

Doporučené postupy pro včasné odhalení, diagnostiku a léčbu invazivního a metastazujícího karcinomu močového měchýře

Adaptovaný doporučený postup

J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019.

Autoři: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. – garant; prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.; prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.; doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.; prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.; prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. – pracovní tým; MUDr. Jiří Bůřil; PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodický tým

Verze: 3.0

Datum: 15. 6. 2021

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-13-ČUS

Název: Doporučené postupy pro včasné odhalení, diagnostiku a léčbu invazivního a metastazujícího karcinomu močového měchýře

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C67	Zhoubný novotvar močového měchýře (vesicae urinariae)

Klíčová slova (MeSH): Bladder Cancer, Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer, Lymph-node involvement, Diagnostic Evaluation, Prognosis, Disease Management, Follow-up

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.	
Pracovní tým	prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D. prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D. prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D. prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.	
Metodický tým	MUDr. Jiří Bůřil – hlavní metodik PhDr. Petra Bůřilová, BBA	

Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis

Datum podání návrhu: 1. 10. 2019

Předpokládaný termín dokončení: 31. 8. 2020

Předpokládaný termín schválení MZ:

Doporučený termín aktualizace: 2022

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

Obsah

Základní informace o KDP	2
Guideline (klinické) otázky/oblasti	5
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	5
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	7
Kritické hodnocení existujících KDP	9
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP	10
Východiska.....	13
Doporučení	16
1. Souhrn důkazů o epidemiologii a rizikových faktorech.....	16
2. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů	17
3. Souhrn důkazů a doporučení pro primární diagnostiku u nádorů močového měchýře s předpokládanou invazí do svaloviny.....	19
4. Léčba.....	26
5. Souhrn důkazů a doporučení pro léčbu metastatického onemocnění	43
6. Doporučení pro postup u recidiv v jednotlivých lokalizacích	49
Indikátory kvality	50
Informace pro pacienty	50
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	58
Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením.....	58
Doporučení pro další výzkum	60
Další doplňující informace	60
Seznam použité literatury a zdrojů	61
Přílohy.....	87

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinický doporučený postup (KDP) se zabývá komplexním přístupem k nemocnému s karcinomem močového měchýře a je zaměřen na níže uvedené klinické oblasti:

- Souhrn důkazů o epidemiologii a rizikových faktorech
- TNM Klasifikace zhoubných novotvarů
- Souhrn důkazů a doporučení pro primární diagnostiku u nádorů močového měchýře s předpokládanou invazí do svaloviny
- Léčba
- Souhrn důkazů a doporučení pro léčbu metastatického onemocnění
- Doporučení pro postup u recidiv v jednotlivých lokalizacích

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO¹ pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

Klinická otázka č. 1

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Radikální cystektomie, trimodální léčba

C: Srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

Klinická otázka č. 2

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Standardní nebo extenzivní lymfadenektomie při cystektomii

C: Srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

¹ Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO slouží k vytvoření výzkumné/klinické otázky:

P: Populace/problém/pacient – specifikace problému, skupiny pacientů

I: Intervence – specifikace léčby, zdravotnického procesu

C: Komparace/porovnání (Comparison/control) – alternativní terapie, standardní péče, placebo

O: Výstupy (Outcomes) – změny ve zdravotním stavu, mortalita, morbidita

Klinická otázka č. 3

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Neoadjuvantní chemoterapie vs. primární radikální cystektomie

C: Srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

Klinická otázka č. 4

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Otevřená nebo miniinvasivní radikální cystektomie

C: Srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

Klinická otázka č. 5

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Kontinentní, nebo inkontinentní derivace moči po cystektomii

C: Srovnání výsledků

O: OS, komplikace, kvalita života

Klinická otázka č. 6

P: Pacienti s recidivou nádoru močového měchýře

I: Léčba dle jednotlivých lokalizací

C: Srovnání výsledků

O: Komplikace, kvalita života, mortalita

Následně bylo podle sekundárních vylučovacích a zahrnujících kritérií specifikováno:

- Aktuálnost zdrojového KDP.
- Metodika tvorby zdrojového KDP.

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v níže uvedených databázích a zdrojích. Senzitivní vyhledávací strategie sestávala z klíčových slov: Bladder Cancer, Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer, Lymph-node involvement, Diagnostic Evaluation, Prognosis, Disease Management, Follow-up.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- European Society for Medical Oncology
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer – Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR: Standards, Options et Recommendations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených 21 zdrojích byl identifikován 1 klinický doporučený postup. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím byl vyhledaný KDP zhodnocen jako relevantní. Jedná se o KDP Evropské urologické společnosti – J. A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N. C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M. J. Ribal (Vice-chair), G. N. Thalmann, A. G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> [1].

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A) [2, 3]

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013) [4]

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

** Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantního KDP: J. A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N. C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M. J. Ribal (Vice-chair), G. N Thalmann, A. G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP [2].

Hodnocení kvality: Kvalita zdrojového KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 3 hodnotitelé (garant KDP, jeden člen týmu tvůrců a hlavní metodik). Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti: Hodnocení aktuálnosti zdrojového KDP bylo provedeno srovnáním s jinými doporučeními dle the European Association of Urology. Výsledek hodnocení aktuálnosti: Identifikovaný KDP byl dokončen a zveřejněn v roce 2020 a je nejaktuálnější ve srovnání s českými a zahraničními KDP.

Hodnocení obsahu: Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: Zaměření a formulované klinické oblasti v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP.

Hodnocení vědecké validity/shody: Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selekce vědeckých důkazů podkládajících doporučení v posuzovaném klinickém doporučeném postupu vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení: Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů by KDP měl být zaveden do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určeno, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost). K hodnocení přijatelnosti a použitelnosti byla použita Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013), viz příloha B.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím celého KDP včetně všech jeho doporučení: „J. A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N. C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M. J. Ribal (Vice-chair), G. N. Thalmann, A. G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“ [1].

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

Pro adopci bylo vybráno aktualizované doporučení z roku 2020, ke kterému byly identifikovány, shromážděny a zhodnoceny nové a relevantní důkazy prostřednictvím strukturovaného hodnocení literatury. Bylo provedeno rozsáhlé a komplexní vyhledávání literatury zahrnující všechny části MIBC doporučení. Vyhledávání bylo omezeno na publikace v anglickém jazyce. Prohledávané databáze zahrnovaly databáze Medline, EMBASE a Cochrane Library, pokrývající časový rámec mezi 2. červnem 2017 a 1. červnem 2018. Celkem bylo identifikováno, načteno a prověřeno relevantních 1 666 jedinečných záznamů. Do doporučení z roku 2019 bylo zařazeno čtyřicet čtyři nových publikací. Podrobná vyhledávací strategie včetně procesu tvorby adoptovaného doporučení je k dispozici online: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-andmetastatic/?type=appendices-publications>.

Pro každé doporučení bylo provedeno hodnocení důkazů, jehož základem je modifikovaná metodika GRADE, která obsahuje klíčové prvky:

1. Celková úroveň vědeckých důkazů byla použita dle upraveného klasifikačního systému z Oxfordského centra pro medicínu založenou na důkazech (**verze březen 2009**), která stanovuje jeden přístup k systematizaci tohoto procesu tvorby pro různé typy klinických otázek;
2. Velikost účinku (individuální, nebo kombinované efekty);
3. Jistota výsledků (přesnost, konzistence, heterogenita a další statistické nebo studijní faktory);
4. Rovnováha mezi žádoucími a nežádoucími výsledky;
5. Dopad hodnot a preferencí pacientů na intervenci;
6. Jistota těchto hodnot a preferencí pacientů.

Všechny výše uvedené klíčové prvky (Summary of Evidence – SOE, viz tabulka č. 1) byly základem, pomocí kterého panel tvůrců dále definoval hodnocení síly každého doporučení. Síla každého doporučení je vyjádřena slovy „silný“, nebo „slabý“. Podrobné metodologické informace jsou online dostupné na webových stránkách Evropské urologické společnosti na odkaze [zde](#).

Na základě dostupných informací byla provedena transformace důkazů dle metodiky GRADE, viz tabulka č. 2 a č. 3.

Tabulka 1: EAU Doporučení pro stanovení střídy doporučení

Třída	Popis doporučení
A	Na základě klinických studií dobré kvality a konzistence, které se zabývají specifickými doporučeními, a včetně alespoň jedné randomizované studie.
B	Na základě dobře provedených klinických studií, avšak bez randomizovaných klinických studií.
C	Vytvořeno navzdory absenci přímo použitelných klinických studií dobré kvality.

Tabulka 2: Transformace stupně důkazu dle Oxford CEBM na GRADE

Oxford		GRADE		
Úroveň důkazu		Jistota důkazů	Symbol	Vysvětlení
1	1a	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
	1b			
2	2a	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
	2b			
3	3a	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
	3b			
4		Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .
5		EK	EK	

Tabulka 3: Transformace modifikované verze GRADE do aktuální verze GRADE

Modifikovaná verze GRADE	GRADE	
Síla doporučení	Síla doporučení	Symbol
Silné pro	Silné doporučení PRO	↑↑
Silné proti	Silné doporučení PROTI	↓↓
Slabé pro	Slabé doporučení PRO	↑?
Slabé proti	Slabé doporučení PROTI	↓?

Střet zájmů

Všichni členové týmu tvůrců podílející se na tvorbě Evropských doporučených postupů poskytli prohlášení o zveřejnění všech vztahů, které mohou být vnímány jako potenciální zdroj střetu zájmů. Tyto informace jsou veřejně přístupné na webových stránkách Evropské urologické společnosti: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel>

Epidemiologická analýza dat

Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Národní onkologický registr (NOR) je celoplošným populačním registrem, jehož účelem je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje. NOR poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy na národní i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Údaje NOR slouží také k podpoře včasné diagnostiky a léčby novotvarů a přednádorových stavů, ke sledování trendů jejich výskytu, příčinných faktorů a společenských důsledků. Pro analýzu jsou k dispozici uzavřená data od roku 1977 do roku 2017.

List o prohlídce zemřelého (LPZ), který je základním zdrojem informací o každém úmrtí; data jsou k dispozici do roku 2018.

Východiska

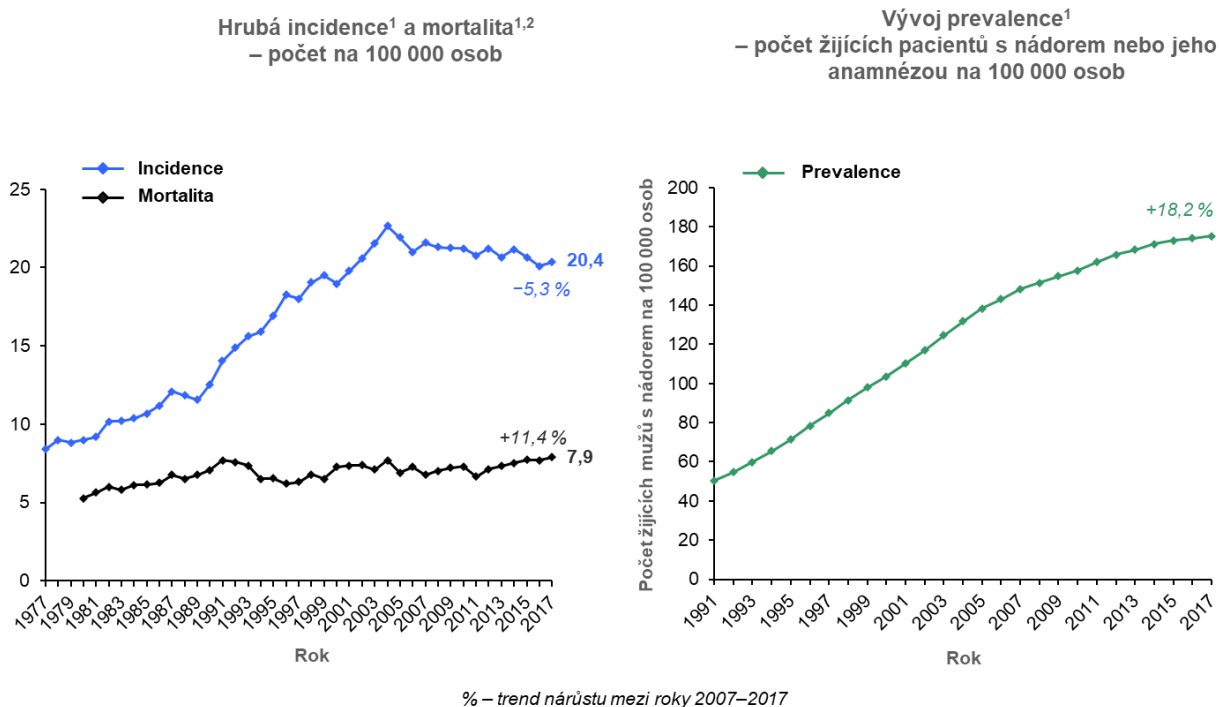
Nádory močového měchýře jsou 7. nejčastěji diagnostikovaným typem rakoviny u mužů, u obou pohlaví tento typ nádorů klesá celosvětově na 11. místo. Celosvětová incidence je u mužů 9,0 a u žen 2,2 na 100 000 obyvatel za rok. V Evropské unii je průměrná incidence 19,1 u mužů a 4,0 u žen. V Evropě byla nejvyšší incidence výskytu standardizovaná dle věku v Belgii (31 u mužů a 6,2 u žen) a nejnižší ve Finsku (18,1 u mužů a 4,3 u žen).

Celosvětově byla v roce 2012 míra úmrtnosti standardizovaná na 3,2 u mužů, oproti 0,9 u žen (na 100 000 osob/rok). Incidence a úmrtnost u nádorů močového měchýře se v jednotlivých zemích liší v důsledku rozdílů v rizikových faktorech, diagnostických postupech a dostupnosti léčby. Rozdíly jsou však také částečně způsobeny různými metodikami používanými ve studiích a kvalitou sběru dat na národní úrovni.

Incidence a úmrtnost u nádorů močového měchýře se v některých registrech snížila, což možná odráží snížený dopad rizikových faktorů. Přibližně 75 % pacientů s rakovinou močového měchýře má typ nádoru lokalizovaný na sliznici (kategorie Ta, karcinom in situ [CIS]) nebo submukózu (kategorie T1). U mladších pacientů (< 40 let) je toto procento ještě vyšší. Pacienti s TaT1 a CIS mají vysokou prevalenci v důsledku vysoké četnosti dlouhodobého přežití a nižšího rizika úmrtí na rakovinu měchýře ve srovnání s nádory T2-4.

Na grafu č. 1 níže uvádíme trendy incidence, mortality a prevalence ZN močového měchýře (dg. C67) v České republice na 100 000 obyvatel za rok 2007–2017.

Graf 1: Trend incidence, mortality a prevalence ZN močového měchýře v ČR



Tabulka č. 4 prezentuje vývoj záchyty jednotlivých klinických stadií ZN močového měchýře (dg. C67) v České republice. V roce 2017 bylo identifikováno 2 155 pacientů s karcinomem močového měchýře, z čehož 17,5 % pacientů bylo ve stadiu onemocnění 3 a 4.

Tabulka 4: Vývoj záchyty jednotlivých klinických stadií ZN močového měchýře

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	N = 2 228	N = 2 221	N = 2 231	N = 2 231	N = 2 181	N = 2 231	N = 2 171	N = 2 228	N = 2 178	N = 2 122	N = 2 155
Stadium 1	1 266 (56,8 %)	1 294 (58,3 %)	1 282 (57,5 %)	1 394 (62,5 %)	1 273 (58,4 %)	1 249 (56,0 %)	1 207 (55,6 %)	1 276 (57,3 %)	1 160 (53,3 %)	1 101 (51,9 %)	1 158 (53,7 %)
Stadium 2	404 (18,1 %)	377 (17,0 %)	407 (18,2 %)	372 (16,7 %)	393 (18,0 %)	401 (18,0 %)	425 (19,6 %)	385 (17,3 %)	422 (19,4 %)	399 (18,8 %)	383 (17,8 %)
Stadium 3	159 (7,1 %)	136 (6,1 %)	154 (6,9 %)	138 (6,2 %)	141 (6,5 %)	141 (6,3 %)	134 (6,2 %)	135 (6,1 %)	143 (6,6 %)	121 (5,7 %)	124 (5,8 %)
Stadium 4	196 (8,8 %)	259 (11,7 %)	268 (12,0 %)	214 (9,6 %)	271 (12,4 %)	273 (12,2 %)	244 (11,2 %)	281 (12,6 %)	246 (11,3 %)	272 (12,8 %)	253 (11,7 %)
Neznámo – neúplný záznam	123 (5,5 %)	96 (4,3 %)	75 (3,4 %)	63 (2,8 %)	48 (2,2 %)	61 (2,7 %)	77 (3,5 %)	64 (2,9 %)	64 (2,9 %)	66 (3,1 %)	91 (4,2 %)
Neznámo – objektivní důvody	80 (3,6 %)	59 (2,7 %)	45 (2,0 %)	50 (2,2 %)	55 (2,5 %)	106 (4,8 %)	84 (3,9 %)	87 (3,9 %)	143 (6,6 %)	163 (7,7 %)	146 (6,8 %)

Dále uvádíme predikci incidence a prevalence ZN močového měchýře (dg. C67) pro rok 2020 v České republice.

Tabulka 5: Predikce incidence a prevalence ZN močového měchýře (C67) pro rok 2020

INCIDENCE v roce 2020

ZN močového měchýře (C67)	Predikované hodnoty pro rok 2020	
	Incidence ¹	(90% interval spolehlivosti)
Stadium I	1090	(1002; 1177)
Stadium II	412	(362; 463)
Stadium III	126	(101; 150)
Stadium IV	266	(223; 309)
Klinické stadium neznámo ²	219	(174; 263)
CELKEM	2113	(1862; 2362)

PREVALENCE³ v roce 2020

ZN močového měchýře (C67)	Predikované hodnoty pro rok 2020	
	Prevalence	(90% interval spolehlivosti)
Stadium I	13 751	(13 558; 13 944)
Stadium II	2888	(2800; 2976)
Stadium III	574	(535; 613)
Stadium IV	1156	(1100; 1212)
Klinické stadium neznámo ²	2106	(2031; 2181)
CELKEM	20 475	(20 240; 20 710)

¹ Hodnota shrnuje celkovou incidenci nádorového onemocnění včetně dalších nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů.

² Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný. Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

³ Prevalence zahrnuje všechny pacienty v průběhu roku (intervalová prevalence).

Doporučení

Byla přijata/adoptována všechna doporučení ze zdrojového KDP „J. A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N. C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M. J. Ribal (Vice-chair), G. N. Thalmann, A. G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“.

1. Souhrn důkazů o epidemiologii a rizikových faktorech

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Celosvětově jsou nádory močového měchýře 11. nejčastěji diagnostikovaným typem rakoviny.	2a	⊕⊕⊕⊖
Bylo identifikováno několik rizikových faktorů zapříčiňujících výskyt nádorů močového měchýře.	3	⊕⊕⊖⊖
Aktivní a pasivní kouření je i nadále hlavním rizikovým faktorem, ačkoliv incidence spojená s expozicí se snižuje.	2a	⊕⊕⊕⊖
U pacientů podstupujících externí radioterapii (EBRT), brachyterapii nebo kombinaci EBRT a brachyterapie v oblasti pánve musí být v průběhu sledování zvaženo zvýšené riziko rozvoje rakoviny močového měchýře.	3	⊕⊕⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Doporučte pacientům přestat s aktivním kouřením a vyhnout se kouření pasivnímu.	Silné	↑↑	[6–9]
Informujte pracovníky na potenciálně rizikových pracovištích o potenciálních kancerogenních účincích některých látek, včetně délky expozice a období latence. Doporučujeme aplikovat ochranná opatření.	Silné	↑↑	[10–14]
Nepředepisujte pioglitazon pacientům s přítomným nádorem měchýře nebo s anamnézou nádoru měchýře.	Silné	↓↓	[15–16]

2. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů

Classification of Malignant Tumours (TNM) představuje nejčastěji používaný způsob klasifikace rozsahu nádorového šíření.

Patologický „staging“

Pro určení rozsahu nádorů slouží klasifikace, která určuje rozsah primárního nádoru, ne/přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách, ne/přítomnost vzdálených metastáz (TNM) (2017, 8. vydání). Šíření do krevního řečiště, lymfatického systému a infiltrace mízních uzlin má prognostický význam. Kategorie pN úzce souvisí s počtem lymfatických uzlin studovaných patologem.

TNM klasifikace [5]

TNM klasifikace představuje nejčastěji používaný způsob klasifikace rozsahu nádorového onemocnění.

TNM klasifikace rakoviny močového měchýře:

T – primární tumor
TX primární tumor není možno posoudit
T0 není primární tumor
Ta neinvazivní papilární tumor
Cis carcinoma <i>in situ</i> : „plochý nádor“
T1 tumor prorůstající do subepiteliální vrstvy pojivové tkáně
T2 svalovinu infiltrující tumor T2a – povrchová infiltrace svalu (vnitřní polovina tloušťky) T2b – hluboká vrstva svalu (vnější polovina tloušťky)
T3 infiltrace perivezikálních tkání tumorem T3a – mikroskopická T3b – makroskopická (extravezikální masy)
T4 tumor infiltruje okolní orgány (prostatu, semenné vajíčky, dělohu, pochvu, stěnu pánevní, břišní stěnu) T4a – infiltrace prostaty, semenných vajíčků, dělohy nebo pochvy T4b – infiltrace pánevní stěny nebo břišní stěny
N – Regionální mízní uzliny
NX nelze hodnotit regionální lymfatické uzliny
N0 regionální uzliny nejsou metastaticky postiženy

N1 metastáza v jediné mízní uzlině v malé pánvi (hypogastrické, obturátorové, zevní ilické nebo presakrální)
N2 metastáza ve vícečetných mízních uzlinách malé pánve (hypogastrických, obturátorových, zevních ilických nebo presakrálních)
N3 metastáza ve společné ilické mízní uzlině (uzlinách)
M – vzdálené metastázy
M0 bez vzdálených metastáz
M1 vzdálené metastázy

Rozdělení do stadií [5]

Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	jakékoliv N	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b

Doporučení pro posuzování vzorků nádoru po radikální cystektomii

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Uveďte hloubku invaze (kategorie pT2a a pT2b, pT3a a pT3b nebo pT4).	Silné	↑↑	[17–25]
Zaznamenejte stav okrajů resekatu se zvláštní pozorností věnovanou močovému měchýři, prostatě, močovodu, močové trubici a peritoneálnímu tuku, děloze a okrajům pochvy.	Silné	↑↑	
Zaznamenejte celkový počet odstraněných lymfatických uzlin, počet pozitivních lymfatických uzlin a případné extranodální šíření nádoru.	Silné	↑↑	
Šíření do oblasti lymfatického nebo krevního řečiště, či extranodální postižení musí být pečlivě zaznamenáno.	Silné	↑↑	
Zaznamenejte přítomnost „carcinoma in situ“.	Silné	↑↑	

3. Souhrn důkazů a doporučení pro primární diagnostiku u nádorů močového měchýře s předpokládanou invazí do svaloviny

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Cystoskopie je nezbytná pro diagnózu nádoru měchýře.	1	⊕⊕⊕⊕
Cytologie moči má vysokou senzitivitu u nádorů vysokého gradu („high-grade“) včetně „ <i>carcinoma in situ</i> “.	2b	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zroj
	Síla	Síla	
Popište makroskopické rysy tumoru (lokalizaci, velikost, počet a vzhled) a slizniční abnormality zachycené během cystoskopie. Používejte měchýřový diagram.	Silné	↑↑	[26]
Zdůvodnění doporučení:			
Je nezbytné pečlivě popsat cystoskopické nálezy, a to včetně lokalizace, velikosti, počtu a vzhledu tumorů (papilární nebo pevné) a popisu všech slizničních abnormalit [26]. Doporučuje se použít měchýřový diagram.			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Biopsii z prostatické uretry odebírejte u tumorů postihujících hrdlo měchýře, při prokázaném nebo suspektním CIS v měchýři, je-li pozitivní cytologie moči bez přítomnosti viditelného tumoru nebo při viditelných abnormalitách v prostatické uretre.	Silné	↑↑	[27–32]
Zdůvodnění doporučení:			
U mužů s nádory močového měchýře bývá zasažena také prostatická uretra, respektive prostatické dukty. Přesná míra rizika není známa, avšak zdá se, že je vyšší, pokud se tumor nachází na trigonu nebo na hrdle močového měchýře, u pacientů se současným CIS močového měchýře, a v případě mnohočetných nádorů měchýře [27–19]. Postižení prostatické uretry lze určit buď během primární TURB, nebo zmrazeným řezem během cystoprostatektomie. Zmrazený řez má vyšší negativně prediktivní hodnotu a je přesnější [30–32].			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nebyla-li biopsie odebrána během první transuretrální resekce, odeberte ji během resekce druhé (během časné reTURB).	Silné	↑↑	[33–39]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>V případě vysoce rizikového nádoru neinfiltrujícího svalovinu močového měchýře je reziduální onemocnění po první době TURB pozorováno u 33–53 % pacientů [33–39]. Aby nedošlo k podhodnocení rozsahu nádoru [34–35] a aby bylo možné stanovit optimální následnou léčbu, je mnohdy nutné provést druhou dobu TURB (časnou reTURB).</p> <p>Záchyt nádoru v uretře před cystektomií je indikací k současnému provedení uretrektomie. Urektomie je však kontraindikací pro ortotopickou náhradu močového měchýře (neovezika). Pokud během iniciační TURB nebyla odebrána biopsie (parakolikulárně u mužů, z hrdla močového měchýře u žen), měla by být odebrána během druhé resekce (reTURB).</p>			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Ženy, u kterých plánujete následnou ortotopickou náhradu močového měchýře, informujte o nutnosti histologického vyšetření hrdla měchýře a okrajů uretry.	Silné	↑↑	[40–42]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Detailní vyšetření hrdla močového měchýře před RC je důležité zejména u žen, u nichž je plánovaná ortotopická náhrada močového měchýře [40]. U žen podstupujících RC je výskyt souběžné malignity uretry v rozmezí 12–16 % [41]. Výskyt primárního nádoru na hrdle močového měchýře silně koreluje se souběžnou malignitou uretry; navíc je vyšší riziko, že nádory budou v pokročilém stadiu a že budou zasaženy také mízní uzliny [42].</p>			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Histologický nále z transuretrální resekce musí obsahovat informace o stupni diferenciaci (grade), o hloubce invaze, a o přítomnosti lamina propria a svaloviny detruzoru.	Silné	↑↑	[43]
Doplňení týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
<p>Hloubkou invaze se rozumí stanovení T kategorie. V případě, že kvalita materiálu stanovení neumožňuje, uvede patolog tuto skutečnost v protokolu.</p>			

K určení stupně diferenciaci je využívána klasifikace uroteliálních nádorů WHO 2004/2016, případně starší verze WHO 1973. Rutinní součástí histologického nálezu je i stanovení tzv. variantních histologických typů (mikropapilární karcinom, plasmocytoindní karcinom atd.).

Zdůvodnění doporučení:

Je nezbytné pečlivě popsat cystoskopické nálezy, a to včetně lokalizace, velikosti, počtu a vzhledu tumorů (papilární nebo pevné) a popisu všech slizničních abnormalit [43].

Určení rozsahu („staging“) invazivních nádorů močového měchýře²

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Zobrazovací metody jako součást stagingu u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře (MIBC) přinášejí informace o prognóze a pomáhají při volbě správného léčebného postupu.	2b	⊕⊕⊕⊖
<i>V současné době nemáme k dispozici dostatečná data podporující využití „diffusion-weighted imaging“ (DWI) a 18F-fluorodeoxyglukozové-pozitron emisní tomografie/počítačové tomografie (FDG-PET/CT) u MIBC.</i>		
Diagnóza uroteliálního karcinomu horních močových cest je založená na CT urografii a ureteroskopii.	2	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
U pacientů s prokázaným svalovinu infiltrujícím tumorem proveďte počítačovou tomografii (CT) hrudníku, břicha a pánve jako optimální stagingovou metodu.	Silné	↑↑	[44–45]
Zdůvodnění doporučení:			
Mezi výhody CT patří vysoké prostorové rozlišení, kratší doba potřebná pro získání snímku, širší pokrytí během jednoho zadržení dechu a také nižší náchylnost k proměnlivým faktorům pacienta. Počítačová tomografie není schopna rozlišit mezi kategoriemi T _a až T _{3a} , ale je užitečná pro detekci infiltrace perivezikálních tkání (T _{3b}) a přilehlých orgánů. Přesnost CT při určování extravezikální extenze nádoru se pohybuje od 55 do 92 % [44] a zvyšuje se s pokročilejším onemocněním [45].			
Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
CT urografie (CT ledvin s kontrastní látkou a vylučovací fází) je doporučována k posouzení stavu	Silné	↑↑	[46–47]

² Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP: V odůvodněných případech, např. v souvislosti s indikací radikální léčby, lze provést FDG PET/CT v rámci primárního stagingu, protože může přinést významné doplňující informace.

horních močových cest a k posouzení rozsahu onemocnění.			
Zdůvodnění doporučení:			
<p>CT urografie má nejvyšší diagnostickou přesnost ze všech dostupných zobrazovacích technik [46]. Senzitivita CT urografie pro UTUC je 0,67–1,0 a specifita je 0,93–0,99 [47].</p> <p>Díky rychlému pořízení tenkých řezů je možné vytvářet izotropní snímky s vysokým rozlišením, které lze zobrazit ve více rovinách, což umožňuje diagnostiku bez ztráty rozlišení. Epiteliální „ploché léze“, které nezpůsobí zesílení vrstvy urotelu, nejsou obecně na CT viditelné.</p>			
Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Magnetickou rezonanci (MRI) použijte v situacích, kdy je CT kontraindikováno vzhledem k alergii na kontrastní látku nebo riziku radiační zátěže (např. těhotenství).	Silné	↑↑	[48]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Magnetická rezonance je indikována u pacientů, kteří nemohou podstoupit CT vyšetření, obvykle v případech, kdy je radiace nebo kontrastní látka kontraindikována [48]. Při použití kontrastní látky je senzitivita MRI 0,75 u nádorů < 2 cm [48].</p> <p>MRI s kontrastní látkou na bázi gadolinia by neměla být používána u pacientů se závažným poškozením ledvin (< 30 m/min clearance kreatininu) z důvodu rizika renálního selhání. Obecně se pro diagnostiku a staging UTUC upřednostňuje CT před MRI.</p>			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Použijte CT nebo MRI pro určení rozsahu lokálně pokročilého nebo metastatického nádoru měchýře u pacientů, u kterých je zvažován radikální operační výkon.	Silné	↑↑	[49–50]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Léčba a prognóza MIBC jsou závislé na stádiu a histologické diferenciaci nádoru [49–50]. V klinické praxi se jakožto zobrazovací metody používají CT a MRI; důvodem pro použití zobrazovacích metod v rámci stagingu MIBC je stanovení prognózy a získání informací, jež budou nápomocny při výběru léčby. Staging nádoru musí být přesný, aby byla zajištěna správná volba léčby. Parametry potřebné pro staging MIBC jsou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozsah lokální invaze nádoru. • Šíření nádoru do mízních uzlin. <p>Šíření nádoru do horních močových cest a do vzdálených orgánů (např. játra, plíce, kosti, pobřišnice, pohrudnice a nadledviny).</p>			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Použijte CT k záchytu plicních metastáz. Výsledky CT a MRI při určení rozsahu lokálního onemocnění a při záchytu metastáz v dutině břišní jsou srovnatelné.	Silné	↑↑	[51–56]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Vzdálené metastázy na jiných místech než v lymfatických uzlinách:</p> <p>Před zahájením jakékoliv kurativní léčby je nezbytné vyhodnotit přítomnost vzdálených metastáz. CT a MRI jsou metodou volby diagnostických technik pro detekci plicních [51] a jaterních metastáz [52]. Kostní a mozkové metastázy jsou v době záchytu invazivního karcinomu močového měchýře vzácné. Scan kostí a zobrazovací vyšetření mozku proto nejsou rutinně indikována, pouze v případě že má pacient specifické symptomy nebo známky naznačující možnost výskytu metastáz v kostech nebo v mozku [53–54]. MRI je pro diagnostiku kostních metastáz senzitivnější a specifitější než scintigrafie kostí [55–56].</p>			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Diagnostická ureteroskopie a biopsie k posouzení stavu horních močových cest je indikována pouze v situacích, kdy zjištěný výsledek může ovlivnit výslednou léčbu.	Silné	↑↑	[57–61]
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
Diagnostika ureteroskopií je indikována v situacích, kdy je důvodné podezření na základě výsledků předchozích méně invazivních vyšetření.			
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Z dostupných diagnostických zobrazovacích metod má CT nejvyšší přesnost [57]; senzitivita pro UTUC je 0,67–1,0 a specifita je 0,93–0,99 [58–59].</p> <p>Díky rychlému pořízení tenkých řezů je možné vytvářet izotropní snímky s vysokým rozlišením, které lze zobrazit ve více rovinách, což umožňuje diagnostiku bez ztráty rozlišení. Epiteliální „ploché léze“, které nezpůsobí zesílení vrstvy urotelu, nejsou obecně na CT viditelné.</p> <p>Přítomnost sekundární hydronefrózy je spojena s pokročilým onemocněním a špatnými onkologickými výsledky [59–60]. Přítomnost zvětšených lymfatických uzlin predikuje přítomnost metastáz u pacientů s UTUC [61].</p>			

Posouzení závažnosti komorbidit pacienta

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Chronologický věk není pro posuzování celkového stavu pacienta zásadní.	3	⊕⊕⊕⊖
Skóre hodnotící komorbiditu zaměřené speciálně na pacienty s diagnostikovaným nádorem měchýře by bylo užitečné.	3	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Rozhodnutí o volbě močový měchýř šetřícího postupu / radikální cystektomie je u starších/geriatrických pacientů založeno na posouzení rozsahu nádoru a závažnosti komorbidit.	Silné	↑↑	[62–67]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Komplikace související s RC mohou mít přímou spojitost s již existujícími komorbiditami, stejně jako s chirurgickým zákrokem, anastomózou střev nebo derivací moči. Signifikantní soubor literatury vyhodnotil věk jakožto užitečný prognostický faktor pro predikci komplikací po RC, důležitější je však věk biologický než chronologický [62]. Diskuse ohledně indikace RC a typu zvolené derivace moči ve vztahu k věku pacienta stále nepřinesly jednoznačný závěr. U pacientů ve věku nad 80 let je radikální cystektomie spojena s poklesem rizika úmrtí na nádor měchýře, ale s rizikem úmrtí z nenádorové příčiny [62–65].</p> <p>Největší retrospektivní studie hodnotící výsledky radikální cystektomie u sedmdesátníků a osmdesátníků založená na datech z databáze „National Surgical Quality Improvement Program“ (n = 1710) neprokázala žádný signifikantní rozdíl ve výskytu srdečních a plicních komplikací, ani ve výskytu komplikací spojených s hojením rány. Avšak riziko úmrtí po výkonu je u osmdesátníků vyšší než u sedmdesátníků (4,3 % vs. 2,3 %) [66]. Ačkoli u některých osmdesátníků byl úspěšně vytvořen nový močový měchýř (neovezika), u většiny byl jako způsob derivace moči zvolen ileální konduit. U starších pacientů je důležité zhodnotit funkční stav a kvalitu života (QoL) pomocí standardizovaného geriatrického hodnotícího nástroje, stejně tak ale je potřeba provést standardní předoperační interní vyšetření [67].</p>			
Závažnost komorbidit posuzujte na základě validovaných dotazníků, jako je „Charlson comorbidity index“. ASA skóre (The American Association of Anesthesiologists score) není pro toto posouzení vhodné.	Silné	↓↓	[68–83]
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
ASA skóre je v České republice standardně využíváno anesteziology, je nezbytné pro určení rozsahu předoperačního vyšetření před radikální cystektomií.			

Zdůvodnění doporučení:

Škály hodnotící komorbidity, klasifikace rizika anestetik a geriatrické hodnocení [68–83].

Shrnutí důkazů o použití markerů k diagnostice invazivních nádorů močového měchýře

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
V současné době nelze k rozhodnutí o terapii použít molekulární markery.	3	⊕⊕⊖⊖
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:		
Zhodnocení exprese PDL-1 receptorů je požadováno před nasazením imunoterapie jako léčby v první linii.		

