

NOVÉ MOŽNOSTI INTRAVEZIKÁLNÍ INSTILAČNÍ TERAPIE U KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

New options of intravesical instillation therapy in bladder cancer

Antonín Brisuda

Urologická klinika FN Motol, 2. LF UK, Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Antonín Brisuda, FEBU

Urologická klinika FN Motol, 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: antonin.brisuda@fnmotol.cz

Došlo: 30. 7. 2018

Přijato: 26. 9. 2018

Střet zájmů: Žádný

Prohlášení o podpoře:

Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Brisuda A. Nové možnosti intravezikální terapie u karcinomu močového měchýře.

Jako alternativa radikální cystektomie při léčbě velmi rizikových karcinomů močového měchýře nabývají postupně na významu nové technologie, určené ke zvýšení efektivity intravezikální chemoterapie jako adjuvantní léčby po transuretrální resekci svalovinu neinvazivních nádorů močového měchýře. Dalším faktorem je v České republice (ČR) i v jiných zemích dlouhodobý nedostatek BCG vakcíny. V přehledovém článku jsou popsány dva základní systémy, které využívají při intravezikální chemoterapii tepelnou energii

a radiofrekvenční záření. Předkládáme přehled dostupných dat a vize do budoucna.

KLÍČOVÁ SLOVA

Uroteliální karcinom močového měchýře, intravezikální chemoterapie, termoterapie, radiofrekvence.

SUMMARY

Brisuda A. New options of intravesical instillation therapy in bladder cancer.

New technologies are becoming a point of interest in the treatment of very high risk urinary bladder carcinomas as an alternative to radical cystectomy. They are meant to enhance the effectiveness of intravesical chemotherapy as an adjuvant treatment after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. Another point is that there is currently long lasting shortage of BCG in the Czech Republic and other countries. We present a review of two technologies using thermal effect and radiofrequency. We present an overview of available evidence and a vision of the future.

KEY WORDS

Urinary bladder urothelial carcinoma, intravesical chemotherapy, thermotherapy, radiofrequency.

.....

ÚVOD

Transuretrální resekce (TUR) je základem léčby svalovinu neinfiltrujících forem nádorů močového měchýře. Za cíl si TUR klade kompletně odstranit nádorové tkáně z měchýře a stanovit přesnou diagnózu, díky níž lze zvolit odpovídající postup léčby. Kvalita TUR se na různých pracovištích může lišit a záleží na zkušenostech operátora a rozsahu výukového programu pro rezidenty (1, 2). U některých nádorů se středním rizikem a nádorů s nízkým rizikem dostahuje jako adjuvantní léčba jednorázová pooperační instilace chemoterapeutika (3). Pacientům s nádory se středním a vysokým rizikem je indikována ambulantní intravezikální chemoterapie (CHT), respektive BCG instilace, která je v prevenci recidiv efektivnější (4). Karcinom in situ (CIS) není možné vyléčit pomocí samotné TUR a instilace BCG je plně indikována (5). Pro pacienty recidivující po intravezikální chemoterapii může být přínosem opět instilace BCG (6). Pacienti s velmi rizikovým karcinomem, kteří recidivují po BCG léčbě, tvoří problematickou skupinu. Specifickou skupinu vytváří také BCG refrakterní karcinomy. Pro léčbu těchto pacientů jedinou onkologicky bezpečnou alternativu představuje radikální cystektomie, ovšem ne každý pacient je ochoten ji podstoupit. Tento výkon navíc vykazuje relativně vysokou morbiditu a nezanedbatelnou mortalitu. Již několik let je v ČR omezená dostupnost BCG vakcíny. Instilace BCG je v poměru k intravezikální chemoterapii doprovázena častější toxicitou (7). Výše uvedené důvody stáčí pozornost k alternativním měchýř šetřícím léčebným postupům, zejména intravezikální chemoterapii s využitím tepelné energie.

CHEMOHYPERTERMIE SYNERGO

Princip

U pacientů po selhání BCG, kteří nejsou kandidáti k radikální cystektomii, je nově uvedeno použití měchýř šetřících postupů v doporučeních EAU 2017 (stupeň doporučení C) (8). Toto doporučení stojí především na studiích s intravezikální chemohypertermií (CH-HT) používající systém Synergo.

