

Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře

Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer

Jitka Kuncová

Urologie Bubeneč, s. r. o., Praha

Urologické oddělení Oblastní nemocnice Příbram, a. s., Příbram

Došlo: 31. 5. 2022

Přijato: 13. 7. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D., FEBU

Urologie Bubeneč, s. r. o.

Národní obrany 456/2, 160 00 Praha 6

e-mail: kuncova@urologiebubenec.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

Hlavní stanovisko práce: Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie Synergo® RITE je orgán šetřící metodou léčby svalovinu neinfiltujících karcinomů močového měchýře. V článku přinášíme přehled informací o této metodě.

Major statement: Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia Synergo® RITE is an organ-sparing method of treatment of non-muscle invasive bladder tumors. In this article we provide an overview of information about this method.

SOUHRN

Kuncová J. Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře.

Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie Synergo® RITE patří mezi metody tzv. přístrojově asistované instilace vyvinuté ke zvýšení efektivity intravezikální chemoterapie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře. Léčba touto metodou je v současné době v České republice schválená jako standardní v přesně definovaných indikacích. V přehledovém článku jsou zmíněny mechanismy účinku termoterapie a radiofrekvenčního záření na nádorové tkáně. V textu jsou uvedeny základní informace o Synergo® RITE systému, o indikacích a protokolech léčby a nežádoucích účincích terapie a uvedena jsou i data z klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Svalovinu neinfiltující karcinom močového měchýře, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie, termoterapie, radiofrekvence.

SUMMARY

Kuncová J. Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer.

Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia Synergo® RITE is one of the so-called device-assisted instillation methods developed to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy in the treatment of non-muscle invasive bladder tumors. Treatment with this method is currently approved as standard in precisely defined indications in the Czech Republic. The mechanisms of the effect of thermotherapy and radiofrequency treatment on tumor tissues are discussed in this review article. The text provides basic information on the Synergo® RITE system, treatment indications, protocols and side effects of therapy, and also data from clinical trials.

KEY WORDS

Non muscle invasive bladder cancer, radiofrequency induced thermochemotherapy effect, thermotherapy, radiofrequency.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře je 5. nejčastější malignitou v Evropě (1). Svalovinu neinvazující karcinomy (NMIBC) tvoří většinu (75 %) těchto nádorů v době diagnózy (2). Skupina NMIBC je molekulárně – geneticky a klinicky heterogenní. Na jedné straně spektra stojí dobře diferencované papilární nádory s nízkým potenciálem progresu do svaloviny, které ale bez léčby recidivují v pětiletém výhledu téměř v polovině případů (3). Na straně druhé jsou karcinomy vysokého či velmi vysokého rizika s pětiletou progresí dosahující 11–44 % (4). Léčba se následně po transuretrální resekci (TUR) odvíjí od stanovení rizika progresu. Dle současných doporučení jsou indikovány jednorázová pooperační instilace, intravezikální chemoterapie (CHT), intravezikální BCG terapie až po časnou radikální cystektomii (RCYE) v závislosti na stupni rizikovosti nádoru (4). Standardní orgán šetřící terapie nevykazují dostatečnou účinnost v prevenci recidiv i progresu. Aplikace BCG může být provázena závažnými nežádoucími účinky a intolerancí. V posledním desetiletí je

také limitována omezenou dostupností. Důsledkem je vysoká prevalence karcinomů měchýře, nezanedbatelná mortalita související s progresí do svalovinu invazujícího onemocnění, či nutnost volby radikální cystektomie jako onkologicky nejbezpečnější, ale kvalitu života výrazně ovlivňující léčby (5). Logickým vývojem bylo zaměření pozornosti na zvýšení klinické účinnosti intravezikální chemoterapie jako léčby s přijatelnou tolerabilitou. Tyto snahy vedly v posledních třech dekádách k rozvoji metod tzv. přístrojově asistované instilace. Tyto přístroje využívají různých fyzikálních principů ke zvýšení průniku molekul chemofarmaka do stěny močového měchýře, případně je kombinují s dalšími metodami s protinádorovými účinky k potenciaci terapeutického efektu. Příkladem je princip hypertermické intravezikální chemoterapie (HIVEC), na němž je založeno zařízení Combat, nebo Electromotive Drug Administration (EMDA), která využívá k usnadnění průniku léčiva do tkáně mechanismy iontoforézy a elektroosmózy (6).

