

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

Klinický souhrn

Adoptovaný 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.;
(pracovní tým) 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 Bůžil; PhDr. Petra Bůžilová, BBA
Verze: 3.0
Datum: 15. 06. 2021

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro včasné odhalení, diagnostiku a léčbu invazivního a metastazujícího karcinomu močového měchýře je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/13-vcasne-odhaleni-diagnostika-lecba-invazivniho-metastazujiciho-karcinomu-mocoveho-mechyre-final.pdf>

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.

Podrobná epidemiologická analýza je dostupná v plné verzi KDP.

Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

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 byly základem, pomocí kterého panel tvůrců dále definoval hodnocení síly každého doporučení. Síla každého doporučení je vyjádřena slovy „silný“, nebo „slabý“. Metodika je podrobně popsána v „reportu“ zdrojového KDP, který je spolu se zdrojovým KDP k dispozici [zde](#).

Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v [plné verzi KDP](#).

Byla provedena transformace důkazů dle metodiky GRADE, viz tabulka č. 1 a č. 2.

Tabulka 1. 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 2. 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	↓?

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

Doporučení

Klinická otázka č. 1: Souhrn důkazů o epidemiologii a rizikových faktorech

P: Pacienti s nádory měchýře

I: Diagnostika a léčebné postupy

C: Srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života, identifikace rizikových faktorů

1.1 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
	Síla	Síla
Doporučte pacientům přestat s aktivním kouřením a vyhnout se kouření pasivnímu.	Silné	↑↑
Informujte pracovníky na potenciálně rizikových pracovištích o potenciálních kancerogenních účincích některých látek, včetně délky expozice a období latence. Doporučujeme aplikovat ochranná opatření.	Silné	↑↑
Nepředepisujte pioglitazon pacientům s přítomným nádorem měchýře nebo s anamnézou nádoru měchýře.	Silné	↓↓

1.2 Doporučení pro posuzování vzorků nádoru po radikální cystektomii

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Uveďte hloubku invaze (kategorie pT2a a pT2b, pT3a a pT3b nebo pT4).	Silné	↑↑
Zaznamenejte stav okrajů resekátu 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 „ <i>carcinoma in situ</i> “.	Silné	↑↑

Klinická otázka č. 2: Primární diagnostika u nádorů močového měchýře s předpokládanou invazí do svaloviny

P: Pacienti se svalovinu infiltrujícími nádory měchýře

I: Standardní nebo extenzivní lymfadenektomie při cystektomii

C: Srovnání výsledků

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

2.1 Primární diagnostika 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
	Síla	Síla
Popište makroskopické rysy tumoru (lokalizaci, velikost, počet a vzhled) a slizniční abnormality zachycené během cystoskopie. Používejte měchýřový diagram.	Silné	↑↑
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 uretře.	Silné	↑↑
Nebyla-li biopsie odebrána během první transuretrální resekce, odeberte ji během resekce druhé (během časně reTURB).	Silné	↑↑
Ženy, u kterých plánujete následnou ortotopickou náhradu močového měchýře, informujte o nutnosti histologického vyšetření hrdla měchýře a okrajů uretry.	Silné	↑↑
Histologický nález z transuretrální resekce musí obsahovat informace o stupni diferenciaci (grade), o hloubce invaze, a o přítomnosti lamina propria a svaloviny detruzoru.	Silné	↑↑

2.2 Určení rozsahu („staging“) invazivních nádorů močového měchýře

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
	Síla	Síla
U pacientů s prokázaným svalovinu infiltrujícím tumorem proveďte počítačovou tomografii (CT) hrudníku, břicha a pánve jako optimální stagingovou metodu.	Silné	↑↑
CT urografie (CT ledvin s kontrastní látkou a vylučovací fází) je doporučována k posouzení stavu horních močových cest a k posouzení rozsahu onemocnění.	Silné	↑↑
Diagnostická ureteroskopie a biopsie k posouzení stavu horních močových cest je indikována pouze v situacích, kdy zjištěný výsledek může ovlivnit výslednou léčbu. ¹	Silné	↑↑
Magnetickou rezonanci (MRI) použijte v situacích, kdy je CT kontraindikováno vzhledem k alergii na kontrastní látku nebo riziku radiační zátěže (např. těhotenství).	Silné	↑↑
Použijte CT nebo MRI pro určení rozsahu lokálně pokročilého nebo metastatického nádoru měchýře u pacientů, u kterých je zvažován radikální operační výkon.	Silné	↑↑
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	↑↑

2.3 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	⊕⊕⊕⊖

¹ Diagnostika ureteroskopií je indikována v situacích, kdy je důvodné podezření na základě výsledků předchozích méně invazivních vyšetření.

