

Intravezikální termochemoterapie – indikace, příprava pacienta a praktické aspekty podání

doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU^{1,2}, MUDr. Alena Sorokač Kubolková^{1,2}, MUDr. Jakub Papírek¹,
MUDr. Vítězslav Vít^{1,2}

¹Urologická klinika FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Přístrojově asistovaná intravezikální chemoterapie má za cíl zvýšit účinnost intravezikální chemoterapie při léčbě svalovinu neinvazivních nádorů močového měchýře. V současné době je její použití omezeno na případy, kdy po selhání (nebo v případě intolerance či nedostupnosti) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou nelze provést radikální cystektomii buďto z důvodu špatného celkového stavu pacienta, nebo z důvodu odmítnutí operace. V České republice jsou dostupné dvě metody této léčby založené na využití tepelné energie. Článek přináší přehledné informace o obou těchto metodách s důrazem na praktické aspekty při jejich použití.

Klíčová slova: chemohypertermie, chemoterapie, intravezikální, karcinom močového měchýře, radiofrekvenční, termochemoterapie.

Intravesical thermochemotherapy – indication, patient preparation and practical aspects of administration

Device-assisted intravesical chemotherapy aims to increase the efficacy of intravesical chemotherapy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Currently, its use is limited to cases where radical cystectomy cannot be performed after failure (or intolerance or unavailability) of intravesical immunotherapy with BCG vaccine, either because of poor performance status of the patient or because of refusal of surgery. In the Czech Republic, two methods of this treatment based on the use of thermal energy are available. The article provides summary of both these methods with an emphasis on practical aspects of their use.

Key words: chemotherapy, intravesical, bladder cancer, radiofrequency, thermochemotherapy, chemohyperthermia.

Úvod

Adjuvantní intravezikální léčba je důležitou součástí péče o pacienty se svalovinu neinvazivním uroteliálním karcinomem močového měchýře (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer) se středním a vysokým rizikem progresu. Dle aktuálních doporučení Evropské urologické asociace (EAU, European Association of Urology) je u pacientů se středním rizikem indikována buď intravezikální chemoterapie, nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou, obojí ideálně v délce jednoho roku, u pacientů s vysokým rizikem pak intravezikální imunoterapie BCG vakcínou v délce 1–3 roky. U velmi vysokého rizika progresu by měla být na prvním místě

zvažována radikální cystektomie (1). Problém v běžné praxi nastává, pokud není BCG vakcína dostupná, dojde k selhání této léčby nebo ji nelze podat pro intoleranci či nežádoucí účinky. Lokální vedlejší účinky a systémové vedlejší účinky BCG vakcíny jsou popisovány u 63 %, resp. 31 % pacientů (2). Dalším problémem je situace, kdy pacient s ohledem na věk a komorbiditu není schopen radikální cystektomie nebo ji odmítá. Radikální cystektomie dosahuje bezpochyby nejlepšího onkologického výsledku, problémem je její morbidita a dopad na kvalitu života pacientů (3). Z mnoha dalších zkoumaných postupů po selhání BCG terapie lze zmínit intravezikální chemoterapii různými cytosta-

tiky (gemcitabin, valrubicin, taxany a různé kombinace), fotodynamickou léčbu, imunoterapii inhibitory kontrolních bodů či genovou léčbu. Čtenáře zde odkazují na recentní publikaci autorů z pracoviště v Motole na toto téma (4). Přístrojově asistovaná intravezikální chemoterapie má za cíl pomocí speciálního vybavení, které produkuje určitou formu hypertermie, zvýšit účinnost cytostatika, které je podané do močového měchýře (5). První možností je tzv. intravezikální termochemoterapie, neboli HIVEC® (hyperthermic intravesical chemotherapy), kdy dochází ke kontinuálnímu ohřívání cytostatika na 43 ± 1 °C a jeho recirkulaci v močovém měchýři. K výkonu se používá jednorázový set obsa-



doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno a LF MU Brno
fedorko.michal@fnbrno.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):58-63