Systém podporovaný největším počtem validních klinických studií je Synergo® RITE (RITE), založený na radiofrekvenčně indukované chemohypertermii. Tento systém byl vyvíjen od konce 80. let minulého století. První práce o klinickém využití systému jsou z 90. let minulého století (7). V r. 2003 byly publikovány výsledky první prospektivní studie, které prokázaly benefit radiofrekvenčně indukované chemohypertermie na délku přežití bez recidivy i na pravděpodobnost vzniku recidivy (8). Dle aktuálních doporučení EAU 2022 je u pacientů s BCG selháním v případech odmítnutí či kontraindikace radikální cystektomie možné využít měchýř šetřící strategie, zahrnující metody přístrojově asistované instilace (úroveň doporučení slabá) (4).

MECHANISMY ÚČINKU HYPERTERMIE (HT) A RADIOFREKVENČNÍ ENERGIE (RF)

Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie Synergo® RITE je v podstatě trimodální

terapií, kombinující účinky neionizujícího záření ve formě radiofrekvenční energie s hypertermií stěny měchýře a s intravezikální chemoterapií. Léčba touto metodou spočívá v řízené emisi RF energie o frekvenci 915 MHz z antény přímo v kavitě močového měchýře, vedoucí k hypertermii stěny za současné irigace měchýře roztokem chlazeného chemoterapeutika, nejčastěji mitomycinu (MMC) (6). Potenciální význam hypertermie v léčbě nádorů byl prvně popsán v r. 1866 německým lékařem, který popsal vymizení sarkomu po horečce při erysipelu (9). Ve 2. polovině 20. století byly prováděny pokusy s recirkulací zahřátého roztoku v měchýři s popsanou částečnou odezvou za použití vysokých teplot (až 80 °C) (10). Následovaly studie s kombinací hypertermie s radioterapií či chemoterapií. Aplikace zvýšené teploty (v rozmezí 40–44 °C) se nazývá hypertermií, na rozdíl od metod termální ablace, při kterých se uplatňují teploty mezi 50–100 °C (11, 12). Hypertermie má cytotoxické účinky, zvyšuje tkáňovou dostupnost léčiva i citlivost nádoru k chemoterapeutiku a zesiluje imunitní odpověď. Uvedené procesy nastávají při teplotách nad 40,5 °C a jejich rozsah se zvětšuje s teplotou. Citlivost nádorových buněk i tkání k efektům hypertermie je obvykle výraznější ve srovnání s normální, nenádorovou tkání (6, 11). Na buněčné úrovni způsobuje hypertermie přímé poškození struktury DNA, RNA a proteinů a zároveň inhibuje jejich syntézu. Dochází k alteraci intracelulárního metabolismu s hypoxií a se zvýšením acidity nádorového mikroprostředí. Nutriční deficit v nádorových buňkách se prohlubuje. Tyto změny vedou k poškození nebo ke kompletní inhibici opravných mechanismů buňky s akcelerací buněčné smrti (apoptózy) (11, 13–15). Důsledkem těchto komplexních procesů je další zvýšení senzitivity nádorových buněk k hypertermii a chemoterapii, resp. k antitumorní terapii obecně (15, 16). Na tkáňové úrovni je cévní zásobení tumoru charakterizováno zvýšenou vaskularizací s nepravidelnou architektonikou, výraznějším sklonem k extravazaci v důsledku produkce faktorů stimulujících cévní permeabilitu a nedostatečnou lymfatickou drenáží (16). Tyto změny jsou podkladem tzv. efektu zvýrazněné permeability i retence (enhanced permeability retention effect – EPR),