4. Léčba

Doporučení pro pacienty po selhání léčby svalovinu neinfiltujícího nádoru močového měchýře

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Diskutujte s pacientem okamžitou radikální cystektomii u všech T1 nádorů s vysokým rizikem progresu (např. nádory vysokého gradu, carcinoma in situ, či nádory většího rozsahu, jak je uvedeno u „ Doporučení pro léčbu svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře “).	Silné	↑↑	[84–87]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Ukázalo se, že progresu ze svalovinu neinfiltujícího nádoru (NMIBC) do nádoru svalovinu infiltrujícího (MIBC) významně snižuje nádorově specifické přežití. V recenzi devatenácti studií zahrnujících 3 088 pacientů bylo nádorově specifické přežití po progresi z NMIBC do MIBC 35 %, což je signifikantně horší než u pacientů, kteří měli primárně MIBC bez předchozí anamnézy NMIBC. Přestože všechny publikované studie potvrzují tato zjištění, jedna velká kanadská retrospektivní studie ukázala mírně lepší výsledky u pacientů, u nichž došlo k progresi [84].</p> <p>T1 karcinom močového měchýře s vysokým gradem je nebezpečným onemocněním, což podtrhuje nutnost včasné indikace radikální léčby, jako je RC, ve všech případech, kdy intravezikální terapie selhala [85–86]. Na základě retrospektivních údajů lze říci, že pacienti se sekundárním MIBC (po progresi z neinfiltujícího nádoru) mají horší léčebnou odpověď po neoadjuvantní chemoterapii v porovnání s pacienty s primárním MIBC [87].</p>			
Nabídněte radikální léčbu všem pacientům s T1 nádory po selhání intravezikální léčby BCG vakcínou („BCG-unresponsive tumours“).	Silné	↑↑	[84]
Zdůvodnění doporučení:			
Radikální cystektomie je důrazně doporučena u pacientů, u nichž byl během sledování po léčbě BCG zjištěn nádor infiltrující svalovinu močového měchýře, u nádorů spadajících do kategorie „BCG-unresponsive“ (nereagujících na léčbu BCG), jak je to definováno v doporučeních EAU pro léčbu NMIBC [84].			
Pacientům po selhání BCG vakcíny („BCG-unresponsive tumours“), kteří nejsou kandidáti radikální cystektomie v důsledku komorbidit, nabídněte zachovné postupy (intravezikální chemoterapii, mikrovlnami indukovanou intravezikální termochemoterapii, intravezikální chemoterapii s EMDA, intravezikální nebo systémovou imunoterapii; preferovaně v rámci klinických studií).	Slabé	↑?	[88–91]

Zdůvodnění doporučení:

V současné době je k dispozici několik léčebných strategií šetřících močový měchýř: intravezikální nebo systémová imunoterapie, lokální chemoterapie, intravezikální chemoterapie s využitím hypertermie, nebo jejich kombinace [88–89]. Avšak u pacientů s BCG-nereagujícím onemocněním je jakákoli jiná léčba, než je RC, považována za onkologicky méně účinnou [89–91].

Souhrn důkazů a doporučení pro neoadjuvantní léčbu u pacientů se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Neoadjuvantní kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatiny zlepšuje celkovém přežití (OS) (o 8 % po 5 letech).	1a	⊕⊕⊕⊕
Nejvýraznější přínos neoadjuvantní chemoterapie (NAC) pro OS lze pozorovat u pacientů s odpovědí na léčbu; a hlavně u těch, kteří vykazují úplnou odpověď (pT0 N0).	2	⊕⊕⊕⊖
<i>V současné době je testována ve studiích fáze II a III neoadjuvantní aplikace imunoterapie pomocí „checkpoint“ inhibitorů, v monoterapii, nebo v kombinacích. První výsledky jsou slibné.</i>		
<i>Stále neexistuje metoda umožňující identifikaci pacientů, kteří budou profitovat z neoadjuvantní chemoterapie. Genetické markery v rámci personalizované medicíny by v budoucnu měly usnadnit výběr pacientů pro neoadjuvantní chemoterapii a vybrat ty, kteří budou na léčbu odpovídat.</i>		
Výsledky neoadjuvantní chemoterapie jsou ovlivněny a limitovány výběrem pacientů, rozvojem operačních technik a použitými kombinacemi cytostatik.	3	⊕⊕⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nabídněte neoadjuvantní terapii pacientům s T2-T4a, NOMO nádorem měchýře. V tomto případě vždy použijte kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny.	Silné	↑↑	[92–119]
Nedoporučujte neoadjuvantní chemoterapii pacientům, kteří nejsou únosní pro kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny.	Silné	↓↓	

Zdůvodnění doporučení:

Role chemoterapie založené na cisplatině

Existují výhody i nevýhody podávání chemoterapie před plánovanou operací u pacientů s resektovatelným svalovinu infiltrujícím nádorem močového měchýře a onemocněním cNOMO:

- Chemoterapie se podává co nejdříve – v době, kdy se očekává, že objem mikro-metastatického onemocnění bude nízký.
- Potenciální reflexe *in-vivo* chemosenzitivity.
- Předpokládá se, že tolerance chemoterapie a „compliance“ pacienta k systémové léčbě budou lepší před provedením radikální cystektomie.
- Pacienti mohou reagovat na NAC, a tím dosáhnout příznivého patologického stavu, daného hlavně dosažením pT0, pN0 a negativními chirurgickými okraji.
- Oddálení radikální cystektomie může ohrozit výsledek u pacientů necitlivých na chemoterapii [92–93], ačkoli publikované studie o negativním účinku zpožděné cystektomie zahrnovaly jen pacienty dosud chemoterapií neléčené. Neexistují žádné studie, které by naznačovaly, že opožděný chirurgický zákrok z důvodu podání NAC má negativní dopad na přežití.
- Nezdá se, že by NAC ovlivňovala chirurgickou morbiditu. V jedné randomizované studii bylo v obou léčebných ramenech pozorováno stejné riziko pooperačních komplikací stupně 3–4 [94]. V společném hodnocení tzv. „Nordic trials“ (n = 620) neměl NAC zásadní nepříznivý účinek na procento proveditelných cystektomií. Frekvence provedení cystektomie byla 86 % v experimentální skupině a 87 % v kontrolní skupině, s tím, že 71 % pacientů dokončilo všechny tři cykly chemoterapie [95].
- Klinický staging založený na bimanuální palpaci, CT nebo MRI je spojen s rizikem přecenění, nebo podcenění skutečného rozsahu onemocnění, přesnost stagingu je pouze 70 % [96]. Možným negativním důsledkem je nadměrný rozsah následné léčby („overtreatment“).
- Neoadjuvantní chemoterapie by měla být používána pouze u pacientů únosných k aplikaci kombinované chemoterapie na bázi cisplatin; jiné kombinace (nebo monoterapie) jsou u metastazujícího karcinomu močového měchýře inferiorní a nebyly plně testovány pro neoadjuvantní účely [94–95; 97–104].

Souhrn dostupných dat

Několik randomizovaných studií fáze III se zabývalo potenciálním přínosem podávání NAC na přežití [94; 97–102; 106–110]. Hlavní rozdíly v designu studií byly typ chemoterapie (tj. monoterapie cisplatinou, nebo kombinovaná chemoterapie) a počet provedených cyklů. Pacienti museli být vhodní pro terapii cisplatinou. Vzhledem k tomu, že se tyto studie od sebe značně lišily, a to v počtu pacientů, charakteristikách pacientů (včetně klinických T-stadií) a typu nabízené konečné léčby (cystektomie a/nebo RT), není možné výsledky sdruženě prezentovat.

Byly provedeny tři metaanalýzy, jejichž úkolem bylo zjistit, zda NAC prodlužuje přežití [103; 105–106]. Metaanalýza publikovaná v roce 2005 [105] s aktualizovanými údaji o pacientech z 11 randomizovaných studií (n = 3 005) prokázala významný přínos přežití ve prospěch NAC. Nejnovější metaanalýza zahrnovala čtyři další randomizované studie a použila aktualizované výsledky ze studií Nordic I, Nordic II a BA06 30894, které obsahovaly informace o 427 nových pacientech a aktualizované informace o 1 596 pacientech. Výsledky této analýzy potvrdila dříve publikovaná data a ukázala 8% absolutní zlepšení přežití po pěti letech a NNT (number needed to treat) = 12,5 [111]. Významný terapeutický přínos byl prokázán pouze při použití kombinované chemoterapie na bázi cisplatin s alespoň jedním dalším cytostatikem [103; 105]; testované byly následující režimy: methotrexát, vinblastin, adriamycin (epirubicin) plus cisplatin (MVA(E)C), cisplatin, methotrexát plus vinblastin (CMV), cisplatin a methotrexát (CM), cisplatin/adriamycin a cisplatin/5-fluorouracil (5-FU) [112].

Aktualizovaná analýza velké randomizované studie fáze III [97] s mediánem následného sledování 8 let potvrdila předchozí výsledky a mimo to přinesla následující zjištění:

- 16% snížení rizika úmrtí;

- Zlepšení 10letého přežití ze 30 % na 36 % v rameni s neoadjuvantní CMV;
- Přínos s ohledem na vzdálené metastázy;
- Nebyl prokázán přínos neoadjuvantní CMV pro lokoregionální kontrolu a lokoregionální DFS, bez ohledu na konečnou léčbu.

Retrospektivní studie a souhrnné analýzy dat ukázaly, že modernější chemoterapeutické režimy, jako je cisplatina/gemcitabin, přináší podobné procento příznivých patologických odpovědí (definováno dosažením patologické klasifikace pT0/pT1) jako původně testovaný režim methotrexát, vinblastin, adriamycin plus cisplatina; nebyly však hodnoceny v rámci randomizovaných prospektivních studií [112–115]. Modifikovaný „dose-dense“ MVAC (ddMVAC) byl testován ve dvou malých jednoramenných studiích fáze II, které prokázaly vysokou míru kompletní patologické remise [116–117]. Navíc velká průřezová analýza ukázala vyšší míru down-stagingu a úplné patologické odpovědi na ddMVAC [118]. Další dose-dense režim užívající cisplatinu/gemcitabin byl popsán ve dvou malých studiích fáze II [119]. I když dobrá patologická odpověď (definováno patologickou kategorií < pT2) byla v rozmezí 45–57 %, jedna studie musela být předčasně ukončena kvůli vysoké míře závažných vaskulárních příhod [119]. Použití tohoto režimu se proto mimo klinické studie nedoporučuje.

Neoadjuvantní imunoterapii navrhujte pouze v rámci klinických studií.	Silné	↑↑	[120]
---	-------	----	-------

Souhrn důkazů a doporučení pro předoperační a pooperační radioterapii

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Nejsou k dispozici data, která by prokazovala, že předoperační radioterapie prodlužuje přežití u operabilního svalovinu infiltruujícího nádoru měchýře (MIBC).	2a	⊕⊕⊕⊖
Předoperační radioterapie u operabilního MIBC v 25–28 frakcích (1,8–2,0 Gy na frakci) vede po 4–6 týdnech k „downstagingu“.	2	⊕⊕⊕⊖
Limitované důkazy podporují použití předoperační radioterapie ke snížení rizika lokální recidivy MIBC po radikální cystektomii.	3	⊕⊕⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nedoporučujte předoperační radioterapii u pacientů s operabilními svalovinu infiltruujícími nádory měchýře, protože dosáhne pouze snížení rozsahu nádoru (downstaging), ale nevede k prodloužení přežití.	Silné	↓↓	[121–128]
Nedoporučujte předoperační radioterapii pacientům, u kterých je plánována radikální cystektomie s derivací moči.	Silné	↓↓	[129]

Souhrn důkazů a doporučení pro radikální cystektomii a derivaci moči

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
U pacientů s MIBC je radikální cystektomie kurativní léčbou volby.	3	⊕⊕⊕⊖
Vyšší počet výkonů prováděných na daném pracovišti pravděpodobně zvyšuje kvalitu péče a snižuje perioperační mortalitu a morbiditu.	3	⊕⊕⊕⊖
Součástí radikální cystektomie je odstranění regionálních lymfatických uzlin.	3	⊕⊕⊕⊖
Existují data podporující skutečnost, že extenzivní lymfadenektomie (LND) (ve srovnání se standardní nebo limitovanou LND) zlepšuje přežití po radikální cystektomii.	3	⊕⊕⊕⊖
Neexistují přesvědčivé důkazy určující optimální rozsah lymfadenektomie.	2a	⊕⊕⊕⊖
Radikální cystektomie nemusí u žádného z pohlaví zahrnovat ve všech případech odstranění celé močové trubice. Ponechaná močová trubice může sloužit k vyprazdňování ortotopické náhrady močového měchýře. K močové derivaci mohou být využívány segmenty terminálního ilea nebo tračnicku.	3	⊕⊕⊕⊖
Zvolená technika derivace moči neovlivňuje onkologické výsledky.	3	⊕⊕⊕⊖
Laparoskopická cystektomie a roboticky asistovaná cystektomie jsou realizovatelné, ale stále zkoumané postupy. Nejlépe ověřenou metodou je otevřená radikální cystektomie.	3	⊕⊕⊕⊖
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:		
Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP přináší použití minimálně invazivních výkonů minimálně srovnatelné výsledky s příznivým vlivem na komplikace v časném pooperačním období. Podstatné je, aby byl výkon prováděn zkušeným operátorem. Roboticky asistovaná radikální cystektomie není k 30. 6. 2020 zařazena mezi výkony hrazené z veřejného zdravotního pojištění.		
Použití prodloužené profylaxe významně snižuje výskyt tromboembolických komplikací po radikální cystektomii.	3	⊕⊕⊕⊖
Radikální cystektomie je metodou volby i u pacientů s MIBC starších 80 let.	3	⊕⊕⊕⊖
Výskyt chirurgických komplikací je ovlivněn komorbiditami, věkem, předchozí léčbou nádoru měchýře nebo jinými onemocněními malé pánve, počtem výkonů prováděných operátorem i zdravotnickým pracovištěm a zvoleným typem derivace moči.	2	⊕⊕⊕⊖
Výskyt chirurgických komplikací v souvislosti s radikální cystektomií a derivací moči by měl být registrován pomocí jednotného klasifikačního systému. V současné době je pro tento výkon nejvhodnější systém dle Clavienu.	2	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Neodkládejte provedení radikální cystektomie o více než 3 měsíce, protože to zvyšuje riziko progresse a nádorově specifické mortality.	Silné	↓↓	[130–132]
Zdůvodnění doporučení:			
Analýza nizozemského onkologického registru ukázala, že pozdní provedení radikální cystektomie (> 3 měsíce od diagnózy invazivního nádoru) nebylo spojeno s horšími klinickými výsledky [130]. Již dříve Ayres et al. ve svém výzkumu ve Velké Británii zjistili, že provedení cystektomie do 90 dnů od stanovení diagnózy svalovinu infiltrujícího nádoru nemá žádný vliv na OS (n = 955). Avšak analýza nádorů T2 ukázala statisticky významné prodloužení přežití, pokud pacienti podstoupili operaci do 90 dnů od stanovení diagnózy (n = 543; HR: 1,40; 95 % CI: 1,10–1,79) [131]. Populační studie z americké databáze SEER analyzovala pacienty, kteří podstoupili radikální cystektomii v letech 1992 až 2001, a dospěla k závěru, že zpoždění výkonu o více než dvanáct týdnů má negativní dopad na výsledek a je potřeba se takové prodlevě vyhnout [132]. Analýza SEER navíc neprokázala žádné významné rozdíly ve výsledcích mezi muži a ženami.			
Výkon by měl být soustředěn na urologická pracoviště provádějící minimálně 10, lépe > 20 radikálních cystektomií za rok.	Silné	↑↑	[133]
Zdůvodnění doporučení:			
Byla provedena systematická recenze literatury (SR) zaměřená na to, jak ovlivňuje množství provedených zákroků v dané nemocnici a/nebo konkrétním chirurgem časné pooperační výsledky po radikální cystektomii (RC) [133]. Celkem bylo zahrnuto 40 retrospektivních kohortových studií s více než 560 000 pacienty. Dvacet dva studií uvádělo pouze počet výkonů na nemocnici, šest studií pouze množství výkonů provedených daným chirurgem a dvanáct studií uvádělo obojí. Výsledky SR naznačují, že větší počet výkonů provedených v dané nemocnici je pravděpodobně spojen s nižší 30denní a 90denní úmrtností. Je také pravděpodobné, že nemocnice provádějící více výkonů budou mít nižší procento pozitivních chirurgických okrajů, vyšší procento provedených lymfadenektomií, vyšší procento provedených neovezik jako derivací moči a nižší míru komplikací. Co se týče jednotlivých chirurgů, je k dispozici méně důkazů a zdá se, že výsledek po RC je spíše ovlivněn počtem výkonů prováděných v rámci dané nemocnice. Dostupné důkazy, i přes jejich nižší kvalitu, naznačují, že provádění více než 10 RC za rok v nemocnici snižuje 30denní a 90denní úmrtnost. Vliv na snížení úmrtnosti je ještě výraznější v centrech s více než 20 RC za rok.			
Doporučujte radikální cystektomii u nádorů klasifikovaných jako T2-4a, N0M0; respektive u vysoce rizikových nádorů neinvadujících do svaloviny.	Silné	↑↑	[134–142]
Zdůvodnění doporučení:			
Radikální cystektomie se tradičně doporučovala pacientům s MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0. Další indikace zahrnují vysoce rizikové a recidivující svalovinu neinfiltující tumory – jedná se o nádory naplňující kritéria definice BCG-refrakterního tumoru, BCG-relabujícího tumoru a tumoru neodpovídajícího na léčbu BCG („BCG-unresponsive), o T1G3 nádory, stejně jako rozsáhlé papilární onemocnění, která nelze kontrolovat samotnou TURB a intravezikální terapií.			