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	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	↑↑
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. ²	Silné	↓↓

2.4 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	3	⊕⊕⊖⊖

Klinická otázka č. 3: Léčba

P: Pacienti s nádory měchýře

I: Léčebné postupy dle stádia onemocnění T3 a T4

C: Srovnání výsledků

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

3.1 Doporučení pro pacienty po selhání léčby svalovinu neinfiltrujícího nádoru močového měchýře

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	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 neinfiltrujících nádorů močového měchýře “).	Silné	↑↑
Nabídněte radikální léčbu všem pacientům s T1 nádory po selhání intravezikální léčby BCG vakcínou („BCG-unresponsive tumours“).	Silné	↑↑
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,	Slabé	↑?

² ASA skóre je v České republice standardně využíváno anesteziology, je nezbytné pro určení rozsahu předoperačního vyšetření před radikální cystektomií.

³ Zhodnocení exprese PDL-1 receptorů je požadováno před nasazením imunoterapie jako léčby v první linii.

intravezikální chemoterapii s EMDA, intravezikální nebo systémovou imunoterapii; preferovaně v rámci klinických studií).		
--	--	--

3.2 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 celkové přežití (OS) (o 8 % po 5 letech).	1a	⊕⊕⊕⊕
Nejvýraznější přínos neoadjuvantní chemoterapie 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
	Síla	Síla
Nabídněte neoadjuvantní terapii pacientům s T2-T4a, NOM0 nádorem měchýře. V tomto případě vždy použijte kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny.	Silné	↑↑
Nedoporučujte neoadjuvantní chemoterapii pacientům, kteří nejsou únosní pro kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatiny.	Silné	↓↓
Neoadjuvantní imunoterapii navrhujte pouze v rámci klinických studií.	Silné	↑↑

3.3 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 infiltrujícího 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
	Síla	Síla
Nedoporučujte předoperační radioterapii u pacientů s operabilními svalovinou infiltrujícími nádory měchýře, protože dosáhne pouze snížení rozsahu nádoru (downstaging), ale nevede k prodloužení přežití.	Silné	↓↓
Nedoporučujte předoperační radioterapii pacientům, u kterých je plánována radikální cystektomie s derivací moči.	Silné	↓↓

3.4 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 tračníku.	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. ⁴	3	⊕⊕⊕⊖
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	⊕⊕⊕⊖

⁴ 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.

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
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 nevhodnější systém dle Clavienu.	2	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Neodkládejte provedení radikální cystektomie o více než 3 měsíce, protože to zvyšuje riziko progresu a nádorově specifické mortality.	Silné	↓↓
Výkon by měl být soustředěn na urologická pracoviště provádějící minimálně 10, lépe > 20 radikálních cystektomií za rok.	Silné	↑↑
Doporučujte radikální cystektomii u nádorů klasifikovaných jako T2-4a, NOM0; respektive u vysoce rizikových nádorů neinvadujících do svaloviny.	Silné	↑↑
Provedte lymfadenektomii jako integrální součást radikální cystektomie.	Silné	↑↑
Nezachovávejte uretru, jsou-li okraje pozitivní.	Silné	↓↓
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	↑↑
Nenabízejte ortotopickou náhradu měchýře pacientům s nádorem v uretře nebo na úrovni přerušeni uretry.	Silné	↓↓
Příprava střeva před výkonem není nezbytná. „Fast track“ opatření nebo ERAS protokol mohou urychlit obnovu střevní pasáže po výkonu.	Silné	↑↑
Podejte pacientům po radikální cystektomii farmakologickou profylaxi tromboembolických komplikací, jako jsou nízkomolekulární hepariny. Léčba je zahájena první den před výkonem a pokračuje po dobu 4 týdnů.	Silné	↑↑

