

## 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 případě, 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, urgence, 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 rizikovní 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%              |                    |                 |