

1 Epidemiologie:

Přibližně 2/3 onemocnění se vyskytuje u obyvatel ČR ve věku 65 let a výše (medián 69 let), muži onemocní častěji než ženy (poměr mužů k ženám 2,8:1).

Zhoubné nádory močového měchýře – Incidence a mortalita v České republice (2018)

ZN močového měchýře		MUŽI		ŽENY		CELKEM	
		abs.	na 100 000 obyv.	abs.	na 100 000 obyv.	abs.	na 100 000 obyv.
C67	incidence	1565	29,92	553	10,25	2118	19,93
	mortalita	661	12,64	246	4,56	907	8,54

2 Etiologie:

Kouření je nejdůležitějším rizikovým faktorem, odhadem se přímo podílí na 50 % onemocnění u mužů a 35 % u žen (kuřáci 2-4x větší riziko), černý tabák škodlivější než světlý. Kouření přispívá ke změnám urotelu - atypie u nekuřáků pouze u 4 %, kuřáci v 50 %. Riziko klesá po přerušení kouření o více než 30 % po 1-4 letech, po 25 letech klesá o více než 60.

Polycyklické aromatické aminy (2-naftylamin, 4-aminobifenyl, benzidin, benzen – při výrobě barev, zpracování gumy, výrobě pneumatik, v textilním průmyslu, zpracování ropy) – zvyšují proliferativní aktivitu výstelky močového měchýře. Jednoznačný průkaz kancerogenů je komplikován dlouhou dobou latence 5-40 let od expozice a také skutečností, že osoby přicházejí do styku s více druhy chemicky příbuzných látek.

Dietetické faktory – zvýšené riziko u konzumentů smaženého masa a tuků, u kofeinu, umělých sladidel a tryptofanu nebyl patogenetický vliv jednoznačně prokázán.

Léky - fenacetin, cyklofosamid – v souvislosti s uroteliálním karcinomem horních močových cest.

Chronické infekce – zejména u paraplegiků, zavedený močový katetr, kameny v močovém měchýři – skvamózní ca, schistostomiáza – obě histologické formy- skvamózní, i z přechodného epitelu

Genetické vlivy – až 10%, familiární výskyt v souvislosti se syndromem LYNCH II i jako samostatné jednotky s autosomálně dominantním způsobem přenosu – geneticky podmíněná větší vnímavost na některé kancerogeny, např. geneticky daný polymorfismus v aktivitě N-acetyltransferázy (pomalé a rychlé acetylátory).

3 Histologie:

Nejčastější podtypy:

- uroteliální karcinom 90 %
- epidermoidní karcinom 6 % – 7 %
- adenokarcinom 1 – 2 %

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí)

Za uroonkologii:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

Za klinickou onkologii:

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph. D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Za onkochirurgii:

MUDr. Libor Němec

MUDr. Radim Šimůnek

Za radiační terapii:

MUDr. Irena Čoupková

MUDr. Pavel Krupa, Ph.D.

Za radiodiagnostiku:

MUDr. Milan Prášek

MUDr. Michal Standara

MUDr. Jiří Vašina (nukleární medicína)

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Anamnéza, fyzikální vyšetření, PS,

Vyšetření močového sedimentu, cystoskopie, výplachová cytologie, stratifikovaná endoresekcce + random. biopsie močového měchýře (spodina, hrdlo, přední, zadní a boční stěny)- v indikovaných případech (např. negativní cystoskopický nálezn a pozitivní cytologie, exofytický tumor bez papilárního vzhledu, atd.)

Bimanuální palpáce v relaxaci při celkové anestezii (při TUR)

Ascendentní pyelografie či CT urografie – jen v indikovaných případech- např. nádory lokalizované v trigonu, T1 high grade CT břicha a malé pánve (sesilní tumory nebo high-grade tumory, svalovinu infiltrující tumory)

MR – multiparametrická MR s hodnocením dle standardu VI-RADS – senzitivita 83 %, specificita 90 %, CT nemá schopnost rozlišit anatomické vrstvy stěny měchýře

Flourescenční cystoskopie (dle možností pracoviště, v indikovaných případech)

CT plic a mediastina u svalovinu infiltrujících nádorů

Scintigrafie skeletu- při vyšší hladině ALP nebo klinických příznacích

Možnosti prediktivního vyšetření v MOU:

Lundská klasifikace u invazivního karcinomu, u pacientů operovaných v MOU automaticky, u pacientů mimo MOU – dá se pro vzorky z venku požádat: bioptická žádanka /jako u druhého čtení /

