastosowanej podczas zabiegu TURBT) nad standardową procedurą w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu oraz obecności guza szczątkowego. Uzyskane rezultaty dotyczące skuteczności klinicznej były następstwem zwiększonej czułości metody fotodynamicznej w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, zmian agresywnych oraz zmian o wysokim ryzyku progresji i nawrotu, w tym także CIS, przy niższej swoistości metody.

Przegląd został przeprowadzony poprawnie pod względem metodologicznym. Wśród głównych jego ograniczeń, mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki, należy wymienić stosunkowo odległą w czasie datę przeszukania źródeł informacji medycznej (2008 r.) oraz fakt, że analizę wyników przeprowadzono dla procedury fotodynamicznej bez względu na rodzaj stosowanego preparatu (HAL, ALA i hiperycyna).

Tabela 17.  
Wyniki analizy trafności diagnostycznej oraz analizy skuteczności na podstawie przeglądu Mowatt 2010

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wyniki RR [95% CI]	
			PDD	WLD
<b>Trafność diagnostyczna – analiza uwzględniająca wyniki pacjentów</b>				
Czułość [%]			92 [80; 100]	71 [49; 93]
Swoistość [%]			57 [36; 79]	72 [47; 96]
LR(+)	5:		2,17 [1,16; 3,19]	2,57 [0,53; 4,61]
LR(-)	(3 HAL, 1 ALA,	386	0,13 [0,01; 0,32]	0,40 [0,12; 0,67]
DOR	1 ALA/HAL)		16,50 [1,00; 42,23]	6,44 [1,00; 14,24]
PPV [%] <sup>a</sup>			91 [59; 100]	89 [56; 100]
NPV [%] <sup>a</sup>			60 [32; 100]	23 [20; 87]
<b>Trafność diagnostyczna – analiza uwzględniająca wyniki biopsji</b>				
Czułość [%]			93 [90; 96]	65 [55; 74]
Swoistość [%]			60 [49; 71]	81 [73; 90]
LR(+)	14		2,33 [1,73; 2,92]	3,38 [2,01; 4,75]
LR(-)	(3 HAL, 10 ALA,	1751	0,12 [0,06; 0,17]	0,44 [0,33; 0,54]
DOR	1 hiperycyna)		20,29 [9,20; 31,37]	7,76 [3,39; 11,93]
PPV [%] <sup>a</sup>			61 [40; 100]	70 [38; 100]
NPV [%] <sup>a</sup>			92 [20; 99]	78 [13; 91]
<b>Skuteczność kliniczna</b>				

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wyniki RR [95% CI]	
			PDD	WLD
Przeżycie wolne od nawrotu	12 mies.	2 RCT (ALA)	313	1,40 [0,96; 2,03]
	24 mies.			<b>1,37 [1,18; 1,59]</b>
Obecność guzów szczątkowych	4 RCT (ALA)	534	<b>0,37 [0,20; 0,69]</b>	
Częstość nawrotów	2 RCT (ALA)	293	0,64 [0,39; 1,06]	
Czas do nawrotu	2 RCT (ALA)	bd	PDD = 12–17,05 mies. <sup>a</sup> WLD = 5–8,05 mies. <sup>a</sup>	
Progresja choroby	2 RCT (ALA)	bd	0,57 [0,22; 1,46]	

a) mediana

## 7.2.2. Przegląd systematyczny Kausch 2010

W publikacji Kausch 2010 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz trafności diagnostycznej metody fotodynamicznej w porównaniu z metodą standardową wykorzystującą światło białe (WLD) w populacji pacjentów z podejrzeniem RPM lub ze zdiagnozowanym nienaciekającym RPM. W opracowaniu analizowano pacjentów zarówno z pierwotnym, jak i nawracającym RPM. Kryteria włączenia do przeglądu spełniały prospektywne badania, w których w ramach procedury fotodynamicznej stosowano fotouczulacz HAL lub ALA. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 5 badań (RCT) oceniających skuteczność kliniczną oraz 12 badań oceniających trafność diagnostyczną. W ocenie trafności diagnostycznej testem referencyjnym we włączonych badaniach była ocena histologiczna materiału tkankowego pobranego podczas biopsji.

### **Ocena skuteczności klinicznej**

W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie badania RCT. W zakwalifikowanych pracach w ramach procedury fotodynamicznej stosowano ALA. Wykazano, że przeżycie wolne od nawrotu po 12 i 24 mies. było wyższe w grupie pacjentów, u których stosowano metodę fotodynamiczną niż w grupie WLD (Tabela 18). Mediana czasu do nawrotu wyniosła odpowiednio 12-17 miesięcy oraz 5-8 miesięcy odpowiednio. Szansa pozostawienia guza szczątkowego po TURBT była istotnie niższa w grupie, w której wykorzystano metodę fotodynamiczną niż w grupie kontrolnej (OR = 0,28 [0,15; 0,52]).

### **Ocena trafności diagnostycznej**

Ocenę trafności diagnostycznej przeprowadzono na podstawie wyników 12 badań klinicznych. We włączonych do analizy badaniach stosowano HAL lub ALA, jednakże wyniki raportowano łącznie, bez względu na rodzaj fotouczulacza. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że procedura fotodynamiczna cechuje się większą zdolnością do wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych (o 20%) i dodatkowych zmian typu CIS (o 39%) niż metody z zastosowaniem światła białego (Tabela 18). Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie dodatnich wahało się w przedziale od 7,1% do 47% w grupie procedury fotodynamicznej oraz od 8,8% do 62,5% w grupie diagnostyki w świetle białym (Tabela 18). Swoistość mierzona odsetkiem pacjentów ze stwierdzonymi zmianami

nowotworowymi wynosiła 43-82% w przypadku metody fotodynamicznej i 43-72% w przypadku WLD. Z kolei swoistość mierzona liczbą zmian wynosiła odpowiednio 63% i 82%.

### Podsumowanie

Wyniki przeglądu systematycznego wykazały, iż pacjenci z RPM u których zastosowano podczas zabiegu metodę fotodynamiczną w porównaniu z pacjentami leczonymi metodą standardową charakteryzują się wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu oraz istotnym statystycznie wzrostem szansy przeprowadzenia całkowitej resekcji zmian nowotworowych (zmniejszone ryzyko obecności guza szczątkowego). Uzyskane rezultaty dotyczące skuteczności klinicznej były następstwem zwiększonej zdolności procedury fotodynamicznej do wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych, w tym także zmian CIS.

Przegląd został przeprowadzony poprawnie pod względem metodologicznym. Wśród głównych jego ograniczeń mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki należy wymienić stosunkowo odległą w czasie datę przeszukania źródeł informacji medycznej (2009 r.) oraz fakt, że analizę wyników przeprowadzono dla procedury fotodynamicznej bez względu na rodzaj stosowanego preparatu (HAL, ALA).

Tabela 18.  
Wyniki oceny trafności diagnostycznej oraz skuteczności w opracowaniu Kausch 2010

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wyniki [95% CI]	
			PDD	WLD
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>				
<b>Obecność guza szczątkowego</b>	3 RCT (3 ALA)	394	<b>OR = 0,28 [0,15; 0,52]<sup>c</sup></b>	
<b>Przeżycie wolne od nawrotu</b>	<b>12 mies.</b>	3 RCT (3 ALA)	57–90%	39–74%
	<b>24 mies.</b>	2 RCT (2 ALA)	40–88%	28–73%
<b>Czas do nawrotu [mies.]<sup>d</sup></b>	2 RCT (2 ALA)	224	12-17	5-8
<b>Trafność diagnostyczna</b>				
<b>Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych</b>	7 (4 ALA, 3 HAL)	1253	ADR = 0,20 [0,08; 0,35]	
<b>Częstość wykrywania dodatkowych zmian CIS</b>	7 (1 ALA, 5 HAL, 1 ALA/HAL)	978	ADR = 0,39 [0,23; 0,57] <sup>a</sup>	
<b>Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie dodatnich</b>	8 (2 ALA, 6 HAL)	1468	7,1–47%	8,8–62,5%
<b>Swoistość<sup>b</sup></b>	<b>w odniesieniu do pacjentów</b>	2 (2 HAL)	43–82%	43–72%
	<b>w odniesieniu do liczby biopsji</b>	2 (1 ALA, 1 HAL)	63–79%	82–93%

a) ADR = 0,23 [0,18; 0,30] na podstawie analizy wrażliwości polegającej na wykluczeniu 2 badań, w których włączano pacjentów z CIS (Colombo 2007) oraz pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami o wysokiej złośliwości (Jichliński 2003)

b) Wykluczono badanie (Riedl 1999), w którym podano niską swoistość PDD (43%), lecz nie zaznaczono, czy odnosi się ona do wyników biopsji, czy liczby pacjentów

c) PDD vs WLD

d) Mediana

### 7.2.3. Przegląd systematyczny Shen 2012

W publikacji Shen 2012 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz trafności diagnostycznej metody fotodynamicznej w porównaniu z metodą standardową wykorzystującą światło białe (WLD na podstawie badań z randomizacją (RCT)). Uwzględniono badania obejmujące pacjentów z podejrzeniem RPM lub ze zdiagnozowanym nienaciekającym mięśniówki RPM, a także badania, w których populację stanowili pacjenci z nawracającym nienaciekającym RPM po wcześniejszym leczeniu TURBT. Kryteria włączenia do przeglądu spełniały badania kliniczne, w których w ramach procedury fotodynamicznej stosowano fotouczulacz HAL lub ALA. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 14 badań klinicznych, spośród których w 13 RCT opisano wyniki dotyczące trafności diagnostycznej i w 13 RCT wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

#### ***Ocena skuteczności klinicznej***

W większości włączonych prac w ramach procedury stosowano ALA, przy czym wyniki raportowano łącznie, bez względu na rodzaj fotouczulacza. Wyniki analizy skuteczności wykazały istotną statystycznie przewagę metody fotodynamicznej nad metodami standardowymi w świetle białym w odniesieniu do obecności guzów szczątkowych (RR = 2,77 [1,47; 5,20]). W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 19).

