

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ТУМОРИ НА ПРЕОДНИОТ ЕПИТЕЛ НА МОЧНИОТ МЕУР

Член 1

Со ова упатство се пропишува третман преку практикување на медицина заснована на докази при тумори на преодниот епител на мочниот меур.

Член 2

Начинот на третман на тумори на преодниот епител на мочниот меур е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на тумори на преодниот епител на мочниот меур, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2874/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ТУМОРИ НА ПРЕОДНИОТ ЕПИТЕЛ НА МОЧНИОТ МЕУР

МЗД Упатства
2011 година

ИНЦИДЕНЦИЈА

Во 2008 година во Европа се дијагностицирани 110 500 нови случаи на малигни тумори на мочниот меур, а 38 200 смртни случаи. Стандардизацијата по возраст на 100 000 лица годишно беше 26.9 за мажи и 5.0 за жени. [1]. Груба инциденца на инвазивниот канцер на мочниот меур во Европската унија е 19.5/100 000/ годишно, смртноста е 7.9/100 000/ годишно; 70 % од пациентите со канцер на мочниот меур се над 65-годишна возраст.

ДИЈАГНОЗА

Патохистолошката дијагноза треба да се направи според класификацијата на Светската здравствена организација (СЗО) (Табела 1) од материјал, добиен со трансуретрална ресекција на примарниот тумор.

Туморот треба да се градуира како со висок или со низок градус, согласно со најновите критериуми на СЗО и може истовремено да се градуира согласно со класификацијата од 1973 година на карцином со висок, низок и среден градус [2]. Деведесет проценти од карциномите на мочниот меур се карциноми од преодниот епител.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ

Повеќето од пациентите имаат безболна хематурија, некои дизурија и поретко симптоми од метастазите. Најмногу од дијагностицираните случаи на мускулно-инвазивен канцер (80-90 %) имаат мускулно-инвазивен канцер на мочниот меур. До 15% од пациентите, секако, имаат историја на мускулно-неинвазивен канцер на мочниот меур (NMIBC), главно случаи со висок ризик.

Треба да се направи комплетна историја и физикален преглед, крвна слика и креатинин и креатинин клиренс тестови. Дијагнозата на канцер на мочниот меур се базира на цистоскопија и евалуација на ресекцираното ткиво. Цистоскопскиот преглед и ТУР со бимануелен преглед под анестезија треба да се направи според стандардизиран протокол. Треба да се направи што е можно покомплетна ресекција на целото туморско ткиво. Освен биопсија и одредување на бројот на тумори, треба да биде документирана и големината и екстравезикална проширеност и зафатеност на соседните органи. Идеално би било и базата на туморот и туморските рабови да бидат испратени одделно на патологот заради сигурност за присуство во ламина проприа и мускулатурата во примероците и да помогне во точно одредување на стадиумот.

Бидејќи поврзаните *in situ* карциноми (CIS) се покажаа како негативен прогностички фактор, биопсиите на мочниот меур треба да се земаат од црвеникави сомнителни места или случајни биопсии од епител со нормален изглед, ако има позитивна цитологија или претходна дијагноза, поврзана со CIS. Слично на тоа, биопсии од простатичната уретра треба да се земат ако туморот е лоциран на тригонумот или областа кај вратот на мочниот меур или кога нема тумор на мочниот меур, а процедурата се изведува заради позитивна цитологија, бидејќи туморот може да се наоѓа на уротелот на простатичната уретра или на каналите [III C] [3]. Менаџирањето на туморот на мочниот меур се базира на патолошките наоди од биопсијата со внимание на хистологијата, градусот и длабочина на инвазијата. Одредувањето на стадиумот на мускулно-инавазивниот канцер (MIBC) треба да е во согласност со TNM системот и групирање на категориите (Табела 2).