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Proveďte lymfadenektomii jako integrální součást radikální cystektomie.	Silné	↑↑	[143–145]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>Provedení lymfadenektomie (LND) v rámci radikální cystektomie (RC) podporují dvě důležité pitevní studie. První studie ukázala, že u 215 pacientů s MIBC byly v 92 % prokázány metastázy v regionálních (perivezikálních nebo pánevních), v 72 % v retroperitoneálních a v 35 % v břišních lymfatických uzlinách. Byla také zjištěna významná korelace mezi metastázami v lymfatických uzlinách a vzdálenými metastázami ($p < 0,0001$). Přibližně 47 % pacientů mělo jak metastázy v mízních uzlinách, tak vzdálenou diseminaci, a pouze 12 % pacientů mělo diseminaci do uzlin jako jediný metastatický projev [143].</p> <p>Druhá pitevní studie byla zaměřena na „výnosnost“ (tedy počet odstraněných lymfatických uzlin) extenzivní pánevní lymfadenektomie. Byly nalezeny podstatné interindividuální rozdíly v počtu lymfatických uzlin, počty se pohybovaly v rozmezí od 10 do 53 uzlin [144]. Tato zjištění dokazují omezený význam hodnocení počtu odstraněných uzlin jako náhradního faktoru posuzujícího rozsah a kvalitu pánevní LND.</p> <p>Vlivem rozsahu lymfadenektomie na prognózu onemocnění u pacientů s klinickým NOMO MIBC se zabývá systematická recenze literatury [145]. Z 1 692 dostupných a hodnocených abstraktů splnilo stanovená kritéria 19 studií. Všechny pět studií porovnávajících výsledky u pacientů s a bez LND prokázalo lepší onkologické výsledky pro skupinu s provedenou LND. Sedm z dvanácti studií srovnávajících extenzivní LND s LND omezenou nebo standardní ukázalo příznivý výsledek u skupiny s extenzivní LND alespoň pro určité podskupiny pacientů, což je v souladu se zjištěními několika dalších metaanalýz. Dvě „high-volume-centre“ studie uvedly, že neidentifikovaly žádný rozdíl ve výsledku mezi rozšířenou a extenzivní LND. Recentní prospektivní RCT fáze III zahrnující 401 pacientů s mediánem následného sledování 43 měsíců ukázala, že rozšířená LND nepřinesla významnou výhodu oproti omezené LND při posuzování RFS, CSS a OS (studie byla navržena tak, aby prokázala absolutní zlepšení o 15 % v 5letém RFS při použití rozšířené LND). Brzy se očekávají výsledky z další velké RCT zaměřené na terapeutický dopad rozsahu lymfadenektomie.</p>			
Nezachovávejte uretru, jsou-li okraje pozitivní.	Silné	↓↓	[146–149]
Před radikální cystektomií informujte pacienta o benefitech a potenciálních rizicích všech alternativních postupů. Výsledné rozhodnutí má být založeno na vyvážené diskusi mezi motivovaným pacientem a operátorem.	Silné	↑↑	[150–153]
Nenabízejte ortotopickou náhradu měchýře pacientům s nádorem v uretře nebo na úrovni přerušeni uretry.	Silné	↓↓	[154–155]
Příprava střeva před výkonem není nezbytná. „Fast track“ opatření nebo ERAS protokol mohou urychlit obnovu střevní pasáže po výkonu.	Silné	↑↑	[156–158]
Podejte pacientům po radikální cystektomii farmakologickou profylaxi tromboembolických komplikací, jako jsou nízkomolekulární hepariny. Léčba	Silné	↑↑	[159–160]

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
je zahájena první den před výkonem a pokračuje po dobu 4 týdnů.			

Souhrn důkazů a doporučení pro zachování sexuálních funkcí v souvislosti s cystektomií u mužů

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Většina pacientů motivovaných k zachování sexuálních funkcí bude profitovat ze sexuální funkce šetřících operačních postupů.	2a	⊕⊕⊕⊖
U žádného ze sexuálních funkcí šetřících postupů (šetřících prostaty / prostatické pouzdro / semenné vajíčky / nervy) nebyl prokázán lepší efekt proti ostatním, nelze proto doporučit preferenci jedné z technik.	3	⊕⊕⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nenabízejte cystektomii se zachováním sexuálních funkcí jako standardní léčbu u mužů se svalovinu infiltrujícími nádory močového měchýře.	Silné	↓↓	[161–167]
Výkon je indikován u mužů motivovaných k zachování sexuálních funkcí, protože většina z nich může v tomto aspektu z postupu profitovat.	Silné	↑↑	
Výkon lze zvažovat pouze u pacientů s: <ul style="list-style-type: none"> nádorem ohraničeným na močový měchýř; absencí nádoru v oblasti prostaty, prostatické uretry a hrdla měchýře. 	Silné	↑↑	

Souhrn důkazů a doporučení pro zachování pohlavních orgánů v souvislosti cystektomií u žen

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Data týkající se pánevní orgány šetřící radikální cystektomie zatím nejsou dostatečně ověřená.	3	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nenabízejte cystektomii se zachováním pohlavních orgánů jako standardní léčbu u žen s infiltrujícími nádory močového měchýře.	Silné	↓↓	[168–173]
Výkon je indikován pouze u žen motivovaných k zachování pohlavních orgánů, protože z tohoto postupu bude většina profitovat.	Slabé	↑?	
Výkon lze zvažovat pouze u pacientek s: <ul style="list-style-type: none"> nádorem ohraničeným na močový měchýř absencí nádoru v hrdle měchýře a v močové trubici 	Silné	↑↑	

Souhrn důkazů a doporučení pro laparoskopickou/roboticky asistovanou laparoskopickou radikální cystektomií

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Roboticky asistovaná radikální cystektomie (RARC) s intrakorporální derivací je zatížena větší délkou výkonu (o 1–1,5 hodiny) a vyššími náklady, výhodou je ale kratší doba hospitalizace (o 1–1,5 dne) a menší krevní ztráta ve srovnání s otevřenou radikální cystektomií.	1	⊕⊕⊕⊕
Data týkající se roboticky asistované radikální cystektomie jsou zatížena selekcí pacientů (ve prospěch nižších stádií) ve srovnání s otevřenou radikální cystektomií.	1	⊕⊕⊕⊕
Riziko komplikací 3. stupně (Grade 3) do 90 dnů po výkonu je nižší u pacientů po RARC ve srovnání s otevřeným výkonem.	2	⊕⊕⊕⊖
Ve většině hodnocených kritérií, včetně střednědobých onkologických výsledků a kvality života, nelze zachytit rozdíly mezi roboticky asistovanou a otevřenou radikální cystektomií.	2	⊕⊕⊕⊖

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Zkušenosti operatéra a množství výkonů prováděných daným urologickým pracovištěm, nikoliv technika, jsou klíčovými faktory pro dosažení dobrých výsledků u otevřené i roboticky asistované radikální cystektomie.	2	⊕⊕⊕⊖
Zatím jsou stále diskutována doporučení, jak definovat rizikového pacienta a dostatečnou zkušenost operatéra u RARC.	3	⊕⊕⊖⊖
Ortotopické náhrady měchýře nejsou stále po RARC používány v dostatečné míře, funkční výsledky intrakorporálně vytvořených neovezik je třeba dále studovat.	4	⊕⊖⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Informujte pacienta o výhodách i nevýhodách otevřené a roboticky asistované radikální cystektomie, aby mohl zvolit optimální postup.	Silné	↑↑	[174–183]
Zdůvodnění doporučení:			
<i>Laparoskopická/roboticky asistovaná laparoskopická radikální cystektomie</i>			
<p>Jsou k dispozici publikace o roboticky asistované laparoskopické radikální cystektomii (RARC), včetně prospektivní randomizované studie (RCT) [174] se samostatnou prezentací onkologických výsledků [175] a Cochrane review shrnující pět publikovaných RCT [176].</p> <p>Novara a kol. v roce 2015 publikovali systematickou recenzi literatury zahrnující 105 studií zaměřených na RARC [177]. S výjimkou tří článků, které měly vyšší úroveň důkazů (2b), všechny ostatní publikace (n = 102) uváděly pouze expertní názory (LE: 4).</p> <p>Při RARC s intrakorporální derivací moči byla průměrná operační doba šest až sedm hodin. Délka výkonu se postupem času snižovala, i když zůstávala delší než u otevřené RC (ORC). Průměrná délka pobytu v nemocnici po RARC též s časem a zkušenostmi klesala a byla o 1 až 1,5 dne kratší ve srovnání s otevřenou radikální cystektomií (ORC). Sledované parametry, jako je ztráta krve a nutnost podání transfuze, hovoří ve prospěch RARC. Pooperační 30denní míra komplikací a úmrtnost byly podobné pro RARC i ORC, ale 90denní míra komplikací jakéhokoli stupně a 90denní míra komplikací grade 3 byla nižší u RARC.</p> <p>Ačkoli nízká úroveň důkazů zahrnutých studií zůstává hlavním omezením této recenze, většina zjištění autorů je podpořena nedávnou „Cochran review“, jež shrnuje údaje ze všech pěti publikovaných RCT [176]. Doba do recidivy, pozitivní míra chirurgických okrajů, komplikace stupně 3–5 a QoL (Hodnocení kvality života) byly srovnatelné pro RARC i ORC, zatímco potřeba transfuze byla pravděpodobně nižší po RARC. U ostatních sledovaných parametrů byly výsledky nejisté kvůli limitacím jednotlivých studií.</p> <p>Pasadena Consensus Panel (skupina odborníků na RC, lymfadenektomii a derivaci moči) dospěl k podobným závěrům jako recenze publikovaná Novarou, a to na základě stejné metodiky a literatury [178]. Kromě toho uvedla, že RARC byla spojena se zvýšenými náklady, i když pro chirurga poskytuje RARC ergonomické výhody ve srovnání s laparoskopickou RC (LRC). U obou technik platilo, že výsledek</p>			

byl silně ovlivněn zkušenostmi daného chirurga a množstvím výkonů prováděných v dané instituci. Podle literatury je odborné způsobilosti dosaženo po 20–250 případech. Pasadena Consensus Panel však pomocí statistických modelů dospěl k závěru, že k dosažení potřebné erudice v provádění RARC by mělo stačit 30 případů, zároveň ale také usoudil, že náročné případy (vysoké BMI, výkony po NAC nebo po RT, po předchozích operačních výkonech v pánvi, u T4 nebo u objemných nádorů nebo u metastáz v lymfatických uzlinách) by měli provádět pouze zkušení robotičtí operatři. Bezpečnost RARC po RT byla potvrzena malou (n = 46) retrospektivní studií [179]. Ve zkušených rukou bylo procento 90denních (významných) komplikací po robotické cystektomii nezávislé na předchozí RT.

Onkologické výsledky první dostatečně silné RCT srovnávající ORC (n = 58) a RARC (n = 60) s otevřenou derivací moči byly publikovány v roce 2018 [185]. Celkové riziko recidivy, CSS a OS byly u obou postupů srovnatelné. U ORC bylo zachyceno více primárně metastatických ložisek (HR 2,2, CI: 0,96–5,12), ale naopak s RARC bylo spojeno vyšší riziko lokálních/abdominálních recidiv (HR: 0,34, CI: 0,12–0,93). Síla této studie (Bochner a kol.) ale nebyla dostatečná pro statistické zhodnocení rizika recidivy v jednotlivých ramenech. Jancke a kol. popsali u 8 pacientů výskyt metastáz v oblasti portů (kromě jiných metastatických míst), což naznačuje nedostatečné hlášení vzniku metastáz po RARC ve srovnání s ORC [180].

Dosud největší RCT RAZOR [184] ukázala, že RARC není inferiorní vůči ORC, pokud jde o 2leté PFS (72,3 % vs. 71,6 %), nežádoucí účinky (67 % vs. 69 %) a QoL. Většina recenzovaných studií, včetně studie RAZOR, zahrnuje pacienty s extrakorporální derivací moči. Hussein a kol. retrospektivně srovnávali extrakorporální (n = 1 031) s intrakorporální derivací moči (n = 1 094). Druhá zmíněná varianta byla spojena s delším časem potřebným pro provedení operace, menším počtem krevních transfuzí, ale s větším počtem závažných komplikací, který se však v průběhu času snižoval [181].

I když je intrakorporální provedení neoveziky velmi složitým robotickým postupem [182], neměla by být volba derivace moči (tedy volba mezi neovezikou a inkontinentní derivací) ovlivněna chirurgickým přístupem.

U laparoskopické radikální cystektomie (LRC) dospěla recenze k podobným závěrům, jaké byly popsány u RARC [182]. Recenze zachytila šestnáct vhodných studií o LRC. Ve srovnání s ORC měla LRC výrazně delší operační dobu, méně celkových komplikací, transfuze krve a potřebu užívat analgetika, menší ztrátu krve a kratší dobu pobytu v nemocnici. Kvalita závěrů však byla omezena kvalitou a prezentovanými daty v rámci zahrnutých studií. Onkologické výsledky LRC se zdají být srovnatelné s ORC, jak plyne z velké multicentrické studie zaměřené na LRC [182].

Studie CORAL byla malá single-centre RCT srovnávající otevřenou (n = 20) vs. robotickou (n = 20) vs. laparoskopickou (n = 19) cystektomii [183]. Míra komplikací během 30dnů po výkonu byla signifikantně vyšší u otevřené varianty (70 %) ve srovnání s laparoskopickou (26 %). Co se týče míry 90denní komplikací dle Claviena, nebyl nalezen žádný rozdíl. Omezení této studie zahrnují malou velikost vzorku, tři různé, i když zkušené, chirurgy a „cross-over“ mezi rameny studie.

Volba konkrétního operačního postupu musí vycházet ze zkušeností konkrétního urologického pracoviště, jak s otevřenou, tak s roboticky asistovanou radikální cystektomií.

Silné

↑↑

[184–186]

Zdůvodnění doporučení:

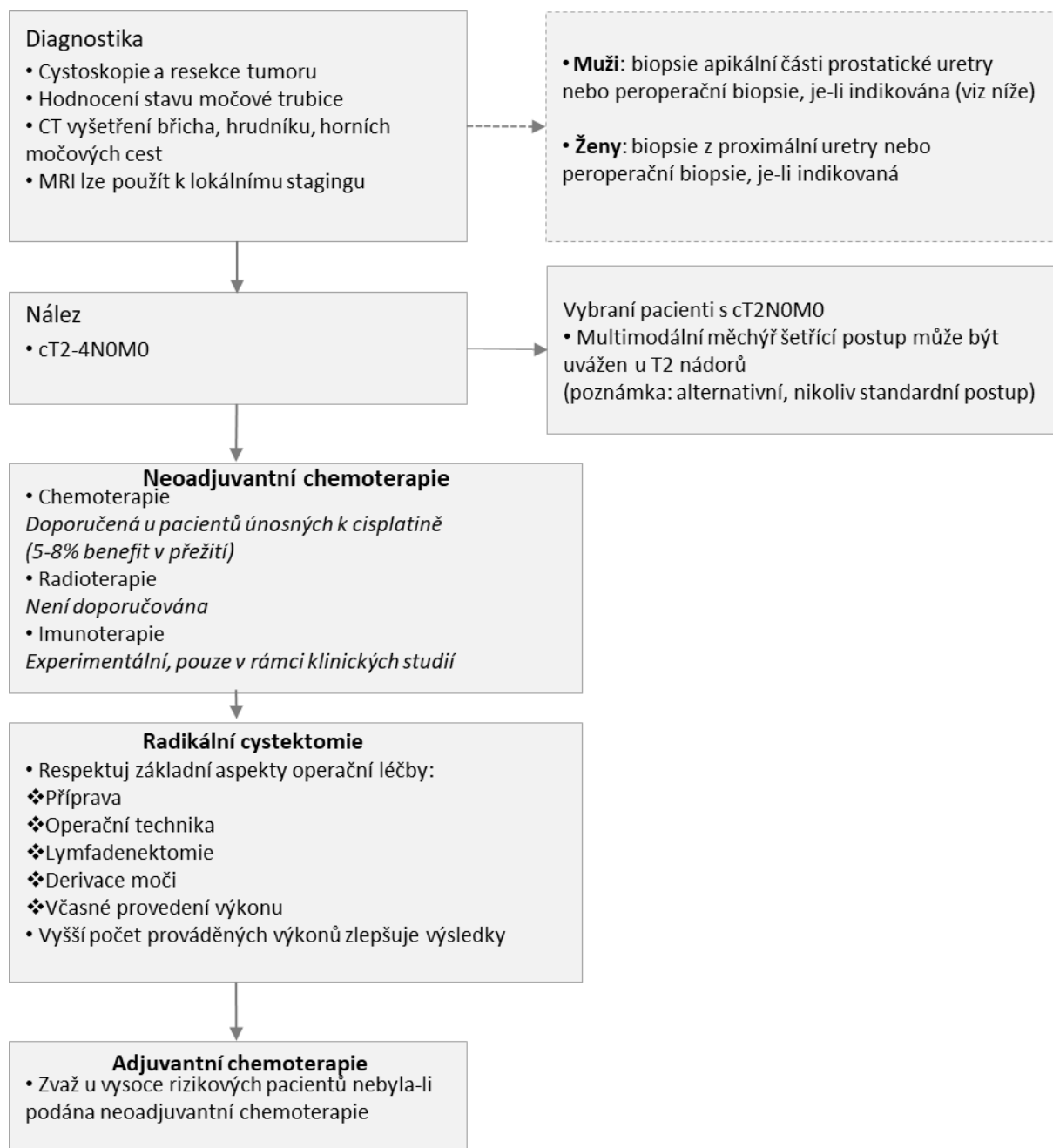
Novara a kol. v roce 2015 publikovali systematické review zahrnující 105 studií zaměřených na RARC [177]. Při RARC s derivací moči byla průměrná operační doba šest až sedm hodin, která se postupem času snižovala, i když zůstávala delší než u otevřené RC (ORC). Průměrná délka pobytu v nemocnici po

RARC též s časem a zkušenostmi klesala a byla o 1 až 1,5 dne kratší ve srovnání s ORC. Sledované parametry, jako je ztráta krve a nutnost podání transfuze, hovoří ve prospěch RARC. Intraoperační 30denní míra komplikací a úmrtnost byly podobné pro RARC i ORC, ale 90denní míra komplikací jakéhokoli stupně a 90denní míra komplikací grade 3 byla nižší u RARC.

Ačkoli nízká úroveň důkazů zahrnutých studií zůstává hlavním omezením tohoto review, většina závěrů je podpořena nedávným Cochran review, jež shrnuje údaje ze všech pěti publikovaných RCT [176]. Doba do recidivy, pozitivní míra chirurgických okrajů, komplikace stupně 3–5 a QoL (kvalita života) byly srovnatelné pro RARC i ORC, zatímco potřeba transfuze byla pravděpodobně nižší po RARC. U ostatních sledovaných parametrů byly výsledky nejisté kvůli limitacím studie.