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2023

hující aluminiový výměník tepla, teplotní sondu a silikonový katétr. Výhodou je jednoduchost, cena, menší nároky na obsluhu a personál (6). Druhou možností je radiofrekvenčně indukovaná chemohypertermie, tedy RITE (radiofrequency-induced thermo-chemotherapy). U této metody dochází emisí radiofrekvenční energie z antény přímo v kavitě močového měchýře k hypertermii stěny močového měchýře (cílová teplota je $42 \pm 2^\circ\text{C}$) za současně irigace močového měchýře chlazeným cytostatikem. Speciální jednorázový katétr obsahuje anténu emitující radiofrekvenční energii a termočidla k monitoraci teploty v močovém měchýři a uretře (7). Na jiném principu funguje EMDA (electromotive drug administration), kdy dochází k elektromolekulárním interakcím (iontoforéza, elektroosmóza, elektroporace) zlepšujícím penetraci cytostatika do stěny močového měchýře (8). V České republice tato metoda není dostupná. Cílem článku je přiblížit princip dvou metod intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie, které jsou dostupné v ČR (HIVEC® a Synergo® RITE), a to jak po stránce principu a účinnosti, tak po stránce praktických informací k přípravě pacienta a k samotnému průběhu výkonu.

Intravezikální termochemoterapie (HIVEC®)

Mechanismus účinku

Konvektivní hypertermie zlepšující tkáňovou penetraci a zvyšující absorpci cytostatika stěnou močového měchýře (9).

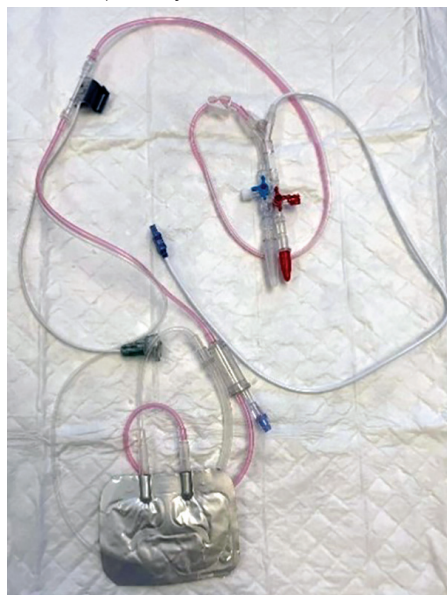
Indikační kritéria

Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory v případě nedostupnosti BCG, Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory po selhání BCG, jsou-li pacienti kontraindikováni nebo odmítnou cystektomii. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkourologické centrum (10).

Cytostatikum

Mitomycin C (MMC) 40 mg ředěný 40 ml fyziologického roztoku. Pro naše pracoviště připravuje roztok Oddělení přípravy cytostatik FN Brno. (Pozn.: Jako alternativu k MMC lze použít 50 mg epirubicinu ředěného 50 ml destilované vody.)

Obr. 1. Jednorázový set k intravezikální termochemoterapii (zdroj: archiv autorů)



Příprava pacienta

Výkon je na našem pracovišti prováděn pomocí přístroje Combat BRS (Combat Medical Ltd, Wheathampstead, UK). Před samotným zahájením terapie je potřebné mít k dispozici jednorázovou sadu sestávající se z permanentního močového katétru (PMK), termočlásku a systému spojovacích hadiček (Obr. 1). Dále sadu na vypouštění močového měchýře po ukončení instalace (Obr. 2). Z vlastních zdrojů potřebujeme cytostatikum, stříkačku na naplnění balonku, proplachovou stříkačku na úvodní natlakování přístroje fyziologickým roztokem a sadu ke katetrizaci.

Provedení výkonu

Za aseptických kautel je zaveden PMK. Výkon zahájíme zapojením okruhu močový měchýř – přístroj a zpět (Obr. 3). Následně je automaticky zahájena cirkulace cytostatika tímto okruhem za kontroly přístrojem a operátorem. Po dosažení teploty 43°C se začíná odpočítávat čas účinné termochemoterapie – 60 minut (Obr. 4). Po uplynutí tohoto intervalu se napojí sada pro vypuštění, vytáhneme PMK a pacient odchází domů.