#### ***Ocena bezpieczeństwa***

Analizę profilu bezpieczeństwa procedury fotodynamicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki 4 badań RCT, przy czym tylko w 2 RCT pacjenci w ramach metody fotodynamicznej otrzymali HAL. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach dla HAL były hematuria oraz zatrzymanie moczu, ich przebieg określono jako łagodny do umiarkowanego. Większość raportowanych działań niepożądanych była związana z zabiegiem elektroresekcji guza. Odnotowano jeden przypadek wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego potencjalnie związanego z zastosowaniem HAL (skurcz pęcherza). Zgony raportowano w obu grupach, jednakże nie miały one związku z wykonywanymi procedurami w ramach badań klinicznych.

#### ***Ocena trafności diagnostycznej***

Analizę trafności diagnostycznej przeprowadzono na podstawie badań, w których w większości w ramach procedury fotodynamicznej stosowano fotouczulacz ALA, przy czym wyniki raportowano łącznie dla obu fotouczulaczy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy metodą fotodynamiczną a WLD w odniesieniu do częstości wykrywania zmian nowotworowych i częstości wykrywania zmian CIS. Wyniki fałszywie dodatnie istotnie statystycznie częściej otrzymywano w przypadku procedury fotodynamicznej (Tabela 19).



## Podsumowanie

W przeglądzie systematycznym stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy procedurą fotodynamiczną a WLD w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia wolnego od progresji oraz w odniesieniu do oceny trafności diagnostycznej. Wykazano znamienne statystycznie przewagę metody fotodynamicznej nad WLD w odniesieniu do obecności guza szczątkowego po zabiegu TURBT.

Wyniki uzyskane przez Shen i wsp. są obarczone pewnymi ograniczeniami metodycznymi. Przede wszystkim w analizie wyników uwzględniono jedno badanie retrospektywne (Burger 2009), niespełniające przyjętych przez autorów kryteriów włączenia, natomiast w ocenie ryzyka nawrotu nie wzięto pod uwagę wielośrodkowego badania randomizowanego przeprowadzonego na dużej próbie (>500 pacjentów) w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym. Powyższe błędy mogły mieć znaczący wpływ na uzyskane rezultaty odbiegające od wyników, wcześniejszych opracowań wtórnych, przeprowadzonych poprawnie pod względem metodologicznym. Ponadto, analogicznie jak w przypadku wcześniejszych przeglądów, analizę wyników przeprowadzono dla procedury fotodynamicznej bez względu na rodzaj stosowanego preparatu (HAL, ALA).

Tabela 19.  
Wyniki oceny trafności diagnostycznej oraz skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Shen 2012

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wyniki RR [95% CI]	
			WLD vs PDD	
<b>Trafność diagnostyczna</b>				
Częstość wykrywania zmian nowotworowych	9 RCT (5 ALA, 2 HAL, 2 ALA/HAL)	3232	0,99 [0,96; 1,03]	
Prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie dodatniej diagnozy	3 RCT (2 HAL, 1 ALA/HAL)	876	<b>0,69 [0,49; 0,97]</b>	
Częstość wykrywania zmian CIS	12 RCT (7 ALA, 3 HAL, 2 ALA/HAL)	3899	0,82 [0,67; 1,02]	
<b>Skuteczność kliniczna</b>				
Obecność guza szczątkowego	9 RCT (7 ALA, 1 HAL, 2 ALA/HAL)	2404	<b>2,77 [1,47; 5,20]</b>	
Przeżycie wolne od Nawrotu	3 mies.	3 RCT (1 ALA, 2 HAL)	378	1,15 [0,79; 1,66]
	12 mies.	8 RCT (5 ALA, 2 HAL, 1 ALA/HAL)	2050	0,86 [0,70; 1,06]
Przeżycie wolne od progresji	12 mies.	3 RCT (2 ALA, 1 HAL)	706	0,99 [0,94; 1,04]
	24 mies.	2 RCT (1 ALA, 1 ALA/HAL)	722	1,02 [0,98; 1,06]

### 7.3. Wyniki głównych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych oraz uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznych zidentyfikowano 4 randomizowanych prób klinicznych dla procedury fotodynamicznej wykorzystującej hexyl aminolewulinianu (preparat Hexvix) w trakcie zabiegu TURBT. Poniżej przedstawiono wyniki głównych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej:

- Stenzl 2010,
- Dragoescu 2011,
- Hermann 2011,
- Karaolides 2012.

#### Stenzl 2010

Badanie Stenzl 2010 to wieloośrodkowa, niezaślepiena, randomizowana próba kliniczna zaprojektowana do oceny wpływu procedury fotodynamicznej z zastosowaniem HAL na częstość wczesnych nawrotów u pacjentów z podejrzeniem RPM, stawianym w oparciu o wyniki cystoskopii przesiewowej wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych. W badaniu Stenzl 2010 procedurę fotodynamiczną stosowano, jako metodę uzupełniającą standardową procedurę terapeutyczną - TURBT-PDD i porównywano z TURBT-WLD. Do badania wstępnie zakwalifikowano 814 pacjentów, z czego 779 chorych zostało w sposób losowy przydzielonych do grupy TURBT-PDD lub TURBT-WLD. W analizie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności klinicznej uwzględniono 551 pacjentów (procedura fotodynamiczna: 271 pacjentów i WLD: 280 pacjentów).

Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby ocenianych w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym ( $p = 0,026$ ). Liczba nawrotów choroby w każdym z analizowanych punktów czasowych, tj. po 3, 6 i 9 miesiącach była niższa w grupie, w której stosowano metodę fotodynamiczną niż w grupie WLD. Stratyfikacja wyników w zależności od ryzyka wyjściowego również wskazuje na przewagę metody fotodynamicznej nad WLD we wszystkich wyszczególnionych grupach ryzyka, jednakże znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy metodą fotodynamiczną a WLD obserwowano w grupie pacjentów z nawracającym RPM oraz w grupie chorych o najniższym stadium zaawansowania (TaG1 lub TaG2) (Tabela 20). Progresję do stadiów określanych jako nowotwory naciekające mięśniówkę ( $T \geq 2$ ) raportowano u 5 pacjentów w grupie procedury fotodynamicznej i 7 pacjentów w grupie WLD.

**Tabela 20.**  
Wyniki badania Stenzl 2010 dotyczące skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	Wartość p
<b>Nawrót choroby</b>	9 mies.	128/271 (47%)	157/280 (56%)	0,026
<b>Nawrót choroby stratyfikacja względem</b>	Pierwotny RPM	42/101 (41,6%)	60/123 (48,8%)	0,31 <sup>a</sup>
	Nawracający RPM	86/170 (50,6%)	97/157 (61,8%)	0,04 <sup>a</sup>

Punkt końcowy		Okres obserwacji	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	Wartość p
ryzyka wyjściowego	TaG1 lub TaG2		99/218 (45,4%)	113/204 (55,4%)	0,02 <sup>a</sup>
	TaG3, Ta + CIS, T1, T1 + CIS		40/73 (54,8%)	47/83 (56,6%)	0,48 <sup>a</sup>

a) Wartość p dla pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem (analiza *per protocol*).

## Hermann 2011

Badanie Hermann 2011 to dwuośrodkowa, niezaślepiąca, randomizowana próba kliniczna zaprojektowana do oceny wpływu procedury fotodynamicznej z zastosowaniem HAL na częstość wczesnych nawrotów u pacjentów z podejrzeniem RPM. Podejrzenie RPM oparto na wyniku cystoskopii przesiewowej wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych. Podobnie jak w przypadku pozostałych prac, PDD stosowano jako metodę uzupełniającą standardowy zabieg TURBT i porównywano z TURBT-WLD. Do badania zakwalifikowano 233 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy, w której stosowano TURBT-PDD lub TURBT-WLD. W analizie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności klinicznej uwzględniono wyniki dla 145 pacjentów (TURBT-PDD: 68 pacjentów i TURBT-WLD: 77 pacjentów).

Analiza wyników dotyczących skuteczności klinicznej w badaniu Hermann 2011 wykazała istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD z wykorzystaniem HAL nad TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby ocenianych w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym ( $p = 0,05$ ). Liczba nawrotów choroby w każdym z analizowanych punktów czasowych, tj. po 4 i 12 miesiącach okresu obserwacji była niższa w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD. W badaniu nie przedstawiono stratyfikacji wyników w zależności od ryzyka wyjściowego. Czas do nawrotu w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji był istotnie statystycznie dłuższy w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD ( $p = 0,02$ ).

**Tabela 21.**  
Wyniki badania Hermann 2011 dotyczące skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	Wartość p
Nawrót choroby	12 mies.	18/59 (30,5%)	35/74 (47,3%)	0,05
Czas do nawrotu	12 mies.	PDD > WLD		0,02

## Karaolides 2012

Badanie Karaolides 2012 to randomizowana próba kliniczna zaprojektowana do oceny wpływu procedury fotodynamicznej z użyciem HAL na skuteczność kliniczną u pacjentów z podejrzeniem RPM, które stawiano w oparciu o wyniki USG, tomografii komputerowej, cystoskopii lub cytologii osadu moczu. W badaniu Karaolides 2012 procedurę fotodynamiczną stosowano, jako metodę uzupełniającą standardowy TURBT – TURBT-PDD i porównywano z zabiegiem TURBT przeprowadzanym standardowo w świetle białym – TURBT-WLD. Do badania wstępnie

zakwalifikowano 140 pacjentów, z czego 102 chorych zostało przydzielonych w sposób losowy do grup TURBT-PDD i TURBT-WLD. W analizie punktów końcowych uwzględniono wyniki dla 86 pacjentów (TURBT-PDD: 41 pacjentów i TURBT-WLD: 45 pacjentów).