Pasadena Consensus Panel (skupina odborníků na RC, lymfadenektomii a rekonstrukci odvodu moči) dospěl k podobným závěrům jako review Novara, a to na základě stejné metodiky a literatury [186]. Kromě toho uvedli, že RARC byla spojena se zvýšenými náklady, i když pro chirurga poskytuje RARC ergonomické výhody ve srovnání s laparoskopickou RC (LRC). U obou technik platilo, že výsledek byl silně ovlivněn zkušenostmi daného chirurga a množstvím výkonů prováděných v dané instituci. Podle literatury je odborné způsobilosti dosaženo po 20–250 případech. Pasadena Consensus Panel však pomocí statistických modelů dospěl k závěru, že k dosažení potřebné odbornosti v RARC by mělo stačit 30 případů, zároveň ale také usoudil, že náročné případy (vysoké BMI, výkony po NAC nebo po RT, po předchozích operačních výkonech v pánvi, u T4 nebo u objemných nádorů nebo u metastáz v lymfatických uzlinách) by měli provádět pouze zkušení robotičtí operatéri. Bezpečnost po RT byla potvrzena malou (n = 46) retrospektivní studií [179]. Ve zkušených rukou bylo procento 90denních (významných) komplikací po robotické cystektomii nezávislé na předchozí RT.

Obrázek 1: Flowchart



Souhrn důkazů a doporučení u radikálně neresekabilních nádorů

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nabídněte cystektomii jako paliativní opatření u pacientů s radikálně inoperabilními lokálně pokročilými nádory (T4b).	Slabé	↑?	[187–189]
Nabídněte paliativní cystektomii u pacientů se symptomy.	Slabé	↑?	
Zdůvodnění doporučení:			
Lokálně pokročilé nádory (T4b, infiltrující pánevní nebo břišní stěnu) mohou být doprovázeny několika komplikujícími příznaky, včetně krvácení, bolesti, dyzurie a močové obstrukce. Tito pacienti jsou kandidáty na paliativní léčbu, jako je paliativní RT. Paliativní cystektomie s derivací moči s sebou nese největší morbiditu a měla by být zvažována, jen pokud nelze symptomy vyřešit jinými způsoby [187–189].			

Souhrn důkazů a doporučení pro transuretrální resekci

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nenabízejte samotnou transuretrální resekci svalovinu infiltrujícího nádoru měchýře jako kurativní metodu, jelikož většina pacientů z toho nebude profitovat.	Silné	↓↓	[190–193]

Souhrn důkazů a doporučení pro zevní radioterapii

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Samotná zevní radioterapie je zvažována jako terapeutická možnost pouze u pacientů neúnosných k radikální cystektomii. Zevní radioterapie může být použita jako součást multimodálních měchýř-šetřících postupů.	3	⊕⊕⊖⊖
Radioterapii lze rovněž použít k zastavení krvácení z nádoru, není-li možné dosáhnout kontroly transuretrálním přístupem z důvodu extenzivního lokálního růstu nádoru.	3	⊕⊕⊖⊖
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:		
Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP je vhodnější pro pacienty k zastavení krvácení využití metod intervenční radiologie.		

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nedoporučujte radioterapii jako samotnou kurativní léčebnou modalitu u pacientů s lokalizovaným svalovinou infiltrujícím karcinomem močového měchýře.	Silné	↓↓	[194–196]

Souhrn důkazů a doporučení pro systémovou chemoterapii u nemetastatických lokálně pokročilých nádorů

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Úplná nebo částečná lokální odpověď byla zaznamenána při použití kombinované systémové chemoterapie na bázi cisplatiny jako primární léčby lokálně pokročilých nádorů u přísně vybraných pacientů.	2a	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Nedoporučujte systémovou chemoterapii jako samotnou primární léčebnou modalitu u pacientů s lokalizovaným svalovinou infiltrujícím karcinomem močového měchýře.	Silné	↓↓	[197–204]

Souhrn důkazů a doporučení pro multimodální terapii

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
U přísně vybraných pacientů dosahují multimodální měchýř šetřící postupy srovnatelných výsledků v dlouhodobém přežití jako radikální cystektomie.	2b	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Doporučujte multimodální léčbu (TMT = trimodální terapie – zahrnuje endoskopickou resekci, systémovou chemoterapii a radioterapii) jako alternativní řešení u vybraných, dobře informovaných a spolupracujících pacientů s nádory cT2N0M0; zvláště u těch, kteří odmítají radikální cystektomii.	Silné	↑↑	[205]

Zdůvodnění doporučení:			
Multimodální léčba by měla být zvážena také u všech pacientů s kontraindikací k chirurgickému výkonu, ať už jde o relativní, nebo absolutní kontraindikaci, protože faktory, které určují únosnost chirurgického výkonu a chemoradioterapie, se liší. Neexistují žádné definitivní údaje podporující přínos použití neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie. Pro dosažení dobrých výsledků je rozhodující pečlivý výběr pacientů [205].			
Doporučujte operační intervenci, nebo multimodální léčbu (TMT) jako primární kurativní terapeutický přístup, jelikož jsou účinnější než samotná radioterapie.	Silné	↑↑	[206–208]

Souhrn důkazů a doporučení pro adjuvantní léčbu

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Doporučujte adjuvantní systémovou kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny u pacientů s pT3/4 a/nebo pN+, nebyla-li podána neoadjuvantní chemoterapie.	Silné	↑↑	[209–221]
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP u pacientů, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie, není zcela vyloučena aplikace adjuvantní chemoterapie. Rozhodnutí musí být posouzeno individuálně.			
Zdůvodnění doporučení:			
Existují jen omezené důkazy z adekvátně provedených a správně randomizovaných studií fáze III, které by hovořily ve prospěch rutinního používání adjuvantní chemoterapie [209; 211–216]. Metaanalýza údajů o jednotlivých pacientech [211] včetně údajů o přežití ze šesti RCT, které byly zaměřeny na adjuvantní chemoterapii [217–220], zahrnovala 491 pacientů (do analýzy byly zahrnuty též nepublikované údaje od Otto et al.). Všechny zahrnuté studie trpěly významnými metodickými nedostatky, jako je malá velikost vzorku (nedostatečná statistická síla studie), krátká doba sledování, použití nevhodných statistických metod a další metodické nedostatky (irelevantní cíle studie, absence informací o záchranné chemoterapii v případě relapsu nebo výskytu metastáz). V těchto studiích byly použity tři nebo čtyři cykly cisplatiny, cyklofosfamidu a adriamycinu (CISCA), methotrexátu, vinblastinu, adriamycinu nebo epirubicinu a cisplatiny (MVA (E) C) a cisplatiny a methotrexátu (CM) [216] a jedna studie používala monoterapii cisplatinou [219].			
Data nebyla dostatečně přesvědčivá, aby poskytla jednoznačné doporučení pro použití adjuvantní chemoterapie. V roce 2014 byla tato metaanalýza aktualizována přidáním tří dalších studií [213–215], což vedlo k zařazení 945 pacientů z devíti studií [212]. Žádná ze studií nebyla zcela naplněna a při analýze nebyla použita individuální patientská data [212]. U jedné studie byl v době metaanalýzy k dispozici pouze abstrakt [214]; a žádná ze zahrnutých jednotlivých studií nebyla významně pozitivní při hodnocení OS ve prospěch adjuvantní chemoterapie. Ve dvou studiích byly použity modernější režimy chemoterapie (gemcitabin/cisplatina a paclitaxel/gemcitabin/cisplatina)			

[213-214]. HR pro OS byla 0,77 (95% CI: 0,59–0,99, $p = 0,049$) a pro DFS 0,66 (95% CI: 0,45–0,91, $p = 0,014$) se silnějším dopadem na DFS v případě výskytu uzlinových metastáz.

Doporučujte adjuvantní imunoterapii checkpoint inhibitory pouze v rámci klinických studií.	Silné	↑↑	-
--	-------	----	---

5. Souhrn důkazů a doporučení pro léčbu metastatického onemocnění

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
„Performance status“ (PS) a přítomnost, nebo nepřítomnost viscerálních metastáz jsou nezávislými prognostickými faktory pro předpověď délky přežití pro první linii léčby.	1b	⊕⊕⊕⊕
Pro druhou linii léčby jsou negativními prognostickými faktory: jaterní metastázy, PS > 1 a nízká hladina hemoglobinu (< 10 g/dl).	1b	⊕⊕⊕⊕
Kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatin dosahuje mediánu přežití do 14 měsíců. Dlouhodobé přežití bez známek onemocnění bylo popsáno u ~ 15 % pacientů s uzlinovými metastázami a dobrým PS.	1b	⊕⊕⊕⊕
Chemoterapie s použitím jednoho agens přináší nízké procento obvykle krátkodobých odpovědí.	2a	⊕⊕⊕⊖
Kombinovaná chemoterapie na bázi karboplatin je z hlediska úplných odpovědí a přežití méně účinná než kombinace s cisplatinou.	2a	⊕⊕⊕⊖
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:		
Tým tvůrců KDP považuje kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin za standardní postup, viz doporučení níže.		
Kombinacemi bez použití platiny lze dosáhnout významné odpovědi v první nebo v druhé linii léčby.	2a	⊕⊕⊕⊖
Kombinace bez použití platiny nebyly srovnávány se standardní chemoterapií u pacientů únosných, nebo neúnosných k aplikaci standardní kombinace s cisplatinou.	4	⊕⊖⊖⊖
Nebyla definována standardní chemoterapie pro pacienty v těžkém stavu s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem.	2b	⊕⊕⊕⊖
Operační léčba následující po částečné nebo úplné odpovědi na chemoterapii může u vybraných pacientů přispět k dlouhodobému beznádorovému přežití.	3	⊕⊕⊖⊖
Kyselina zoledronová a denosumab byly schváleny jako podpůrná léčba u pacientů s kostními metastázami všech druhů nádorů včetně uroteliálních karcinomů, protože snižují riziko a oddalují kostní komplikace.	1b	⊕⊕⊕⊕
PD-1 inhibitor pembrolizumab byl na základě výsledků studie fáze III schválen k léčbě pacientů s uroteliálními karcinomy	1b	⊕⊕⊕⊕

progredujícími během nebo po předchozí chemoterapii na bázi platiny.			
PD-L1 inhibitor atezolizumab byl na základě výsledků studie fáze II schválen FDA k léčbě pacientů s uroteliálními karcinomy progredujícími během nebo po předchozí chemoterapii na bázi platiny.	2a	⊕⊕⊕⊖	
PD-1 inhibitor nivolumab byl na základě výsledků studie fáze II schválen k léčbě pacientů s uroteliálními karcinomy progredujícími během nebo po předchozí chemoterapii na bázi platiny.	2a	⊕⊕⊕⊖	
PD-1 inhibitor pembrolizumab byl na základě výsledků studie fáze II schválen k léčbě pacientů s pokročilými nebo metastatickými uroteliálními karcinomy, ale neúnosných k prvoliniové chemoterapii na bázi cisplatiny. Použití pembrolizumabu je limitováno na PD-L1 pozitivní pacienty.	2a	⊕⊕⊕⊖	
PD-L1 inhibitor atezolizumab byl na základě výsledků studie fáze II schválen k léčbě pacientů s pokročilými nebo metastatickými uroteliálními karcinomy, kteří však nejsou vhodní k prvoliniové chemoterapii na bázi cisplatiny. Použití atezolizumabu je limitováno na PD-L1 pozitivní pacienty.	2a	⊕⊕⊕⊖	
Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
Léčba první linie u pacientů únosných k aplikaci cisplatiny			
Použijte kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny v režimu GC (gemcitabin, cisplatina), přednostně s aplikací G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“), HD-MVAC (high dose methotrexat, vinblastin, adriamycin a cisplatin) s G-CSF, nebo PCG (paclitaxel, cisplatin, gemcitabin).	Silné	↑↑	[222–225]
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
Způsob stanovení exprese PD-L1 musí odpovídat konkrétním pravidlům v závislosti na typu zvažované léčby.			
Zdůvodnění doporučení:			
Intenzivní vysokodávkovaný režim MVAC (high dose MVAC = HD-MVAC) v kombinaci s G-CSF je méně toxický a účinnější než standardní MVAC, pokud jde o intenzitu dávky, úplnou odpověď (CR) a 2leté přežití. Avšak neexistuje žádný významný rozdíl v mediánu přežití mezi těmito dvěma režimy [222–223]. Obecně řečeno, reakce na kombinovanou chemoterapii založenou na cisplatině byla pozorována u ložisek bez ohledu na jejich lokalizaci. Míra odpovědi 66 % u MVAC a 77 % a HD-MVAC byla hlášena u metastáz v retroperitoneálních uzlinách; respektive 29 % a 33 % u extrauzlinových metastáz [222]. Umístění onemocnění má také vliv na dlouhodobé přežití. U onemocnění, kdy byly zasaženy pouze mízní uzliny, žilo po pěti letech 20,9 % pacientů ve srovnání s pouhými 6,8 % pacientů s viscerálními metastázami [224].			

Závěry z velké randomizované studie fáze III (ITT populace) srovnávající trojitý režim PCG s GC ukázaly, že další intenzifikace léčby pomocí trojitého režimu paklitaxelu, cisplatinu a gemcitabinu (PCG) nevedla k signifikantnímu zlepšení OS [225]. Celková míra odpovědi (ORR) však byla vyšší u trojitého režimu (56 % vs. 44 %, $p = 0,0031$) a trend zlepšení OS byl v hodnotitelné populaci významný (15,8 vs. 12,7 měsíce; HR = 0,85, $p = 0,075$).

Nenabízejte karboplatinu nebo kombinace neobsahující cisplatinu.	Silné	↑↑	[226]
--	-------	----	-------

Prvoliniová léčba u pacientů neúnosných k aplikaci cisplatinu

Chemoterapii na bázi karboplatinu používejte u pacientů, kde je výsledek PD-L1 negativní.	Silné	↑↑	[227–230]
---	-------	----	-----------

Zdůvodnění doporučení:

Až 50 % pacientů není vhodných k chemoterapii obsahující cisplatinu [226]. První randomizovaná studie fáze II/III zaměřující se na tuto populaci byla provedena EORTC (Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny), porovnávala methotrexát/karboplatinu/vinblastin (M-CAVI) a karboplatinu/gemcitabin (GemCarbo) u pacientů nevhodných pro terapii cisplatinou. Těžká akutní toxicita se projevila u 13,6 % pacientů léčených GemCarbo vs. 23 % s M-CAVI, zatímco ORR byla 42 % pro GemCarbo a 30 % pro M-CAVI. Další analýza ukázala, že pro pacienty s PS 2 a zhoršenou funkcí ledvin znamenala kombinovaná chemoterapie jen omezený přínos [227]. ORR a těžká akutní toxicita byly 26 % pro první skupinu a 20 % a 24 % pro druhou skupinu [228]. Údaje z fáze III tyto výsledky potvrdily [227].

Randomizovaná nadnárodní studie fáze II (JASINT1) hodnotila profil účinnosti a tolerabilitu dvou režimů založených na vinfluninu (vinflunin-gemcitabin vs. vinflunin-karboplatina). Oba režimy vykazovaly stejnou ORR a OS; nižší hematologická toxicita byla u kombinace vinflunin-gemcitabin [230].

Pembrolizumab nebo atezolizumab používejte u PD-L1 pozitivních pacientů.	Silné	↑↑	[231–232]
--	-------	----	-----------

Zdůvodnění doporučení:

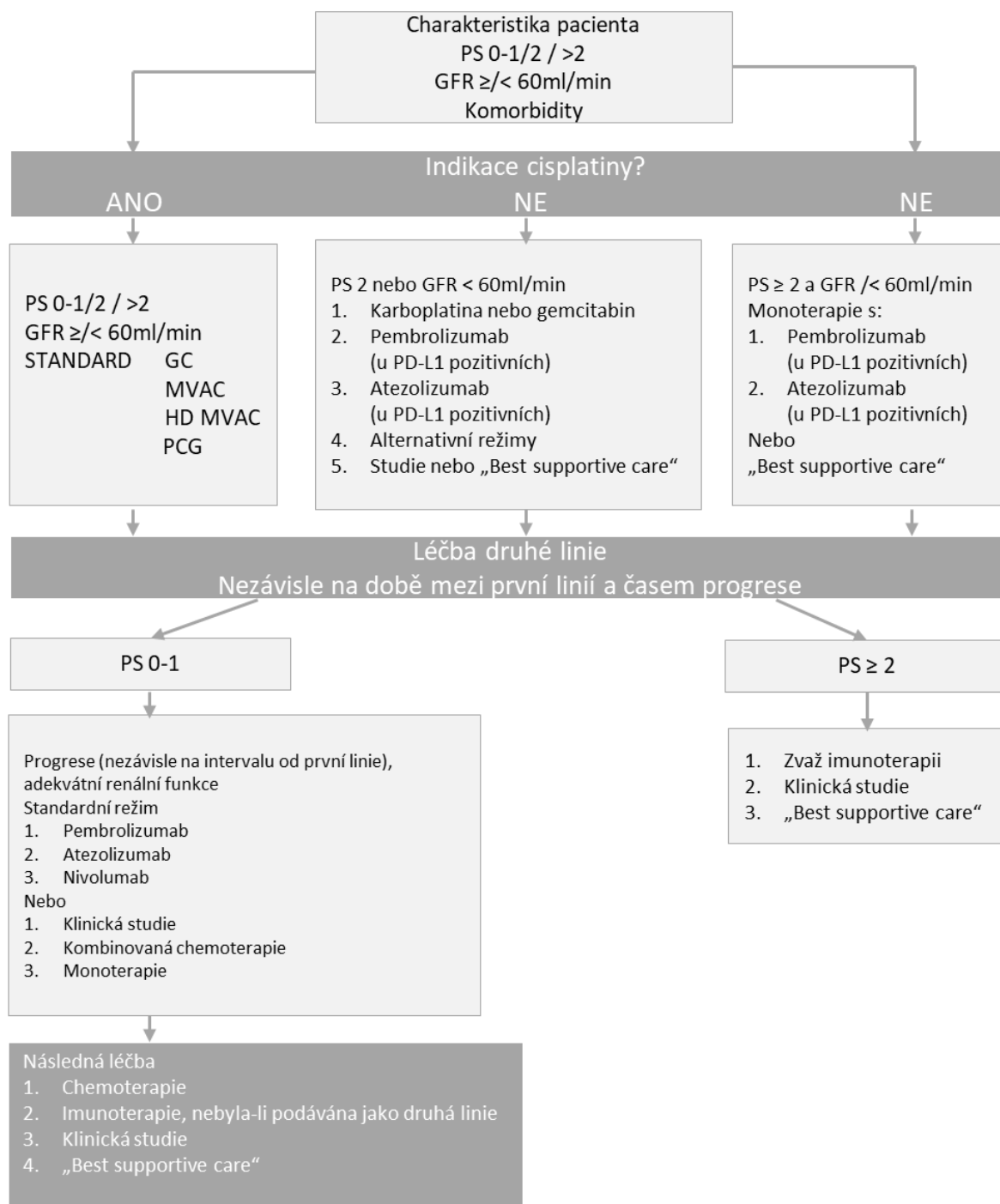
V současné době probíhá několik randomizovaných studií fáze III, které zkoumají použití checkpoint inhibitorů v první linii jak u pacientů vhodných pro cisplatinu, tak u pacientů pro cisplatinu nezpůsobitelných, užívajících jejich kombinace s chemoterapií nebo s inhibitory CTLA-4, stejně jako jejich použití v monoterapii. V současnosti jsou k dispozici publikovaná data ze dvou jednoramenných studií fáze II ohledně pacientů nezpůsobitelných k léčbě cisplatinou, která slouží jako informační základ pro rozhodnutí o léčbě.