Schéma instilace

Používáme aplikační schéma sestávající se z indukční terapie (6 dávek á týden) a udržovací terapie (3 dávky 1x týdně á 3 měsíce). Celkově tedy pacient absolvuje maximálně

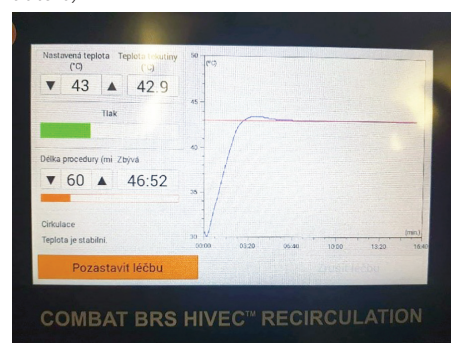
Obr. 2. Sada k vypuštění močového měchýře na konci výkonu (zdroj: archiv autorů)



Obr. 3. Přístroj Combat BRS s připojenou sadou k aplikaci (zdroj: archiv autorů)



Obr. 4. Obrazovka přístroje znázorňující aktuální teplotu cytostatika a čas instilace (zdroj: archiv autorů)



15 sezení. Po indukční fázi a následně po každých 3 cyklech je doporučeno provádět kontrolní cystoskopii s odběrem cytologie a biopsie.

Vykázat výkon 76 532 (Intravezikální termochemoterapie) lze maximálně 8x za čtvrtletí.

Dostupnost v ČR

V současné době je v ČR dostupných devět center poskytujících tento typ terapie – FN Plzeň (2x), FN v Motole (2x), Fakultní Thomayerova nemocnice, Všeobecná fakultní nemocnice, Nemocnice České Budějovice, FN Brno a FN Ostrava. V roce 2023 by měl být systém umístěn v dalších čtyřech centrech – FN Hradec Králové, FN Bulovka, FN Olomouc a Masarykův onkologický ústav.

Účinnost

Prospektivní observační studie z 9 pracovišť ve Španělsku zahrnovala 502 pacientů (59,2 % se středním a 40,8 % s vysokým rizikem progresu dle EAU) léčených HIVEC v letech 2012–2020. Medián sledování byl 24,5 měsíce a medián počtu instilací 8,78. Pětileté přežití bez recidivy (RFS – recurrence-free survival) a přežití bez progresu (PFS – progression-free survival) bylo 50,4 % (53 % pro střední a 47 % pro vysoké riziko), resp. 89 % (94 % pro střední a 84 % pro vysoké riziko). Při absenci kontrolní skupiny bylo zvýšené riziko recidivy a progresu prokázáno u pacientů s vysokým rizikem, u rekurentních nádorů a v případech, kdy nebyla podána udržovací léčba nebo její délka byla kratší než 4 měsíce. Naopak nejlepších výsledků bylo dosaženo u primárních nádorů středního rizika a při delším trvání léčby (11).

Kvalitní data z prospektivních randomizovaných studií byla publikována až v roce 2022. Dvě studie (HIVEC-1 a HIVEC-II) srovnávaly efekt HIVEC a standardní intravezikální chemoterapie MMC u pacientů se středním rizikem progresu. V první z nich bylo 319 pacientů randomizovaných do skupin s instilací MMC při normotermii, HIVEC po dobu 30 minut a HIVEC po dobu 60 minut. Primárním cílem bylo srovnání RFS ve 24 měsících, dále pak PFS, bezpečnost a dopad na kvalitu života. V analýze populace podle původního léčebného záměru (ITT – intention-to-treat) a podle protokolu (PP – per protocol) bylo PFS u zmíněných skupin 77 %, 82 % a 80 % ($p = 0,6$), resp. 77 %, 83 % a 80 % ($p = 0,59$). Studie tedy neprokázala superioritu HIVEC oproti MMC při standardní teplotě u pacientů s nádory středního rizika (12). Studie HIVEC-II hodnotila přežití bez onemocnění (DFS – disease-free survival) ve 24 měsících u pacientů

s HIVEC a se standardními instilacemi MMC (kontrolní skupina). Bylo randomizováno 259 pacientů z 15 center. Ve skupině s HIVEC a kontrolní skupině bylo DFS 61 %, resp. 60 % ($p = 0,8$). Při ITT analýze byl lepší PFS u pacientů s HIVEC, PP analýza ale signifikantní rozdíl ve prospěch HIVEC neprokázala. Kompletní léčbu absolvovalo pouze 59 % s HIVEC (oproti 89 % v kontrolní skupině). Ani tato studie tedy neprokázala benefit HIVEC oproti standardní chemoterapii MMC u pacientů se středním rizikem progresu (13).