Analiza wyników dotyczących skuteczności klinicznej w badaniu Karaolides 2012 wykazała istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD z wykorzystaniem HAL nad TURBT-WLD w odniesieniu do częstości występowania nawrotów choroby ( $p = 0,019$ ). Zaobserwowano także, iż przeżycie wolne od nawrotu w okresie 18 miesięcy było znamienne statystycznie dłuższe w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD ( $p = 0,0006$ ). Stratyfikacja wyników w zależności od ryzyka wyjściowego wskazywała przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD we wszystkich wyodrębnionych grupach, z wyjątkiem populacji pacjentów, u których rozpoznano pojedyncze ognisko nowotworowe (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Wyniki badania Karaolides 2012 dotyczące skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	Wartość p
<b>Nawrót choroby w okresie obserwacji</b>	PDD <sup>a</sup> : 17,5 mies. [6; 25] WLD <sup>a</sup> : 14 mies. [4,5; 25]	7/41 (17,1%)	18/45 (40%)	0,019
<b>Czasu do pierwszego nawrotu</b>		13,6 mies. <sup>a</sup>	7 mies. <sup>a</sup>	<0,001
<b>Przeżycie wolne od nawrotu</b>	18 mies.	82,5%	50,6%	0,0006
<b>Przeżycie wolne od nawrotu stratyfikacja względem ryzyka wyjściowego</b>	<b>Jednoogniskowy RPM</b>	74,2%	76,7%	0,3525
	<b>Wieloogniskowy RPM</b>	89,7%	13,6%	<0,001
	<b>Pierwotny RPM</b>	77,4%	55,1%	0,0237
	<b>Nawracający RPM</b>	91,7%	41,6%	0,0189
	<b>Nieagresywny RPM</b>	88,9%	63%	0,0204
	<b>Agresywny RPM (w tym CIS)</b>	73,4%	44,0%	0,0134

a) Mediana

## Dragoescu 2011

Badanie Dragoescu 2011 to jednoośrodkowa, pojedynczo ślepa, randomizowana próba kliniczna zaprojektowana do oceny wpływu procedury fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu na diagnozowanie i leczenie pierwotnego RPM nienaciekającego mięśniówki. Do badania zakwalifikowano 44 chorych, których podzielono w sposób losowy na dwie grupy: TURBT-PDD i TURBT-WLD. W analizie punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej, uwzględniono wyniki wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu.

Odsetek pacjentów doświadczających redukcji ryzyka nawrotu choroby po 3, 6, 9, i 12 miesiącach okresu obserwacji w grupie TURBT-PDD był istotnie statystycznie niższy niż w grupie TURBT-WLD. Istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD obserwowano również odnośnie do przeżycia wolnego od nawrotu (HR = 0,33 [0,11; 0,98],  $p = 0,0461$ ).

**Tabela 23.**  
Wyniki badania Dragoescu 2011 dotyczące skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	Wartość p
Nawrót choroby	12 mies.	18,18%	45,45%	0,0461

#### 7.4. Charakterystyka badań dotyczących diagnostyki fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych oraz przeszukania baz informacji medycznych zidentyfikowano 16 badań klinicznych, w których w ramach procedury fotodynamicznej stosowano HAL jako substancję fotouczulającą HAL. Spośród odnalezionych badań 6 prac to badania RCT, natomiast pozostałe 10, to nierandomizowane próby kliniczne. We wszystkich badaniach RCT procedurę fotodynamiczną wykorzystywano jako metodę uzupełniającą zabieg TURBT, natomiast w badaniach nRCT procedurę fotodynamiczną stosowano jako metodę uzupełniającą zabieg diagnostyczny (cystoskopia) lub jako zabieg terapeutyczny (TURBT). W 11 badaniach oceniano trafność diagnostyczną metody fotodynamicznej w porównaniu z metodą wykorzystującą światło białe. Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności raportowano w 5 badaniach randomizowanych oraz w 1 badaniu nierandomizowanym (Burger 2009), będącym retrospektywną analizą pacjentów. Profil bezpieczeństwa hexylu aminolewulinianu oceniano w 6 pracach.

Populację w odnalezionych badaniach stanowili dorośli pacjenci z podejrzeniem RPM lub ze zdiagnozowanym RPM. Żadne ze zidentyfikowanych badań nie zostało przeprowadzone w populacji analogicznej jak wskazana w ramach projektu programu lekowego. W dwóch pracach kwalifikowano wyłącznie pacjentów z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanymi zmianami CIS. W większości odnalezionych badań pacjenci ze zdiagnozowanym RPM w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali, chemioterapię dopęcherzową oraz immunoterapię BCG.

**Tabela 24.**  
Charakterystyka badań zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych

Badanie	Typ badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe		
		Kryteria włączenia	N	Wcześniejsze terapie	TD	Sk	Bp
Dragoescu 2011	RCT	Zdiagnozowany nienaciekający mięśniówki RPM	44	BD	✓	✓	–
Geavlete 2010	RCT	Podejrzenie RPM <sup>c</sup>	446	BD	✓	✓	–
Hermann 2011	RCT	Podejrzenie zmian powierzchniowych RPM	233	CTH, BCG	✓	✓	–
Karaolides 2012	RCT	Podejrzenie RPM	102	BD	–	✓	–
Stenzl 2010	RCT	Podejrzenie RPM	779	CTH, BCG	✓	✓	✓
Burger 2009	nRCT	Zdiagnozowany nienaciekający RPM	277	TURBT	✓	✓	–

Badanie	Typ badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe		
		Kryteria włączenia	N	Wcześniejsze terapie	TD	Sk	Bp
Colombo 2007 <sup>a</sup>	nRCT	Zdiagnozowane zmiany CIS	49	BCG <sup>b</sup>	✓	–	–
Fradet 2007	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	311	CTH, BCG	✓	–	✓
Grossman 2007	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	311	CTH, BCG	✓	–	✓
Hendricksen 2006	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany CIS	50	CTH, BCG	✓	–	–
Jichliński 2003	nRCT	Podjęzrenie zmian powierzchniowych RPM	52	CTH, BCG	✓	–	✓
Jocham 2005	RCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	162	CTH, BCG	✓	–	✓
Loidl 2004	nRCT	Zdiagnozowany RPM	45	TURBT, CTH, BCG	✓	–	–
Schmidbauer 2004	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	286	CTH, BCG	✓	–	✓
Tritschler 2007 <sup>a</sup>	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	100	BD	✓	–	–
Witjes 2005	nRCT	Podjęzrenie lub zdiagnozowany RPM	20	CTH, BCG	✓	–	✓

CTH – chemioterapia, TD – trafność diagnostyczna, Sk – skuteczność kliniczna, Bp – bezpieczeństwo

a) W badaniu w grupie PDD stosowano ALA lub HAL;

b) Pacjenci w trakcie badania otrzymywali terapię BCG;

c) Ocena skuteczności klinicznej dotyczyła wyłącznie pacjentów ze zdiagnozowanym RPM nienaciekającym mięśniówki o wysokim ryzyku nawrotu i progresji.

## 7.5. Czynniki predykcyjne efektywności klinicznej

Nienaciekający mięśniówki RPM to choroba charakteryzująca się wysokim ryzykiem nawrotu i progresji. Dlatego też głównymi celami terapeutycznymi w tej grupie pacjentów jest zapobieganie nawrotom choroby oraz progresji do stadiów bardziej zaawansowanych. Do czynników determinujących uzyskiwane efekty kliniczne należą: diagnostyka, charakterystyka kliniczna i histologiczna pacjenta oraz rodzaj zastosowanej terapii. [98]

### Diagnostyka

Czynnikiem wpływającym na uzyskiwane efekty terapeutyczne jest precyzyjna diagnostyka umożliwiającą ocenę stopnia zaawansowania klinicznego i histopatologicznego. Standardowym postępowaniem diagnostycznym umożliwiającym wizualizację chorobowo zmienionych obszarów pęcherza podczas zabiegu TURBT jest cystoskopia w świetle białym. Pomimo usunięcia wszystkich widocznych ognisk nowotworowych, zabieg TURBT może być niekompletny, ze względu na ograniczenia standardowych technik służących do wizualizacji pęcherza. Wykazano, iż zastosowanie bardziej precyzyjnych technik wizualizacji zmian nowotworowych (PDD) może znacząco ograniczać ryzyko nawrotu choroby. [98]

## Charakterystyka kliniczna i histologiczna

Do czynników determinujących uzyskiwane efekty terapeutyczne mierzone nawrotem choroby zaliczane są: wieloogniskowość nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości histologicznej, wielkość zmian nowotworowych oraz liczba wcześniejszych nawrotów. Z kolei najsilniej skorelowanymi czynnikami mającymi wpływ na progresję choroby są: obecność zmian CIS, wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3), oraz obecność zmian T1. [98]

## Rodzaj terapii

Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej jest silnie uzależniony od stopnia zaawansowania klinicznego oraz od stopnia złośliwości histopatologicznej. W przypadku pacjentów o pośrednim ryzyku leczenie ukierunkowane jest na obniżenie ryzyka nawrotu, natomiast w grupach wysokiego ryzyka skoncentrowane jest na zapobieganiu progresji do stadiów zaawansowania naciekającego mięśniówkę pęcherza. [98] Wykazano, że zastosowanie terapii uzupełniającej bezpośrednio po zabiegu TURBT w postaci pojedynczej wlewki dopęcherzowej chemioterapeutyku redukuje ryzyko nawrotu o 12% w porównaniu do samego zabiegu TURBT. Z kolei stosowanie instylacji BCG po zabiegu TURBT pod względem zapobiegania nawrotom i progresji jest opcją skuteczniejszą niż sam zabieg TURBT, jak również TURBT z chemioterapią dopęcherzową. [99]

## 7.6. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

1. Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w których dokonano oceny trafności diagnostycznej oraz skuteczności i bezpieczeństwa diagnostyki fotodynamicznej w porównaniu z diagnostyką w świetle białym w populacji pacjentów z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym RPM.
2. Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych oraz uzupełniającego wyszukiwania literatury zidentyfikowano 16 badań klinicznych, w których w ramach PDD stosowano HAL. Spośród odnalezionych badań 6 to badania RCT, natomiast pozostałe to nierandomizowane próby kliniczne.
3. Żadne z odnalezionych w ramach wstępnej analizy klinicznej badań RCT nie było ukierunkowane na ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i trafności diagnostycznej w populacji uwzględnionej w ramach projektu programu lekowego. Zidentyfikowane badania dotyczyły populacji ogólnej (populacja mieszana pod względem liczby wcześniejszych zabiegów TURBT lub w badaniach nie podano informacji na ten temat).
4. Wyniki głównych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji ogólnej, dotyczących skuteczności klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę PDD z zastosowaniem HAL nad standardowymi metodami diagnostycznymi (WLD) wykorzystywanymi w trakcie zabiegu TURBT w odniesieniu do redukcji ryzyka wczesnych nawrotów choroby.
5. Wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat trafności diagnostycznej oraz efektywności klinicznej PDD na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych jest utrudnione z uwagi na

różnice wynikające z przyczyn metodycznych. Podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż wyniki dla PDD raportowano łącznie dla wszystkich fotouczulaczy, a autorzy odnalezionych prac nie przeprowadzili analizy w podgrupach uwzględniających rodzaj substancji fotouczulającej.