jenž v důsledku vede ke zvýšené akumulaci makromolekul v nádorech oproti normálním tkáním. Hypertermie dále zvýrazňuje dopady EPR efektu. HT vede k vazodilataci a ke zvýšení průtoku krve nádorem i okolními tkáněmi a zlepšuje tak dostupnost farmaka pro tkáň (11, 16, 17). Zvýšením permeability protein-lipidové dvojvrstvy v buněčných membránách hypertermie usnadňuje průnik léčiva přes membránu. Dalšími teplotně závislými parametry, které mají vliv na difuzi léčiva do tkáně, jsou difuzní koeficient a hydraulická vodivost. Dle Stokes-Einsteinova zákona vzroste s nárůstem teploty z 37 °C na 43 °C difuzní koeficient o 14 % (18). Zvýšení hydraulické vodivosti při HT je ovlivněno nárůstem tkáňové permeability intersticia a poklesem viskozity moči (19, 20). Hypertermie má kromě cytotoxicity a ovlivnění difuze chemoterapeutik vliv i na inaktivaci lékových detoxifikačních mechanismů, a tím na rezistenci vůči chemofarmakům. Bylo pozorováno, že v kombinaci HT s aplikací mitomycinu došlo ke snížení membránové lokalizace proteinů mnohočetné lékové rezistence (multi-drug resistance protein – MDR) (21). Hypertermie se podílí také na aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Způsobuje zvýšení počtu tumor infiltrujících leukocytů, ovlivňuje jejich fenotyp i funkci a zvyšuje uvolňování cytokinů (22). Z nádorových buněk HT spouští uvolňování specifických proteinů tepelného šoku (HSP), jež se pak váží na specifické cytotoxické lymfocyty a vedou k autovakcinaci proti nádorovým buňkám (23). Po aplikaci RITE byly u pacientů detegovány výrazně vyšší hladiny MCP-1 a IL-6 ve srovnání s pacienty léčenými „studenými instilacemi“ (MMC) (24). V posledním desetiletí je větší pozornost věnována také studiu biologických účinků RF energie na nádorové i normální buňky. Ware et al. zaznamenali, že po expozici RF energii docházelo v nádorových buňkách ke změnám fenotypu buněk, jejich morfologie, motility i proliferace. Zároveň pozorovali změny v mezibuněčných interakcích ve smyslu snížení mezibuněčné adheze. Bezprostředně po aplikaci RF byla pozorována zvýšená tvorba nanotubulů, v nichž docházelo k transportu mikročástic mezi nádorovými buňkami. Dle autorů mohou mít uvedené změny pozitivní vliv na citlivost nádorových

buněk i na penetraci látek buňkami. Pozorované změny nesouvisely s hypertermií, neboť při aplikaci RF energie bylo dosahováno maximálních teplot 38,68 °C (25). Při intravezikální aplikaci musí cytostatikum překonat relativně nepropustnou vrstvu uroteliálních deštníkových buněk (umbrella cells), jejichž těsná spojení tvoří bariéru, zabraňující průniku moči a bakterií do submukózy měchýře. Po aplikaci radiofrekvenčně indukované hypertermie byly pozorovány přechodné změny v buněčném cytoskeletu, které mohou vést k oslabení těchto těsných spojení uroteliálních buněk, a tím ke zvýšení propustnosti sliznice (20, 26). Po aplikaci RITE byly v nádorových tkáních zjištěny významně vyšší koncentrace MMC než po „studených instilacích“ MMC. V nemaligních tkáních byly koncentrace MMC výrazně nižší oproti nádorové tkáni po obou typech aplikace (RITE vs. studená instilace) (26).

Aplikace RF energie byla spojena se snížením buněčné viability i s alterací mitochondriálních funkcí v nádorových buňkách. Tyto efekty byly výraznější než při působení samotné hypertermie. Aplikace RF energie, na rozdíl od HT, vedla ke zmnožení autofagozomů v cytoplazmě nádorových buněk (27). Po aplikaci RF docházelo jen ke zcela zanedbatelným změnám ve zdravých, nemaligních buňkách (25, 27). Mechanismy, kterými hypertermie a radiofrekvenční energie vyvolávají antineoplastické účinky, nejsou dosud jednoznačně objasněny, nicméně vzhledem k dosavadním výsledkům je využití těchto metod v protinádorové léčbě v kombinaci s chemoterapií racionální. Výsledky in vitro i in vivo studií navíc ukazují na synergistický a nikoliv jen aditivní efekt kombinovaných terapií (15).

