

Vyhodnocení využití pooperační single-shot instilační chemoterapie po TURBT a důvodů jejího nepodání

Evaluation of the use of postoperative single-shot instillation chemotherapy after TURBT and reasons for not administering it

Roman Wasserbauer^{1,2}, Jakub Papírek¹, Eva Hudecová¹, Michal Fedorko^{1,2}

¹Urologická klinika, FN Brno

²LF Masarykovy univerzity Brno

Došlo: 23. 10. 2024

Přijato: 4. 12. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Roman Wasserbauer

Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: Wasserbauer.Roman@fnbrno.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

Hlavní stanovisko práce: Práce si klade za cíl zmonitorovat četnost aplikací SS MMC na našem pracovišti a zjistit hlavní příčiny nepodání.

Major statement: This paper aims to monitor the frequency of SS MMC applications in our department and to find out the main reasons for not administering it.

SOUHRN

Wasserbauer R, Papírek J, Hudecová E, Fedorko M. Vyhodnocení využití pooperační single-shot instilační chemoterapie po TURBT a důvodů jejího nepodání.

Cíl studie: Instilace mitomycinu C (MMC) po transuretrální resekci nádoru močového měchýře (TURBT) snižuje riziko recidivy karcinomu močového měchýře. Cílem práce bylo zhodnocení využívání jednorázové pooperační instilace chemoterapeutika po TURBT na našem pracovišti a důvodů jejího nepodání.

Pacienti a metody: Retrospektivní vyhodnocení souboru pacientů po TURBT v letech 2016–2022. Byl hodnocen celkový počet TURBT a celkový počet jednorázových instilací MMC (SS-MMC). Zvláště byla vyhodnocena skupina pacientů, u které nebyl zřejmý důvod k nepodání MMC. Dále byly hodnoceny důvody nepodání MMC.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo provedeno 735 TURBT u 538 mužů a 197 žen (průměrný věk 71 let, medián 75 let) a podáno 211 SS-MMC (28,7 %). Po vyřazení pacientů s makroskopicky patrným reziduálním tumorem a paliativní endoresekcí (n = 102) a pacientů s endoresekcí pro jiné důvody než nádor močového měchýře (n = 24) bylo provedeno 609 TURBT, kdy bylo možné aplikovat MMC. V této skupině bylo zastoupení SS-MMC 34,7 %. Nejčastějším identifikovaným důvodem nepodání MMC (n = 398) byla hematurie (n = 83, 20,9 %), perforace stěny močového měchýře (n = 66, 16,6 %) a alergie (n = 4, 1 %). U 245 pacientů (61,6 %) nebylo možné důvod nepodání dohledat. Snížení počtu

aplikací v letech 2019 a 2020 bylo dáno výpadkem dostupnosti MMC a epidemií COVID-19.

Závěr: Údajů o reálné praxi jednorázové instilace chemoterapeutika po TURBT je málo a svědčí spíše pro její nízké využití. Dle našich dat je podaná přibližně u třetiny potenciálně vhodných pacientů. Interpretaci výsledků ztěžuje nedostatek informací o důvodech nepodání MMC při retrospektivní analýze dokumentace.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom močového měchýře, pooperační intravesikální CHT, single shot mitomycin C, transuretrální resekce močového měchýře.

SUMMARY

Wasserbauer R, Papírek J, Hudecová E, Fe-dorko M. Evaluation of the use of postoperative single-shot instillation chemotherapy after TURBT and reasons for not administering it.

Aim of Study: Mitomycin C (MMC) instillation after transurethral resection of bladder tumour (TURBT) reduces the risk of bladder cancer recurrence. The aim of this study was to evaluate the use of single postoperative chemotherapy instillation after TURBT at our institution and the reasons for not administering it.

Patients and Methods: A retrospective evaluation of a cohort of patients undergoing TURBT from 2016–2022. The total number of TURBTs and the total number of single-shot MMC instillations (SS-MMC) were evaluated. In particular, the group of patients with no obvious reason for not administering MMC was evaluated. Furthermore, the reasons for not administering MMC were evaluated.