## 8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Rak pęcherza moczowego charakteryzuje się wysoką częstością nawrotów i progresji, po części wynikających z niewłaściwego leczenia (m.in. niedoszczędności zabiegu TURBT u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM). Wybór optymalnej metody leczenia RPM uzależniony jest w głównej mierze od prawidłowej oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Jednocześnie proces diagnostyczny prowadzący do ustalenia stopnia zaawansowania jest problematyczny i nierzadko prowadzi do błędnych wniosków. Pomijane w trakcie badania lub niewłaściwie resektowane guzy mogą powodować rozwój inwazyjnej formy choroby – lub jeśli zostaną błędnie uznane za zmiany nawracające – prowadzić do nadmiernie agresywnego leczenia. Szczególnym utrudnieniem w kontekście diagnostycznym są tzw. nowotworowe zmiany płaskie, takie jak CIS lub inne dysplazje komórkowe, których rozpoznanie za pomocą standardowych technik diagnostycznych jest znacznie trudniejsze.

Według standardów i wytycznych praktyki klinicznej rozpoznanie RPM jest wieloetapowym procesem diagnostycznym, w którym kluczowym elementem, umożliwiającym postawienie właściwego rozpoznania, jest badanie cystoskopowe wraz z oceną histopatologiczną pobranego materiału tkankowego. Analiza wytycznych oraz aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że w Polsce złotym standardem diagnostycznym jest wykonywanie badania diagnostycznego (cystoskopowego) w świetle białym. Zarówno cystoskopia w świetle białym jak i cystoskopia z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej jest aktualnie refundowana ze środków publicznych w ramach leczenia zamkniętego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i nie będzie oceniana w ramach analiz HTA.

Według wytycznych praktyki klinicznej i standardów terapeutycznych podstawową formą leczenia chorych z nienaciekającym mięśniówką RPM jest zabieg elektroresekcji (TURBT) zmian nowotworowych zidentyfikowanych w pęcherzu moczowym. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz od stopnia złośliwości zabieg ten może być uzupełniony przez terapię adjuwantową – najczęściej chemioterapię. W Polsce standardem jest wykonywanie zabiegu TURBT w świetle białym – jednocześnie jest to jedyne tego typu świadczenie w pełni finansowane ze środków publicznych. **Z tego względu jako komparator dla zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu w ramach analiz HTA będzie rozważany zabieg TURBT wykonany w standardowych warunkach, tj. w świetle białym.**

Zgodnie z polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi PDD może być wykonywana z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu (HAL), kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) oraz hiperycyny. Żaden z preparatów zawierających kwas 5-aminolewulinowy nie posiada rejestracji do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w Polsce. Hiperycyna, trzeci preparat o właściwościach fluorescencyjnych, znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych. Wobec powyższego hexyl aminolewulinianu (preparat Hexvix) jest w tej chwili jedynym dostępnym preparatem z tej grupy związków, posiadającym odpowiednie wskazanie obejmujące diagnostykę RPM.

**Podsumowując, komparatorem dla zabiegu TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu w ramach analiz HTA będzie standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym.**

## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 9.1. Populacja

Populację docelową zgodnie z brzmieniem projektu Programu Lekowego będą stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wielogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
  - wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.
  - wykonano TURBT-WLD ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm).

Wskazana powyżej populacja stanowi zawężenie populacji rejestracyjnej preparatu Hexvix. Zgodnie z ChPL Hexvix preparat ten wykorzystywany jest do diagnostyki fotodynamicznej pęcherza moczowego podczas procedur o charakterze diagnostycznym (cystoskopia) jak i procedur o charakterze terapeutycznym (TURBT). Przeprowadzona analiza finansowania zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z nienaciekającym mięśniówki RPM wykazała, że w Polsce pełnemu finansowaniu ze środków publicznych podlega jedynie zabieg diagnostyczny z wykorzystaniem metody fotodynamicznej, natomiast zabieg TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej nie jest finansowany ze środków publicznych. Z tego względu jako populację docelową wskazano chorych ze zdiagnozowanym nienaciekającym mięśniówki RPM zakwalifikowanych do zabiegu TURBT/re-TURBT. Dalsze zawężenie populacji miało na celu uwzględnienie w Programie Lekowym pacjentów o potencjalnie najwyższym ryzyku nawrotu i/lub progresji, a więc pacjentów u których zastosowanie zabiegu TURBT z PDD może przynieść największe korzyści zdrowotne. [100] Należy również podkreślić fakt, że zastosowane zawężenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów EAU, którzy ww. grupy pacjentów wskazują jako kandydatów do re-TURBT oraz zabiegów z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu. [38, 52]

### 9.2. Interwencja

**Ocenianą interwencją stanowi procedura fotodynamiczna z zastosowaniem preparatu hexylu aminolewulinianu (Hexvix) uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT.**

Preparat Hexvix podawany jest dopęcherzowo w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol, przez cewnik na 60 minut przed zabiegiem. Badanie pęcherza moczowego wykonywane jest zarówno w świetle białym, jak i niebieskim. Typowy zakres dawki światła (białego i niebieskiego) wynosi 180–360 J o natężeniu 0,25 mW/cm<sup>2</sup>.

Preparat Hexvix, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jest wykorzystywany jako fotouczulacz w ramach procedury fotodynamicznej stosowanej podczas zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów z RPM lub jego podejrzeniem. Procedura ta stosowana jest jako metoda wspomagająca i uzupełniająca standardowe zabiegi z użyciem światła białego. W tym rozumieniu, na potrzeby analizy klinicznej będzie, opisywana jako odrębna procedura fotodynamiczna (PDD). Podejście to jest zgodne z przyjętym w innych opublikowanych opracowaniach wtórnych oceniających trafność diagnostyczną oraz skuteczność i bezpieczeństwo procedury fotodynamicznej (Mowatt 2010, Shen 2012).

### 9.3. Komparatory

Komparatorem w ramach analiz HTA będzie standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 8.

### 9.4. Punkty końcowe

Głównymi celami terapeutycznymi we wczesnej postaci RPM jest ograniczenie częstości nawrotów i progresji choroby. Parametry te mają istotny wpływ na jakość życia, a także na dalszą opiekę nad pacjentem, w tym m.in. na zastosowanie bardziej agresywnych form leczenia. W ostatecznym rozrachunku decydują one o trwałym wyleczeniu oraz zmniejszeniu śmiertelności ogólnej i śmiertelności specyficznej dla choroby.

Procedura fotodynamiczna stosowana w procesie diagnostyczno-terapeutycznym ma na celu poprawę wykrywalności zmian nowotworowych, a tym samym pozwala na zastosowanie bardziej skutecznej formy terapii. W związku z powyższym, jako główne punkty końcowe dla skuteczności, będą analizowane w badaniach następujące parametry:

- nawroty choroby (częstość nawrotów, przeżycie wolne od nawrotu, czas do nawrotu),
- progresja choroby (przeżycie wolne od progresji),
- obecność guzów resztkowych po zabiegu TURBT,
- jakość życia.

Potwierdzenie skuteczności odnośnie do ww. punktów końcowych pozwala na wysnuć wniosków, że zastosowanie procedury diagnostycznej podczas zabiegu TURBT/re-TURBT u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM przyczynia się do uzyskania korzyści klinicznych z punktu widzenia pacjenta i płatnika.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej będzie oceniana śmiertelność ogólna oraz śmiertelność specyficzna dla choroby, jako istotny klinicznie punkt końcowy.

W przypadku interwencji o charakterze diagnostyczno-terapeutycznym ważnym elementem w procesie oceny technologii medycznych jest ocena trafności diagnostycznej obejmującej takie parametry, jak czułość, swoistość, dokładność, PPV, NPV, LR(+), LR(-). Należy jednak pamiętać, że powyższe wskaźniki mają charakter surogatów, zatem powinny być interpretowane w kontekście wyników skuteczności klinicznej.

Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa stosowania interwencji.

W ramach analiz HTA ocenione zostaną punkty końcowe raportowane w postaci dychotomicznej lub ciągłej. Zestawienie punktów końcowych przedstawia tabela poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Punkty końcowe oceniane w ramach analiz HTA**

Punkty końcowe	
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nawroty choroby (częstość nawrotów, przeżycie wolne od nawrotu, czas do nawrotu)</li> <li>• Progresja (przeżycie wolne od progresji)</li> <li>• Obecność guzów resztkowych po TURBT</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Zgony</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane</li> <li>• Szczegółowe działania niepożądane</li> </ul>
<b>Trafność diagnostyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czułość</li> <li>• Swoistość</li> <li>• PPV</li> <li>• NPV</li> <li>• LR(+)</li> <li>• LR(-)</li> </ul>

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz trafności diagnostycznej RPM w przypadku dodania procedury fotodynamicznej z zastosowaniem HAL do standardowego zabiegu TURBT/re-TURBT wykonywanego w świetle białym. Zgodnie z zapisami projektu Programu Lekowego kandydatami do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) będą chorzy powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) mięśniówki, wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
  - wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.
  - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna  $\geq$ 3 cm).

Wstępna analiza kliniczna wskazała na ograniczoną dostępność dowodów naukowych porównujących w sposób bezpośredni zabieg TURBT z użyciem hexylu aminolewulinianu z wyznaczonym komparatorem we wskazanej powyżej populacji docelowej, tj. kandydatów do zabiegu TURBT/re-TURBT. Z tego względu w pierwszej kolejności ocena skuteczności i bezpieczeństwa procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu zostanie przeprowadzona w populacji ogólnej i w dalszej uzupełniona dostępnymi wynikami dla populacji docelowej. W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą m.in. nawrót i progresja choroby. W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie zakwalifikowanych badań oraz poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA, oraz danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji. W przypadku każdej metody zostaną szczegółowo przedstawione najbardziej charakterystyczne dla każdej technologii działania niepożądane.

