

Současné možnosti intravezikální chemoterapie

MUDr. Michael Pešl, FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Při léčbě pacientů s nádory močového měchýře je důležité dělení na tumory svalovinu infiltrující a neinfiltrující, protože prognóza i terapie v těchto dvou skupinách se podstatně liší. Neinfiltrující nádory měchýře jsou onemocněním s velmi heterogenní prognózou, jejíž odhad je zásadní pro správný typ zvolené adjuvantní terapie. Základem léčby neinfiltrujících tumorů je transuretrální resekce, po které je pro úspěšnou léčbu důležité stanovení prognostických faktorů. Hodnocení těchto jednotlivých faktorů umožňuje zařadit pacienty do prognostických skupin dle odhadovaného rizika progresu. Pro každou rizikovou skupinu je doporučena rozdílná následná léčba a způsob sledování. Adjuvantní terapie spočívá v intravezikální chemoterapii nebo imunoterapii. Je nutné zdůraznit, že instilační léčba je indikovaná u každého pacienta po transuretrální resekci, výběr terapeutického agens a režim aplikace je závislý na individuální prognóze. Intravezikální chemoterapie má prokázaný benefit u pacientů v nízké a středně rizikové skupině, u vysoce rizikových pacientů je účinnější intravezikální imunoterapie.

Klíčová slova: karcinom, močový měchýř, intravezikální instilace, cytostatika, transuretrální resekce.

Intravesical chemotherapy in patients with NMIBC

When treating patients with bladder cancer, it is important to classify tumours into muscle-infiltrating and non-infiltrating tumours since both the prognosis and treatment differ substantially in these two groups. Non-infiltrating bladder tumours are associated with a very heterogeneous prognosis, the estimation of which is essential for choosing the right type of adjuvant therapy. The mainstay of treatment for non-infiltrating tumours is transurethral resection, following which it is important to determine prognostic factors in order for the treatment to be successful. Evaluation of these individual factors allows the inclusion of patients in prognostic groups according to the estimated risk of progression. A different method of subsequent treatment and follow-up is recommended for each risk group. Adjuvant therapy consists in intravesical chemotherapy or immunotherapy. It must be emphasized that instillation therapy is indicated in every patient after transurethral resection, with the choice of the therapeutic agent and administration regimen being dependent on the individual prognosis. The benefit of intravesical chemotherapy has been shown in low- and medium-risk groups of patients; in high-risk patients, intravesical immunotherapy is more effective.

Key words: bladder carcinoma, NMIBC, intravesical chemotherapy, cytostatic drugs, TUR-BT.

Úvod

Karcinom močového měchýře je nejčastější malignitou močového traktu. V České republice se jedná o 7. nejčastější malignitu u mužů a 13. u žen. Incidence v ČR se pohybuje okolo 22/100 000 obyvatel. Výskyt onemocnění v Evropě postupně vzrůstá, avšak mortalita v posledních letech mírně klesá. Incidence onemocnění stoupá s věkem, u dě-

tí se s nádory močového měchýře setkáváme zcela ojediněle (1).

Ta, T1 uroteliální karcinom močového měchýře

Naprostou většinu, zhruba 70–80 % všech nádorů močového měchýře, tvoří karcinomy, které neinfiltrují svalovinu detruzoru (dříve označované jako „povrchové nádory“), dle

TNM klasifikace se jedná o Ta, T1 a CIS. Nádory Ta a T1 lze radikálně odstranit transuretrální resekci (TUR). Carcinoma in situ spadá do kategorie neinfiltrujících nádorů, jedná se vždy o špatně diferencovaný, plochý nádor rostoucí pouze ve sliznici. Nález CIS není chirurgicky radikálně řešitelný a jeho léčba spočívá v instilační léčbě, především ve smyslu intravezikální imunoterapie.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michael Pešl, FEBU, pesl_m@hotmail.com
Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi. 2022;23(2):76-79
Článek přijat redakcí: 2. 8. 2021
Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2022