Results: During the follow-up period, 735 TURBTs were performed in 538 men and 197 women (mean age 71 years, median 75 years) and 211 SS-MMCs (28.7%) were administered. After excluding patients with macroscopically evident residual tumor and palliative endoresection (n = 102) and patients with endoresection for reasons other than bladder cancer (n = 24), 609 TURBTs were performed when MMCs could be instilled. In this group, the representation of SS-MMC was 34.7%. The most common identified reason for not admin-

istering SS-MMC (n = 398) was hematuria (n = 83, 20.9%), bladder wall perforation (n = 66, 16.6%), and allergy (n = 4, 1%). In 245 patients (61.6%), the reason for not administering could not be traced. The reduction in the number of applications in 2019 and 2020 was due to the lack of availability of MMC and the COVID-19 epidemic.

Conclusion: Data on the actual practice of single instillation of chemotherapeutic agents after TURBT are scarce and suggest that its use is rather low. According to our data, it is administered in approximately one third of potentially suitable patients. Interpretation of the results is hampered by the lack of information on the reasons for not administering MMC in retrospective analysis of the documentation.

KEY WORDS

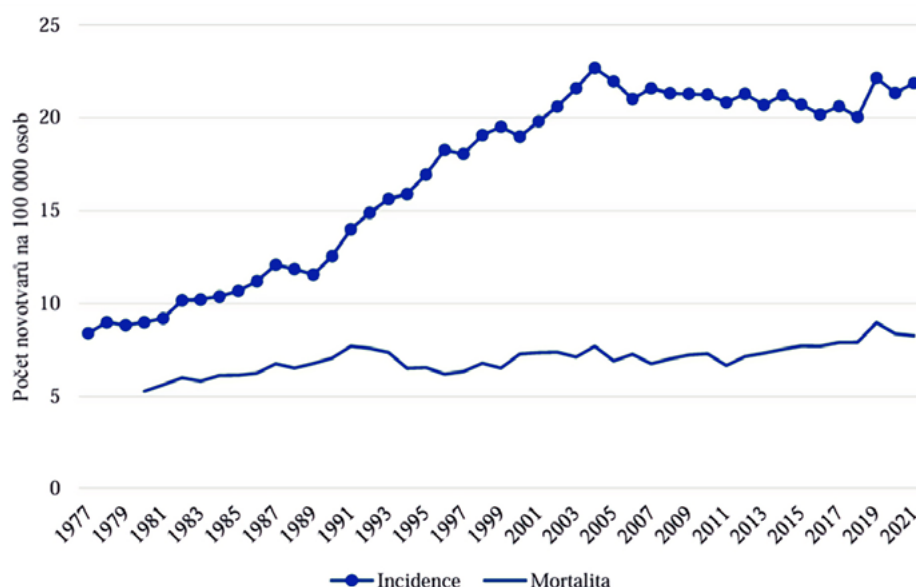
Bladder cancer, postoperative intravesical chemotherapy, single shot mitomycin C, transurethral bladder resection.

.....

ÚVOD

Nádor močového měchýře je nejčastějším nádorem močového traktu a v roce 2021 byl 8. nejčastějším zhoubným nádorem v ČR. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 2 294 případů, tedy 21,8 na 100 000 osob. Výrazně převažuje výskyt u mužů, poměr zastoupení mužů a žen v roce 2021 byl 3,0 : 1. Karcinom močového měchýře byl 10. nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění v roce 2021. V roce 2021 zemřelo na karcinom močového měchýře 867 osob, tj. 8,3 úmrtí na 100 000 osob. 74 % pacientů nově diagnostikovaných v letech 2017–2021 bylo zachyceno v časném stadiu (klinické stadium I a II), tedy neinvazivní typ nádoru močového měchýře. V rámci ČR má nejnížší hrubou incidenci Jihomoravský kraj, naopak nejvyšší hrubá incidence byla patrná u mužů pro Liberecký kraj, u žen pro Karlovarský kraj (1).