V roce 2022 byly publikovány výsledky pilotní randomizované studie fáze II HIVEC-HR, která srovnávala výsledky instilace BCG a HIVEC u vysoce rizikového NMIBC. Tato studie byla designovaná v období globálního nedostatku BCG vakcíny. Primárním cílem bylo RFS, další cíle představovaly čas do recidivy, PFS, nádorově specifické a celkové přežití, vše po 24 měsících. Bylo zahrnuto 50 pacientů a medián sledování byl 33,7 měsíců. Analýza skupin ITT i PP prokázala srovnatelný PFS u HIVEC a BCG (ITT: 86,5 % vs. 71,8 %, $p = 0,184$, PP: 95 % vs. 75,1 %, $p = 0,064$), čas do recidivy a PFS byly ve prospěch HIVEC. Nádorově specifické přežití v obou skupinách bylo 100 %, celkové 91,5 %, resp. 81,8 %. Studie tedy prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost HIVEC a BCG a považuje HIVEC za alternativu BCG (14).

Ohledně efektu HIVEC u pacientů nereagujících na BCG vakcínu jsou zatím dostupná pouze retrospektivní data. Ve skupině 56 pacientů, kteří dostali alespoň 5 instilací HIVEC, bylo přežití bez high-grade recidivy po 1 a 2 letech 53 %, resp. 35 %. Kompletní remise u pacientů s CIS (carcinoma in situ) po 6 měsících byla 70 % (15). Formou abstrakta byl na kongresu AUA 2022 prezentován soubor 174

pacientů nereagujících na BCG léčených HIVEC mezi lety 2012 a 2020. Při mediánu sledování 18,9 měsíce bylo dosaženo RFS po 12, resp. 24 měsících u 78 %, resp. 57 % pacientů. PFS dosahovalo 95 %, resp. 90 %. Analýza podskupiny s přítomným CIS prokázala RFS po 12 a 24 měsících 69 %, resp. 43 % (16).

Nežádoucí účinky

Léčba je velmi dobře tolerovaná. Obvykle jsou popisovány nežádoucí účinky stupně 1–2, méně často stupně 3 (příhody stupně 4 a 5 popsány nebyly). Jejich přehled podle výše uvedených prací je uveden v tabulce 1. Nejčastěji jsou popisované iritační příznaky jako spazmy, urgencye, dysurie nebo polakisurie, dále bolesti nebo alergické kožní reakce.

Radiofrekvenčně indukovaná chemohypertermie (RITE)

Mechanismus účinku

RITE kombinuje účinky radiofrekvenční (RF) energie, tkáňové hypertermie a intravezikální chemoterapie. Hypertermie způsobuje na buněčné úrovni poškození DNA, RNA a proteinů, dále dochází k aktivaci imunitního systému a v neposlední řadě se zvyšuje krevní průtok ve tkáních, a tím expozice a účinek cytostatika (17).

Indikační kritéria

Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory v případě selhání intravezikální termochemoterapie; pacienti extrémně riziková z progresu povrchového nádoru do invazivního (Ta-T1 a Tis nádory velkého rozsahu nebo recidivující v krátkém intervalu) v případě nedostupnosti BCG. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkologické centrum (18).

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků HIVEC*

Autor (reference)	Guererro et al. (14)	Plata et al. (11)	Angulo et al. (12)	Tan et al. (13)
Dysurie	4,2 %	10,0 %	27–33 %	
Bolesti		7,1 %		21,3 %
Spazmy	29,2 %	3,7 %	12–17 %	
Alergie/kožní reakce	12,5 %	4,9 %	4–8 %	9,4 %
Infekce močových cest	8,3 %		2–4 %	4,7 %
Hematurie	4,2 %	3,6 %	5–9 %	19,7 %
Urgence			13–16 %	12,6 %
Polakisurie			3–5 %	17,3 %
Grade 1–2	33,3 %	28,7 %		
Grade 3	16,7 %	2,7 %		
Grade 4–5	0,0 %	0,0 %		

Cytostatikum

Roztok 40 ml fyziologického roztoku obsahujícího 40 mg MMC (připravuje Oddělení přípravy cytostatik FN Brno), který je doplněn 10 ml sterilní destilované vody do požadovaného objemu 50 ml. V průběhu jednoho výkonu jsou použity dva roztoky (celkově 80 mg MMC). Alternativou k MMC je epirubicin (25 mg, resp. 50 mg). V profylaktickém režimu lze použít dávku MMC 2 × 20 mg.