Inhibitor PD-1 pembrolizumab byl testován na 370 pacientech s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří nebyli vhodní pro terapii cisplatinou, výsledná ORR byla 29 % a k úplné remisi došlo u 7 % pacientů [231]. Na stejné populaci pacientů byl hodnocen též inhibitor PD-L1 atezolizumab, a to ve studii fáze II zahrnující 119 pacientů. ORR byla 23 %; u 9 % pacientů došlo k úplné remisi a medián OS byl 15,9 měsíce [232]. Výsledky je obtížné interpretovat kvůli chybějící kontrolní skupině a heterogenitě studované populace s ohledem na stav PD-L1. Profil toxicity byl příznivý jak pro pembrolizumab, tak i pro atezolizumab.

Obě léčiva jsou schválena FDA a EMA jakožto léčba první linie u pacientů nevhodných pro terapii cisplatinou a v případě pozitivního stavu PD-L1.

Léčba druhé linie			
Doporučte checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab) pacientům s metastatickým onemocněním progredujícím během nebo po kombinované chemoterapii na bázi cisplatiny.	Silné	↑↑	[233–239]
Zdůvodnění doporučení:			
<p>V randomizované studii fáze III byl u pacientů progredujících během nebo po první linii chemoterapie na bázi platiny testován pembrolizumab, inhibitor PD-1. Na základě prokázaného významného přínosu pro OS byl pembrolizumab schválen. Ve studii byli pacienti (n = 542) randomizováni k léčbě buď monoterapií pembrolizumabem, nebo chemoterapií (paklitaxel, docetaxel nebo vinflunin). Medián OS v rameni s pembrolizumabem byl 10,3 měsíce (95% CI: 8,0–11,8) vs. 7,4 měsíce (95% CI: 6,1–8,3) v rameni s chemoterapií (HR pro smrt 0,73; 95% CI: 0,59–0,91, p = 0,002), a to nezávisle na hladinách PD-L1 [233]. Tato studie byla nedávno aktualizována s delší dobou následného sledování (27,7 měsíce) a zjistila, že OS se konzistentně zlepšovalo [234]. Analýza HRQoL navíc ukázala, že u pacientů užívajících pembrolizumab bylo HRQoL (Health Organization Quality of Life) stabilní nebo se dokonce zlepšovala, zatímco při použití chemoterapie došlo ke zhoršení [235].</p> <p>Ve studiích fáze I–III byl u pacientů progredujících během nebo po první linii chemoterapie na bázi platiny testován atezolizumab, inhibitor PD-L1, a stal se prvním checkpoint inhibitorem, který byl schválen pro terapii nádorů močového měchýře [236–238]. RCT fáze III (IMvigor211) zahrnující 931 pacientů srovnávala atezolizumab s chemoterapií druhé linie (buď paklitaxel, docetaxel, nebo vinflunin). Pacienti s vysokou expresí PD-L1 (IC skóre 2/3) nesplnili primární koncový endpoint zlepšení OS; 11,1 měsíce vs. 10,6 měsíce (0,87, 95% CI: 0,63–1,21, p = 0,41), průzkumná analýza však ukázala, že v populaci pacientů ITT se OS zlepšil (8,6 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR: 0,85, 95% CI: 0,73–0,99). Jednoramenná bezpečnostní studie fáze IV provedená s atezolizumabem a zahrnující 1 004 pacientů potvrdila profil účinnosti a tolerabilitu [239].</p>			
Doporučte kyselinu zoledronovou nebo denosumab jako podpůrnou léčbu u pacientů s kostními metastázami.	Slabé	↑?	[240–244]
Vinflunin použijte jako následnou linii léčby metastatického onemocnění pouze v případech, kdy není možná aplikace imunoterapie, kombinované chemoterapie, FGFR3-inhibitoru ani zařazení do klinické studie.	Slabé	↑?	[245]
Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP:			
Imunoterapie checkpoint inhibitory u pacientů s nádory močového měchýře nemá v ČR k 1. 6. 2020 stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.			

Obrázek 2: Doporučení pro léčbu



3

³ Doplnění týmu tvůrců adoptovaného KDP: Způsob stanovení exprese PD-L1 musí odpovídat konkrétním pravidlům v závislosti na typu zvažované léčby.

Souhrn důkazů a doporučení pro kvalitu života pacientů

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Ve srovnání s lidmi bez nádorového onemocnění má diagnostika a léčba nádoru močového měchýře negativní vliv na kvalitu života.	2a	⊕⊕⊕⊖
Není prokázán rozdíl v celkové kvalitě života mezi pacienty s kontinentní a inkontinentní derivací.	1a	⊕⊕⊕⊕
U většiny hodnocených skupin pacientů byla kvalita života po radikální cystektomii dobrá, a to nezávisle na typu močové derivace.	2b	⊕⊕⊕⊖
Důležitým determinantem (subjektivní) kvality života je osobnost pacienta, schopnost zvládat obtížné situace i sociální podpora.	3	⊕⊕⊖⊖
U pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem refrakterním na cisplatinu může být pembrolizumab výhodnější z hlediska kvality života ve srovnání s další linií chemoterapie.	1b	⊕⊕⊕⊕

Doporučení týkající se kvality pacientova života			
Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
	Síla	Síla	
K hodnocení kvality života u pacientů se svalovinou infiltrujícími nádory měchýře používejte validované dotazníky.	Silné	↑↑	[246–250]
Kontinentní derivace moči je doporučována u pacientů, kteří nemají zásadní kontraindikaci. Kontraindikaci představuje významná komorbidita, charakteristiky nádoru nebo pacientova neschopnost spolupracovat.	Silné	↑↑	[251–254]
O dosažení dobrých dlouhodobých výsledků rozhoduje: předoperační informovanost pacienta, operační technika a pečlivé následné sledování.	Silné	↑↑	[255–257]
Poskytněte pacientovi srozumitelné a vyčerpávající informace týkající se potenciálního přínosu i vedlejších účinků, aby se mohl správně rozhodnout. Podporujte pacienta k aktivní účasti na rozhodovacím procesu.	Silné	↑↑	[258–264]

6. Doporučení pro postup u recidiv v jednotlivých lokalizacích

Lokalizace recidivy	Souhrn znalostí	Oxford	GRADE	Doporučení	Mod. GRADE	GRADE	Zdroj
		Úroveň	Úroveň		Síla	Síla	
Lokální recidiva	Špatná prognóza. Léčba by měla být volena individuálně dle rozsahu tumoru.	2b	⊕⊕⊕⊖	Doporučujte radioterapii, chemoterapii, případně operační léčbu; samostatně, nebo v kombinacích.	Silné	↑↑	[265–266]
Vzdálená recidiva	Špatná prognóza.	2b	⊕⊕⊕⊖	Navrhujte systémovou chemoterapii jako první volbu, ⁴ zvažujte operační řešení, jedná-li se o solitární metastázu. ⁵	Silné	↑↑	[267–273]
Recidiva v horních močových cestách	Rizikovým faktorem je mnohočetné onemocnění (svalovinu neinfiltující nádor/CIS nebo pozitivní ureterální okraje).			Postupujte dle EAU doporučení pro léčbu nádorů v horních močových cestách (UTUC).	Silné	↑↑	[274–277]
Sekundární nádor v močové trubici	Staging a léčba by měly být stejné jako u primárního nádoru uretry.	3	⊕⊕⊕⊖	Postupujte dle EAU doporučení pro léčbu primárních nádorů močové trubice .	Silné	↑↑	[278–281]

⁴ V závislosti na úhradové vyhlášce budou připadat v úvahu i jiné typy systémové léčby, zejména imunoterapie.

⁵ V úvahu přichází i radioterapie.

Indikátory kvality

Budou doplněny později.

Informace pro pacienty

Při přípravě této kapitoly jsme mimo adaptovaného doporučeného postupu vycházeli také z informací pro pacienty uveřejněnými [zde](#).

Rakovina močového měchýře spočívá v růstu nádoru v močovém měchýři, a to nejčastěji ze slizniční výstelky měchýře. Pokud karcinom postihuje jen sliznici a neprorůstá hlouběji, jde o **povrchový nádor**. Pokud však nádor postihuje i svalovou vrstvu stěny močového měchýře, nazývá se tento nádor **invazivní**. Jakmile se rakovinové buňky rozšíří do mízních uzlin či jiných orgánů, jde o nádor **metastazující** (vytváří se druhotná ložiska). V tomto textu se budeme zabývat nádory invazivními a metastazujícími.

Léčba invazivního karcinomu močového měchýře

Základní informace

Asi čtvrtina pacientů s diagnózou rakoviny močového měchýře má **invazivní** formu, která se rozrostla do svalů stěny močového měchýře. U tohoto typu rakoviny hrozí větší riziko, že se rozšíří do dalších částí těla (metastazuje), vyžaduje proto jinou a radikálnější formu léčby než nádor povrchový. Neléčení invazivní formy karcinomu močového měchýře má fatální důsledky.

Stádia karcinomu močového měchýře:

Ta – neinvazivní papilární tumor ve výstelce močového měchýře

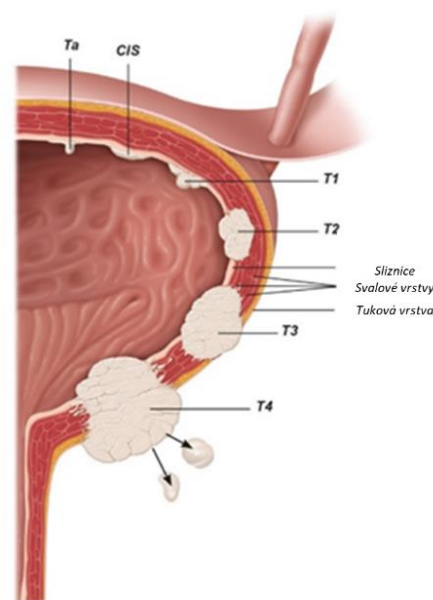
Cis – plochý nádor

T1 – tumor prorůstající do tkáně pod sliznicí močového měchýře, ale ne do svalu stěny

T2 – svalovinu infiltrující tumor

T3 – tumor infiltruje tkáň kolem močového měchýře

T4 – tumor infiltruje okolní orgány (prostatu, semenné vajíčky, dělohu, pochvu, stěnu pánevní, břišní stěnu)



Přídavná vyšetření

V případě podezření, že nádor močového měchýře není jen povrchový, jsou nutná přídavná vyšetření pomocí zobrazovacích metod. Nejpoužívanější je výpočetní tomografie (CT), v případě potřeby je možné doplnit magnetickou rezonancí a PET/CT.

Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie je důležitým diagnostickým nástrojem pro určení postupu léčby. Pacientovi je vstříknuta do krevního řečiště **kontrastní látka**, která se ledvinami vyloučí do moči. Díky tomu lze pomocí **rentgenových paprsků** vizualizovat močový trakt a identifikovat růst nádoru. CT vyšetření celého těla trvá asi 10 minut a lékař díky němu může zjistit, zda se rakovina již rozšířila z močového měchýře do okolní tkáně a blízkých orgánů a zda se vyskytují známky toho, že rakovina přešla do metastazující fáze (šíření i do vzdálenějších orgánů, jako jsou játra, plíce či kosti). Tato fakta je nezbytné zjistit ještě před zahájením léčby, jelikož metastazující karcinom má odlišný průběh léčby (viz léčba metastazujícího karcinomu).

Magnetická rezonance

Podstatou magnetické rezonance je silné magnetické pole s **elektromagnetickým vysokofrekvenčním vlněním**, které proniká lidským tělem, což umožňuje zobrazit vnitřní tkáně a orgány. Nepoužívá se rentgenové záření, tudíž s sebou magnetická rezonance nenese žádnou radiační zátěž. Pokud však má pacient implantován kardiostimulátor či má v sobě kovový materiál po operaci/úrazu, musí to bezpodmínečně sdělit ošetřujícímu lékaři, který rozhodne, zda je provedení magnetické rezonance možné, či nikoliv.

Magnetická rezonance nebo **skenování kostí** se však ve fázi invazivního karcinomu rutinně neprovádí, jelikož slouží k odhalení **kostních a mozkových metastáz**, které se v tomto stádiu onemocnění objevují jen vzácně. Lékař k těmto diagnostickým metodám ale může přistoupit, jestliže má pacient specifické příznaky naznačující výskyt metastáz v mozku či v kostech. Pokud jsou nálezy neprůkazné, může se přistoupit k **biopsii** (odebrání vzorků tkání a jejich vyšetření za účelem upřesnění diagnózy).

PET/CT

Kombinace pozitronové emisní tomografie (PET; používá se radioaktivní stopovací látka podávaná nitrožilně) a výpočetní tomografie (CT) se používá stále častěji. PET/CT může pomoci při detekci **vzdálených metastáz**, ale nedoporučuje se používat pro určení stádia nádoru močového měchýře, jelikož vylučování radioaktivního indikátoru v moči stěžuje správné určení fáze.

Prognóza a stratifikace rizika

Určujícím faktorem dlouhodobé prognózy pro pacienty s invazivní rakovinou močového měchýře je **rozsah** tumoru a **rychlost jeho růstu**. Aktivita a agresivita (stupeň – „grade“) nádorové tkáně je významným ukazatelem potřebným pro stanovení optimální léčebné terapie. Invazivní karcinomy močového měchýře mívají zpravidla vysoké stupně rizika.

Léčebné postupy

Cystektomie

Tento chirurgický úkon je základním způsobem léčby invazivních karcinomů močového měchýře, je to nejúčinnější metoda léčby s nejlepšími šancemi na vyléčení a spočívá v **odstranění celého močového**

měchýře, včetně konce močovodů a pánevních lymfatických uzlin. Mnohdy musejí být odstraněny i okolní orgány: U mužů prostata a semenné vajíčky a u žen děloha, vaječníky a část pochvy.

Tato metoda je indikovaná v následujících případech:

- Přítomnost invazivního nádoru močového měchýře (nebo povrchové nádory s vysokým rizikem).
- Nádor je agresivní a rychle rostoucí s mnoha rakovinovými oblastmi (multifokální nádor).
- Léčebné postupy zachovávající močový měchýř (zejména chemoterapie) selžou nebo se u pacienta objeví silné vedlejší účinky chemoterapie.
- Opětovný výskyt onemocnění po předchozí nechirurgické léčbě.
- Výskyt příznaků jako je krvácení nebo bolest u pacientů s nevléčitelným onemocněním.

Celkový stav pacienta a očekávaná délka dožití ovlivňují volbu léčby. Před odesláním k cystektomii by měl ošetřující lékař konzultovat individuální riziko pojící se s tímto zákrokem s multidisciplinárním týmem, jehož členem by měl být urolog, chirurg, anesteziolog, praktický lékař a kardiolog. Důležitými faktory jsou také biologický věk pacienta a případná přidružená onemocnění. Pacienti starší osmdesáti let mají více problémů se zotavením se po operaci, proto se používají speciální indexová skóre k posouzení rizika a vhodnosti operačního zákroku.

Před operací

Pacientovi by měly být poskytnuty veškeré **informace** o možnostech léčby a **důsledcích** plynoucích z ne/podstoupení chirurgického zákroku. Den před operací by měl pacient nastoupit na oddělení urologie, kde mu lékař či zdravotní sestra podrobně vysvětlí průběh operace a připraví ho na její následky. V případě, že pacient užívá nějaké léky, měl by to sdělit svému lékaři.

Odstranění močového měchýře

Odstranění močového měchýře se provádí nejčastěji otevřenou operací břicha (v některých zařízeních také laparoskopicky nebo roboticky) v **celkové anestezii**. Odstraněné orgány se poté odešlou na histologické vyšetření, což je nutné k určení rozsahu nádorového postižení a ke stanovení další pooperační léčby.

Možnosti odtoku moči

Vzhledem k tomu, že během cystektomie dojde k odstranění močového měchýře, je potřeba vytvořit **nový vývod pro odtok moči** z těla (tzv. derivace moči), k čemuž se nejčastěji používá část tenkého, nebo tlustého střeva. Nejvíce používaná řešení odtoku moči z těla jsou: **ureteroileostomie, neovezika a ureterokutaneostomie**, méně častá pak jsou: **kontinentní kutánní derivace a anální derivace**. Močové derivace se dělí na **inkontinentní** (plní pouze primární cíl odvedení moči z těla a vyžadují používání stomických pomůcek; patří mezi ně ureteroileostomie a ureterokutaneostomie) a **kontinentní** (je zachována i jímací funkce močového měchýře; patří mezi ně neovezika, kutánní derivace a anální derivace).

Rozhodnutí o konkrétním způsobu derivace moči by mělo vždy vycházet z dohody mezi lékařem a pacientem. Pro kvalifikované rozhodnutí by měl pacient mít úplné informace o všech alternativách, včetně jejich výhod a nevýhod. Roli hraje celkový zdravotní stav pacienta, ale také jeho psychický stav, ochota dodržovat doporučené léčebné postupy, motivace k léčbě a soběstačnost.