Předpověď rizika recidivy a progresu

Charakteristickými vlastnostmi Ta, T1 tumorů je multifokální výskyt a vysoké riziko recidivy onemocnění v průběhu sledování (až 80 %). V případě recidivy může dojít k progresi do infiltruující formy (pT2-4). Toto riziko kolísá mezi 2 a 50 % dle typu primárního nádoru. V současné době není znám dostatečně spolehlivý prognostický faktor, který by dokázal naprosto přesně předpovědět budoucí chování této malignity. Mezi rutinně využívané prognostické faktory patří klasické klinicko-patologické charakteristiky (primozáchyt/recidiva, stupeň nádorové invaze dle TNM, stupeň buněčné diferenciace – WHO 2004/2016, velikost nádoru, počet předchozích recidiv, přítomnost konkomitantního CIS). V literatuře se můžeme setkat s množstvím molekulárně biologických faktorů (p53, Ki67, Bcl-2, FGFR3 a další), avšak tyto ne-

jsou rutinně používány a ani doporučovány pro běžnou klinickou praxi. Jednotlivé faktory nám umožňují zařadit pacienty do rizikových skupin, mezi kterými jsou rozdíly v doporučené následné léčbě a dispenzarizaci (2). Doporučení hodnotit tyto faktory a následně stratifikovat léčbu podle rizikových skupin je zakotveno v EAU Guidelines (3).

Terapeutická agens

Pro intravezikální instilace se typicky používají cytostatika s velkou molekulovou hmotností (např. mitomycin-C 580 kD). Historicky prvním cytostatikem používaným intravezikálně byla thiotepa, výhodou byla nízká cena, ale pro riziko myelosuprese se tento preparát již nepoužívá. Dalšími preparáty jsou doxorubicin, epirubicin, valrubicin, pirarubicin (interkalační agens), mitomycin-C gemcitabin (analog deoxycytidinu). Navržena byla různá terapeutická schémata, která se liší jak jednotlivými dávkami, tak i délkou a frekvencí aplikací. Tento fakt vede k obtížnému srovnávání účinnosti jednotlivých schémat.

Intravezikální aplikace cytostatik probíhá v podobě jednorázové pooperační aplikace (do 6 hodin od TUR) nebo jako adjuvantní ambulantní terapie v celkové délce trvání několika měsíců až maximálně jednoho roku, ojedinele se můžeme setkat s léčbou trvající až 3 roky (11). Tato léčba je většinou pacientů dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem bývají obtíže související se vznikem chemické cystitidy – bolesti, frekventní mikce, urgencye až urgentní inkontinence, makroskopická hematurie. Výjimečně pozorujeme alergickou reakci či hand-foot syndrom. Obávanou komplikací je lokální nekróza, především v případě aplikace cytostatika po TUR, kdy došlo k perforaci stěny měchýře (4, 5).

Jednorázová pooperační instilace cytostatika

Několik autorů na velkých souborech jednoznačně prokázalo, že jednorázová instilace (single shot) cytostatika podaného intravezikálně bezprostředně po TUR dokáže významně snížit riziko recidivy. U pacientů hodnocených v rámci metaanalýzy odpovídalo snížení výskytu recidivy ze 48,4 na 36,7 %, kdy medián sledování byl 3,4 roku. Snížení počtu recidiv o 12 % znamená, že u 100 léčených pacientů se nemusí následně

provést 12 TUR. Jinými slovy musíme léčit 8,5 pacientů, abychom předešli recidivě u jediného pacienta. Tato léčba má vliv na časné recidivy, přibližně v prvních dvou letech po operaci. Dlouhodobou prognózu pacientů neovlivní. Mechanismus účinku zřejmě spočívá v destrukci nádorových buněk volně cirkulujících v měchýři při TUR. Tyto buňky mohou být po kontaktu se stěnou měchýře záhy překryty extracelulární matrix a stát se tak místem pozdější lokální recidivy. Zcela zásadní je časné podání co nejdříve po výkonu, nejlépe do 2 hod. po TUR (6–8). Prodloužení v aplikaci vede ke zvýšení relativního rizika recidivy tumoru. Mezi jednotlivými zkoumanými preparáty (epirubicin, mitomycin C, doxorubicin, gentamycin a farmorubicin) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v účinnosti.