Příprava pacienta

Přístroj Synergo® (Medical Enterprises Europe B. V., Amstelveen, Nizozemsko) je umístěn v dostatečně velké místnosti, v našem případě po levé straně lůžka pacienta. Výška lůžka by měla být nastavitelná, aby bylo zajištěno, že léková cirkulační jednotka není výše než močový měchýř pacienta (Obr. 5). Před spuštěním systému musíme mít k dispozici sterilní destilovanou vodu, injekční stříkačky, lubrikant, cytostatikum a sterilní sadu obsahující jednorázový radiofrekvenční ablační aplikátor a hadicové vedení s čárovým kódem (Obr. 6). Před zahájením sezení se musí systém zahřát po dobu 10–15 minut.

Provedení výkonu

Zadáme nebo vybíráme jméno již registrovaného pacienta, rovněž jméno lékaře a operátora (sestra). Pokračujeme naskenováním identifikačního kódu jednorázového katéetrového setu. Jakmile je dokončeno uvedení do provozu, připojíme hadicové vedení na lékovou cirkulační jednotku. Následně zavádíme katétr pro radiofrekvenční ablací (Obr. 7). Hadicové vedení připojíme ke katéttru a ten k ramenu konzole. Po zavedení katétru kontrolujeme teplotu termočlánků v močovém měchýři (rozmezí 35,5–37,5 °C). Po vypuštění močového měchýře je zahájena léčebná fáze, která je po celou dobu monitorována (Obr. 8). Po 30 minutách nahradíme roztok v močovém měchýři novým. V tuto chvíli rovněž změním polohu pacienta, aby mohlo dojít k přesunu možné vzduchové bubliny v močovém měchýři (měníme polohu z lehu do sedu a opačně). Po 60 minutách léčby ukončujeme sezení, vyprázdníme močový měchýř pacienta, odpojíme katétr z konzole a extrahujeme jej. Na závěr léčby se na obrazovce konzole ukáže tabulka se statistickými údaji – průměrná tep-

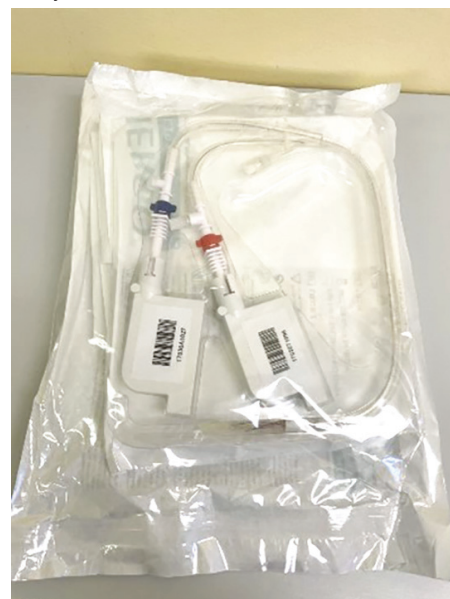
Obr. 5. Přístroj Synergo®, model 2001 (zdroj: archiv autorů)



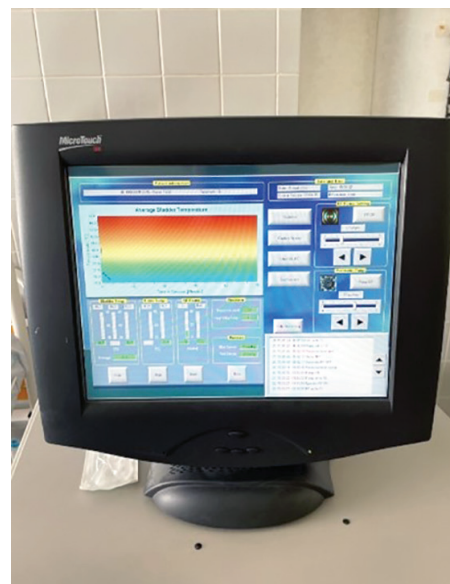
Obr. 7. Pacient se zavedeným katétre, který je připojen na konzoli (zdroj: archiv autorů)