Локалното стадиумско групирање, освен хистологијата која ја потврдува мускулната инвазија, може да биде подложно и на компјутеризирана томографија (КТ) или на магнетна резонанца (МР). И двете испитувања може да се употребат за да се процени екстравезикалната инвазија, но не се во можност да се детектира Т за болест (микроскопска инвазија во перивезикалното масно ткиво) и може да се помеша со хируршка (пост-ТУР) перивезикална ресекција. Слично, двата теста се корисни за детектирање на л.јазли, поголеми од 8 мм во карлицата и поголеми од 1 см за во абдоменот и за далечни метастази. Хидронефрозата, исто така, треба да биде земена предвид, бидејќи се покажала како независен показател за тумор на мочниот меур во напреднат стадиум и лош клинички исход и предвидува екстравезикална болест и позитивен нодален статус [4]. КТ на градниот кош треба да биде направен истовремено со КТ на абдоменот и на карлицата. Дополнителни дијагностички испитувања, како скен на скелетот, треба да бидат направени ако постои клиничка индикација.

Табела 1. WHO/ISUP 1998 Cosensus WHO, 2004

Папилом
Папиларна уротелијална неоплазма со низок потенцијал на малигност
Уротелијален карцином со низок градус
Уротелијален карцином со висок градус

WHO, World Health Organization; ISUP, International Society of Urologic Pathology.

Табела 2.

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум II	T2a-T2b	N0	M0
Стадиум III	T3a-T3b, T4a	N0	M0
Стадиум IV	T4b	N0	M0
	секое T	N1-N3	M0
	секое T	секое N	M1

ТРЕТМАН ПО СТАДИУМИ НА БОЛЕСТА

Третман на мускулно-неинвазивен канцер на мочниот меур

Комплетен ТУР е третман на избор на секој почетен тумор на мочниот меур, проследен со инстилација според стратификацијата на ризик во NMIBC [5]. Повторен ТУР е разумна опција кај NMIBC тумори со висок ризик или пред интравезикален третман [II, B] или потоа [III, B]. Кај Tis или T1 со висок градус, не bacille Calmette-Guerin (BCG), туку се разгледува цистектомија заради високиот ризик од прогресија [III, B].

Третман на мускулно-инвазивен канцер на мочниот меур

Радикална цистектомија со проширена лимфаденектомија се смета за стандарден третман за MIBC. Проширената лимфаденектомија се покажала како корисна [III, A] и може да биде куративна кај пациенти со метастази или микрометастази во неколку л.јазли. Времето без прогресија на болеста и вкупното преживување се во корелација со бројот на л.јазли отстранети за време на операцијата. Реконструкцијата може да се изврши или со илеален канал или со замена на мочниот меур, зависно од туморските карактеристики и од изборот на пациентот. Возраста не е повеќе ограничувачки фактор за хирургија, иако постоперативниот морбидитет расте со возраста [6].

External beam радиотерапија самостојно се применува како терапевтска опција кога пациентот е непогоден за консолидирачка цистектомија или како дел од bladder-preserving пристапот [III].

External beam радиотерапијата по успешна системска терапија треба да биде спроведена како 3Д конформална радиотерапија или со интензитет-модулирана радиотерапија ИМРТ техника.

Неoadјувантна и адјувантна терапија

Два големи рандомизирани трајали и една метаанализа ја поддржуваат употребата на неoadјувантната хемотерапија пред цистектомија за Т2 и Т3 болест [7]. Покажаниот бенефит во преживувањето ја охрабрува употребата на платина-базирана комбинација на хемотерапија пред радикалната цистектомија или дефинитивната радиотерапија [I, A]. Достапните трајали не даваат доволно докази за рутинска употреба на адјувантна хемотерапија во клиничката пракса [I, A] [8]. Сепак, врз основа на ретроспективни студии кои покажуваат одреден бенефит од адјувантната хемотерапија кај пациентите со позитивни л.јазли, на овој дополнителен третман може да се смета во овој контекст.

Орган зачувувачка терапија

Употребата на орган зачувувачка терапија кај М1ВС е разумна алтернатива за цистектомија за пациентите кои го бараат тоа и палијативна опција за оние кои медицински се непогодни за хирургија [III, B]. Современите протоколи користат ендоскопски агресивен ТУР самостојно, ТУР плус радиотерапија, ТУР плус хемотерапија, или како префериран третман - тримодалитетната комбинација на ТУР плус радиотерапија и хемотерапија. Почетната проспективна рандомизирана споредба на радиотерапија наспроти конкомитантна хеморадиотерапија кај канцер на мочниот меур покажала подобрена стапка на локалната контрола кога се дава цисплатин во текот на радиотерапијата [II, A].[9]. Има и втора рандомизирана, контролирана студија, неодамна прикажана на ASCO и ASTRO BC 2001 што покажува подобри резултати за радиохемотерапијата [10]. Покрај тоа, неодамна публикуваната BCON студија покажува Carbogen подобрени резултати [11]. Цистоскопија со биопсија од мочен меур е задолжителна за евалуација на одговорот во средината на третманот или 2-3 месеци потоа. Ако постои рекурентна болест, забележана при евалуација на одговорот или во текот на следењето (цистоскопија и уринарна цитологија секои 3 месеци во текот на првите 2 години и секои 6 месеци потоа), се препорачува брза спасувачка цистектомија кога е тоа возможно [II, A].