Otázkou zůstává, kterým pacientům jednorázovou pooperační instilaci podat. Podle doporučených postupů je indikována u pacientů s nízkým a středním rizikem. U vysoce rizikových pacientů zřejmě prognózu onemocnění neovlivní. V době TUR však nemáme k dispozici dostatek informací o jednotlivých prognostických faktorech (především neznáme výsledek histologického vyšetření). Bezprostřední jednorázová pooperační instilace cytostatika by měla být podána těm pacientům po TUR, kde na základě pooperačního nálezu usuzujeme na nízké rizikové nádor, resp. u pacientů s maximálním skóre do 5 dle EORTC tabulek.

U nemocných, kde následně zjistíme, že se jednalo o tumor s nízkým rizikem (primozáchyt, solitární, do 3 cm, dobře diferencovaný, pTa, bez CIS) je jednorázová aplikace cytostatika považována za dostatečnou adjuvantní terapii a další instilace nezlepší již tak dobrou prognózu a nejsou proto indikovány.

Účinek bezprostředního podání intravezikální chemoterapie po transuretrální resekci přetrvává zhruba 500 dní. Intravezikální chemoterapie dokáže snížit riziko recidivy, neovlivní však riziko progresu tumoru. Tento účinek byl potvrzen pro primární i recidivující nádory. Naopak nejednoznačná doporučení jsou stále pro délku léčby a interval mezi instilacemi. Na terapeutický účinek má zřejmě vliv koncentrace účinné látky a pH moči.

V metaanalýze hodnotící individuální data od 2 278 pacientů léčených MMC, epirubicinem či pirarubicinem byl zaznamenán 14%

Tab. 1. TNM klasifikace nádorů močového měchýře

Klinická klasifikace	
T – primární tumor	
<i>Přípona (m) znamená mnohočetnost nádoru, přípona (Tis) znamená přítomnost konkomitantního carcinoma in situ</i>	
TX	primární tumor nelze posoudit
T0	bez známek primárního tumoru
Tis	carcinoma in situ (plošný, preinvazivní karcinom)
Ta	neinvazivní tumor
T1	nádor se šíří do subepiteliální pojivové tkáně
T2	nádor postihuje detruzor
	■ T2a nádor se šíří do povrchové svaloviny (vnitřní polovina) ■ T2b nádor se šíří do hluboké svaloviny (vnější polovina)
T3	nádor infiltruje perivezikální tkáň
	■ T3a mikroskopicky ■ T3b makroskopicky
T4	šíření nádoru do okolních orgánů
	■ T4a šíření do prostaty, pochvy či dělohy ■ T4b infiltrace pánevní nebo břišní stěny
N – regionální lymfatické uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jedné uzlině s průměrem ≤ 2 cm
N2	metastáza v jedné nebo více uzlinách s průměrem 2–5 cm
N3	metastáza/y v lymfatických uzlinách > 5 cm
M – vzdálené metastázy	
MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	žádné vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz
Patologická klasifikace	
Kategorie pT, pN a pM odpovídají klinickým kategoriím T, N a M	

pokles RFS po 5 letech sledování, ale týkalo se to pouze pacientů s 1 recidivou/rok a s maximálním skóre 5 dle EORTC tabulek rizika (9).

Důležité je respektovat kontraindikace k tomuto způsobu léčby. Řadíme sem především výrazné pooperační krvácení s nutností kontinuální laváže a perforaci stěny měchýře, byť jen extraperitonální v malém rozsahu, která sama o sobě nevyžaduje další chirurgické řešení.

Následná instilační intravezikální adjuvantní chemoterapie

Metaanalýza hodnotící data z 11 randomizovaných studií (celkem bylo zahrnuto 3 703

Tab. 2. EORTC nomogram k určení rizika recidivy/progrese nádoru měchýře

Faktor	Recidivy	Progrese
Počet		
Solitární	0	0
2 až 7	3	3
Více než 8	6	3
Velikost		
Do 3 cm	0	0
Nad 3 cm	3	3
Primo/rec		
Primozáchyt	0	0
Do roku	4	2
Po roce	2	2
Invaze		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Ne	0	0
Ano	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Celkové skóre	0 až 17	0 až 23