Tato technologie je známá již roky, nicméně širší klinické zkušenosti získalo zatím jen několik pracovišť. Chemohypertermie Synergo se zakládá na působení tří faktorů zároveň, a to radiofrekvenční energie = mikrovlnné záření (RF), hypertermie (HT) a CHT. Při klasické „studené“ intravezikální chemoterapii dochází pouze k pasivní difuzi molekul chemoterapeutika do buněk urotelu. Zefektivnění lze dosáhnout např. omezením příjmu tekutin v den instilace nebo alkalizací moči, což účinnou látku stabilizuje. Oproti tomu během mikrovlnné hypertermie dochází v nádorových buňkách ke specifickým změnám, které několikanásobně zvyšují protinádorový efekt. Tvoří se mikropóry v buněčné membráně = zvýšené vychytávání chemofarmaka, dochází ke zvýšení mobility léčiva = aktivní difuze do buněk a k ohřevu tkání = vazodilatace = lepší průnik účinné látky do stěny měchýře a uvolnění nádorových buněk ze spojů (9). V experimentálních studiích bylo prokázáno, že samotné RF má zásadní biologický efekt na nádorové buňky. Při porovnání RF a konvenční HT působící na nádorovou a nenádorovou tkáň pouze RF snížila proliferační aktivitu v nádorových buňkách, dále v nich RF ve větší míře ovlivnila mitochondriální aktivitu než HT a na rozdíl od HT byla expozice RF následována množstvím autofagozomů v cytoplasmě (10). Podstatné je to, že efekt RF byl zanedbatelný v nenádorových buňkách.

V systému Synergo je zabudovaný vlastní počítač a software (Obr. 1). Je v principu složen z jednotky vytvářející energii a ze systému, který recirkuluje tekutinu s chemoterapeutikem přes močový měchýř pacienta. Systém zahrnuje RF generátor dodávající RF energii o kmitočtu 915 MHz, recirkulační jednotku, mikroprocesor a software (11). Ovládá se pomocí dotykové obrazovky, na níž se po celou dobu zobrazují všechny aktuální parametry. Množství energie dodávané do stěny měchýře a rychlost recirkulace lze dle aktuální teploty v tkáních průběžně měnit. Při překročení kritické teploty se RF automaticky vypne, nikoli však recirkulační systém, které obsah měchýře kontinuálně chladí. Speciální katétr obsahuje několik sond, jež se po zavedení do měchýře rozvinou a měří aktuální teplotu na několika místech včetně prostatické uretry.



Synergo® RITE Model 2015

Synergo® RITE Model 2001

Obr. 1. Systém Synergo**Fig. 1.** The Synergo system**Obr. 2.** HIVEC systém Combat BRS se zapojeným výměnným setem**Fig. 2.** HIVEC system Combat BRS with connected disposable set

Je udržována konstantní teplota 41–44 °C (+/- 2 °C) během celé recirkulace. V porovnání s konvenční HT (termoterapií – viz dále) se jedná o složitější, časově náročnější a dražší systém, nicméně vzhledem k individuálnímu nastavení u konkrétního pacienta a biologickému účinku RF také sofistikovanější. Výrobce (Medical Enterprises Europe B.V., Nizozemsko) doporučuje dva léčebné protokoly, a to

profylaktický a ablační, nicméně optimální schéma vytvořené na základě klinických dat zatím není k dispozici. Profylaktický protokol je doporučen jako prevence recidivy onemocnění u pacientů se středním a vysokým rizikem. V indukční fázi se aplikuje 2 x 20 mg mitomycin C (MMC) á 30 minut v šestitýdenních intervalech. Udržovací fáze zahrnuje instilace á šest týdnů po dobu jednoho roku a instilace á osm týdnů v dalším roce. Pro tumory s vysokým rizikem je vhodný ablační protokol. Ablační (neoadjuvatní) je indikován u pacientů, kde nelze provést kompletní resekci a/nebo mají histologicky prokázaný CIS, jsou neúnosní anestezie nebo dle uvážení urologa (rychle recidivující nádory s vysokým rizikem progresu apod.). Schéma spočívá v instilaci 2 x 40 mg MMC á 30 minut v osmi týdenních intervalech a v udržovací fázi stejné jako v profylaktickém protokolu. U velmi rizikových nádorů se hodnotí efekt léčby po čtyřech týdnech pomocí cystoskopie a cytologie moči, eventuálně TUR biopsie. V průběhu léčby jsou pacienti dispenzarizováni běžným způsobem (doporučení výrobce, nepublikováno). Nutno však podotknout, že většina publikovaných dat je založena na mnohem kratším udržovacím protokolu.