PD-L1 exprese- možno požádat: je nutné specifikovat pro jaký preparát /pembrolizumab vs atezolizumab /neboť se liší typ použitého testu i způsob úhrady /pojišťovna versus firma/.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 8. vydání, 2017)

Stadium 0a Ta N0 M0

Stadium 0is Tis N0 M0

Stadium I T1 N0 M0

Stadium II T2 N0 M0

Stadium IIIA T3-4a N0 M0

T1-4a N1 M0

Stadium IIIB T1-4a N2-3 M0

Stadium IVA T4b jakékoliv N M0
jakékoliv T jakékoliv N M1a
Stadium IVB jakékoliv T jakékoliv N M1b

Z terapeutického hlediska rozdělujeme karcinomy močového měchýře na:

1. Neinvazivní nádory (non-muscle invasive bladder cancer; NMIBC) - Tis, Ta, T1
2. Invazivní nádory (muscle invasive bladder cancer; MIBC)- T2, T3, T4a
3. Lokálně pokročilé a diseminované - T4b nebo N1-3 nebo M1

7 Léčba dle klinického stadia:

7.1 Neinvazivní nádory močového měchýře

Stanovujeme riziko progresu nejnověji dle aktualizovaného kalkulátoru umožňující výpočet rizika progresu (v případě obou klasifikací WHO - 1973 nebo 2004/2016 - je vhodné použít WHO 1973). Kalkulátor je dostupný na adrese <https://nmibc.net/>

Prognostické faktory (platí pro Ta a T1 onemocnění, ne pro CIS):

- počet nádorů
- věk
- velikost tumoru
- počet předchozích rekurencí
- kategorie T
- přítomnost konkomitantního CIS
- grade nádoru

Základem dalšího postupu jsou vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči – viz follow-up.

Konkrétní postup (podle kalkulátoru rizika):

- U pacientů s nízké rizikovými tumory (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně rizikovými tumory (všechny mimo nízké a vysocerizikových tumorů) další intravezikální chemoterapie** nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*.
- U pacientů s vysoce rizikovými tumory (mnohočetné a zároveň recidivující a zároveň > 3cm velké TaG1-2/LG tumory, všechny T1, všechny G3/HG, CIS) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.
- U pacientů s velmi vysokým rizikem je vhodné diskutovat o provedení okamžité radikální cystektomie.

Primární TURT (transuretrální resekce tumoru) - základem léčby je kvalitně provedený TUR, pokud možno s kompletním odstraněním nádoru. Po každém TUR jedna dávka intravesikální chemoterapie do 24 hod od operace ke snížení rekurence (vynechat v případě podezření na perforaci měchýře nebo při silnější hematurii).

Sekundární TURT do 2-6 týdnů:

- a. nekompletní primární TURT
- b. pokud nebyla zachycena svalovina ve vzorku patologické tkáně po primárním TURT s výjimkou TaG1 a primárním CIS
- c. u všech T1 tumorů
- d. u všech G3 tumorů s výjimkou CIS

následně po TURT: jak uvedeno výše, po TURT vždy jednorázová instilace Mitomycinu C, další terapie pak dle rizika uvedeného výše.

Primárně radikální cystektomie-lze zvážit u pacientů s nejvyšším rizikem progresu:

- a. multiplicitní a nádory >3cm T1G3
- b. T1G3+CIS (také CIS prostatické uretry)

- c. Mikropapilární / plazmacytoidní typ uroteliálního karcinomu, neuroendokrinní, sarkomatoidní typ
- d. přítomnost lymfovaskulární invaze

Při nedostatku či nedostupnosti BCG je možnou alternativou hypertermická chemoterapie – platí pro pacienty se středním a vysokým rizikem. Jedná se o Hyperthermic Intravesical Chemotherapy (HIVEC) pomocí extrakorporálního ohřívání (systém COMBAT) či Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy (RITE). Je třeba zdůraznit, že současná data pro tyto léčebné metody, zejména u HIVEC, jsou slabá (u HIVEC pouze observační studie a studie fáze I-II; u RITE i studie fáze III). Navíc nejsou standardizovány instalační režimy (např. 6x po týdnu a pak po 6 týdnech (alternativně 8x po týdnu, pak 4x po měsíci).

Intravesikální terapie je podávána s cílem zajistit adjuvantní léčbu či eradikovat reziduální onemocnění, které nemohlo být při TUR kompletně odstraněno.

Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

Schéma: 4 instilace v týdenních intervalech (první aplikace 3-4 týdny po TURT), další v 4 týdenních intervalech do celkové doby 12 měsíců.