Obr. 6. Radiofrekvenční ablační aplikátor (katétr) (zdroj: archiv autorů)



Obr. 8. Monitor zobrazující průběh instilace (zdroj: archiv autorů)



lota, optimální a účinná doba, čas s dosaženou teplotou nad 40,5 a 41,5 °C, průměrný výkon RF, průměrná rychlost čerpadla.

Schéma instilace

Léčba se skládá z indukční a udržovací fáze. Využívají se dva léčebné protokoly – profylaktický a ablační. Profylaktická léčba se využívá k prevenci recidivy nádorů po kompletním endoskopickém odstranění. Indukční fáze v profylaktickém schématu zahrnuje obvykle 6–8 ošetření v týdenních intervalech, po kterých následuje série 6 léčebných ošetření poskytnutých každých 6 týdnů během prvního roku. Ve druhém roce následuje 6

sezení každých 8 týdnů. Po indukční léčbě a následně až 3 měsíce se provádí kontrolní uretrocystoskopie s odběrem cytologie a biopsie. Ablační léčba je vhodná pro pacienty s reziduálním nádorem nebo perzistujícím nádorem (pokud pacient není schopen podstoupit výkon v celkové anestezii). Indukční fázi tvoří 8 instilací jednou týdně, po kterých následuje série 6 léčebných ošetření poskytnutých každých 6 týdnů během prvního roku. Vždy po 3 měsících provádíme kontrolní uretrocystoskopie s odběrem cytologie a biopsie. Ve druhém roce je podáno 6 instilací v osmítýdenních intervalech, přičemž dávka MMC je 2 × 20 mg.

V současné době je při aplikaci léčebných protokolů nutné respektovat podmínky úhrady, kdy výkon 76 534 (Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie) lze vykázat maximálně 7x za čtvrtletí.

Dostupnost v ČR

Léčba je dostupná ve FN v Motole a ve FN Brno.

Účinnost

Vzhledem ke značnému počtu publikací hodnotících efekt RITE zde uvedu pouze data z vycházející z výsledků prospektivních randomizovaných klinických studií, případně významných retrospektivních prací.

První z prospektivních studií hodnotící účinnost RITE oproti standardní intravezikální chemoterapii MMC u pacientů s NMIBC středního a vysokého rizika po kompletní transuretrální resekci probíhala v roce 1994 až 1999. Bylo do ní zahrnuto 83 pacientů, z nichž 75 (35 s RITE a 40 s chemoterapií) absolvovalo kompletní protokol léčby. Výsledky po 24 měsících sledování prokázaly signifikantně nižší pravděpodobnost recidivy u pacientů s RITE (17 % vs. 57,5 %, $p < 0,001$) za cenu zvýšené, ale akceptovatelné lokální toxicity (19). V roce 2011 byly publikovány dlouhodobé výsledky při mediánu sledování 90 měsíců. Primárním cílem bylo vyhodnocení DFS. Ve sledovaném období se recidiva vyskytla u 40 % pacientů s RITE a 80 % pacientů s MMC. Rozdíl v DFS byl vysoce signifikantní ve prospěch RITE (60 % vs. 20 %, $p < 0,001$). Výsledky byly obdobné u skupiny se středním i vysokým rizikem progresu a účinnost RITE (na rozdíl od MMC) negativně neovlivnila ani multiplicita nádoru (≥ 5 ložisek). Míra zachování močového měchýře po 10 letech u obou skupin byla 86 % vs. 79 % ve prospěch RITE. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v celkovém přežití (20).

V prospektivní studii z období 2002–2012 byl srovnán efekt RITE (s použitím MMC) s adjuvantní BCG léčbou u pacientů s NMIBC středního a vysokého rizika. Hlavním cílem bylo RFS po 24 měsících. Při PP analýze bylo RFS ve skupině s RITE 81,8 % oproti 64,8 % ve skupině léčené BCG vakcínou ($p = 0,02$). K progresi došlo u méně než 2 % pacientů. Kvůli pomalému náboru pacientů byla studie předčasně ukončena (celkově bylo randomi-

zováno 190 pacientů v poměru 1 : 1). Výsledky ale prokázaly jak účinnost, tak bezpečnost RITE jako alternativy k BCG instilacím (21).