Ileální konduit – ureteroileostomie

Nejčastějším řešením v České republice je tzv. Brickerova operace, kdy se odřízne vhodný kousek tenkého střeva, na jednu jeho stranu se našijí ústí obou močovodů a druhý konec části tenkého střeva je vyveden ven na kůži podbřišku jako **stomie**. Moč pak kontinuálně odtéká do speciálního **sáčku** připevněného na kůži břicha (ten je schován pod oblečením a není viditelný). Sáček si pacient musí pravidelně měnit. Rozpojené konce tenkého střeva pak operatér sešije, aby trávicí soustava mohla plnit svou funkci. Tento chirurgický zákrok je spojen s **nízkým počtem** časných a pozdních **komplikací**, mezi nejčastější patří stenóza (zúžení) stomie. Jako obtěžující však pacienti mohou vnímat nutnost stomického sáčku a případně únik moči při špatné funkci stomických pomůcek.

Ortotopická derivace – ileální neovezika

Pokud při cystektomii nemusela být odstraněna močová trubice, tak je možné všít **nový močový měchýř** (neovezika), který je v místě původního močového měchýře. Neovezika je váček vytvořený z části střeva, k němuž jsou přišité močovody a močová trubice. Díky této náhradě močového měchýře tak situace nejvíce připomíná stav před cystektomií a vyprazdňování je podobné tomu klasickému, je však nutný trénink a čas (též je doporučeno provádět cviky pro svaly pánevního dna k posílení kontroly močového měchýře). Především z počátku je nutné nosit inkontinenční vložky, riziko (zejména noční) **inkontinence** je velmi vysoké.

Tento způsob derivace moči však zdaleka není vhodný u všech pacientů, zákrok je komplikovanější a pojí se s ním více potenciálních komplikací.

Ureterokutaneostomie

Podstatou tohoto zákroku je přímé **vyvedení obou močovodů na kůži** (stomie), moč opouští tělo do vaku na břiše (podobně jako u ileálního konstruktů). Tato varianta je ze všech zmíněných nejjednodušší a používá se zejména u starších pacientů či pacientů se závažnými přidruženými onemocněními, u nichž je potřeba co nejkratší operace; z komplikací je nejčastější stenóza stomie a riziko poškození horních močových cest.

Heterotopická derivace (kontinentní kutánní derivace)

Během této operace je v dutině břišní z tenkého, či tlustého (někdy i ze slepého) střeva vytvořen **rezervoár**, který je propojen s kůží ventilovým mechanismem (**stomie** je vyvedena kdekoli na dolní části břicha). Díky tomu je zajištěna střešovací funkce a moč se ukládá uvnitř těla. Vyprazdňování se provádí každých 2–6 hodin plastovým katetrem – pacient **cévkování** provádí sám, proto je důležitým předpokladem dobrá koordinace oko-ruka. Správná funkce jater a ledvin je v tomto případě nezbytná z důvodu zpětného vstřebávání některých látek z moči sliznicí rezervoáru. Vzhledem k tomu, že tato operace je poměrně komplexní, složitá a mechanismus ventilu se ne vždy povede vytvořit, příliš často

se nepoužívá. Navíc je s ní spojeno **vyšší riziko komplikací** (zejména infekce, inkontinence, kýla a zúžení stomie, ale také komplikace metabolické – syndrom krátkého střeva a metabolická nerovnováha).

Anální derivace – ureterosigmoideostomie

Mezi méně častá řešení derivace moči po odstranění močového měchýře patří odklon močovodů do **konečníku**, k vyprazdňování a močení tak dochází současně (je nezbytné, aby svaly pánevního dna a anální otvor správně fungovaly). S touto technikou jsou spojené **významné komplikace** – zejména opakující se infekce, stenóza vývodů močovodů do střeva, inkontinence (a to i přesto že součástí operace je úprava části tlustého střeva za účelem snížení vnitřního tlaku a zvětšení objemu) a zvýšené riziko vzniku maligního karcinomu střeva.

Po operaci

První dny po operaci je pacient pečlivě monitorován, během pobytu v nemocnici se také musí naučit **starat o stomii** a zacházet s ní, případně se naučit **ovládat nový močový měchýř**. Jakmile to bude umět a pokud nedojde k žádným pooperačním komplikacím, může být propuštěn domů (obvykle dva až tři týdny po operaci). Po několik týdnů pacient může mít bolesti, v takovém případě by se měl obrátit na svého lékaře.

Těsně po operaci by měl být pacient opatrný, co se týká **fyzické aktivity**, měl by se vyhnout zvedání předmětů těžších než 5 kg a ohledně možnosti koupání či řízení auta by se měl poradit se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Zároveň je ale důležité zůstat aktivní – lehká aktivita, jako je třeba chůze, může pomoci při zotavování.

Chemoterapie před nebo po operaci

Před operací je někdy potřeba podstoupit chemoterapii za účelem **zmenšení nádoru** a případně k usmrcení rakovinových buněk v krvi či v lymfatických uzlinách. Chemoterapie před operací je indikována zejména v případech, že jsou nádory velké (více než 3 cm) nebo pokud příznaky naznačují, že se rakovina rozšířila do lymfatických uzlin. Rozhodnutí o podání chemoterapie má na starosti multidisciplinární tým a vždy záleží na celkovém stavu pacienta (nutná je zejména správná funkce ledvin). Dobrá reakce na chemoterapii zlepšuje prognózu pacienta.

Chemoterapie je někdy nutná i **po odstranění močového měchýře**, a to zejména pokud je tumor velký (více než 3 cm), nelze jej úplně odstranit či pokud se rakovina rozšířila i do lymfatických uzlin. Jestliže nádorové buňky zasáhly i lymfatické uzliny, případně další orgány, je potřeba tzv. „systémová chemoterapie“, kdy jsou pacientovi podávána léčiva skrze žíly do celého organismu.

Důsledky cystektomie

Kromě důsledků pojících se bezprostředně s odstraněním močového měchýře a různými způsoby derivace moči, viz výše, má cystektomie dopad i na **sexuální život**, a to jak mužů, tak žen. S pohlavním stykem by pacient měl počkat alespoň 6 týdnů po zákroku, aby mohlo dojít k řádnému zhojení a uzdravení. Před obnovením sexuálního života by se pacient měl poradit s ošetřujícím lékařem či zdravotní sestrou.

U mužů odstranění močového měchýře většinou zahrnuje i **odstranění prostaty**, a to proto, aby se zabránilo rozšíření nádorových buněk právě do tohoto orgánu, často jsou odstraněny i semenné vajíčky. Důsledkem odstranění prostaty je úplná **nemožnost ejakulace** semene; schopnost dosáhnout orgasmu není ovlivněna, avšak zplození dítěte normálním způsobem není možné. Dotazy týkající se plodnosti by měl pacient probrat se svým lékařem ještě před operací. Muži po cystektomii jsou velmi často **impotentní** – během operace může dojít k poškození nervů, které řídí erekci.

U žen obvykle při odstranění močového měchýře dochází i k **odstranění vnitřních pohlavních orgánů** – vaječníky, děloha a část vagíny. Někdy je možné vnitřní pohlavní orgány ponechat, ale většinou se musejí vyoperovat, aby se zajistilo odstranění veškerých rakovinových buněk. Vzhledem k tomu ženy po cystektomii **nemohou mít děti**. Stydké pysky, klitoris a většina vagíny zůstávají zachovány, tudíž možnost pohlavního styku není narušena, avšak kvůli zkrácení a zúžení pochvy se mohou vyskytnout obtíže při pohlavním styku. V takovém případě by si pacientka měla o svých problémech promluvit se svým lékařem.

Léčba se zachováním močového měchýře

Přístup šetřící močový měchýř je v současnosti využíván pouze v **menšině případů**, jelikož cystektomie je jednoznačně nejúčinnější metodou léčby invazivního nádoru močového měchýře. Ostatní postupy jsou méně účinné a mohou být zváženy jen tehdy, pokud je ze zdravotních důvodů vyloučena operace s celkovou anestézií nebo si pacient cystektomii nepřeje. Všechny varianty léčby nechirurgickými metodami s sebou nesou i **vedlejší účinky**.

Metody léčby se zachováním močového měchýře jsou: **transuretrální resekce**, **radioterapie** (obojí se používá k lokální léčbě nebo kontrole karcinomu) a **chemoterapie** (zejména k léčbě nádorových buněk, které se již mohly v těle rozšířit). Cílem těchto metod je zachovat močový měchýř a jeho funkci, a tudíž udržet kvalitu života, zároveň však nesmí dojít k ohrožení léčby rakoviny. Dle studií na vybraných skupinách pacientů přibližně třetina z nich musela i po absolvování nechirurgické léčby podstoupit odstranění močového měchýře.

Transuretrální resekce

Tento léčebný proces je základním postupem v léčbě povrchových nádorů močového měchýře, avšak v případě invazivního karcinomu se s ním pojí **vysoká míra recidivity** a sám o sobě nemůže být považován za dobrou volbu pro dlouhodobou kontrolu nemoci. V případě invazivního karcinomu se k tomuto zákroku přistupuje, jen pokud pacient nemůže podstoupit delší operaci a v případě, že nádor napadne pouze **vnitřní svalovou vrstvu** močového měchýře.

Podstatou tohoto zákroku je **vyřezání nádoru přes močovou trubici** – lékař zavede resektoskop dovnitř močového měchýře a po malých kouscích tumor vyřeže, odříznuté kousky se potom z močového měchýře vypláchnou.

Radioterapie

Radioterapie je určena pro pacienty, kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit chirurgický zákrok, nebo v případech, kdy nádorové buňky postihují i okolní orgány a chirurgické řešení nelze provést.

Radioterapie používá záření, které ničí nádorové buňky v daném **ozařovaném místě**. Radioterapie může být použita v kombinaci s chemoterapií (viz dále) a také před i po cystektomii. Mezi vedlejší účinky radioterapie patří mírné až silné podráždění močového měchýře a zažívacího traktu, inkontinence, zvýšení riziko infekcí a vznik píštěl (neobvyklé průchody, které se vyvíjejí mezi orgány).

Chemoterapie

Podstatou chemoterapie je vpravení do těla látek, které **ničí nádorové buňky**. V případě méně agresivního tumoru jde o lokální užití – roztok je pomocí katetru zaveden do močového měchýře, který se takto pravidelně proplachuje. Pokud však rakovinové buňky zasáhly hluboké vrstvy stěny močového měchýře nebo se rozšířily do mízních uzlin a případně dalších orgánů, musí se přistoupit k systémové chemoterapii, kdy jsou pacientovi vpravena léčiva přímo do žil, a dostanou se tak do celého těla. Chemoterapie sama o sobě má jen malé účinky, nejčastěji se užívá v kombinaci s radioterapií či s chirurgickým zákrokem. Chemoterapie s sebou přináší mnohé **nežádoucí účinky**, nejčastěji se objevuje nevolnost, zvracení, slabost, únava, zažívací obtíže a náchylnost k infekcím.

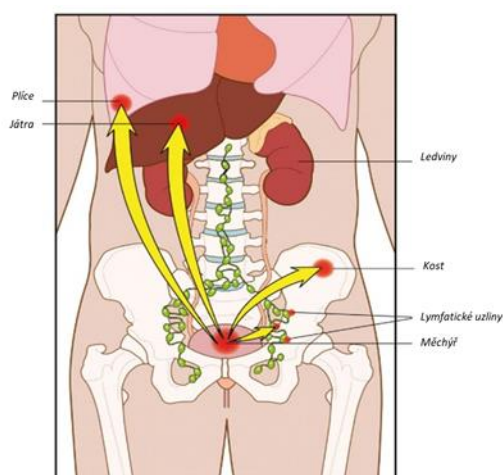
Chemoradiace

Radiační terapie kombinovaná s chemoterapií je vhodnou alternativou pro pacienty, kteří odmítají nebo nemohou podstoupit odstranění močového měchýře. Před rozhodnutím o této léčbě je potřeba konzultace s radiačním onkologem a musí se vzít v potaz celkový zdravotní stav pacienta: předpokládaná délka dožití, funkce ledvin, předchozí operace v oblasti břicha, zda již byl v minulosti pacient vystaven ozařování a také jestli trpí i dalšími druhy rakoviny či jinými onemocněními.

Léčba metastazujícího karcinomu močového měchýře

Prognostické faktory a rozhodnutí o léčbě

Metastazující karcinom močového měchýře znamená, že **nádorové buňky** pronikly do dalších orgánů, nejčastěji do **mízních uzlin, jater, plic a kostí**. Zde dochází k zakládání druhotných ložisek, která se označují jako metastázy. Pokud se rakovina takto rozšířila, jsou možnosti léčby velmi omezené a zaměřují se zejména na **kontrolu šíření nemoci** (zakládání dalších metastáz) a **tlumení symptomů** (úplné vyléčení je většinou nemožné).



Léčebné postupy

Chemoterapie

V 90–95 % případů rakoviny močového měchýře jde o tzv. uroteliální karcinom, proti čemuž je nejlepší volbou chemoterapie obsahující platinu. Nejčastěji jsou předepisovány kombinace chemoterapie používající léky methotrexát, vinblastin, adriamycin (doxorubicin) a cisplatinu, nebo gemcitabin

a cisplatina. Pokud během chemoterapeutické léčby dojde k postupu onemocnění, lze přejít na jiný typ chemoterapie.

Kvůli četným **nežádoucím účinkům** (nejčastěji nevolnost, zvracení, slabost, únava, zažívací obtíže a náchylnost k infekcím) musí lékař pečlivě zvážit, zda k chemoterapii přistoupit, a to zejména u pacientů s nevyléčitelným onemocněním, u nichž je cílem léčby pouze zlepšit kvalitu jejich života. Ošetřující lékař by měl pacienta plně informovat a rozhodnutí o léčbě by mělo být výsledkem spolupráce mezi lékařem a pacientem. Zejména u starších pacientů by se měly volit méně náročné formy chemoterapie.

Další přídatné chirurgické zákroky na odstranění metastatických nebo recidivujících (opětovně se vyskytnutých) nádorů se provádějí jen s cílem ulevit pacientovi od bolesti. V této fázi onemocnění další chirurgické zákroky nevedou k vyléčení rakoviny.

Léčba kostních metastáz

Pokud karcinom metastazuje do kostí, mohou se vyskytnout komplikace, jako je **oslabení kostí** – může velmi často docházet ke **zlomeninám**, a to i vlivem drobných nehod během každodenních činností. To má samozřejmě negativní dopad na kvalitu života a lékař může doporučit radioterapii či léčbu zaměřenou na posílení kostí a tlumení bolesti.

Klinické studie

Všichni pacienti s diagnózou **recidivujícího** nebo **metastazujícího karcinomu** močového měchýře a zejména ti, u kterých byla chemoterapie neúčinná, by měli mít možnost zapojit se do klinických studií.

Klinických studií se mohou účastnit jak pacienti, kteří již podstoupili chemoterapii, tak i pacienti, kteří jí nikdy léčení nebyli. Před případnou účastí v klinické studii pacient musí obdržet všechny relevantní informace a podepsat **informovaný souhlas**. Ze studie může kdykoliv vystoupit bez důsledků pro další léčbu onemocnění.

Nejnovější experimentální studie ukazují, že použití léčiv tzv. „inhibitorů imunitního bodu“ u pacientů s pokročilým karcinomem močového měchýře by mohlo být, u určité podskupiny pacientů, účinné.

Rozhodování o léčbě

V situaci, kdy je cílem léčby jen **zpomalit rozvoj rakoviny** a **tlumit příznaky**, může být rozhodování o tom, která léčba je nejlepší, a zda vůbec k léčbě přistoupit, velmi obtížné. Ošetřující lékař musí pacientovi vysvětlit všechny možnosti, včetně toho, jaké důsledky pro zdraví a kvalitu života bude mít ne/podstoupení léčby. Důležitá je také psychosociální podpora rodiny a přátel a významnou roli může hrát také kontakt s obdobně nemocnými.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

V každé kapitole jsou uvedena jako součást doporučení pro personální a materiální vybavení.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Komentář překladatele: Léčiva uváděná v tomto KDP by měla být plně hrazena ze zdravotního pojištění, t. č. úhradové vyhlášce neodpovídají léčiva v doporučeních uvedených níže.

Doporučení	Síla důkazu
Poznámka: Imunoterapie PD-1 a PD-L1 inhibitory nemají u pacientů s nádory močového měchýře k 1. 6. 2020 v ČR stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.	
Léčba první linie u pacientů únosných k aplikaci cisplatin	
Použijte kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin v režimu GC (gemcitabin, cisplatin), přednostně s aplikací G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“), HD-MVAC (high dose methotrexat, vinblastin, adriamycin a cisplatin) s G-CSF, nebo PCG (paclitaxel, cisplatin, gemcitabin).	Silné
Nenabízejte karboplatinu nebo kombinace neobsahující cisplatinu.	Silné
Prvoliniová léčba u pacientů neúnosných k aplikaci cisplatin	
Nabízejte checkpoint inhibitory pembrolizumab nebo atezolizumab v závislosti na PDL-1 testování.	Slabé
Nabízejte chemoterapii na bázi karboplatin, je-li výsledek PDL-1 negativní.	Silné
Léčba druhé linie	
Doporučte checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab) pacientům s metastatickým onemocněním progredujícím během nebo po kombinované chemoterapii na bázi cisplatin.	Silné
Doporučte kyselinu zoledronovou nebo denosumab jako podpůrnou léčbu u pacientů s kostními metastázami.	Slabé
Vinflunin doporučujte jako léčbu druhé linie u metastatického onemocnění pouze v situaci, není-li imunoterapie nebo kombinovaná chemoterapie možná. Alternativně doporučte vinflunin jako léčbu třetí nebo následné linie.	Slabé

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Poznámka: Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP přináší použití minimálně invazivních výkonů minimálně srovnatelné výsledky s příznivým vlivem na komplikace v časném pooperačním období. Podstatné je, aby byl výkon prováděn zkušeným operátorem. Roboticky		

asistovaná radikální cystektomie není k 30. 6. 2020 zařazena mezi výkony hrazené z veřejného zdravotního pojištění.