70 % všech karcinomů močového měchýře tvoří neinfiltující karcinomy, dle TNM klasifikace jsou to:



Obr. 1. Vývoj incidence a mortality na karcinom močového měchýře; zdroj: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>, strana 188

Fig. 1. Trends in incidence and mortality of bladder cancer; source: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>, page 188

Ta, T1 a CIS. Standardní metodou léčby neinvazivních karcinomů močového měchýře je TURBT. Nádory Ta a T1 lze radikálně odstranit pomocí endoresektomy a dle míry rizika je indikováno provedení reTURBT s nebo bez následné adjuvantní instilační terapie. Po nálezu CIS je instilační terapie indikována vždy. K instilační terapii se využívá chemoterapeutika Mitomycin C nebo Epirubicinu. Specifickým typem instilační terapie je pooperační aplikace chemoterapeutika do močového měchýře do 24 hodin od operace, označované jako single shot MMC.

Neinvazivní karcinomy močového měchýře jsou charakteristické vysokým rizikem recidiv během sledování, multifokálním výskytem, jakož i rizikem progresu onemocnění. Jednoznačně spolehlivý prognostický faktor není v současnosti znám, k určení prognózy lze využít standardní klinické a patologické charakteristiky tumoru a některé molekulárně biologické faktory, které však v běžné klinické praxi nejsou rutinně využívány. Na základě těchto faktorů je možné pacienty stratifikovat do rizikových skupin a dle toho doporučit další sledování a léčbu. Přesné doporučení stran hodnocení rizika a následné stratifikace léčby je podrobně určeno v EAU Guidelines (2).

SS MMC se využívá u nízkých a středně rizikových karcinomů ke snížení rizika recidivy. Problematické je provedení a zařazení do rizikové skupiny v době endoresektomy bez znalosti histologie, tedy aplikace je vhodná u všech makroskopicky neinvazivních tumorů. Samotná aplikace probíhá jednorázově po provedení TURBT do 24 hodin od výkonu (ideálně do 6 hodin). Z dostupných léčiv lze použít: mitomycin, epirubicin, doxorubicin, pirarubicin nebo valrubicin. Standardně se využívá mitomycin a epirubicin. Cílem a důvodem aplikace je destrukce reziduálních nádorových buněk v místě resekce a případných cirkulujících buněk (3). Metaanalýza z roku 2013 publikovaná Perlisem, čítající 2 548 pacientů ze 13 studií, prokázala evidentní přínos SS MMC po TURBT. Dle jeho výsledků SS MMC prodlužuje recurrence free interval (RFI) o 38 % a snižuje časnou rekurenci (ER) u NMIBC o 12 %, pokud je podána bezprostředně po TURBT, nicméně kvalita získaných výsledků při současných metodách výzkumu byla nízká (4). Při aplikaci je nezbytné dodržení kontraindikací, které jsou především pooperační krvácení s koaguly a nutností kontinuální laváže, a především perforace stěny močového měchýře, která může při podání SS

MMC vést k lokální nekróze. U pacientů s nízkým rizikem je SS MMC považována za dostatečnou adjuvantní terapii a další adjuvantní aplikace MMC již tak dobrou prognózu nezlepší (5).

METODA A PACIENTI

Cílem této studie bylo zjištění četnosti aplikací SS MMC po TURBT na souboru našich pacientů operovaných v letech 2016–2022 a zjištění důvodů jejího nepodání. Byla provedena retrospektivní analýza souboru pacientů. Byl hodnocen celkový počet TURBT bez ohledu na techniku provedení, část výkonů byla provedena monopolárním a část bipolárním endoresektorem, porovnání efektivity mezi jednotlivými nástroji nebylo v rámci studie prováděno. Výkony prováděli atestovaní lékaři nebo lékaři v předatestační přípravě pod dohledem atestovaného lékaře. Aplikaci SS MMC indikoval operátor nebo byla aplikace konzultována se specialistou na onkourologii. V případě kontraindikace byl zaznamenán důvod nepodání do dokumentace. U pacientů, u kterých byl přítomen makroskopicky zjevný infiltruující TU, jsme MMC automaticky nepodávali, a tato skupina není do hodnocené skupiny zařazena. Do statistického hodnocení dále nebyli zařazeni pacienti, kteří měli provedenou endoresekcí a měli vykázan kód pro TURBT z jiné příčiny než pro tumor (hemotamponáda, odběr vzorků z fistuly, aj.), dále nebyli hodnoceni pacienti, u kterých byl proveden paliativní TURBT, zejména z důvodu koagulace při ztrátové hematurii.