Skupina	Skóre recidiv	1 rok	5 let
I	0	15 % (10–19 %)	31 % (24–37 %)
II	1–4	24 % (21–26 %)	46 % (42–49 %)
III	5–9	38 % (35–41 %)	62 % (58–65 %)
IV	10–17	61 % (55–67 %)	78 % (73–84 %)
Skupina	Skóre progrese	1 rok	5 let
I	0	0,2 % (0–0,7 %)	0,8 % (0–1,7 %)
II	2–6	1 % (0,4–1,6 %)	6 % (5–8 %)
III	7–13	5 % (4–7 %)	17 % (14–20 %)
IV	14–23	17 % (10–24 %)	45 % (35–84 %)

Tab. 3. Výskyt nežádoucích účinků u intravezikální léčby

	cystitida	bolestivá mikce	hematurie	kožní projevy
Epirubicin	0,4–16 %	4,6–8 %	2,9–32 %	
Doxorubicin	12,3–38 %	10–40 %	5–20 %	
Mitomycin C	6 %	15 %	5 %	7 %
BCG	54 %		31 %	

pacientů) jasně prokázala signifikantní snížení rizika recidivy při použití následné instalační terapie po TUR (10). Autoři studii se mezi sebou liší použitým agens i délkou a intenzitou instalační terapie. K dosažení potřebné koncentrace se nemocným doporučuje před instilací omezení příjmu tekutin a látka by měla být ředěna do optimálního pH.

Systematický přehled z r. 2018 porovnával výsledky u 16 randomizovaných studií, které autoři rozdělili na krátkodobé (4–6 týdnů), střednědobé (6–12 měsíců) a dlouhodobé (max 3 r.). Nejlepších výsledků ve smyslu zlepšení RFS bylo dosaženo při požití tří různých schémat: devítiměsíční aplikace epirubicinu, dvacetiměsíční aplikace doxorubicinu a tříletá aplikace MMC. Parametry jako CSS a PFS nebyly léčbou ovlivněny (11). Na jediném ideálním schématu se však autoři studií neshodnou. Neexistuje jednotné doporučení stran délky léčby ani frekvence instilací vzhledem k nekonzistentním dostupným výsledkům. Na základě dostupných dat však většina autorů nedoporučuje léčbu delší než jeden rok (12).

Jednorázová instilace po nefroureterektomii

Další, spíše okrajovou indikací k intravezikální CHT, je aplikace cytostatik do měchýře po provedení nefroureterektomie (NUE) pro uroteliální karcinom horních cest močových. Studie s 280 pacienty, kterým byl aplikován MMC, popisuje 40% snížení relativního rizika a 11% snížení absolutního rizika (RFS 84 vs. 73 %) recidivy během prvního roku sledování po NUE (13). V další obdobné studii s použitím pirarubicinu

Obr. 1. Systém COMBAT BRS



a krátkodobým sledováním se přežití bez recidivy snížilo z 83 % na 58 % (14).

Kombinace intravezikální chemoterapie a tepelné energie

Pacienty recidivující po intravezikální chemoterapii většinou indikujeme k intravezikálním instilacím BCG vakcínou. Pokud i tato léčba selže, standardní onkologicky bezpečnou metodou volby je radikální cystektomie. Ta je také indikována u pacientů po selhání terapie BCG vakcínou. Pokud však pacient tento výkon odmítá nebo není tohoto výkonu pro vysoké riziko schopen (pokročilý věk, komorbidita), nabízí se možnost využití alternativních postupů, především ve smyslu kombinace intravezikální cytostatika spolu s tepelnou energií. Dalším důvodem pro využití těchto léčebných modalit jsou občasné a prakticky globální výpadky v dostupnosti BCG vakcíny. Chemohypertermie (systém Synergo) využívá navíc i radiofrekvenční energii. Během mikrovlnné hypertermie dochází na buněčné úrovni ke změnám, díky nimž se protinádorový efekt cytostatika několikanásobně zvyšuje.

Zhodnocení asi největšího souboru (n = 160) pacientů léčených touto modalitou během deseti let na jednom pracovišti přinesli autoři z Nizozemí. Indikací této léčby bylo selhání BCG. Přežití bez recidivy po jednom, resp. po dvou letech bylo 60 %, resp. 46 %. Nebyl prokázán rozdíl v závislosti na použité látce (mitomycin vs. epirubicin) (15).