Studie HYMN srovnávala DFS u RITE a standardní léčby druhé linie podle zvyklostí pracovišť (tedy opakování BCG instilací, MMC nebo EMDA) u pacientů po selhání BCG instilací (v indukčním nebo udržovacím režimu). Zastoupení vysoce rizikového NMIBC v obou skupinách bylo 83 %, resp. 89 %. Při 24 měsících sledování nebyl prokázán rozdíl v DFS mezi experimentální a kontrolní skupinou (35 % vs. 41 %, $p = 0,23$). Pouze u pacientů, kteří vstupně neměli CIS, byla tendence k lepšímu DFS u RITE (statisticky nesignifikantní). Naopak u pacientů s CIS bylo přežití bez onemocnění signifikantně kratší než u kontrolní skupiny (22). Za limitaci této studie musíme považovat malý počet pacientů (104 oproti plánovaným 242), kdy nábor probíhal ve 14 centrech po dobu 3 let (tedy 2,5 pacienta/centrum/rok). Dále je to heterogenita vstupních kritérií a předchozí léčby a tedy zahrnutí pacientů s různými rizikovými profily nebo heterogenní kontrolní skupina (23).

Největší publikovaný soubor pacientů léčených RITE v průběhu 18 let hodnotil výsledky ablačního a profylaktického režimu RITE u 274 pacientů, z nichž přibližně polovina měla primární nebo konkomitantní CIS a druhá polovina papilární Ta/T1 nádor (zpravidla high-grade). Většina pacientů byla před RITE léčena instilacemi BCG vakcíny nebo MMC. Mezi pacienty po léčbě BCG vakcínou bylo 65 % případů BCG refrakterního onemocnění. Jako cytostatikum byl použit MMC nebo epirubicin. U pacientů s CIS bylo dosaženo kompletní remise po 6 měsících v 56 %, CR navíc trvala po jednom, dvou a pěti letech

v 80 %, 67 %, resp. 40 % případů. RFS u papilárních nádorů ve výše uvedených intervalech bylo 78 %, 58 %, resp. 37 %. Z hlediska vzniku recidivy onemocnění bylo účinnější ablační schéma a lepší prognózu měli pacienti s délkou léčby alespoň 2 roky (24). Samozřejmě je třeba zde brát v úvahu limitace práce, jako jsou retrospektivní analýza, heterogenní indikační kritéria nebo definování BCG refrakterního onemocnění (25).

Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je poměrně častý, většina z nich je však mírného stupně a omezená na dolní močové cesty. Jejich přehled je uveden v tabulce 2. Během léčby jsou nejčastější spazmy a bolesti močového měchýře, v prvních dnech po léčbě jsou to zejména jímající příznaky a hematurie (26). Léčbu nedokončí kolem 9 % pacientů, což je ale číslo srovnatelné s pacienty, kteří netolerují instilace BCG vakcínou (2). Kontraindikací výkonu je kapacita močového měchýře menší než 150 ml, aktivní uroinfekt, hematurie, striktura uretry, objemné divertikly a výrazná hyperaktivita detruzoru (17).

Závěr

Intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie rozšiřuje spektrum léčebných možností u svalovinu neinfiltroujícího karcinomu močového měchýře. Ačkoliv je v současnosti rezervovaná v případě selhání nebo nemožnosti podání BCG vakcíny pro pacienty, kteří nejsou schopni nebo odmítají provedení radikální cystektomie, na základě přibývajících důkazů o účinnosti této léčby nelze vyloučit v budoucnu její využití i jako alternativy BCG vakcíny u vysoce a velmi vysoce rizikových