POPIS SYSTÉMU

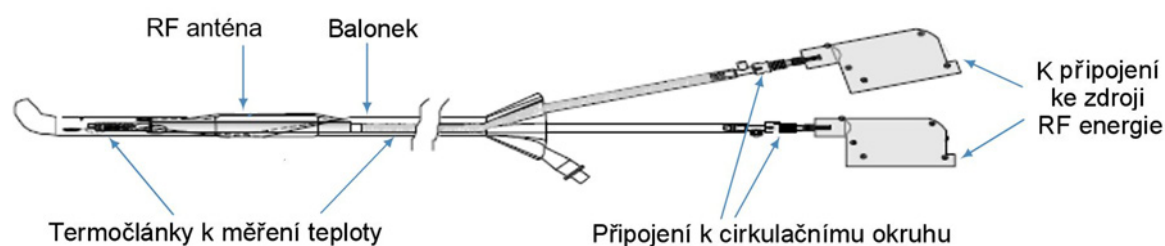
Systém Synergo je tvořený pevnou řídicí jednotkou a speciálními jednorázovými komponentami. Řídicí jednotka obsahuje zdroj radiofrekvenční energie generující RF záření o kmitočtu 915 MHz, peristaltickou pumpu s chladícím rezervoárem a počítač se softwarem, který zajišťuje monitoraci parametrů terapie a umožňuje jejich průběžnou úpravu

(Obr. 1). Speciální jednorázový trojcestný 18 F katétr s Tiemann zakončením obsahuje v měchýřové části, proximálně od balonku, anténu emitující RF a tři termočidla (Obr. 2). Tato termočidla se tangenciálně rozevírají od špičky katétru a měří teplotu stěny v oblasti hrdla, laterální a zadní stěny. Distálně od balonku jsou lokalizována další dvě termočidla, monitorující teplotu v uretře. Anténa katétru se pomocí konektorů na distálním konci katétru napojuje na zdroj RF energie řídicí jednotky. Vtokový a výtokový konec katétru se přes jednorázový cirkulační okruh propojují s pevnou cirkulační jednotkou, která zajišťuje chlazení roztoku a jeho zpětnou recirkulaci do mě-



Obr. 1. Systém Synergo RITE

Fig. 1. System Synergo RITE



Obr. 2. Speciální jednorázový katétr

Fig. 2. Dedicated single use catheter

chýře. Chlazení roztoku snižuje degradaci farmaka i termické dráždění v uretře. Teplotní parametry, emise RF energie i rychlost průtoku a tlak v okruhu jsou kontinuálně monitorovány a vizualizovány na dotykové obrazovce řídicí jednotky. V závislosti na aktuálních hodnotách pak zdravotník pomocí dotykové obrazovky upravuje emisi RF energie a rychlost peristaltické pumpy tak, aby bylo dosaženo co nejlepších parametrů léčby (teplota, teplotní křivka, množství aplikované RF energie) za současné dobré tolerance léčby pacientem. Bezpečnost aplikace je zajištěna třístupňovým systémem alarmů (hodnoty tlaku a teplot). Při překročení kritických hodnot se systém sám vypne (9, 28).

PRŮBĚH A PARAMETRY TERAPIE

Léčba začíná osazením systému, zavedením katétru a vyprázdněním měchýře. Poté aktivujeme termočidla a dokončíme kalibraci systému. Do měchýře instilujeme 50 ml naředěného chemofarmaka a spouštíme vlastní léčbu, sestávající se ze dvou 30minutových sekcí, přerušených krátkou pauzou. Během ní vyprázdníme měchýř, instilujeme 50 ml nového roztoku a pokračujeme druhou 30minutovou fází. Během aplikace dochází ke snížení koncentračního gradientu chemoterapeutika v měchýři. Důvodem je absorpce MMC tkáněmi a diluce roztoku, na které se podílí produkce moči i hypertermií indukovaná tkáňová exsudace ze stěny měchýře. Při hypertermii navíc dochází k částečné degradaci MMC. Výměna roztoku MMC tedy zajišťuje standardní parametry aplikace chemoterapie ve 2. fázi terapie. Při zahájení aplikace jsou