Dostupná data

Celkem jsou k dispozici data ze dvou prospektivních randomizovaných studií. Colombo et al. randomizovali 83 pacientů s vysokým a středním

rizikem do ramen se „studenou“ instilací MMC a CH-HT (12). Při sledování 24 měsíců byl prokázán jednoznačný benefit CH-HT ve smyslu délky přežití bez recidivy a pravděpodobnosti výskytu recidivy. Toxicita byla významně vyšší u pacientů v rameni s hypertermií. Tyto výsledky byly potvrzeny stejnými autory i při desetiletém sledování, navíc se 86 % pacientů vyhnulo cystektomii pro vysoce rizikový nádor bez invaze detruzoru (13). V druhé prospektivní multicentrické randomizované nezaslepené studii Arends porovnával CH-HT a BCG u 190 pacientů s nádory středního a vysokého rizika (14). Pacienti byli randomizováni do ramene s CH-HT (šesti týdenních a dalších šest udržovacích instilací) a do ramene s BCG imunoterapií (Moralesovo schéma s udržovací léčbou do 12. měsíce). Primárním cílem studie bylo přežití bez recidivy v intention-to-treat a per-protocol analýze, minimální doba sledování byla 24 měsíců. Přežití bez recidivy ve skupině s CH-HT bylo 78,1 % a ve skupině s BCG 64,8 % ($p = 0,08$), nicméně v per-protocol analýze bylo dosaženo signifikantního rozdílu ve prospěch CH-HT ($p = 0,02$). Míra progresse byla $< 2 \%$ v obou skupinách a vedlejší nežádoucí účinky byly srovnatelné. Limitací studie bylo její předčasné uzavření a nedostatečná statistická síla.

V systematické metaanalýze bylo zhodnoceno celkem 22 relevantních studií srovnávajících CH-HT a konvenční intravezikální chemoterapii s MMC (15). Primární cíl byl čas do recidivy a sekundární cíle čas do progresse, míra zachování měchýře a nežádoucí vedlejší účinky léčby. Recidiva se vyskytla u méně pacientů s CH-HT než s CHT (o 59 %). Vzhledem k relativně krátkému sledování (méně než pět let) nebylo možno objektivně zhodnotit čas do recidivy a progresse. Celková míra zachování měchýře byla po CH-HT 87,6 %, což je více než u pacientů po CHT, nicméně validní srovnávací studie není dostupná. Vedlejší nežádoucí účinky byly u CH-HT častější než u CHT, nicméně nevýznamně. Nejčastějšími komplikacemi byly spazmy měchýře a cystalgie (21,6 % resp. 17,5 %). Kožní alergie se objevila u 7,5 % pacientů, což je incidence srovnatelná se klasikou intravezikální CHT. V jiné retrospektivní studii autoři uváděli jako bezprostřední komplikace po instilaci opět spazmy měchýře (23,8 %), dysurie

(12,1 %), bolest (10,9 %), hematurii (2 %) a inkontinenci (1,6 %) (16). Tyto potíže byly hodnoceny jako mírné a přechodné. Alergická kožní reakce byla zaznamenána u 11,8 % pacientů, striktura uretry u jednoho pacienta, a u dalšího pacienta si těžké symptomy dolních močových cest vyžádaly radikální cystektomii.

INTRAVEZIKÁLNÍ TERMOTERAPIE

Intravezikální termoterapie spočívá v kontinuálním ohřevu roztoku chemofarmaka a jeho recirkulaci přes močový měchýř. Udržovaná teplota je konstantní u každého pacienta bez rozdílu (dostupné na www.combat-medical.com). V současnosti jsou v ČR dostupné minimálně dva systémy, a to Pelvix TT (společnost Archie Samuel) a Combat BRS (společnost Combat Medical). Systém Combat funguje na principu HIVEC (Hyperthermic Intravesical Chemotherapy) a v prodeji je od roku 2014. Patentovány jsou dva systémy Combat, a to intravezikální a intraperitoneální termoterapie. Jedná se o uzavřený, suchý, zevní systém, který ohřívá roztok chemoterapeutika a za stálého tlaku jej recirkuluje přes močový měchýř. Systém udržuje konstantní teplotu 43 °C, recirkulace probíhá rychlostí 200 ml/min. přes trojcestný katétr. Výměnný set („single use“) se skládá z aluminiového výměníku tepla, teplotní sondy, hadic a trojcestného silikonového katétru o kalibru 16 F. Na konci každé instilace je obsah měchýře a celého setu vypuštěn přímo do sběrného sáčku, což minimalizuje kontakt obsluhy a pacienta s chemoterapeutikem (Obr. 2). Základní metodologický rozdíl proti CH-HT je absence RF (a tedy jejího biologického efektu na nádorové buňky) a aplikace totožné teploty u každého pacienta intravezikálně, čímž se v závislosti na prokrvení, síle stěny měchýře, přítomnosti jizev po TUR apod., dostává k buňkám rozdílná tepelná energie pouhým vedením. U CH-HT dostává každý pacient individuálně určitou dávku RF a teplota ve stěně měchýře je udržována konstantní (obsah měchýře je na rozdíl od HT chlazen). Výhodou konvenční HT je naopak jednoduchost, cena a menší nároky na personál a obsluhu.