Používaná imunoterapie:

BCG vakcína (první 3-4 týdny po TURT)

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,

v případě vysokého rizika fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy á 6 měsíců

do celkové doby maximálně 3 let (akceptuje se i podání na jeden rok)

7.2 Invazivní nádory močového měchýře - T2, T3, T4a

7.2.1 T2N0 onemocnění:

1. Základem je radikální cystektomie s lymfadenektomií
 - indikována **neoadjuvantní chemoterapie***- především u rizikových typů nádorů:
 - o tumory provázené hydronefrózou
 - o prokázaná lymfovaskulární invaze
 - o variantní histologie uroteliálního karcinomu (mikropapilární, plazmacytoidní, neuroendokrinní, sarkomatoidní)
 - **adjuvantní chemoterapie*** se indikuje, pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie, pacient je cisplatinou fit (definice níže) a v následujících případech:
 - o pT3-pT4 onemocnění
 - o pN+ onemocnění
 - o pozitivní histologické okraje
2. Alternativami jsou „močový měchýř záchovné postupy“ (u jen malého procenta vybraných pacientů)- **maximální TURT s následnou konkomitantní chemoradioterapií**, při dosažení CR následuje observace, při jiné odpovědi indikujeme salvage cystektomie
3. Další alternativou je u vysoce selektovaných pacientů (solitární léze ve vhodné lokalizaci a bez přítomnosti CIS): **parciální cystektomie s lymfadenektomií**, té může předcházet neoadjuvantní chemoterapie*; po operaci je možné zvážít adjuvantní radioterapii nebo adjuvantní chemoterapii*- opět dle míry rizika a předlěčenosti (opět jen u pacientů cisplatinou fit, definice níže):
 - o pacienti bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie
 - o pT3-pT4 onemocnění
 - o pN+ onemocnění
 - o pozitivní histologické okraje

4. Pro pacienty v celkově špatném stavu či neschopné operace máme následující možnosti:

- samotný TURT
- konkomitantní CHT/RT
- samotná chemoterapie
- radioterapie

7.2.2 cT3-4aN0 onemocnění

1. Základem je opět radikální cystektomie s lymfadenektomií

- před jejím provedením se indikuje **neoadjuvantní chemoterapie***
- **-adjuvantní chemoterapie*** se indikuje u cisplatina fit pacientů, pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie a v následujících případech:
 - pT3-pT4 onemocnění
 - pN+ onemocnění
 - pozitivní histologické okraje

2. Další možností je močový měchýř záchovná operace (u jen malého procenta vybraných pacientů) – **maximální TURT s následnou konkomitantní chemoradioterapií** při dosažení CR následuje observace, při jiné odpovědi indikujeme radikální cystektomie

3. Pro pacienty v celkově špatném stavu či neschopné operace máme následující možnosti:

- samotný TURT
- konkomitantní CHT/RT
- samotná chemoterapie
- radioterapie

7.3 Lokálně pokročilé a diseminované onemocnění- T4b nebo N1-3 nebo M1

7.3.1 T4bN0 onemocnění

1. **Chemoterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie (vzácně)**, po 3-4 cyklech léčby pak přešetření, při CR se doporučuje buďto dokončení CHT nebo CHT/RT či zvážení radikální cystektomie; při jiné odpovědi máme 3 možnosti léčby:

- cystektomie (při PR či SD), pokud je technicky proveditelná
- dokončení CHT nebo CH/RT (při PR či SD)
- změna CHT, ev. jiná CHT s RT (při PD)

2. jakékoliv T N1-3 onemocnění (poznámka:při podezření na postižení uzlin dle CT či MRI je ke zvážení jejich biopsie, pokud je technicky možná)

3. Chemoterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie (vzácně), po této léčbě přešetření a následně:

- cystektomie (při CR, PR, případně individuálně u SD)
- dokončení chemoterapie nebo radioterapie (při CR, PR či SD)
- změna CHT, ev. jiná CHT s RT (při PD)

7.3.2 M1 onemocnění:

- dominantně paliativní chemoterapie
- imunoterapie – indikace viz níže
- u M1a (lymfadenopatie retroperitonea) po 4-6 cyklech chemoterapie lze individuálně při CR, PR zvážit cystektomii s lymfadenektomií (jedná se o experimentální postup, pouze omezená retrospektivní data)
- možno zvážit radioterapii (méně často) bez/nebo s chemoterapií

* Principy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie (perioperační chemoterapie):