parametry pumpy nastaveny na 4 ml/min a výkon RF antény na 12 W. Zvýšením výkonu RF antény zvyšujeme množství intrakavitálně emitované RF energie a docílíme tím přímého zahřívání stěn měchýře. Urychlením cirkulace chlazeného roztoku pomalu snižujeme teplotu stěny a korigujeme tak úroveň hypertermie. Cílem aplikace je dosažení absorpce co nejvyššího množství RF záření stěnou měchýře a zároveň docílení hypertermie stěny v rozmezí 42 ± 2 °C alespoň po dobu 20 minut z třicetiminutové aplikace. Teplota stěny měchýře nezávisí jen na množství emitované RF energie, ale je významně ovlivněna tloušťkou detruzoru, vaskularizací lamina propria, resp. její schopností reaktivní vazodilatace, kapacitou kondukce tepla extravezikálně i dalšími charakteristikami tkáně – např. přítomností fibrotických jizev po TUR (6, 9). Emise stejného množství energie tedy vede k dosažení různého stupně hypertermie u rozdílných pacientů. Předností technologie Synergo RITE je možnost modifikovat v reálném čase parametry aplikace v reakci na aktuální snímané hodnoty a dosáhnout validních hodnot hypertermie. Tolerance pacientů k hypertermii a k hodnotám emise RF energie je také rozdílná. Včasnou úpravou parametrů aplikace je možno reagovat na nepříjemné vjemy pacienta a předejít tak např. nekontrolovatelným spazmům měchýře, které by mohly významně ovlivnit kvalitu terapie či vést k jejímu předčasnému ukončení.

KLINICKÉ INDIKACE

V aktuálních doporučeních EAU 2022 jsou měchýř šetřící strategie uvažovány u pacientů s BCG selháv

ním v případě odmítnutí či kontraindikace radikální cystektomie (úroveň doporučení slabá) (4). Zlatým standardem léčby u rizikových či vysoce rizikových nádorů po BCG selhání či u pacientů s BCG intolerancí zůstává radikální cystektomie. Ostatní léčebné alternativy dosahují onkologicky výrazně horších výsledků a je nutné pacienta o tomto informovat. Terapie Synergo RITE je indikována u NMIBC se středním a vysokým rizikem progresu. V dříve publikovaných studiích byla terapie aplikována v případech NMIBC, které lze shrnout do následujících skupin (28):

- svalovinu neinfiltrující karcinomy měchýře s vysokou frekvencí recidiv po standardní intravezikální terapii
- kontraindikace či odmítnutí RCYE pro BCG selhání v terapii NMIBC či CIS
- kontraindikace k BCG terapii či její nedostupnost
- nádory se středním či vysokým rizikem progresu bez předchozí intravezikální terapie
- pacienti s vysokým operačním rizikem pro TUR či s technicky neresekovatelným nádorem (rozsah, lokalizace nádoru)

PROTOKOLY LÉČBY

Nejvíce používaným farmakem je mitomycin, ale lze aplikovat i epirubicin. Léčba se sestává obdobně jako při „klasických“ instilacích z indukční a udržovací fáze. Existují dva léčebné protokoly – tzv. profylaktický (neboli adjuvantní) a protokol ablativní (neoadjuvantní), lišící se dávkou chemoterapeutika a počtem aplikací v indukční fázi. Profylaktická terapie je indikována u pacientů s kompletně odstraněným nádorem s cílem snížení pravděpodobnosti recidiv a progresu. Její indukční fáze se sestává ze šesti aplikací s 2×20 mg MMC v týdenních intervalech. Ablativní terapie je indikována u pacientů s reziduálním či perzistujícím papilárním nádorem či v případě CIS. V indukční fázi podáváme osm aplikací s 2×40 mg MMC v týdenních intervalech. Indikací k ablativnímu protokolu je tedy i léčba pacientů s kontraindikací k TUR pro operační riziko, nebo tam, kde rozsah

či lokalizace nádorů znemožňují jejich kompletní endoskopické odstranění.