Zatím nejsou k dispozici silná data prokazující efekt termoterapie MMC k prevenci vzniku. Sousa et al. porovnávali neoadjuvatní a adjuvantní režim termoterapie (17). Neoadjuvantní režim v podobě osmi týdenních termoinstilací (80 mg MMC) absolvovalo 24 pacientů s nádory se středním a vysokým rizikem. Šestnáct pacientů se stejným rizikem recidivy a progresu dostalo deset pooperačních termoinstilací. Incidence a závažnost toxicity byla nevýznamně vyšší v neoadjuvantním režimu ($p < 0,3$). Při sledování 12–52 měsíců byla kumulativní incidence recidiv 20,8 % v neoadjuvantní a 12,5 % v adjuvantní skupině. Po neoadjuvatní termoterapii bylo dosaženo kompletní odpovědi u 62,5 % pacientů a alespoň částečné odpovědi u 33 % (alespoň 50% zmenšení objemu nádoru). V současné době probíhá šest randomizovaných prospektivních klinických studií s 598 zařazenými pacienty včetně ramen s neoadjuvantními režimy za použití systému Combat BRS. V roce 2019 by měly být k dispozici data ze dvou největších z nich (HIVEC I a HIVEC II). V obou studiích jsou zařazeni pacienti se středním rizikem recidivy, kteří absolvovali kompletní TUR včetně jednorázové pooperační instilace MMC. HIVEC I má tři léčebná ramena (konvenční MMC 40 mg, 30 minut termoterapie s 40 mg MMC a 60 minut termoterapie s 40 mg MMC). Léčebným schématem jsou čtyři instilace v týdenních intervalech a další tři instilace v měsíčních intervalech. V HIVEC II jsou dvě léčebná ramena (60 minut termoterapie s 40 mg MMC a konvenční MMC 40 mg), schéma je šest instilací v týdenních intervalech. Primárním cílem je u obou studií přežití bez recidivy během 24 měsíců sledování. Sekundární cíle jsou míra vzniku recidiv, tolerance

léčby a kvalita života. Je plánována iniciace dalších 3–4 prospektivních randomizovaných studií s více než 1 000 pacienty s vysoce rizikovými karcinomy zahrnující schémata srovnávající HIVEC s BCG a dále schémata se sekvenční léčbou HIVEC/BCG, respektive HIVEC/ThermoDox (lokálně termicky aktivovaný lipozomální doxorubicin aplikovaný systémově, jenž je aktivován v nádorových buňkách urotelu působením tepla). V plánu jsou také studie fáze I/II pro léčbu svalovinu infiltrujících nádorů.

ZÁVĚR

Měchýř šetřící (nebo také „device assisted“) metody se dostávají do širšího povědomí urologů díky problémům s dostupností BCG vakcíny jako alternativa radikální cystektomie u velmi rizikových forem nádorů. Využití radiofrekvenční a tepelné energie při instilaci chemoterapeutika je jednou z možností. Chemohypertermie Synergo metodou volby u rizikových forem NMIBC, nicméně globální zkušenosti s metodou jsou pro její nákladnost a tedy dostupnost malé. Intravezikální termoterapie využívá termický efekt v buňkách zprostředkovaný pouhou kondukcí a je tedy technologicky a ekonomicky méně náročná. Silná data podporující její efektivitu zatím nejsou k dispozici. V nejbližších letech by měly být k dispozici výsledky z prvních prospektivních randomizovaných studií. Prozatím nebyla ani jedna z metod doporučena a schválena v ČR odbornou společností jako standard a není tedy hrazena plátcem zdravotní péče.

LITERATURA

1. Brausi M, Kurth K, van der Meijden AP, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41: 523.
2. Mariappan P, Finney SM, Head E, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012; 109: 1666.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, 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(2): 231–244.

4. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56: 260.

5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005; 174: 86.

6. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247.

7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 168(5): 1964–1970.

8. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017; 71(3): 447–461.

9. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol*. 1998; 159: 783–787.

10. Curley SA, Palalon F, Sanders KE, Koshkina NV. The effects of non-invasive radiofrequency treatment and hyperthermia on malignant and nonmalignant cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(9): 9142–9453.

11. Brisuda A, Babjuk M, Stolz J. Intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie u pacientů s uroteriálním karcinomem močového měchýře bez invaze svaloviny – zkušenosti jednoho pracoviště. *Ces Urol* 2017; 21(2): 122–128.

12. 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.

13. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. 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: 912–918.

14. 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.

15. 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: 81–93.

16. Halachmi S, Moskovitz B, Maffezzini M, et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2011; 29(3): 259–264.

17. Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, et al. Recirculant Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4): 374–380.