Informujte pacienta o výhodách i nevýhodách otevřené a roboticky asistované radikální cystektomie, aby mohl zvolit optimální postup.	Silné	↑↑
Volba konkrétního operačního postupu musí vycházet ze zkušeností konkrétního urologického pracoviště, jak s otevřenou, tak s roboticky asistovanou radikální cystektomií.	Silné	↑↑

Doporučení pro další výzkum

Autoři, kteří provedli adopci zdrojového KDP, deklarují silné doporučení pro další výzkum. Další výzkum rakoviny močového měchýře by se měl týkat těchto hlavních oblastí:

- Predikce výsledků jednotlivých léčebných metod a individuální volba léčebného postupu.
- Zlepšení onkologických výsledků a snížení nežádoucích účinků jednotlivých metod.

Další doplňující informace

Autoři zdrojového KDP neuvádí žádné doplňující informace.

Seznam použité literatury a zdrojů⁶

1. Witjes, J.A., Bruins, M., Cathomas, R., Compérat, E., et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
2. Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., Oxman, A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook
3. Brouwers, M. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J., 2010;182:E839-842. doi: 10.1503/cmaj.090449.
4. Líčeník, R., Kurfürst, P., Ivanová, K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2013.
5. Brierley, J., Gospodarowicz, M. K. 1., Wittekind, C., O'Sullivan, B., Mason, M., Asamura, H., et al. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů (8. vydání 2017, česká verze 2018.). Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
6. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA, 2011. 306: 737. (LE: 3, progressive data collection from the US NIH_AARP database, 281,394 men, 186,134 women). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
7. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
8. Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer, 2000. 86: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
9. Gandini, S., et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer, 2008. 122: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872>
10. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
11. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract, 2002. 10: 311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>

⁶ Doplňující citace k jednotlivým kapitolám jsou dostupné [online](#) v plné verzi doporučení na webovém portále European Association of Urology.

12. Harling, M., et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2010. 67: 351. (LE: 3. Large meta-analysis [42 studies/observational studies], analyzing the high-quality and lower quality studies separately). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447989>
13. Weistenhofer, W., et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A*, 2008. 71: 906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569594>
14. Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 2010. 102: 1428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
15. Xu, Y. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96: e8588. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145273>
16. Adil, M., et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Global Health*, 2018. 6: 61. https://www.researchgate.net/publication/319141071_Pioglitazone_and_risk_of_bladder_cancer_in_type_2_diabetes_mellitus_patients_A_systematic_literature_review_and_meta-analysis_of_observational_studies_using_real-world_data
17. Varma, M., et al. Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma-biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31685965>
18. Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. *Eur Urol (EAU Update series 1)*, 2003: 91. [https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1570-9124\(03\)00018-7/pdf](https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1570-9124(03)00018-7/pdf)
19. Varinot, J., et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. *Virchows Arch*, 2009. 455: 449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841937>
20. Hansel, D.E., et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*, 2013. 63: 321. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088996>
21. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer*, 2002. 95: 668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
22. Fajkovic, H., et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Eur Urol*, 2013. 64: 837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877503>

23. Fritsche, H.M., et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079053>
24. Neuzillet, Y., et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. *BJU Int*, 2013. 111: 1253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331375>
25. Baltaci, S., et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. *BJU Int*, 2011. 107: 547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633004>
26. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
27. Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991. 146: 1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
28. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
29. Weiner, A.B., et al. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200845>
30. Kassouf, W., et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol*, 2008. 180: 164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485384>
31. Walsh, D.L., et al. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol*, 2009. 27: 352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439852>
32. Lebet, T., et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatic cystectomy. *Eur Urol*, 1998. 33: 170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519359>

33. Miladi, M., et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*, 2003. 43: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
34. Jakse, G., et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol*, 2004. 45: 539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
35. Brauers, A., et al. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol*, 2001. 165: 808. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
36. Schips, L., et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*, 2002. 59: 220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
37. Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003. 170: 433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
38. Divrik, R.T., et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2006. 175: 1641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
39. Jahson, S., et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2005. 39: 206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
40. Gakis, G., et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol*, 2011. 42: 109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437834>
41. Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol*, 2007. 178: 756. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631333>
42. Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*, 1995. 154: 1329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658531>
43. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
44. Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453>

45. Kim, B., et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*, 1994. 193: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>
46. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429>
47. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
48. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>
49. Svatek, R.S., et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*, 2014. 84: 1147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174656>
50. Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. *Cancer*, 1973. 32: 1072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
51. Girvin, F., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806142>
52. Heidenreich, A., et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*, 2010. 85: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693823>
53. Braendengen, M., et al. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1996. 77: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
54. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
55. Lauenstein, T.C., et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*, 2004. 233: 139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952>
56. Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099>

57. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429>
58. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
59. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967>
60. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810657>
61. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681525>
62. Game, X., et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol*, 2001. 39: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464032>
63. Clark, P.E., et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*, 2005. 104: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515>
64. May, M., et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol*, 2007. 33: 764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199344>
65. Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*, 2003. 169: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
66. Haden, T.D., et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 895. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865996>
67. Solomon, D., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. *Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making*. *JAGS*, 1988. 35: 342. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.1988.tb02362.x>
68. Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*, 2003. 169: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
69. de Groot, V., et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*, 2003. 56: 221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725876>

70. Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968. 16: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906>
71. Kaplan, M.H., et al. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 1974. 27: 387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>
72. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40: 373. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
73. Greenfield, S., et al. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care*, 1993. 31: 141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433577>
74. Paleri, V., et al. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol*, 2002. 116: 200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893262>
75. Litwin, M.S., et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer*, 2007. 109: 1777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354226>
76. Mayr, R., et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2012. 110: E222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314129>
77. Morgan, T.M., et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*, 2011. 186: 829. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788035>
78. Abdollah, F., et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701925>
79. Koppie, T.M., et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2008. 112: 2384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404699>

80. Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int*, 2010. 106: 1324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500510>
81. Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J Urol*, 2011. 52: 446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860763>
82. Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 62: 662. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534059>
83. Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 2004. 4: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610554>
84. Babjuk, M., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). 2020. Edn presented at the 35th EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
85. Zakaria, A.S., et al. Survival after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Relation to Prior Non-Muscle Invasive Disease in Quebec. *Urol Int*, 2016. 97: 49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863611>.
86. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290956>
87. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
88. Yates, D.R., et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
89. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
90. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
91. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>

92. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003. 169: 110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
93. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 2003. 169: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
94. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
95. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
96. Ploeg, M., et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*, 2012. 30: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451418>
97. Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>
98. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
99. Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 2002. 41: 447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
100. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
101. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
- 102: Abol-Enein H. et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997. 79 174. <https://www.researchgate.net/publication/279621730>

103. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
104. Winquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
105. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
106. Wallace, D.M., et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1991. 67: 608. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206>
107. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995. 153: 964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584>
108. Rintala, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916>
109. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 1996. 155: 1903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
110. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
111. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053504>
112. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2015. 121: 2586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872978>
113. Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 189: 1682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547>

114. Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. *Adv Urol*, 2013. 2013: 317190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382958>
115. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>
116. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821883>
117. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1895. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881>
118. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 1535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178038>
119. Anari, F., et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420974>
120. Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2018: JCO1801148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30343614>
121. Diaz, D.A., et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907230>
122. Granfors, T., et al. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>
123. Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol*, 1977. 9: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>

124. Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
125. Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985. 134: 266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
126. Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1983. 9: 142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
127. Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1972. 108: 875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
128. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
129. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
130. Bruins, H.M., et al. The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis. *Urol Oncol*, 2016. 34: 166.e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705102>
131. Ayres, B.E., et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*, 2008. 102: 1045.
132. Gore, J.L., et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*, 2009. 115: 988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142878>
133. Bruins, H.M., et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020 Apr;3(2):131-144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31866215>
134. Babjuk, M., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). 2020. Edn presented at the 35th EAU Annual Congress Amsterdam 2020.

135. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254936>
136. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>
137. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
138. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>
139. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>
140. Madersbacher, S., et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
141. Pansadoro, V., et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology*, 2002. 59: 227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
142. Margel, D., et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Urology*, 2007. 69: 78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
143. Wallmeroth, A., et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*, 1999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461106>
144. Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013. 81: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374802>
145. Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074764>

146. Roth, B., et al. Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. *J Urol*, 2019. 201: 909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30694935>
147. Gakis, G., et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol*, 2011. 42: 109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437834>
148. Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol*, 2007. 178: 756. (LE: 4, non-systematic review). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631333>
149. Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*, 1995. 154: 1329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658531>
150. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152>
151. Stein, J.P., et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am*, 2002. 29: 725. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476536>
152. Vallancien, G., et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*, 2002. 168: 2413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929>
153. Stenzl, A., et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>
154. Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol*, 2007. 178: 756. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631333>
155. Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*, 1995. 154: 1329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658531>
156. Pruthi, R.S., et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg*, 2010. 210: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338>
157. Kouba, E.J., et al. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*, 2007. 70: 1053. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012>

158. Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968966>
159. Hammond, J., et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18: 3240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584837>
160. Potretzke, A.M., et al. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*, 2015. 7: 355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229325>
161. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Lebrét T, van der Heijden AG, Witjes JA, Ribal MJ. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*. 2017 Sep;35(9):539.e17-539.e29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495555>
162. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 2004;172:1323–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371833/>
163. Wang X-H, Luo X, Chen S-Q. Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients. *A Zheng Aizheng Chin J Cancer* 2008;27:62–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184466/>
164. Colombo R, Pellucchi F, Moschini M, Gallina A, Bertini R, Salonia A, et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol* 2015;33:1389–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577131/>
165. Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, Agarwal A, Jones JS, Ulchaker J, et al. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. *Urology* 2004;64:682–685-686. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.05.056>.
166. Williamson P, Altman D, Blazeby J, Clarke M, Gargon E. Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes. *J Health Serv Res Policy* 2012;17:1–2. <http://dx.doi.org/10.1258/jhsrp.2011.011131>

167. Catto JWF, Blazeby JM, Holmberg L, Hamdy FC, Brown J. In defense of randomized clinical trials in surgery: let us not forget archie cochrane's legacy. *Eur Urol* 2017;71:820–1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087094/>
168. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Lebrét T, van der Heijden AG, Witjes JA, Ribal MJ. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol.* 2017 Sep;35(9):539.e17-539.e29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495555>
169. Veskimae, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220653>
170. Ali-El-Dein, B., et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422323>
171. Ali-El-Dein, B., et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol*, 2004. 172: 885. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310990>
172. Temkin, S.M., et al. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clin Obstet Gynecol*, 2017. 60: 738. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28957949>
173. Bai, S., et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Score matched Study. *Urology*, 2019. 125: 138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445122>
174. Parekh, D.J., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391: 2525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976469>
175. Bochner, B.H., et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 2018. 74: 465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784190>
176. Rai, B.P., et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD011903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016718>

177. Novara, G., et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, 2015. 67: 376. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560798>
178. Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582930>
179. Al Hussein Al Awamlh, B., et al. The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. *BJU Int*, 2016. 118: 437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935481>
180. Jancke, G., et al. Port-site Metastases After Robot-assisted Radical Cystectomy: Is There a Publication Bias? *Eur Urol*, 2018. 73: 641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199025>
181. Hussein, A.A., et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol*, 2018. 199: 1302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275112>
182. Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835573>
183. Khan, M.S., et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2016. 69: 613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272237>
184. Parekh, D.J., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391: 2525. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976469/>
185. Bochner, B.H., et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 2018. 74: 465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560798/>
186. Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582930>
187. Ok, J.H., et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*, 2005. 174: 1177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365>

188. Ubrig, B., et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology*, 2004. 63: 973. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993>
189. Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*, 2005. 95: 1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803>
190. Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol*, 1987. 138: 1162. (LE: 2b, prospective study, n = 2017). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
191. Herr, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
192. Holmang, S., et al. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 1997. 158: 389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
193. Solsona, E., et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 475. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402>
194. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2002: Cd002079. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869621/>
195. Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2014;26:506-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954284/>
196. Korpics MC, Block AM, Martin B, et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer* 2017;123:3524-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581675/>
197. Scher, H.I., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol*, 1988. 139: 470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
198. Herr, H.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>

199. Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*, 2003. 97: 1644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
200. Kachnic, L.A., et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
201. Als, A.B., et al. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol*, 2007. 52: 478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
202. Audenet, F., et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol*, 2018 . 200: 996. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29879397>
203. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
204. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
205. Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613684>
206. James, N.D., et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *New Engl J Med*, 2012. 366: 1477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512481>
207. Efsthathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*, 2012. 61: 705. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101114>
208. Huddart, R. A., Hall, E., Lewis, R., Porta, N., Crundwell, M., Jenkins, P. J., Rawlings, C., Tremlett, J., Campani, L., Hendron, C., Hussain, S. A., James, N. D., & BC2001 Investigators (2020). Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *European urology*, 77(2), 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.11.001>
209. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>

210. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol*, 2009. 55: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770>
211. ABC Meta-analysis Coll. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
212. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>
213. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at elapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900>
214. Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol*, 2010. vol. 28 no. 18_suppl. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
215. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 3443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677>
216. Lehmann, J., et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326>
217. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996. 155: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
218. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995. 153: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
219. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994. 152: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>

220. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
221. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>
222. Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
223. Sternberg, C.N., et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006. 42: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
224. von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
225. Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>
226. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23: 406. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543626>
227. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
228. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>

229. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
230. De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27: 449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673352>
231. O’Donnell, P.H., et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 296. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296
232. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
233. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>
234. Fradet, Y., et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol*, 2019. 30: 970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050707>
235. Vaughn, D.J., et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590008>
236. Powles, T., et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014. 515: 558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503>
237. Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>
238. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>

239. Sternberg, C.N., et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol*, 2019. 76: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910346>
240. Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001. 27: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
241. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
242. Zaghoul, M.S., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*, 2010. 15: 382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354750>
243. Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>
244. Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100: 2613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
245. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
246. Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
247. Sogni, F., et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*, 2008. 71: 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900>
248. Ware, J.E., Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
249. Ware, J.E., Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551>

250. Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol*, 2010. 183: 1764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299056>
251. Cerruto, M.A., et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol*, 2016. 42: 343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620844>
252. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566035>
253. Singh, V., et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int*, 2014. 113: 726. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053658>
254. Hedgepeth, R.C., et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology*, 2010. 76: 671. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451964>
255. Clifford, T.G., et al. Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. *J Urol*, 2016. 196: 1685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256205>
256. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014.32: 221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317553>
257. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566035>
258. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
259. Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
260. Sogni, F., et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*, 2008. 71: 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900>

261. Ware, J.E., Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
262. Ware, J.E., Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551>
263. Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol*, 2010. 183: 1764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299056>
264. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566035>
265. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
266. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 376. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611464>
267. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121.
268. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*, 2006. 24: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009050>
269. Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
270. Vrooman, O.P., et al. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657286>
271. Cagiannos, I., et al. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009. 3: S237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019993>
272. Bekku, K., et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095246>

273. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol, 2009. 55: 1293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907>
274. Gakis, G., et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. Eur Urol, 2017. 71: 545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720534>
275. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 62: 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
276. Picozzi, S., et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol, 2012. 188: 2046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867>
277. Sanderson, K.M., et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. J Urol, 2007. 177: 2088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294>
278. Fahmy, O., et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2018. 36: 54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196179>
279. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 62: 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
280. Varol, C., et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. J Urol, 2004. 172: 937. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003>
281. Gakis, G., et al., Guidelines on Primary Urethral Carcinoma., I In: EAU Guidelines. 2020. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>

Přílohy

Příloha A: Hodnocení Doporučeného postupu „J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013).

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu „J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha A

Hodnocení Doporučeného postupu „J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013)

Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. – garant KDP
2. prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D. – tvůrce KDP
3. MUDr. Jiří Bůřil – hlavní metodik
4. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodik

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
--	-----------	-----------	-----------	--------

Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položk a 7	Položk a 8	Položk a 9	Položk a 10	Položk a 11	Položk a 12	Položk a 13	Položk a 14	Celke m
Hodnotite l 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotite l 2	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotite l 3	7	6	6	6	7	7	7	7	53
Hodnotite l 4	7	6	7	5	7	7	7	7	53
Celkem	28	26	27	25	28	28	28	28	218

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: **96,9 %**

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21

Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	28
Hodnotitel 2	7	7	7	7	28
Hodnotitel 3	7	7	7	7	28
Hodnotitel 4	7	7	7	7	28
Celkem	28	28	28	28	112

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	14
Hodnotitel 2	7	7	14
Hodnotitel 3	7	7	14
Hodnotitel 4	7	7	14
Celkem	28	28	56

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně

nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 8

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

Příloha B:

Hodnocení Doporučeného postupu „J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019. Online dostupné na: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>“ **Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)**

Guideline (klinická) otázka	Doporučený postup J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology Guideline, 2019.		
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je německé KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Adoptované KDP je použitelné v kontextu České republiky.

(Proces se podle potřeby opakuje pro další guideline/klinické otázky)

Příloha C.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Marek

Příjmení: Babjuk

Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.

Pracoviště: Urologická klinika FN Motol, 2. LF UK, Praha

Role v pracovní skupině: garant KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ano

Účast na advisory boardech Ferring, Roche

V Praze

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Miloš

Příjmení: Brodák

Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. Ph.D.

Pracoviště: Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Role v pracovní skupině: tvůrce KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Hradci Králové

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Renata

Příjmení: Soumarová

Tituly a akademické hodnosti: doc. MUDr. Ph.D.

Pracoviště: Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. 3. LF Praha

Role v pracovní skupině: tvůrce KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ano

Člen výboru SROBF

V Praze

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Jindřich

Příjmení: Fínek

Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. Ph.D.

Pracoviště: Plzeň

Role v pracovní skupině: tvůrce KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Praze

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Luboš

Příjmení: Petruželka

Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.

Pracoviště: Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Role v pracovní skupině: tvůrce KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Praze

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Karel

Příjmení: Odrážka

Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. Ph.D.

Pracoviště: KOC Pardubice

Role v pracovní skupině: tvůrce KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Pardubicích

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Petra

Příjmení: Bůřilová

Tituly a akademické hodnosti: PhDr., BBA

Pracoviště: ÚZIS ČR, LF MU Brno

Role v pracovní skupině: hlavní metodik KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně

Dne.....**30. 9. 2019**..... **Podpis**.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Jiří

Příjmení: Bůřil

Tituly a akademické hodnosti: MUDr.

Pracoviště: AZV ČR, LF MU Brno, INK FNUSA Brno

Role v pracovní skupině: metodik KDP

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně

Dne.....30. 9. 2019..... Podpis.....