Tab. 2. Nežádoucí účinky RITE

Autor (reference)	Brummelhuis et al. (24)	Tan et al. (22)	Arends et al. (21)	Lammersová et al. (26)
Dysurie	53,1 %	54,0 %	11,7 %	
Bolesti	27,1 %	46,0 %	14,1 %	17,5 %
Spazmy	62,2 %		14,4 %	21,6 %
Alergie/kožní reakce		15,0 %		7,5 %
Infekce močových cest	15,6 %	27,0 %		
Hematurie	29,9 %	48,0 %		6,0 %
Inkontinence	6,1 %	23,0 %		
Nykturie	14,6 %	33,0 %	10,3 %	
Urgence		42,0 %		
Polakisurie		52,0 %	9,9 %	
Jímající příznaky				25,6 %

nádorů či jinak specifikovaného rozšíření indikačních kritérií. Od roku 2022 jsou metody HIVEC a RITE pro indikované pacienty v ČR

dostupné a hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění a přibývají tak reálné klinické zkušenosti z pracovišť, kde se využívají.

Není tedy důvod této možnosti u vybraných pacientů nevyužít.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

- Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022:1-58.
- Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol.* 2014;65(1):69-76.
- Pang KH, Noon AP. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(1):101-107.
- Horňák J, Brisuda A, Babjuk M. Selhání intravezikální BCG imunoterapie v terapii svalovinu neinvadujících nádorů močového měchýře – současnost a budoucnost léčby. *Rozhl Chir.* 2022;101(3):108-113.
- Hendricksen K. Device-assisted intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019;8(1):94-100.
- Brisuda A. Nové možnosti intravezikální instilační terapie u karcinomu močového měchýře. *Ces Urol.* 2018;22(4):251-256.
- Kuncová J. Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinvadujících nádorů močového měchýře. *Ces Urol.* 2022;26(3):174-185.
- Melgarejo-Segura MT, Morales-Martínez A, Yáñez-Castillo Y, et al. A systematic review of the efficacy of intravesical electromotive drug administration therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022, doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.016. Online ahead of print.
- Tan WP, Chang A, Brousell SC, et al. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):854-860.
- Seznam zdravotních výkonů. Registrační list – 76532 [online]. Praha: ÚZIS ČR, © 2016 [cit. 31-1-2023]. Available from: <http://szv.mzcr.cz/Vykony/Detail/76532>.
- Plata A, Guerrero-Ramos F, García C, González-Díaz A, et al. Long-Term Experience with Hyperthermic Chemotherapy (HIVEC) Using Mitomycin-C in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Spain. *J Clin Med.* 2021;10(21):5105.
- Angulo JC, Álvarez-Ossorio JL, Domínguez JL, et al. Hyperthermic Mitomycin C in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of the HIVEC-1 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022, doi: 10.1016/j.euo.2022.10.008. Online ahead of print.
- Tan WS, Prendergast A, Ackerman C, et al. Adjuvant Intravesical Chemohyperthermia Versus Passive Chemotherapy in Patients with Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (HIVEC-II): A Phase 2, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2022. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.003. Online ahead of print.
- Guerrero-Ramos F, González-Padilla DA, et al. Recirculating hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C (HIVEC) versus BCG in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial. *World J Urol.* 2022;40(4):999-1004.
- Pijpers OM, Hendricksen K, Mostafid H, et al. Long-term efficacy of hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022;40(2):62.
- Stemberger A, Tan WP, Bello AP, et al. A multicenter study of 2-year outcomes following hyperthermia therapy with Mitomycin C in treating BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: recirculant hyperthermic intravesical chemotherapy. *J Urol.* 2022;207(5):E932.
- van Valenberg H, Colombo R, Witjes F. Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(4):351-362.
- Seznam zdravotních výkonů. Registrační list – 76534 [online]. Praha: ÚZIS ČR, © 2016 [cit. 31-1-2023]. Available from: <http://szv.mzcr.cz/Vykony/Detail/76534>.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23):4270-4276.
- Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2011; 107(6):912-918.
- Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(6):1046-1052.
- Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2019;75(1):63-71.
- Witjes JA. Radiofrequency-induced Thermochemotherapy for Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A New Treatment for an Unmet Need? *Eur Urol.* 2019;75(1):72-73.
- Brummelhuis ISG, Wimpey Y, Witjes-van Os HGJM, et al. Long-Term Experience with Radiofrequency-Induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancers.* 2021;13(3):377.
- Babjuk M. Re: Long-term Experience with Radiofrequency-induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2022;81(5):541.
- Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;60(1):81-93.