Součástí studie bylo rovněž vyhodnocení skupiny pacientů, u kterých nebyl SS MMC podán a pátrali jsem po důvodech jejího nepodání. Pacienti, kteří neměli SS MMC podán bez zjištěné příčiny, byli vyhodnoceni zvlášť.

VÝSLEDKY

Ve sledovaném období bylo provedeno 735 TURBT u 538 mužů a 197 žen (průměrný věk 71 let, medián 75 let) a bylo podáno 211 SS MMC, tedy četnost aplikace vztaženo k celkovému počtu vykázaných

TURBT byla 28,7 %. Ze studie byli pro statistické vyhodnocení četnosti aplikací SS MMC vyřazeni pacienti, u kterých nebylo podání SS MMC indikováno (pacienti s makroskopicky patrným reziduálním tumorem nebo s endoresekcí provedené z jiného důvodu než pro tumor močového měchýře). Pacientů s paliativním výkonem bylo 102 a pacientů s endoresekcí pro jiný důvod, než nádor močového měchýře, bylo 24, celkem bylo tedy provedeno 609 TURBT, kdy bylo možné aplikovat SS MMC. V této skupině TURBT, u kterých bylo indikováno podání, bylo zastoupení instilace SS MMC 34,7 %. Četnost výkonů a aplikací SS MMC v jednotlivých letech ukazuje tabulka č. 1 a graf č. 2. Snížení počtu aplikací v letech 2019 a 2020 bylo dáno výpadkem dostupnosti MMC a epidemií COVID-19.

Druhým cílem bylo zjištění důvodů k nepodání SS MMC u těch pacientů, kteří by byli k instilaci SS MMC indikováni, těchto pacientů bylo celkově 398. Při hodnocení byly zjištěny následující výsledky nepodání. Nejčastějším identifikovaným důvodem nepodání SS MMC byla hematurie ($n = 83$, 20,9 %), druhou nejčastější příčinou byla perforace stěny močového měchýře ($n = 66$, 16,6 %), tato perforace byla ve všech případech extraperitoneální, bez nutnosti otevřené operační revize, za perforaci bylo považováno proniknutí pro perivezikálního tuku, kdy by aplikace mohla vyvolat nekrózu okolní tkáně. Toto bylo hodnoceno vždy konkrétním operátorem. Poslední zjištěnou příčinou byla alergie na MMC ($n = 4$, 1 %). U 245 pacientů (61,6 %) nebylo možné důvod nepodání dohledat, což vyplývá z retrospektivního hodnocení dokumentace. Graf č. 3 zobrazuje důvody nepodání SS MMC.