Udržovací fáze obou protokolů se sestává z šesti aplikací s 2×20 mg MMC v šestitýdenních intervalech během prvního roku terapie a ideálně pak z dalších šesti aplikací v osmitýdenních intervalech v roce druhém. Dávkování epirubicinu je 2×25 nebo 2×50 mg obdobně jako u MMC. Po ukončení indukční fáze provádíme cystoskopii v narkóze s mappingem měchýře, event. s TUR biopsiemi, odběr moči na cytologii a v opodstatněných případech i vyšetření horních močových cest (9). Optimální protokol a jeho indikace s ohledem na charakteristiky nádoru jsou stále předmětem studií. Recentnější studie doporučují rozšíření indikace ablativní léčby na nádory s vysokým a velmi vysokým rizikem progresu po jejich kompletní resekci (29). U nádorů s velmi vysokým rizikem je doporučováno zhodnotit efekt terapie již po úvodních čtyřech aplikacích ablativního protokolu (doporučení výrobce, ústní sdělení). V případě absence recidivy se pak pokračuje v indukční terapii. V průběhu udržovací léčby sledujeme pacienty dle platných doporučení pro follow-up NMIBC. V publikovaných studiích se liší zejména v trvání udržování fáze – mnoho autorů aplikovalo léčbu pouze po dobu jednoho roku, naopak jiní, zejména holandská autoři, pokračovali v udržovací léčbě v prodloužených intervalech i po 2. roce léčby (29).

KONTRAIINDIKACE

Léčba je jednoznačně kontraindikována u pacientů s malou kapacitou měchýře (objem pod 150 ml), při aktivním uroinfektu či hematurii. Dalšími kontraindikacemi jsou striktury uretry či stavy výrazně ztěžující katetrizaci, objemné divertikly měchýře a nekontrolovatelná hyperaktivita detruzoru (9). Kontraindikací je i přítomnost penilní protézy nebo gravidita. Opatrnosti je dle výrobce (Medical Enterprises Europe B.V., Nizozemsko) třeba při metalických implantátech v malé pánvi a při přítomnosti pacemakerů či kardiostimulátorů – zde je doporučeno vyjádření kardiologa. U pa-

cientů s alergií či intolerancí na MMC je možno aplikovat epirubicin.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky (NÚ) spojené s RITE jsou arbitrárně děleny na ty, jež se vyskytují přímo během aplikace RF a na nežádoucí účinky, které přetrvávají i po léčbě. Většina z nich je mírného stupně a vymizí spontánně během několika dnů od ukončení terapie. Při aplikaci se nejčastěji vyskytují cystalgie a spasmy měchýře, jejichž výskyt je v metaanalýze Lammersové udáván ve 21,6 % a 17,5 % (28). Závažné spasmy vedoucí až k netlumené kontrakci mohou výrazně komplikovat průběh a účinnost léčby. Po aplikaci RITE se relativně často vyskytují LUTS-like příznaky (dysurie, frekvence, urgencye a nykturie) (25,6 %) a hematurie (6 %). Výskyt alergických reakcí je udáván v rozmezí 0–24 %. Striktura uretry je popisována v 0–10 %. Ukončení léčby v souvislosti s nežádoucími účinky je udáváno v rozmezí 4–9 % (9, 28). Závažnou, ale ojedinělou komplikací popsanou ve dvou zahraničních studiích po ablativním protokolu, je rozvoj svráštělého měchýře s těžkou inkontinencí (8, 30). Recentně popsal obdobnou situaci u jednoho pacienta Brisuda a kol. (31). Typickým jevem pozorovaným u většiny pacientů při kontrolní cystoskopii po indukční fázi je ložisko bělavé tkáně na zadní stěně – tzv. tepelná reakce zadní stěny. Jedná se o asymptomatickou, spontánně ustupující reakci, vznikající v místě kontaktu RF antény se stěnou měchýře. Nežádoucí účinky po RITE jsou obdobného spektra jako po CHT. Vyskytují se s mírně vyšší frekvencí i závažností a většina z nich spontánně vymizí (28). Oproti BCG je RITE provázena častějším výskytem cystalgií, spazmů měchýře, uretrálních striktur a s obtížemi spojenými s katetrizací i s více alergickými reakcemi. Naopak po BCG se častěji vyskytují celkové obtíže, jako horečka, únava, bolesti kloubů a z urologických symptomů pak hematurie, inkontinence a frekvence (32). Přesné zhodnocení NÚ radiofrekvencí indukované chemohypertermie na základě dat z literatury je nicméně velmi obtížné z několika důvodů. Starší studie hodnotily