- nejčastěji používaným režimem je kombinace cisplatiny s gemcitabinem (4 cykly jednou za 21 nebo 28 dní)
- u mladších pacientů bez závažných interkurencí pak dose-dense MVAC (3-4 cykly)
- neoadjuvantní chemoterapie má silnější data než adjuvantní chemoterapie
- při hraniční nebo mírné poruše renálních funkcí se doporučuje rozdělení celkové dávky cisplatiny do dvou dávek a jejich podání ve dvou dnech (například DDP – 35 mg/m² den 1 a 2)
- karboplatina by v perioperační chemoterapii neměla nahradit cisplatinu

Použité režimy:

gemcitabin/DDP, ddMVAC

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	a 14 dnů 3-4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4-10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	a 4 týdny 3-4 cykly
gemcitabin/ciplatina			
Gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	a 3 týdny 3-4 cykly

Příklady konkomitantních režimů:

- a. cisplatina 100 mg/m²/den i.v. D1., 22.
+RT 5x2 Gy/týden, 40 Gy – při CR boost do 24 Gy s 3. dávkou DDP, při PR cystektomie
- b. cisplatina 20 mg/m²/den i.v. D1.–5.
+RT 5x2Gy/týden, 44-46 Gy – při CR boost do 65 Gy, při PR cystektomie
- c. 5-FU 25 mg/m²/den i.v. kont., D1.–5., týden 1.,4.,7.
mitomycinC 10 mg/m²/den i.v. D1.
+RT 5x2 Gy/týden, 44-46 Gy – při CR boost do 65 Gy, při PR cystektomie

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitky léčby u každého podílejícího se oboru:

Uroonkologie:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph. D.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

Klinická onkologie:

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph. D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph. D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Radiační onkologie:

MUDr. Irena Čoupková

MUDr. Pavel Krupa, Ph. D.

9 Chemoterapeutické režimy a imunoterapie:

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta. Možno též zvážit imunoterapii checkpoint inhibitory (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab).

Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami.

Používaná chemoterapie:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin*.

Použité režimy:

Preferovanými režimy jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Klasické schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno v první linii léčby za obsolentní. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 1). Z jiných studií vyplývá, že vinflunin byl efektivní i u pacientů s předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií (level 2A). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A).

Checkpoint inhibitory:

Atezolizumab

V monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou.

Nivolumab

V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

Pembrolizumab

V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu a u pacientů, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná.

Avelumab

Avelumab je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez ohledu na expresi PD-L1, kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny.

Kontraindikace k podání cisplatin (cisplatin „unfit pacienti“), jsou uvedeny v tabulce – stačí splnění jednoho parametru. Kromě níže uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie (ECOG \geq 3, závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, dále aktivní závažná infekce, nesouhlas a nespolupráce pacienta).

ECOG PS \geq 2
Clearance kreatininu $<$ 60ml/min
Neuropatie stupně \geq 2
Srdeční selhání stupně III a více
Audiometrická ztráta sluchu stupně \geq 2

Režimy 1. linie:

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatin	70	2.	a 14 dnů 3-4 cykly

Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4—10)

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/cisplatin			
gemcitabin	1000	1., 8., 15	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	a 4 týdny
gemcitabin/cisplatin			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	a 4 týdny
gemcitabin/cisplatin			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	a 3 týdny

gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5-6	1.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu a 3 týdny
paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	180-200 mg	1.	
gemzar	1000 mg	1., 8., 15.	jednou 21-28 dnů
Avelumab (udržovací léčba po chemoterapií s platinou)		800 mg i.v.	1. à 2 týdny
Atezolizumab U pacientů neschopných léčby platinou a s PD-1+ nádorem)		1200 mg i.v.	1. à 3 týdny
Pembrolizumab (U pacientů neschopných léčby platinou a s PD-1+ nádorem)		200 mg i.v.	1. à 3 týdny à 6 týdnů
		400 mg i.v.	

Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu

Režimy 2. a vyšší linie:

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin gemcitabin	1000-1200	1., 8., 15.	a 4 týdny
vinflunin vinflunin	280-320	1.	a 3 týdny
		20 min.	
paklitaxel paklitaxel	175-200	1. ve 3 hodinové infuzi	

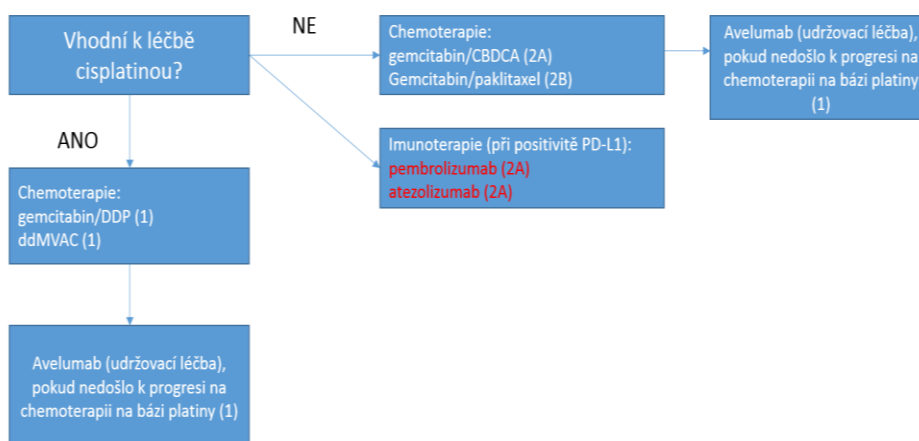
přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit

MVAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	á 4- 5 týdnů
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	

cisplatina	70	2.	
MVAC – tento režim možno použít v modifikaci u silně předléčených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.			
Atezolizumab	1200 mg	i.v.	a 3 týdny
Nivolumab	240 mg TD	i.v.	a 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	a 3 týdny
Avelumab	800 mg	i.v.	a 2 týdny

Schéma léčby pacientů s lokálně pokročilým inoperabilní či metastatickým onemocněním:

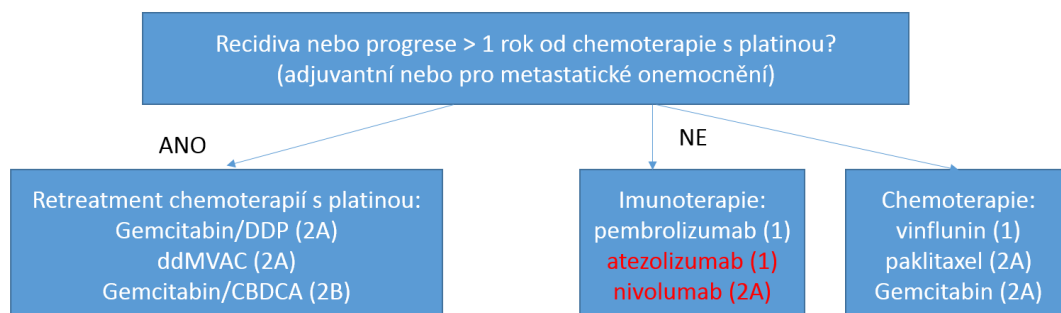
Uroteliální karcinomy: terapie 1.linie



Poznámky: Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progresse onemocnění (možnost pseudoprogrese).

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2022 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na chemoterapii s platinovým cytostatikem (DDP, CBDCA)



10 Literatura:

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug

NCCN Guidelines v.1.2020, Bladder

Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686;discussion 686-687.

Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-56.

Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-122.

Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. *Annals of Oncology* 2002; 13 (7): 1080-6.

Gartrell BA, He T, Sharma J, et al. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017 Dec;35(12):678-686.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. 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 Jan 7;389(10064):67-76.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015-1026

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.

Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):543-8.

Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1880-1888.

Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3018-24.

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67) » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2020 ČOS ČLS JEP [cit. 16.08.2021]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-22-zhoubny-novotvar-mocoveho-mechyre-c67/>

Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in

advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA1). DOI:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.

11 Follow up karcinom močového měchýře

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. O indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující lékař, který provádí dispenzarizaci.

11.1 Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny (viz 22.1.3.)

případě nízkého rizika kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika kontroly á 3 měsíce první dva roky, poté á 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami.

Zobrazovací metody: u tumorů vysokého rizika IVU nebo CT-IVU (nebo jiná zobrazovací metoda dle renálních funkcí) jednou ročně dlouhodobě

11.2 Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa, onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment, jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3-6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.

Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měla být indikována na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu á 6 měsíců po dobu 3 let a poté á 1 rok dlouhodobě.

Další sledování se provádí dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

11.3 Invazivní tumor močového měchýře po záchovné terapii

Dispenzarizace prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděny v podobě jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvažování restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by malý být prováděny v intervalu 3-6 měsíců po dobu 2 let a následně v intervalu 6-12 měsíců dlouhodobě. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

11.4 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

doc. MUDr. Michal Staník, Ph. D.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph. D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph. D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.