Další metodou je intravezikální termoterapie, při které se měchýř kontinuálně propla-

chuje cytostatickým roztokem o konstantní teplotě, kdy zdroj ohřevu roztoku je umístěn extrakorporálně (systém Hivec, Combat a Pelvis TT). Na zvířecím modelu bylo optimálních výsledků dosaženo při teplotě roztoku 45 °C, dávka cytostatika se podle různých autorů pohybuje v rozmezí 40–120 mg mitomycinu-C. Poměrně vysokou dávku mitomycinu-C (120 mg) o teplotě 43 °C hodnotili autoři z USA v době nedostatku BCG vakcíny. V této studii přibližně pětina pacientů pociťovala nežádoucí účinky, nejčastěji jako alergie na MMC a symptomy hyperaktivního měchýře (16). Metaanalýza hodnotící výsledky z 12 randomizovaných studií (888 pac.) potvrdila příznivější výsledky při použití termoche-

moterapie oproti aplikaci cytostatika s běžnou teplotou, a to bez současného zvýšení výskytu nežádoucích účinků (17). Španělští autoři hodnotili terapeutické výsledky na skupině pacientů (n = 502) se středně a vysoko rizikovým NMIBC. Pětileté přežití bez recidivy bylo 50 % a přežití bez progresu bylo 90 % (18).

Ovládání systému COMBAT je intuitivní a uživatelsky přátelské. Propojení katétrů zvládne po krátké instruktáži každý urolog. Součástí systému jsou zobrazeny na obrázku č. 1.

Závěr

Je důležité zdůraznit, že instalační léčba je v určité formě indikovaná u všech paci-

entů s neinfiltrovujícím tumorem močového měchýře. Jedná se však o léčbu adjuvantní, v žádném případě nemůže nahradit chirurgický výkon (TUR). Z dostupných dat víme, že efekt léčby se může mezi pacienty lišit v závislosti na různých prognostických charakteristikách. Proto je nutné hodnotit prognostické faktory a pacienty stratifikovat do jasně definovaných prognostických skupin. Intravezikální CHT dokáže ovlivnit časné recidivy, nemá však vliv na progresi ani neovlivní celkové přežití. Při intravezikální aplikaci cytostatik se musí respektovat známé kontraindikace. Hlavní využití termochemoterapie spočívá v použití po selhání BCG imunoterapie.

Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165.

LITERATURA

1. Národní onkologický registr.: <http://ksrzs.cz/registry-pro-odborniky/narodni-zdravotni-registry/nor/nor.html>.
2. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernandez V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2021;79(4):480–488.
3. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. The European Association of Urology (EAU) Working group on Oncological urology. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer. EAU, 2021.
4. Shang PF, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006885.
5. Elmamoun MH, et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC) – avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int.* 2014;113:E34.
6. Soloway MS, et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer.* 1980;46:1158.
7. Pode D, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol.* 1986;136:482.
8. Bohle A, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol.* 2002;167:357.
9. Sylvester RJ, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016;69:231.
10. Huncharek M, et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. 2001;21(18):765–769.
11. Tabayoyong WB, et al. Systematic review on the Utilization of Maintenance Intravesical Chemotherapy in the Management of Non-muscle-invasive Bladder cancer. *Eur Urol. Focus.* 2018;4:512–521.
12. Sylvester RJ, et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008;53:709.
13. O'Brien T, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of

- mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol.* 2011;60:703.
14. Ito A, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:1422.
15. Chiancone F, Fabiano M, Fedolini M, et al. Outcomes and complications of Hyperthermic Intravesical Chemotherapy using mitomycin C or epirubicin for patients with non-muscle invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin treatment failure. *Cent European J Urol.* 2020;73: 287–294.
16. Grimberg DC, Dudinec J, Shaha A, Inman BA. Clinical trial of high dose hyperthermic intravesical mitomycin C for intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer during BCG shortage. *Urol Oncol.* 2021;39:498.
17. Liu K, Zhu J, Song Y, et al. Thermal Intravesical Chemotherapy Reduce Recurrence Rate for Non-muscle Invasive Bladder Cancer patients: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2020;10:29.
18. Plata A, Guerrero-Ramos F, Garcia C, 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;10:5105.