3.4.1 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 prostatu / prostatické pouzdro / semenné vaky / nervy) nebyl prokázán lepší efekt proti ostatním, nelze proto doporučit preferenci jedné z technik.	3	⊕⊕⊖⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Nenabízejte cystektomii se zachováním sexuálních funkcí jako standardní léčbu u mužů se svalovinu infiltrujícími nádory močového měchýře.	Silné	↓↓
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	↑↑

3.4.2 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
	Síla	Síla
Nenabízejte cystektomii se zachováním pohlavních orgánů jako standardní léčbu u žen s infiltrujícími nádory močového měchýře.	Silné	↓↓
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	↑↑

3.4.3 Souhrn důkazů a doporučení pro laparoskopickou/roboticky asistovanou laparoskopickou radikální cystektomii

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	⊕⊕⊕⊖

Shrnutí důkazů	Oxford	GRADE
	Úroveň	Úroveň
Ve většině hodnocených kritérií, včetně střednědobých onkologických výsledků a kvality života, nelze zachytit rozdíly mezi roboticky asistovanou a otevřenou radikální cystektomií.	2	⊕⊕⊕⊖
Zkušenosti operátora 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 operátora 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
	Síla	Síla
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	↑↑

3.4.4 Souhrn důkazů a doporučení u radikálně neresekabilních nádorů

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Nabídněte cystektomii jako paliativní opatření u pacientů s radikálně inoperabilními lokálně pokročilými nádory (T4b).	Slabé	↑?
Nabídněte paliativní cystektomii u pacientů se symptomy.	Slabé	↑?

3.4.5 Souhrn důkazů a doporučení pro transuretrální resekci

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

3.4.6 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. ⁵	3	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Nedoporučujte radioterapii jako samotnou kurativní léčebnou modalitu u pacientů s lokalizovaným svalovinou infiltrujícím karcinomem močového měchýře.	Silné	↓↓

3.4.7 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
	Síla	Síla
Nedoporučujte systémovou chemoterapii jako samotnou primární léčebnou modalitu u pacientů s lokalizovaným svalovinou infiltrujícím karcinomem močového měchýře.	Silné	↓↓

3.4.8 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	⊕⊕⊕⊖

⁵ Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP je vhodnější pro pacienty k zastavení krvácení využití metod intervenční radiologie.

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	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	↑↑
Doporučujte operační intervenci, nebo multimodální léčbu (TMT) jako primární kurativní terapeutický přístup, jelikož jsou účinnější než samotná radioterapie.	Silné	↑↑

3.4.9 Souhrn důkazů a doporučení pro adjuvantní léčbu

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Doporučujte adjuvantní systémovou kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatinu u pacientů s pT3/4 a/nebo pN+, nebyla-li podána neoadjuvantní chemoterapie. ⁶	Silné	↑↑
Doporučujte adjuvantní imunoterapii checkpoint inhibitory pouze v rámci klinických studií.	Silné	↑↑

Klinická otázka č. 4: Léčba metastatického onemocnění

1. P: Pacienti s metastatickým onemocněním močového měchýře
2. I: Léčba první a druhé linie
3. C: Srovnání výsledků poskytované léčby
4. O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

4.1 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 cisplatinu dosahuje mediánu přežití do 14 měsíců. Dlouhodobé přežití bez známek onemocnění bylo popsáno u ~ 15 % pacientů s uzlinovými metastázami a dobrým PS.	1b	⊕⊕⊕⊕

⁶ Dle konsenzuálního názoru týmu tvůrců KDP u pacientů, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie, není zcela vyloučena aplikace adjuvantní chemoterapie. Rozhodnutí musí být posouzeno individuálně.