Wyniki analizy klinicznej zostaną uzupełnione wynikami oceny trafności diagnostycznej każdej z metod uwzględniające m.in. parametry takie jak czułość i swoistość. Z uwagi na zastępczy charakter punktów końcowych ocenianych w ramach trafności diagnostycznej, uzyskane wyniki powinny być interpretowane w kontekście wyników analizy skuteczności.

## 10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) hexylu aminolewulinianu stosowanego w zabiegu TURBT w świetle niebieskim u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. W ramach analizy ekonomicznej powinny być uwzględnione te same opcje terapeutyczne, które będą oceniane w ramach analizy klinicznej.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostaną określone na podstawie dostępnej literatury. Dane kosztowe zostaną zidentyfikowane na podstawie obowiązujących regulacji prawnych (obwieszczenia Ministra Zdrowia, zarządzeń Prezesa NFZ) oraz innych źródeł. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności postępowania z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu w zależności od przyjętego progu opłacalności. Koszty i korzyści zdrowotne będą poddane dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTM.

## 10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów, a także ocenę aspektów etycznych i społecznych w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Hexvix w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza zostanie przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016) w dwóch scenariuszach: aktualnym, który zakłada, że Hexvix nie będzie finansowany w ramach programu lekowego oraz prognozowanym – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Hexvix w ramach nowo utworzonego programu lekowego: Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza.

W obu scenariuszach wyznaczone zostaną koszty związane z diagnostyką raka pęcherza moczowego w populacji docelowej, a ponadto wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne (różnica między scenariuszem prognozowanym i aktualnym).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych AOTM.

## 11. ANEKS

### 11.1. Źródła wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 26.  
Zestawienie źródeł wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo	Strona internetowa towarzystwa	Źródło wytycznych praktyki klinicznej
<b>PTU</b> (Polskie Towarzystwo Urologiczne)	www.pturol.org.pl	<a href="http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2013_03/02ce50c68db3479b8c5a3372ffd1c46c.pdf">http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2013_03/02ce50c68db3479b8c5a3372ffd1c46c.pdf</a>
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	www.onkologia.zalacenia.med.pl	<a href="http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf">http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf</a>
<b>EAU</b> (European Association of Urology)	www.uroweb.org	<a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf</a> Publikacja w <i>European Urology</i> 2014; pii: S0302-2838(14)00611-3
<b>NICE</b> (National Institute for Clinical Excellence)	www.nice.org.uk	<a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10889/28771/28771.pdf">www.nice.org.uk/nicemedia/live/10889/28771/28771.pdf</a>
<b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology)	www.esmo.org	Publikacja w <i>Annals of Oncology</i> 2014; 25 Suppl 6: iii40-iii48
<b>BAUS/BUG</b> (British Association of Urological Surgeon/ British Uro-oncology Group)	www.baus.org.uk	<a href="http://www.actiononbladdercancer.org/downloads/36904mdtguidanceformanagingbladdercancer2013.pdf">http://www.actiononbladdercancer.org/downloads/36904mdtguidanceformanagingbladdercancer2013.pdf</a>
<b>SIGN</b> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	www.sign.ac.uk	<a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign85.pdf">www.sign.ac.uk/pdf/sign85.pdf</a>
<b>AUA</b> (American Urological Association)	www.auanet.org	Publikacja w <i>The Journal of Urology</i> 2007;178(6):2314-30
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	www.nccn.org	<a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf</a>
<b>CUA</b> (Canadian Urological Association)	www.cua.org	<a href="http://www.cua.org/userfiles/files/Non-Muscle%20Invasive%20Bladder%20Cancer.pdf">www.cua.org/userfiles/files/Non-Muscle%20Invasive%20Bladder%20Cancer.pdf</a>
<b>RACGP</b> (The Royal Australian College of General Practitioners)	www.racgp.org.au	Publikacja w <i>Australian Family Physician</i> 2011;40(4):209-13
<b>JUA</b> (Japanese Urological Association)	www.urol.or.jp	Publikacja w <i>International Journal of Urology</i> 2010;17(2):102-24



## 11.2. Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 27.  
Analiza szczegółowa wytycznych obowiązujących w diagnostyce RPM

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
PTU 2012	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z rakiem nerki, RPM i rakiem gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie przedmiotowe – badanie dwuręczne pęcherza</li> <li>• Wstępne badania obrazowe (USG i urografia/urografia metodą tomografii komputerowej)</li> <li>• Cytologia osadu moczu ± badanie markerów nowotworowych<sup>a</sup></li> <li>• Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• W przypadku podejrzenia zmian o wysokiej złośliwości w tym zmian CIS (dodatni wynik cytologii osadu moczu) zaleca się wykonywane diagnostyki fluorescencyjnej</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, urografia metodą CT/ urografia i RTG klatki piersiowej)</li> </ul>	<p><b>Rak nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (TaT1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT ± chemioterapia podtrzymująca ± immunoterapia</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian o wysokim ryzyku progresji oraz zmian CIS zalecana jest immunoterapia BCG,</li> <li>• W przypadku pacjentów o najwyższym ryzyku progresji należy rozważyć wczesną radykalną cystektomię</li> </ul> <p><b>Rak naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia (T2-T4a, N0-Nx, M0) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W zależności od stopnia zaawansowania zalecana jest chemioterapia neoadjuwantowa zawierająca cisplatinę, chemioterapia adjuwantowa w ramach badań klinicznych</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zalecana jest chemioterapia, a w przypadku choroby zaawansowanej lokalnie paliatywna cystektomia. Dopuszczalne jest stosowanie paliatywnej radioterapii w celu łagodzenia dolegliwości bólowych i krwawienia.</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (brak możliwości wykonania cystektomii) zalecane są: TURBT, radioterapia, TURBT z radio- i chemioterapią.</p>

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
<b>PTOK 2013</b>	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z nienaciekającym i naciekającym RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania laboratoryjne krwi i moczu</li> <li>• Badanie przedmiotowe – badanie dwuręczne przezodbytnicze lub przezpochwowe</li> <li>• Wstępne badania obrazowe (USG, urografia, RTG klatki piersiowej,</li> <li>• Cytologia osadu moczu lub popłuczyn pęcherza</li> <li>• Cystoskopia z oceną patomorfologiczną (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, scyntygrafia, RTG klatki piersiowej)</li> </ul>	<p><b>Rak nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (Ta-T1) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT ± chemioterapia podtrzymująca</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian o wysokim ryzyku nawrotu, zmian CIS zalecana immunoterapia BCG</li> <li>• W przypadku zmian T1G3 zalecana wczesna cystektomia lub terapia dopęcherzowa (BCG; chemioterapia)</li> <li>• TURBT powtarza się po 2-6 tyg. w przypadku niedoszczętnego pierwszego zabiegu lub wykrycia w badaniu histologicznym w materiale z pierwszej TURBT nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub zmian T1.</li> </ul> <p><b>Rak naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia (≥T2) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania zaleca się stosowanie neoadjuwantowej chemioterapii zawierającej cisplatynę lub chemioterapii adjuwantowej. Po cystektomii można także zastosować radioterapię.</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zaleca się stosowanie chemioterapii systemowej.</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (brak możliwości wykonania cystektomii) zaleca się radioterapię, TURBT z radio i chemioterapią.</p>

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
EAU 2014	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z nienaciekającym i naciekającym RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstępne badania obrazowe (USG i urografia/urografia metodą CT)</li> <li>• Cytologia osadu moczu ± badanie markerów nowotworowych</li> <li>• Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• W przypadku podejrzenia zmian CIS lub zmian o wysokiej złośliwości (dodatni wynik cytologii osadu moczu lub nawrót nowotworu u pacjenta z wcześniejszymi zmianami o wysokim stopniu złośliwości) zaleca się wykonywane biopsji z wykorzystaniem PDD (HAL lub ALA)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, scyntygrafia, urografia metodą CT/ urografia)</li> </ul>	<p><b>Rak nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (Ta-T1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W zależności od ryzyka zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT ± chemioterapii podtrzymującej</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian o średnim i wysokim ryzyku progresji oraz zmian CIS zalecana jest immunoterapia BCG</li> <li>• U pacjentów z najwyższym ryzykiem progresji można wykonać wczesną cystektomię</li> </ul> <p><b>Rak naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia (T2-T4a, N0-Nx, M0) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W zależności od stopnia zaawansowania zalecana jest chemioterapia neoadjuwantowa zawierająca cisplatynę, chemioterapia adjuwantowa w ramach badań klinicznych lub zawierająca cisplatynę jeśli nie podawano w ramach terapii neoadjuwantowej</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zalecana jest chemioterapia, a w przypadku choroby zaawansowanej lokalnie paliatywna cystektomia. Dopuszczalne jest stosowanie paliatywnej radioterapii w celu łagodzenia dolegliwości bólowych i krwawienia.</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (brak możliwości wykonania cystektomii) zalecane są: TURBT, radioterapia, TURBT z radio- i chemioterapią.</p>
EAU 2014	Rekomendacje dotyczące użycia cystoskopii fluorescencyjnej w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza	<p><b>Pacjenci wcześniej nieleczeni. EAU rekomenduje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie PDD (HAL) podczas pierwszego zabiegu TURBT (z wyjątkiem pacjentów z naciekającym mięśniówką RPM),</li> <li>• zastosowanie PDD (HAL) cystoskopii/TURBT, u pacjentów u których wynik cytologii osadu moczu był pozytywny a wynik cystoskopii w świetle białym negatywny.</li> </ul> <p><b>Pacjenci wcześniej leczeni. EAU rekomenduje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie PDD (HAL) w przypadku podejrzenia nawrotu nowotworu oraz rozważenie wykonania zabiegu re-TURBT z użyciem metody PDD (HAL), <b>u pacjentów którzy mieli wcześniej zabieg TURBT z PDD (HAL)</b> – zwłaszcza tych ze zmianami nowotworowymi typu high-grade lub wieloogniskowymi zmianami lub jeśli istnieje podejrzenie CIS.</li> <li>• wykonanie re-TURBT w okresie 4-6 tyg. od pierwszej resekcji u pacjentów, <b>którzy wcześniej nie otrzymali PDD (HAL)</b> ze zmianami nowotworowymi typu high-grade lub jeśli istnieje podejrzenie CIS lub jeśli cały pęcherz moczowy nie podlegał wcześniejszej ocenie,</li> <li>• wykonanie cystoskopii/TURBT PDD (HAL) u pacjentów po co najmniej 6 tyg. od terapii BCG, u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu w celu oceny odpowiedzi na leczenie oraz identyfikacji potrzeby dodatkowego leczenia np. radykalnej cystektomii u pacjentów, u których leczone były guzy o wysokim stopniu zaawansowania, po wykryciu CIS).</li> </ul> <p>Ponadto, PDD (HAL) stanowi rekomendowane narzędzie edukacyjne dla początkujących chirurgów.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania PDD (HAL) u pacjentów w trakcie terapii BCG oraz do oceny doszczętności wcześniejszego zabiegu TURBT w czasie krótszym niż 6 tyg.</p>	