NÚ na základě nevalidovaných dotazníků, zatímco v novějších studiích byla využívána společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (CTCAE stupnice). Ve většině studií nebylo autory uváděno profylaktické užívání anticholinergik či podávání analgetik, což může také vést k podhodnocení skutečného výskytu NÚ. Rovněž fakt, že v různých studiích byly výsledky hodnoceny v per-protocol (PP) analýze či v intention-to-treat (ITT) analýze, vede k nepřesnostem v reportování NÚ.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Studie hodnotící klinické dopady léčby RITE jsou relativně početné, limitací je nicméně fakt, že dosud jsou k dispozici data pouze ze tří randomizovaných prospektivních multicentrických studií. Jejich výsledky, společně s daty z dalších relevantních studií, jsou shrnuty níže. Výsledky 22 validních studií srovnávajících RITE s instilacemi MMC byly zhodnoceny Lammersovou v systematické metaanalýze z r. 2011 (28). Primárním sledovaným parametrem byl čas do recidivy, sekundárními cíli byly čas do progresu, míra zachování měchýře a nežádoucí účinky. Radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie byla spojena se snížením frekvence recidiv o 59 % oproti CHT s MMC. Vzhledem ke krátké době sledování v hodnocených studiích, jejich heterogenitě i k malému množství randomizovaných studií nebylo možné zhodnotit čas do recidivy a čas do progresu. Celková míra zachování měchýře po RITE dosáhla 87,6 %, což je více než po CHT s MMC, ale k jednoznačným závěrům chybí validní srovnávací studie. Nežádoucí účinky léčby RITE byly častější a mírně závažnější než po CHT s MMC, ale bez dosažení statistické významnosti. V review van Valenberga shrnující výsledky studií publikovaných v letech 2011 až 2015 je míra zachování měchýře uváděna v rozmezí 71–100 % v závislosti na léčebném protokolu (9). V prospektivní randomizované studii Colomba bylo 83 pacientů s vysoce a středně rizikovým NMIBC léčeno pomocí RITE nebo MMC (8). Hodnocenými parametry byly délka přežití bez recidivy a pravděpodobnost vzniku recidivy. Při sledování v minimální délce 24 měsíců byl v obou

parametrech prokázán jednoznačný efekt ve prospěch RITE. Pravděpodobnost vzniku recidivy po 24 měsících byla několikanásobně nižší ve skupině léčené RITE proti skupině MMC (17 % vs. 58 %) ($p = 0,0002$). Dlouhodobé výsledky léčby u stejné skupiny pacientů pak tito autoři publikovali v retrospektivní analýze v roce 2011 (33). Desetiletého přežití bez onemocnění bylo dosaženo u 53 % pacientů léčených RITE, oproti 15 % ve skupině MMC ($p < 0,001$). Měchýř byl zachován u 86 % v RITE skupině, proti 79 % v rameni s MMC, bez dosažení statisticky významného rozdílu ($p = 0,129$). Arends a kolegové sledovali v prospektivní randomizované multicentrické studii 190 pacientů se středně či vysoce rizikovým NMIBC (34). Tito pacienti podstoupili léčbu RITE (šest aplikací indukce a dalších šest v udržovacím protokolu) či jeden rok trvající léčbu BCG (protokol dle Moralese). Primárním cílem bylo sledování dvouletého přežití bez recidivy v intention-to-treat (ITT) a per-protocol (PP) analýze u 190, resp. 147 pacientů s papilárním NMIBC. Dle ITT analýzy nedosahovaly rozdíly ve dvouletém přežití v RITE a BCG rameni (78,1 % vs. 64,8 %) statistické významnosti ($p = 0,08$). PP analýza ale ukázala statisticky významný rozdíl ve prospěch RITE oproti BCG (81,8 % vs. 64,8 % ($p = 0,02$)). Progrese v obou skupinách byla nižší než 2 %. Limitem této studie bylo její předčasné ukončení pro pomalý nábor, a s tím související nedostatečná statistická síla. Cílem retrospektivní multicentrické studie van Valenberg a spolupracovníků bylo vyhodnocení efektivity léčby RITE u 150 pacientů s CIS s ohledem na předchozí podstoupenou terapii (35). Výsledky byly hodnoceny v celé skupině i separovaně ve skupinách BCG rezistentních pacientů, BCG léčených pacientů (bez BCG rezistence) a u dosud neléčených pacientů. Statisticky významný byl rozdíl v kompletní odpovědi na terapii po šesti měsících, která pro výše uvedené skupiny dosahovala 46,0 %, 71,7 % a 83,0 % ($p < 0,001$). Při střední délce sledování 35,8 měsíců dosahovalo celkové přežití 78,0 % a přežití bez cystektomie 78,5 %. Míra zachování měchýře se také významně lišila při analýze podskupin a dosahovala 71,4 % a 84,1 % u BCG rezistentních resp. BCG léčených pacientů a 86,7 % u dosud neléčených pacientů ($p = 0,006$).