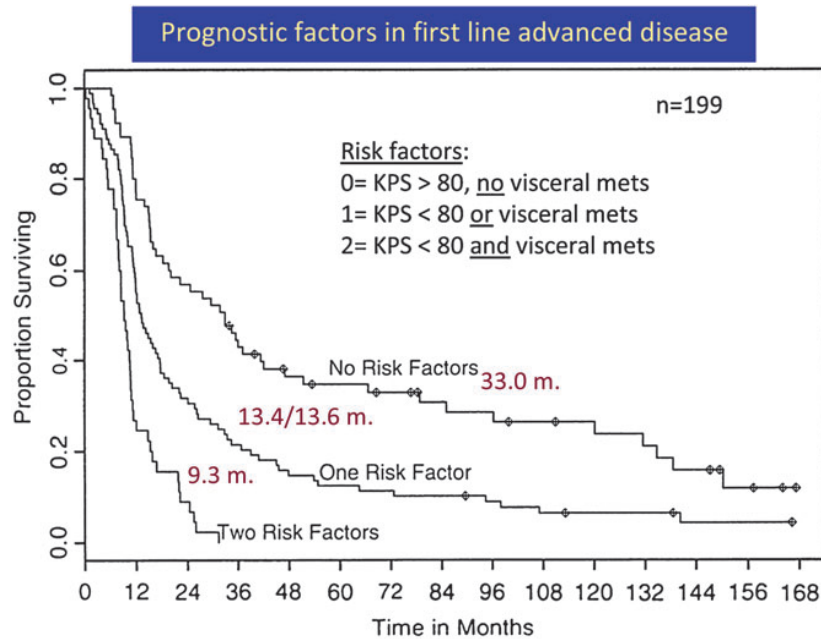
Во изминативе 20 години орган зачувувачката терапија како тримодалитетен третман се истражува во проспективни серии од поеденечни центри и кооперативни групи со вклучени > 1000 пациенти [12]. Општо земено, кај приближно 20 % од пациентите кои при повторно стадиумско групирање имале резидуален тумор и дополнително кај 20-30 % од пациентите со почетен комплетен одговор, а ќе развијат de novo или рекурентна болест во зачуваниот мочен меур е потребно дополнително лекување. Потребно е редовно следење на пациентите, како со радиотерапија (види претходно) и кај повеќе од 70 % од нив немаат тумор на првата цистоскопска контрола. Сепак, за време на следењето една четвртина од овие пациенти развиле нова лезија, заради што е потребен дополнителен третман. Постојат извештаи за стапка на петгодишно преживување од 50-60 %, а три четвртини од преживеаните пациенти го задржале нивниот мочен меур [13,14].

Клиничките критериуми кои помагаат за одредување идеални пациенти за зачувување на мочниот меур вклучуваат ран туморски стадиум (вклучувајќи висок-ризик Т1 болест) [15], Т2<5 см), видлив комплетен ТУР на канцер на мочниот меур (TURBT), отсуство на придружен CIS и уретрална опструкција и соодветен капацитет на мочниот меур и функција [16]. Тесната соработка помеѓу сите дисциплини и подготвеноста на пациентите на долготрајно следење се потребни за да се постигнат оптимални резултати.