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
<b>NICE 2002<sup>b</sup></b>	Wytyczne postępowania u chorych z nowotworami układu moczowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania laboratoryjne krwi i moczu</li> <li>• Wstępne badania obrazowe (USG i urografia)</li> <li>• Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Uzupełniająco zalecane poddanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian CIS i Ta-T1G3 zalecana immunoterapia BCG lub radykalna cystektomia</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia (&gt;pT2) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Uzupełniająco zalecane jest poddanie chemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej, zwłaszcza w ramach badań klinicznych</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zalecana jest paliatywna chemioterapia lub radioterapia</p>
<b>ESMO 2014</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania laboratoryjne krwi i moczu</li> <li>• Badanie przedmiotowe (badanie dwuręczne)</li> <li>• Badanie obrazowe (USG)</li> <li>• Cystoskopia (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji uzupełnieniem zabiegu TURBT jest terapia dopęcherzowa,</li> <li>◦ Zabieg może być powtórzony, w przypadku RPM o wysokim ryzyku,</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian CIS i T1G3 zalecane jest rozważenie cystectomii.</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia z wycięciem węzłów chłonnych <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania choroby zalecana jest chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej zaleca się chemioterapię, a w przypadku choroby lokalnie zaawansowanej wykonanie cystektomii lub zastosowanie radio- i chemioterapii. Dopuszczalne jest stosowanie paliatywnej radioterapii w celu złagodzenia objawów choroby (ból i krwawienia).</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) zaleca się zastosowanie radioterapii lub radioterapii z terapią systemową, a także TURBT, TURBT z radioterapią, TURBT z chemioterapią lub TURBT z radio- i chemioterapią.</p>

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
<b>BAUS / BUG / ABC 2013</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obrazowe (USG, urografia, CT)</li> <li>• Cytologia osadu moczu</li> <li>• Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Diagnostyka fotodynamiczna (HAL lub ALA), która może stanowić pomocne narzędzie wśród pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ z podejrzeniem RPM na podstawie pozytywnej cytologii osadu moczu i negatywnego wyniku cystoskopii przesiewowej oraz pierwszym zabiegu.</li> <li>◦ z podejrzeniem zmian CIS na podstawie cytologii osadu moczu lub u pacjentów, u których w przeszłości występował RPM o wysokim stopniu złośliwości</li> </ul> </li> <li>• Ocena histopatologiczna</li> <li>• Uzupełniające badania dotyczące wydolności nerek lub oznaczenie współczynnika przesączania kłębuszkowego, ocena funkcjonowania wątroby, biochemia krwi oraz badania krwi</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej lub immunoterapii BCG po zabiegu TURBT</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian o wysokiej złośliwości (pTa/T1G3, pT1/G2 z guzem &gt;3 cm lub nowotworem wielogniskowym) lub zmian CIS zalecana immunoterapia BCG</li> </ul> <p>U pacjentów z wielogniskowymi zmianami, utrudnioną oceną zaawansowania i CIS konieczne jest przeprowadzenie ponownego TURBT w okresie 2-6 tyg. po zabiegu.</p> <p>U pacjentów z RPM o wysokim stopniu złośliwości można rozważyć wczesną cystektomię.</p> <p><b>RPM naciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystektomia lub radioterapia (T2-T4, N0-Nx, M0) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania zalecana chemioterapia lub radioterapia neoadjuwantowa</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów odpowiadających na chemioterapię neoadjuwantową preferowanym postępowaniem jest radioterapia zamiast cystektomii.</p> <p>W przypadku choroby zaawansowanej zalecana chemioterapia systemowa lub radioterapia paliatywna, mająca na celu łagodzenie objawów choroby.</p>
<b>SIGN 2005</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<p>W zaleceniach nie opisano algorytmu postępowania diagnostycznego. Podano jedynie informację, że u pacjentów z podejrzeniem RPM wykonuje się badania obrazowe (USG i urografie), a w przypadku RPM naciekającego mięśniówkę dodatkowo MRI i CT.</p>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (zalecane metodą diagnostyki fotodynamicznej) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian CIS zalecana immunoterapia BCG lub cystektomia</li> <li>• W przypadku zmian T1G3 zalecana TURBT lub cystektomia</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia lub radioterapia w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego i histologicznego. <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Dodatkowo u pacjentów zalecana jest chemioterapia neoadjuwantowa (schemat z cisplatyną) oraz chemioterapia adjuwantowa w ramach badań klinicznych.</li> </ul> </li> </ul> <p>W ramach terapii paliatywnej możliwe jest stosowanie radioterapii.</p>

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
<b>AUA 2007</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM nienaciekającym mięśniówki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstępne badania obrazowe</li> <li>• Cytologia osadu moczu (można wykorzystać badanie markerów nowotworowych)</li> <li>• Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie) i cystoskopia fluorescencyjna (metoda dodatkowa)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, urogram, urografia wsteczna)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT lub zastosowanie adjuwantowej chemio- lub immunoterapii</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian brodawkowatych pęcherza moczowego zaleca się wykonanie ablacji laserowej</li> <li>• W ramach immunoterapii stosowane są: BCG, IFN, natomiast w ramach chemioterapii: mitomycyna, doksorubicyna, gemcytabina i inne</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystektomia</li> </ul>
<b>NCCN 2014</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<p>U pacjenta z podejrzeniem RPM zaleca się wykonanie: <b>cystoskopii i cytologii osadu moczu</b>, następnie w zależności od wstępnego rozpoznania wykonywane są pozostałe badania.</p> <p><b>Podejrzenie RPM nienaciekającego mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstępne badania obrazowe uwzględniające <math>\geq 1</math> spośród wymienionych: urografia, urografia metodą tomografii komputerowej, USG nerek, urografia wsteczna, uretroskopia, urogram metodą MRI</li> <li>• Tomografia komputerowa</li> <li>• zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> </ul> <p><b>Podejrzenie RPM naciekającego mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania laboratoryjne krwi oraz ocena profilu biochemicznego (w tym poziomu ALP)</li> <li>• RTG klatki piersiowej</li> <li>• Badania obrazowe uwzględniające <math>\geq 1</math> spośród wymienionych: urografia, urografia metodą tomografii komputerowej, USG nerek, urografia wsteczna, uretroskopia, urogram metodą MRI</li> <li>• Tomografia komputerowa lub MRI</li> <li>• Scyntygrafia kości, jeśli podwyższony poziom ALP</li> <li>• Cystoskopia i zabieg TURBT z biopsją (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (Ta-T1 i CIS) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zaleca się stosowanie chemioterapii w postaci wlewek dopęcherzowych po zabiegu TURBT, chemioterapii adjuwantowej lub immunoterapii</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian CIS zaleca się stosowanie immunoterapii BCG</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystektomia (radykalna lub częściowa) (<math>\geq T2</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania choroby zalecana jest neoadjuwantowa chemioterapia lub okołozabiegowa radio- lub chemioterapia</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zaleca się chemioterapię lub chemioterapię z radioterapią lub cystektomię z chemioterapią</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się: TURBT, TURBT z chemioterapią adjuwantową, neoadjuwantowa chemioterapia z częściową cystektomią, TURBT z radioterapią <math>\pm</math> chemioterapią.</p>
<b>CUA 2010</b>	Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki RPM	W zaleceniach nie opisano algorytmu postępowania diagnostycznego.	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT (Ta-Tis) (opcjonalnie z wykorzystaniem PDD) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT <math>\pm</math> chemioterapii podtrzymującej lub immunoterapii BCG.</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian T1G3 lub zmian o wysokiej złośliwości z towarzyszącymi ogniskami CIS bądź u pacjentów z licznymi nawrotami choroby o wysokiej złośliwości zaleca się radykalną cystektomię.</li> </ul>

Wytyczne	Analizowany obszar	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
<b>RACGP 2011</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytologia osadu moczu</li> <li>• Badania obrazowe (urografia metodą CT, MRI, USG)</li> <li>• Cystoskopia (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (CT, scyntygrafia, pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Uzupełnieniem zabiegu TURBT jest pojedyncza dawka chemioterapii dopęcherzowej</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmian CIS i zmian o wysokiej złośliwości zaleca się stosowanie adjuwantowej immunoterapii BCG</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystektomia <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania choroby zalecana jest dodatkowo chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) nie zaleca się wykonania cystektomii. Wytyczne jednak dopuszczają stosowanie paliatywnej cystektomii w celu złagodzenia bólu lub ograniczenia krwawienia oraz paliatywnej radioterapii łagodzącej objawy choroby.</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się TURBT z chemo- i radioterapią.</p>
<b>JUA 2009</b>	Wytyczne postępowania u chorych z RPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstępne badania obrazowe (urografia i USG)</li> <li>• Cytologia osadu moczu</li> <li>• Cystoskopia (właściwe rozpoznanie)</li> <li>• Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne)</li> <li>• Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, scyntygrafia)</li> </ul>	<p><b>RPM nienaciekający mięśniówki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TURBT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zaleca się stosowanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT, chemioterapii podtrzymującej oraz immunoterapii BCG</li> </ul> </li> <li>• W przypadku zmianach CIS zalecana immunoterapia BCG</li> </ul> <p><b>RPM naciekający mięśniówkę:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalna cystektomia (&gt;T2 lub TxN1M1) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ W zależności od stopnia zaawansowania choroby zalecana jest dodatkowo chemioterapia neoadjuwantowa ± radioterapia</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zalecana jest chemioterapia systemowa.</p> <p>W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się: TURBT, częściową cystektomię, TURBT z chemo- i radioterapią.</p>

a) markery nowotworowe nie uzyskały akceptacji środowisk urologicznych jako standardowa procedura diagnostyczna stosowana w rutynowej praktyce, jednak w niektórych przypadkach mogą one zastąpić cytologiczne badanie osadu moczu. Dzieje się tak w przypadku nowotworów złośliwych, braku doświadczonego cytodiagnosty lub niejednoznacznego obrazu badania cytologicznego.

b) NICE obecnie jest w trakcie przygotowania szczegółowych wytycznych dla RPM.