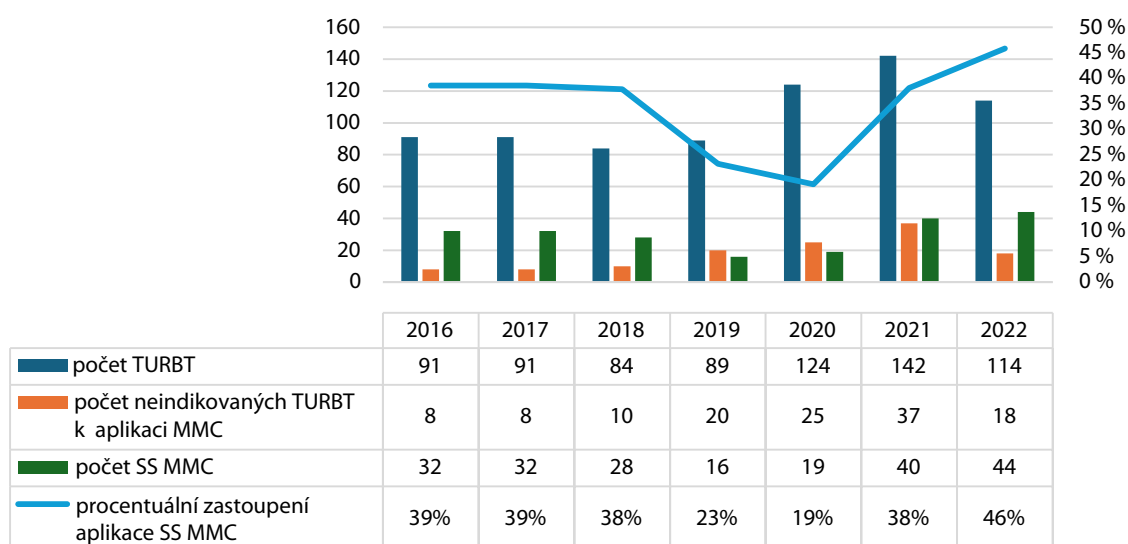
DISKUZE

SS MMC je efektivní způsob snížení rizika vzniku recidivy u pacientů s nízkou a středně rizikovým typem karcinomu močového měchýře. Aplikace SS MMC není schopna ovlivnit prognózu a celkové přežití. Sylvester ve své metaanalýze na 2 278 pacientech prokázal efektivitu SS MMC na snížení 5letého rizika recidivy z 59 % na 45 %, tedy aplikace SS MMC snižuje o 14 % riziko vzniku recidivy

Tab. 1. Tabulka četnosti TURBT a SS MMC v jednotlivých letech**Tab. 1.** Table of frequency of TURBT and SS MMC in each year

Rok	Celkový počet TURBT	Počet TURBT neindikovaných k aplikaci MMC	Počet MMC	Procentuální zastoupení podání indikovaných MMC
2016	91	8	32	39 %
2017	91	8	32	39 %
2018	84	10	28	38 %
2019	89	20	16	23 %
2020	124	25	19	19 %
2021	142	37	40	38 %
2022	114	18	44	46 %

Celkový počet TURBT a procentuální zastoupení podání SS MMC

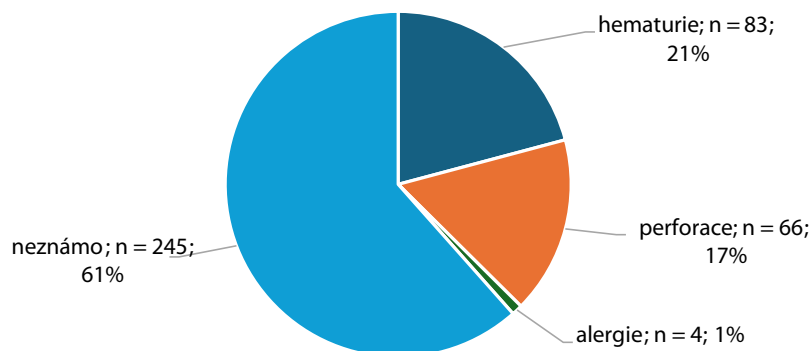
**Obř. 2.** Graf četnosti TURBT a procentuální zastoupení podání SS MMC**Fig. 2.** Graph of TURBT incidence and percentage of SS MMC submissions

u sledovaných pacientů (6). V rámci managementu by měla aplikace SS MMC být provedena během několika prvních hodin od TURBT, všechny studie udávají aplikaci nejpozději do 24 hodin, nejlepší výsledky jsou však v prvních 6 hodinách, ideálně v prvních 90 minutách, jak ve své studii s aplikací apaziquonu prokázal Karsch et al. (7). Cílem aplikace je zabránění cirkulujícím nádorovým buňkám v implantaci do sliznice a obalením se extracelulární matrix (8). Dle aktuálních EAU doporučení by měla být, pokud není k dispozici SS intravezikální chemoterapeutikum (ať už MMC nebo epirubicin),

po TURBT podána alespoň laváž fyziologickým roztokem nebo sterilní vodou, které mají rovněž pozitivní efekt na snížení vzniku rizika recidivy, jak ve své metaanalýze potvrdil Zhongbao (9). Mahran et al. ve své studii neprokázali rozdíl mezi pooperační instilací chemoterapeutika nebo pooperačním proplachem pomocí sterilní vody či fyziologickým roztokem (10).