Третман на напредната и метастатска болест

Цисплатин базираната хемотерапија со гемцитабин (GC) или MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин) е стандард кај пациентите во добра кондиција кои се доволно погодни да можат да толерираат цисплатин [I, A]. Високодозен режим MVAC со гранулоцитно стимулирачки фактор (G-CSF) е опција за погодни пациенти со ограничена

напредната болест (помалку токсичен и се добива повисока стапка на одговор од стандардниот MVAC) [17]. Средното преживување кај овие пациенти е приближно 14 месеци, долготрајно преживување без прогресија на болеста е прикажано кај приближно 15 % од пациентите, кај 20,9 % со само нодална болест, споредено со 6,8 % со висцерални метастази [18-20]. GC е помалку токсичен од MVAC [I, A] [20]. MVAC подобро се поднесува со употреба на G-CSF [21,22].[III, B]. Досега нема никакво подобрување на преживувањето со новите триплети, нови четиридозни режими или збиени дозни секвенционални хемотерапии [23-25]. Дополнувањето со трет агенс (паклитаксел) на GC покажал извесен бенефит кај одредена група пациенти со примарен тумор на мочниот меур [I, B] но сè уште се истражува [23]. Перформанс статусот (Карнофски ПС <80 %) и процентот на висцерални метастази се независни лоши прогностички фактори за преживувањето [26] (Слика 1).



Bajorin, D. F. et al. J Clin Oncol; 17:3173-3181 1999

Слика 1. Прогностички фактори во прва линија напредната болест.

Околу 50 % од пациентите се непогодни за цисплатин-базирана хемотерапија заради лошиот ПС, оштетената бубрежна функција или коморбидитет. Пациентите кои се непогодни за цисплатин-базирана хемотерапија можат палијативно да примаат карбоплатин базиран режим или монотерапија со таксан или гемцитабин. Метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-CAVI) и карболатин/гемцитабин (CG) се применуваат кај пациенти кои се непогодни за цисплатин, но без статистички сигнификантна разлика во вкупното и преживувањето без прогресија на болеста [I, A]. Тешка акутна токсичност била малку повисока кај M-CAVI од онаа која ја прави CG режимот што, пак, него го прави префериран референтен третман кај непогодни пациенти [27] [I,A]. Пациентите со ПС 2 и оштетена бубрежна функција и непогодни пациенти во Bajorin prognostic group 2 имаат ограничен бенефит од комбинираната хемотерапија и потребни се нови стратегии [27] [II,A].

Одбрани пациенти со локално напредната болест (T4b N1) може да бидат кандидати за цистектомија и лимфна дисекција или дефинитивна радиотерапија по системска терапија [28]. Улогата на антиангиогената терапија е експериментална во прва и втора линија на третман.

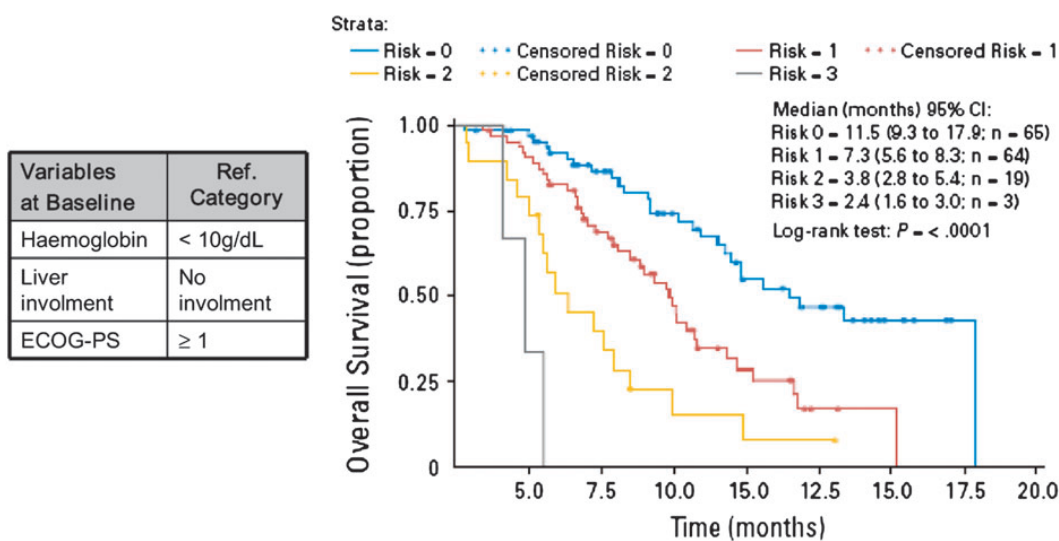
Палијативната радиотерапија може да се употреби за намалување на симптомите како болка или крвавење. Некои податоци поддржуваат хипофракционирана радиотерапија како подеднакво добра, како и фракционирана радиотерапија. Улогата на консолидирачка радиотерапија по хемотерапијата кај пациентите со локорегионален релапс се евалуација [III, B].