Chemoterapie s použitím jednoho agens přináší nízké procento obvykle krátkodobých odpovědí.	2a	⊕⊕⊕⊖
Kombinovaná chemoterapie na bázi karboplatiny je z hlediska úplných odpovědí a přežití méně účinná než kombinace s cisplatinou. ⁷	2a	⊕⊕⊕⊖
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 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 progredujícími během nebo po předchozí chemoterapii na bázi platiny.	1b	⊕⊕⊕⊕
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 cisplatin. 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 cisplatin. Použití atezolizumabu je limitováno na PD-L1 pozitivní pacienty.	2a	⊕⊕⊕⊖

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Léčba první linie u pacientů únosných k aplikaci cisplatinu		
Použijte kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatinu v režimu GC (gemcitabin, cisplatinu), přednostně s aplikací G-CSF („granulocyte colony-	Silné	↑↑

⁷ Tým tvůrců KDP považuje kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatinu za standardní postup, viz doporučení níže.

stimulating factor“), HD-MVAC (high dose methotrexat, vinblastin, adriamycin a cisplatin) s G-CSF, nebo PCG (paclitaxel, cisplatin, gemcitabin).		
Nenabízejte karboplatinu nebo kombinace neobsahující cisplatinu.	Silné	↑↑
Prvoliniová léčba u pacientů neúnosných k aplikaci cisplatinu		
Chemoterapii na bázi karboplatiny používejte u pacientů, kde je výsledek PD-L1 negativní.	Silné	↑↑
Pembrolizumab nebo atezolizumab používejte u PD-L1 pozitivních pacientů.	Silné	↑↑
Léčba druhé linie		
Doporučte checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab) pacientům s metastatickým onemocněním progredujícím během nebo po kombinované chemoterapii na bázi cisplatinu.	Silné	↑↑
Doporučte kyselinu zoledronovou nebo denosumab jako podpůrnou léčbu u pacientů s kostními metastázami.	Slabé	↑?
Vinflunin používejte jako následnou linii léčby metastatického onemocnění pouze v případech, kdy není možná aplikace imunoterapie, kombinované chemoterapie, FGFR3-inhibitoru ani zařazení do klinické studie.	Slabé	↑?

Klinická otázka č. 5: Kvalita života pacientů

P: Všichni pacienti s nádory močového měchýře

I: Poskytovaná léčba dle stádia onemocnění

C: Srovnání léčebných postů

O: Kvalita života pacientů, komplikace, délka přežití

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 dalšími liniemi chemoterapie.	1b	⊕⊕⊕⊕

Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
	Síla	Síla
Doporučení týkající se kvality pacientova života		
K hodnocení kvality života u pacientů se svalovinou infiltrujícími nádory měchyře používejte validované dotazníky.	Silné	↑↑
Kontinentní derivace moči je doporučována u pacientů, kteří nemají zásadní kontraindikaci. Kontraindikaci představuje významná komorbidita, charakteristiky nádoru nebo pacientova neschopnost spolupracovat.	Silné	↑↑
O dosažení dobrých dlouhodobých výsledků rozhoduje: předoperační informovanost pacienta, operační technika a pečlivé následné sledování.	Silné	↑↑
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	↑↑

Klinická otázka č. 6: doporučení pro postup u recidiv v jednotlivých lokalizacích

P: Pacienti s recidivou nádoru močového měchyře

I: Léčba dle jednotlivých lokalizací

C: Srovnání výsledků

O: Komplikace, kvalita života, mortalita

Lokalizace recidivy	Souhrn znalostí	Oxford	GRADE	Doporučení	Mod. GRADE	GRADE
		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	↑↑
Vzdálená recidiva	Špatná prognóza.	2b	⊕⊕⊕⊖	Navrhujte systémovou chemoterapii jako první volbu, ⁸ zvažujte operační řešení, jedná-li se o solitární metastázu. ⁹	Silné	↑↑
Recidiva v horních	Rizikovým faktorem je			Postupujte dle EAU doporučení pro	Silné	↑↑

⁸ V závislosti na úhradové vyhlášce budou připadat v úvahu i jiné typy systémové léčby, zejména imunoterapie.

⁹ V úvahu přichází i radioterapie.

močových cestách	mnohočetné onemocnění (svalovinu neinfiltující nádor/CIS nebo pozitivní ureterální okraje).			léčbu nádorů v horních močových cestách (UTUC).		
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	↑↑

Kompletní klinický doporučený postup pro včasné odhalení, diagnostiku a léčbu invazivního a metastazujícího karcinomu močového měchýře je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/13-vcasne-odhaleni-diagnostika-lecba-invazivniho-metastazujiciho-karcinomu-mocoveho-mechyre-final.pdf>