Aplikace pooperační single shot chemoterapeutika (mitomycin C či epirubicin) je indikována u všech pacientů, kteří podstoupí TURBT pro suspektní nádor močového měchýře, bez známek

Četnost nepodání SS MMC po vyloučení
neindikovaných případů



Obr. 3. Zastoupení důvodů nepodání SS MMC

Fig. 3. Representation of reasons for not filing SS MM

evidentního reziduálního tumoru, pokud se nejednalo o paliativní výkon a u těch, kteří po výkonu nemají hematurii s koaguly, perforaci stěny či alergii na podávané chemoterapeutikum.

Z výsledků studie vyplývá, že využití SS MMC na našem pracovišti není v takové míře, která by mohla být provedena. Avšak využití u necelých 35 % pacientů odpovídá publikovaným číslům v literatuře, respektive je trochu vyšší, než je běžně udávaný průměr. Rostoucí tendence v posledních dvou letech svědčí pro zlepšování indikací k podání. Na tom má jistě vliv edukace operátorů, kteří na podání SS MMC po provedení výkonu pamatují. Sekundární cíl, tedy zjištění důvodů nepodání, bylo významně ovlivněno retrospektivním charakterem studie, kdy nebylo možné dohledat důvod nepodání u 61 % (n = 245). Ze zjištěných příčin nepodání (hematurie (n = 83, 20,9 %), perforace stěny močového měchýře (n = 66, 16,6 %) a alergie (n = 4, 1 %)) vyplývají stejné příčiny, jako jsou udávané kontraindikace pro podání. Výše uvedená instilace fyziologickým roztokem, která rovněž prokázala protektivní efekt, nebyla v rámci studie hodnocena a v retrospektivním hodnocení ani nebylo možné tyto informace zjistit.

V porovnání se světovými daty je procentuální zastoupení aplikací SS MMC na našem pracovišti spíše nadprůměrné, lze uvést studii Cooksona,

která sledovala četnost aplikace v Evropě a USA a dle které se SS MMC využívá pouze v 18 % v Evropě a ve 2 % v USA. 28 % lékařů v Evropě a 66 % lékařů v USA aplikaci SS MMC nepoužilo nikdy ve své praxi (11).

Limitací studie je retrospektivní hodnocení a z toho vycházející velký počet nezjištěných důvodů nepodání SS MMC. Je však nutno říci, že studie měla sloužit ke zjištění aktuální situace stran aplikace SS MMC na našem pracovišti.

ZÁVĚR

Reálných dat o využívání SS MMC v praxi po TURBT je málo a svědčí spíše pro její nízké využití. V naší i ve světové literatuře je velice málo údajů o reálné praxi využití SS MMC po TURBT. Z dostupných údajů je z literatury patrné, že využití SS MMC v klinické praxi je spíše nízké. Dle našich zjištěných dat je SS MMC podán přibližně u třetiny potenciálně vhodných pacientů. Interpretaci našich výsledků ztěžuje nedostatek informací o důvodech nepodání SS MMC při retrospektivní analýze dokumentace. Dalším negativním faktorem byla epidemie COVID-19 a výpadek dostupnosti MMC v letech 2019 a 2020, které vedly k přechodnému snížení počtu aplikací.

LITERATURA

1. Národní onkologický registr ÚZIS. Novotvary 2019-2021. 2024: 186–94.
2. 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, 2024.
3. Brocks CP, Bütter H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005; 174(3): 1115–8.
4. Immediate Post-Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *Eur Urol*. 2013; 64(3): 421–30.
5. Pešl M. Současné možnosti intravezikální chemoterapie. *Urolog. praxi*. 2022; 23(2): 76–9.
6. 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): 231–44.
7. Karsh L, Shore N, Soloway M, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Studies Evaluating Apaziquone (E09, Qapzola™) Intravesical Instillation Post Transurethral Resection of Bladder Tumors for the Treatment of Low-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2018; 4(3): 293–301.
8. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 1980; 46(5): 1158–63.
9. Zhou Z, Zhao S, Lu Y, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *J Urol*. 2019; 37(6): 1075–84.
10. Mahran A, Bukavina L, Mishra K, et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*. 2018; 25(6): 9579–84.
11. Cookson MS, Chang SS, Oefelein MG, et al. National Practice Patterns for Immediate Postoperative Instillation of Chemotherapy in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2012; 187(5): 1571–6.