ТРЕТМАН НА РЕЛАПС

Податоците од втората линија на фаза II се мошне променливи. Стапките на одговор со монотерапија се пониски од оние со комбинации, но преживувањето без прогресија на болеста е кратко и кај двете опции. Резултатите зависат од селекцијата на пациентите. Неодамна, дефинирани и валидирани се независни лоши прогностички фактори за преживувањето кај пациенти со неуспешна платина базирана хемотерапија (ПС > 0, ниво на хемоглобин <10 г/дл и присуство на метастази на црниот дроб) (Слика 2). Тие треба да се разгледаат при стратификација во идните студии и за проценка на податоците од фаза II. [30].

Prognostic factors in second line

- 4 subgroups formed, based on the presence of 0, 1, 2 or 3 prognostic factors



Kaplan-Meier estimates for each risk group

Слика 2. Прогностички фактори во втора линија напредната болест.

Единствен валиден е рандомизираниот трајал во фаза III кај пациенти со прогресија по прволиниски третман со платина-базирана хемотерапија кај метастатска болест со тестиран винфлунин, нов третогенерациски винка-алкалоид, плус best supportive care (BSC), наспроти само BSC [31]. Резултатите покажале скромна активност (вкупна стапка на одговор 8.6 %), клинички бенефит со пожелен безбеден профил и преживувачки бенефит во прилог на винфлунин кој бил статистички сигнификантен кај прифатлива група пациенти. Овој трајал достигна највисоко ниво на докази пријавени како второлониски третман. Во Европа винфлунин е единствениот одобрен лек во овој случај [I, B]. Сепак, нејасно е дали и други агенсии, користени во овој случај, би имале сличен бенефит.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ

Евалуација на одговорот со редовна цистоскопија и цитологија е задолжителна кај пациенти со орган-зачувувачка стратегија. Потребна е евалуација на одговорот за време на хемотерапијата со иницирани радиографски тестови.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Не постои протокол за општо следење на пациентите, па затоа би можеле да се следат некои алтернативи. Пациентите, третирани со орган-зачувувачка терапија се следат со цистоскопија и уринарна цитологија секои три месеци во текот на првите 2 години, а потоа секои 6 месеци. По цистектомија, клиничката контрола се прави секои три месеци за време на првите 2 години, а потоа секои 6 месеци во текот на 5 години; ова може да биде случај кај радикално третирани пациенти за откривање на рецидив кој може да се третира.

Нивоа на доказ и степени на препорака на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќ, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.

СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРАКА

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучокот се генерално конзистентни.
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучокот се неконзистентни.
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Urinary System and Genital Organs. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2004.
3. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 815–825.
4. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 183: 1732–1737.
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–314.
6. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 184: 1296–1300.
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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: 189–199; discussion 199–201.
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD006018.
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901–2907.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

10. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2106–2111.
11. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 28: 4912–4918.
12. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5536–5544.
13. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061–3071.
14. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 36–41.
15. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2318–2324.
16. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69: 80–92.
17. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH 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: 50–54.
18. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT 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: 4602–4608.
19. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066–1073.
20. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068–3077.
21. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 220–228.
22. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H et al. Effect of granulocyte colonystimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; 318: 1414–1422.
23. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy. EORTC30987/Intergroup Study. In: ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): LBA5030.
24. Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4062–4067.
25. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S et al. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer* 2007; 109: 549–555.
26. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173–3181.
27. De Santis M, Bellmunt J, Mead G 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: 5634–5639.
28. Bellmunt J, Maroto P, Mellado B et al. Phase II study of sunitinib as first line treatment in patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. (Abstr 291). In: *ASCO Genitourinary Cancers Symposium*, 2008.
 29. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 379–388.
 30. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 28: 1850–1855.
 31. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. 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; 27: 4454–4461.

1. **EHNS—ESTRO ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Септември 2011. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до септември 2015 година.**