### 11.3. Opinie ekspertów z zakresu urologii (formularz)

<b>Imię i nazwisko eksperta</b>	
<b>Ośrodek</b>	
<b>Ilu pacjentów u których rozpoznany jest RPM w ciągu roku jest diagnozowanych w Pana ośrodku?</b>	
<b>Jak przebiega postępowanie diagnostyczne u pacjenta z podejrzeniem RPM?</b>	
<b>Czy w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym wykorzystuje Pan zalecenia towarzystw zajmujących się problematyką urologiczną, czy też bazuje Pan na doświadczeniu własnym?</b>	
<b>W ilu ośrodkach w Polsce – wg Pana opinii – wykonywana jest diagnostyka PDD?</b>	
<b>Jaka jest częstość wykonywania PDD w Pana ośrodku?</b>	
<b>Jakie są wskazania do wykonania elektroresekcji metodą diagnostyki fotodynamicznej?</b>	
<b>W jakich sytuacjach podejmuje się decyzję o radykalnym wycięciu pęcherza moczowego?</b>	
<b>Czy mógłby Pan opisać, jak wygląda postępowanie terapeutyczne u pacjenta z rozpoznanym RPM, z rozróżnieniem na poszczególne grupy pacjentów (RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę pęcherza)?</b>	
<b>Jak przebiega obserwacja pacjenta po leczeniu?</b>	



## 11.4. Charakterystyka opracowań wtórnych

Tabela 28.  
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Autor	Metodyka	Przeszukane bazy / limit czasowy	Porównanie	Liczba badań / pacjentów	Populacja	Punkty końcowe	Okres obserwacji
Kausch 2010	nRCT/RCT	MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, CancerLit, ClinicalTrials.gov / styczeń 2009 American Society of Clinical Oncology, The American Urological Association, The EAU, Deutsche Gesellschaft für Urologie, European Urology and Journal of Urology / czerwiec 2009	<b>Procedura fotodynamiczna</b> (cystoskopia/TURBT z zastosowaniem HAL / ALA) <b>vs procedura w świetle białym</b> (cystoskopia/TURBT)	Trafność diagnostyczna: 12 / 1559 Skuteczność: 5 RCT / 1148	Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z nienaciekającym mięśniówki RPM <sup>b</sup>	<b>Trafność diagnostyczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych</li> <li>• Częstość wykrywania dodatkowych zmian CIS</li> <li>• Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie dodatnich</li> <li>• Swoistość</li> </ul> <b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność guza szczątkowego</li> <li>• Czas do nawrotu</li> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> bd	bd
Mowatt 2010	nRCT/RCT	MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, BIOSIS, CENTRAL, HMIC, CDSR, DARE, HTA database, Medion, NRR, CCT, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry/ 2008	<b>Procedura fotodynamiczna</b> (cystoskopia/TURBT z zastosowaniem HAL / ALA / hipercyyny) <b>vs procedura w świetle białym<sup>a</sup></b> (cystoskopia/TURBT)	Trafność diagnostyczna: 27 / 2949 Skuteczność i bezpieczeństwo: 4 RCT / 709	Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z nienaciekającym mięśniówki RPM	<b>Trafność diagnostyczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czułość</li> <li>• Swoistość</li> <li>• PPV i NPV</li> <li>• LR(+) i LR(-)</li> </ul> <b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu</li> <li>• Obecność guza szczątkowego</li> <li>• Częstość nawrotu</li> <li>• Czas do nawrotu</li> <li>• Progresja</li> </ul>	bd

Autor	Metodyka	Przeszukane bazy / limit czasowy	Porównanie	Liczba badań / pacjentów	Populacja	Punkty końcowe	Okres obserwacji
Shen 2012	RCT	MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL, CDSR) / kwiecień 2011	<b>Procedura fotodynamiczna</b> (TURBT z zastosowaniem HAL / ALA) <b>vs procedura w świetle białym</b> (TURBT)	Trafność diagnostyczna oraz skuteczność i bezpieczeństwo:  14 RCT / 4078	Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z nienaciekającym mięśniówki RPM <sup>c</sup>	<b>Trafność diagnostyczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość wykrywalności zmian nowotworowych</li> <li>• Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie pozytywnych</li> <li>• Częstość wykrywalności zmian CIS</li> </ul> <b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność guza szczątkowego</li> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji</li> <li>• AE</li> </ul>	bd

a) W przeglądzie systematycznym porównywano diagnostykę fotodynamiczną z markerami nowotworowymi i cytologią osadu moczu, jednakże na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie uwzględniające dane dla diagnostyki fotodynamicznej.

b) Analizowano pacjentów z pierwotnym jak i nawracającym RPM.

c) Do oceny skuteczności kwalifikowano także pacjentów z nawracającym nieinwazyjnym RPM po leczeniu TURBT.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).
2. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. [http://www.onkologia.org.pl/doc/Przezycia\\_Polska.pdf](http://www.onkologia.org.pl/doc/Przezycia_Polska.pdf).
4. Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; (4):311–319.
5. Dobrowolska-Glazar B, Glazar W, Dobrowolski Z, i in. Optymalizacja diagnostyki guzów pęcherza moczowego poprzez zastosowanie metody fotodynamicznej. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; (14):176–181.
6. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne. Stan Wiedzy na Rok 2011*. Kraków 2011.
7. ICD-10 Version: 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C67> (29.6.2012).
8. ACS. Bladder Cancer - Detailed Guide. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003085-pdf.pdf>.
9. Sokołowska-Pituchowa J. *Anatomia człowieka : podręcznik dla studentów medycyny*. 2005.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, i in. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2013; 49(6):1374–1403.
11. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
12. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, i in. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World journal of urology*. 2011; 29(4):457–463.
13. EUCAN 2012. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/> <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=32>.
14. Wytyczne PTU Wytyczne dotyczące postępowania u chorych w przypadku raka nerki, raka pęcherza moczowego i raka stercza. [http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2013\\_03/02ce50c68db3479b8c5a3372ffd1c46c.pdf](http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2013_03/02ce50c68db3479b8c5a3372ffd1c46c.pdf).
15. Krzakowski M. (red). *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
16. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression: A Systematic Review. *European Urology*. 2011; 60(3):493–500.
17. Babjuk M. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2009; 8(7):542–548.
18. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>.
19. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>.
20. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2010.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf).
21. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI\\_Nowotwory2013\\_web.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf).
22. Nawrocki S, Milecki P, Skacel T. Leczenia raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. *Współczesna Onkologia*. 2002; (6):465–472.
23. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demograficzna. <http://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx>.
24. Daneshmand S. Epidemiology and etiology of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder#H4>.
25. Krzakowski M (red). *Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. 2011.

26. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, i in. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urologic oncology*. 2012; 30(2):199–211.
27. Bladder cancer – risk factors : Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bladder/riskfactors/> (26.6.2012).
28. AUAF – Urology A-Z – Bladder Cancer. <http://www.urologyhealth.org/urology/index.cfm?article=100> (26.6.2012).
29. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, i in. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010; 67(5):351–358.
30. Guha N, Steenland NK, Merletti F, i in. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010; 67(8):568–573.
31. Jakszyn P, González CA, Luján-Barroso L, i in. Red meat, dietary nitrosamines, and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011; 20(3):555–559.
32. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. *European Urology*. 2007; 51(4):889–898.
33. Wytyczne PTU Wytyczne postępowania dla lekarzy POZ i lekarzy medycyny pracy w zakresie raka nerki, pęcherza moczowego i prostaty. [http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011\\_12/2dd56bea5c858274f8f70c52903b70e2.pdf](http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011_12/2dd56bea5c858274f8f70c52903b70e2.pdf).
34. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. <http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm>.
35. Product monography. Hexvix cystoscopy for the detection of bladder cancer. GE Healthcare <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CDcQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.cuan.cn%2Fuploadbloggallery%2F295c4b19b3664845aae52b44b374ceef.pdf&ei=DRs7UKTpLuvP4QTT2YDIBA&usq=AFQjCNE6vhR7zoET68hMPOceNfWgA1ow6A>.
36. Patel P, Bryan RT, Wallace DMA. Emerging endoscopic and photodynamic techniques for bladder cancer detection and surveillance. *TheScientificWorldJournal*. 2011; 11:2550–2558.
37. Opracowanie na temat raka pęcherza moczowego wydane przez Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie [http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011\\_07/8a59fdcdbab8957659b50d2e0a502f6.pdf](http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011_07/8a59fdcdbab8957659b50d2e0a502f6.pdf).
38. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, i in. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *European Urology*. 2014; 65(4):778–792.
39. Wytyczne SIGN Management of transitional cell carcinoma of the bladder. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign85.pdf>.
40. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, i in. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006; 49(3):466–465; discussion 475–477.
41. Bobiński J, Lipinski M. Tabele ryzyka EORTC – nowe narzędzie diagnostyczne w urologii. *Pol. Merk. Lek.*. 2009; 27(162):524.
42. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, i in. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009; 182(5):2195–2203.
43. Madej A, Markowski M, Różański W, i in. Porównanie częstości nawrotów nienaciekających nowotworów pęcherza moczowego leczonych przezcewkową elektroresekcją z zastosowaniem cystoskopii światła białego i cystoskopii fluorescencyjnej (diagnostyki fotodynamicznej). *Onkol. Pol.*. 12(2):47–50.
44. Thalmann GN, Stein JP. Outcomes of radical cystectomy. *BJU International*. 2008; 102(9b):1279–1288.
45. Türkölmez K, Tokgöz H, Reşorlu B, i in. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology*. 2007; 70(3):477–481.
46. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, i in. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(3):666–675.
47. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, i in. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of Urology*. 2006; 176(6):2414–2422.
48. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, i in. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *The Journal of urology*. 1999; 161(5):1494–1497.
49. Todenhöfer T, Renninger M, Schwentner C, i in. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors (abstrakt). *BJU International*. 2012; 110(11 Pt B):E533–40.

50. Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_07\\_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf).
51. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, i in. Wytyczne EAU. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology*. 2013; 64(4):639–653.
52. Wytyczne EAU. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). [http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC\\_TaT1\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf).
53. Wytyczne EAU. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/07%20Muscle%20Invasive%20BC\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/07%20Muscle%20Invasive%20BC_LR.pdf).
54. Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, i in. Clinical and Cost Effectiveness of Hexaminolevulinate-guided Blue-light Cystoscopy: Evidence Review and Updated Expert Recommendations. *European Urology*. 2014; 66(5):863–71.
55. Wytyczne NICE Guidance on Cancer. Services Improving Outcomes in Urological Cancers. The Manual. <http://www.nice.org.uk/guidance/CSGUC/evidence/improving-outcomes-in-urological-cancers-manual-2>.
56. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, i in. Wytyczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25 Suppl 3:iii40–iii48.
57. Wytyczne BUG/BAUS/ABC. Multi-disciplinary Team (MDT) Guidance for Managing Bladder Cancer. <http://www.actiononbladdercancer.org/downloads/36904mdtguidanceformanagingbladdercancer2013.pdf>.
58. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, i in. Wytyczne AUA. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *The Journal of urology*. 2007; 178(6):2314–2330.
59. Wytyczne NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder cancer. Version 2.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf).
60. Kassouf W, Kamat AM, Zlotta A, i in. Wytyczne CUA. Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a focus on intravesical therapy. *Canadian Urological Association Journal*. 2010; 4(3):168–173.
61. Arianayagam R, Arianayagam M, Rashid P. Wytyczne RACGP Bladder cancer--current management. *Australian family physician*. 2011; 40(4):209–213.
62. Wytyczne JUA Evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer (summary - JUA 2009 Edition). *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2010; 17(2):102–124.
63. Wytyczne NICE. Diagnosis and management of bladder cancer (w przygotowaniu). <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave0/600>.
64. Bednarkiewicz A, Ziółkowski P, Osiecka B, i in. Fotodynamiczna diagnostyka nowotworów skóry za pomocą kwasu 5-aminolewulinowego oraz cyfrowej rejestracji i obróbki obrazu. *Dermatologia Kliniczna*. 2006; 8(1):27–32.
65. Jain S, Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU International*. 2005; 96(1):17–21.
66. Piskorz J, Nowak M, Gośliński T. Terapeutyczne i diagnostyczne zastosowanie kwasu 5-aminolewulinowego. *Farmacja Polska*. 2009; 65(7):476–482.
67. Nowis D, Makowski M, Mróz. Fotodynamiczna terapia nowotworów. *Magazyn Otolaryngologiczny*. 2003; II(4):93–101.
68. ChPL Hexvix (hexyl aminolewulinianu). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22\\_2013.02.14hexvixsmc.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22_2013.02.14hexvixsmc.pdf).
69. ChPL AMELUZ (kwas 5-aminolewulinowy). [http://www.emea.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002204/WC500120047.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002204/WC500120047.pdf).
70. ChPL ALACARE (kwas 5-aminolewulinowy). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/ulotka/2012-02-08\\_Alacare%208mg%20PIL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/ulotka/2012-02-08_Alacare%208mg%20PIL.pdf).
71. Gladkova N, Kiseleva E, Streltsova O, i in. Combined use of fluorescence cystoscopy and cross-polarization OCT for diagnosis of bladder cancer and correlation with immunohistochemical markers. *Journal of biophotonics*. 2013; 6(9):687–698.
72. ChPL GLIOLAN (kwas 5-aminolewulinowy). [http://www.emea.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000744/WC500021786.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000744/WC500021786.pdf).
73. ChPL LEVULAN KERASTICK (kwas 5-aminolewulinowy). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020965s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020965s007lbl.pdf).
74. Detection of non-muscle invasive bladder cancer using PVP-Hypericin (Vidon®) fluorescence cystoscopy (Hypericin PDD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001819-30/DE>.
75. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Hexvix global value dossier. Version 1.0 (draft).

76. FDA. Highlights of prescribing information - Cysview (hexyl aminolewulinianu). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf).
77. Lipinski M, Jeronim L. Rozpoznanie i leczenie powierzchniowych nowotworów nabłonkowych pęcherza moczowego z zastosowaniem metody fotodynamicznej. *Acta Clinica et Morphologica*. 2000; 3(2):68–72.
78. Lipiński M. Diagnostyka fluorescencyjna nowotworów pęcherza moczowego. *Przegląd urologiczny*. 2013; 78(2):
79. NFZ. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855&szukana=89%2F2013%2FDSOZ%2B>
80. NFZ. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912>.
81. NFZ. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>.
82. Szempliński S, Skrzypczyk M. Jeszcze o diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego (nowe doniesienia o PDD - diagnostyce fotodynamicznej). *Przegląd Urologiczny*. 86(4):67–68.
83. Projekt programu lekowego. Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej.
84. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Hexvix price and reimbursement (October 2013-2014).
85. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Hexvix - IPSEN urology-oncology. Global brand plan 2013-2016 - draft & workshops (January 2012).
86. Photocure. Informacja prasowa: Hexvix® receives reimbursement approval in Germany - Photocure. <http://www.photocure.com/Pressmedia/News/Hexvix-receives-reimbursement-approval-in-Germany/> (13.8.2012).
87. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Hexvix funding overview (July 2012).
88. Humánne lieky z ATC skupiny V04 - Diagnostiká. <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/atc-skupiny/v04/diagnostika.html?nai=0>.
89. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu HEXVIX. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/hexvix\\_ct\\_4100.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/hexvix_ct_4100.pdf).
90. NFZ. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843&szukana=71%2F2012%2FDSOZ>.
91. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Koszt preparatu Hexvix.
92. NICE (NHS Technology Adpotion Centre). Executive Summary - The cost impact of implementing photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer in England. <http://www.ntac.nhs.uk/HowToWhyToGuides/PhotodynamicDiagnosisofBladderCancer/PDD-Executive-Summary.aspx> (2.11.2012).
93. Department of Health. Cancer Reform Strategy – Achieving local implementation – second annual report. NHS [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_109339.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_109339.pdf).
94. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie przedłużenia finansowania preparatu HEXVIX. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/hexvix\\_29022012\\_avis\\_ct11859.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/hexvix_29022012_avis_ct11859.pdf).
95. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, i in. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *European urology*. 2010; 57(4):595–606.
96. Mowatt G, Zhu S, Kilonza M. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technology Assessment NIHR HTA programme <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1404.pdf>.
97. Shen P, Yang J, Wei W, i in. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2012; 110(6b):E209–E215.
98. Van der Heijden A, Witjes JA. Recurrence, progression and follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology Supplements*. 2009; (8):556–562.
99. Oosterlinck W, Witjes F, Sylvester R. Diagnostic and Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer and Their Influence on Treatment and Outcomes. *European Urology Supplements*. 2008; 7(7):516–523.

100. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology*. 2014; 84(4):881–885.

## 13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [23–26] .....	18
Tabela 2.	Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego [15, 24] .....	18
Tabela 3.	Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004 [14] .....	19
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM z 2010 roku [14, 24] .....	20
Tabela 5.	Stopnie zaawansowania klinicznego RPM według TNM z 2010 roku [14, 24].....	22
Tabela 6.	Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM.....	29
Tabela 7.	Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM.....	29
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO .....	30
Tabela 9.	Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007 .....	31
Tabela 10.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne obowiązujące w diagnostyce RPM .....	32
Tabela 11.	Substancje fotouczulające stosowane w diagnostyce fotodynamicznej .....	40
Tabela 12.	Zestawienie danych na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem RPM na podstawie opinii ekspertów .....	44
Tabela 13.	Status refundacyjny diagnostyki fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix w poszczególnych krajach europejskich [85, 88].....	46
Tabela 14.	Finansowanie diagnostyki w świetle białym w Polsce w 2014 roku .....	48
Tabela 15.	Podsumowanie kosztów diagnostyki w świetle białym i diagnostyki fotodynamicznej [78, 79, 89, 90] .....	48
Tabela 16.	Zalety implementacji PDD do praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii.....	49
Tabela 17.	Wyniki analizy trafności diagnostycznej oraz analizy skuteczności na podstawie przeglądu Mowatt 2010.....	53
Tabela 18.	Wyniki oceny trafności diagnostycznej oraz skuteczności w opracowaniu Kausch 2010 .....	55
Tabela 19.	Wyniki oceny trafności diagnostycznej oraz skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Shen 2012 .....	57
Tabela 20.	Wyniki badania Stenzl 2010 dotyczące skuteczności klinicznej .....	58
Tabela 21.	Wyniki badania Hermann 2011 dotyczące skuteczności klinicznej .....	59
Tabela 22.	Wyniki badania Karaolides 2012 dotyczące skuteczności klinicznej .....	60
Tabela 23.	Wyniki badania Dragoescu 2011 dotyczące skuteczności klinicznej.....	61
Tabela 24.	Charakterystyka badań zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych.....	61
Tabela 25.	Punkty końcowe oceniane w ramach analiz HTA.....	69
Tabela 26.	Zestawienie źródeł wytycznych praktyki klinicznej .....	72
Tabela 27.	Analiza szczegółowa wytycznych obowiązujących w diagnostyce RPM .....	73
Tabela 28.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych .....	81



## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności (wg danych europejskich na 100 tys. osób) na RPM w Polsce w 2012 roku na tle danych z Europy z uwzględnieniem płci [10] .....	13
Wykres 2.	Struktura zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn w 2012 roku w Polsce [18] .....	14
Wykres 3.	Struktura zachorowań na nowotwory wśród kobiet w 2012 roku w Polsce [18].....	14
Wykres 4.	Liczba zachorowań na RPM w Polsce w latach 1990–2011wraz prognozą na rok 2012 i 2020 z uwzględnieniem płci [11, 19–21] .....	15
Wykres 5.	Liczba zgonów na RPM w Polsce w latach 1990–2012 wraz z prognozą na rok 2020 z uwzględnieniem płci [11, 19, 20, 23] .....	16

## 15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku [14].....	20
Rysunek 2. Wewnątrzkomórkowa biosynteza hemu [65] .....	39
Rysunek 3. Procedura fotodynamiczna RPM z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) [34, 65] .....	40