K progresi došlo u 13,3 % pacientů. Aplikace vyšší dávky (2×40 mg vs. 2×20 mg MMC) vykazovala trend ($p = 0,06$) lepší kompletní odpovědi na terapii. V multicentrické studii HYMN bylo randomizováno 104 pacientů s recidivou NMIBC po předchozí BCG terapii do ramene s RITE (40 mg MMC) a do kontrolní skupiny (léčené BCG, MMC, či EMDA) (36). Primárními cíli byly délka přežití bez onemocnění v obou ramenech a kompletní odpověď za tři měsíce v podskupině s CIS. Medián sledování u pacientů bez recidivy byl 36 měsíců. Autoři neprokázali statisticky významný rozdíl v těchto sledovaných parametrech. Při analýze podskupin bylo u papilárních tumorů léčených RITE pozorováno nesignifikantní zvýšení dvouletého přežití bez onemocnění proti kontrolní skupině (53 % vs. 24 %) ($p = 0,11$). Naopak pacienti s CIS léčení RITE vykazovali signifikantně nižší přežití bez recidivy proti kontrolní skupině ($p = 0,01$). Progrese po 35 měsících dosahovala 8 %. Tolerance léčby byla obdobná v obou skupinách. Studie byla předčasně uzavřena po interim analýze pro vyšší než očekávanou úroveň recidiv u CIS pacientů. Limitací studie je její nedostatečná statistická síla a zejména pak heterogenita randomizovaných pacientů i heterogenita léčby v kontrolním rameni. Výsledky léčby RITE u velkého souboru 299 intenzivně předléčených pacientů s mediánem sledování 55,5 měsíců publikovala v retrospektivní studii v roce 2021 Brummelhuis (29). Léčbu BCG podstoupilo 85,4 % pacientů a léčbu MMC 50,4 %. Ve skupině 234 BCG předléčených pacientů se u 178 (65 %) z nich jednalo o BCG refrakterní onemocnění. Odpověď na léčbu byla hodnocena u 128 pacientů s primárním či konkomitantním CIS v šesti měsících a dále za 12 a 24 měsíců a po pěti letech. U skupiny papilárních nádorů, zahrnující 146 pacientů bylo hodnoceno přežití bez recidivy v jednom, dvou a pěti letech. U pacientů s CIS byla kompletní odpověď na léčbu v šesti měsících 56,0 %. Trvající odpověď pak dosahovala 79,7 %, 66,5 %, a 40,3 % v jednom, dvou a pěti letech. U pacientů s papilárními nádory dosahovalo přežití bez recidivy 77,9 %, 57,5 % a 37,2 % ve stanovených intervalech. V analýze podskupin bylo u skupiny BCG refrakterních nádorů dosaženo kompletní odpovědi v šesti měsících

u 54,5 % pacientů s CIS a u 43,8 % u pacientů s reziduálními papilárními nádory. Trvání odpovědi na terapii bylo u této skupiny s BCG refrakterními nádory dlouhodobé. V celé kohortě progredovalo 8,5 % pacientů a zachování měchýře bylo dosaženo v 70,8 %. Sledování efektu léčebné dávky ukázalo, že ablativní dávka zvyšovala RFS a byla spojena s trendem zlepšení kompletní odpovědi ($p = 0,01$). Dle autorů by tak měla být aplikována u pacientů s CIS či s reziduálním papilárním tumorem při zahájení léčby. Zároveň doporučují prodloužení RITE léčby alespoň na dva roky. Komplikace i onkologické výsledky „odložené“ radikální cystektomie po RITE pro předchozí selhání BCG terapie oproti časně RCYE byly hodnoceny retrospektivně v prospektivní databázi pacientů, kteří podstoupili RCYE (v období 2011–2017) pro diagnózu vysoce rizikového NMIBC (37). Časnou RCYE podstoupilo 102 pacientů ihned po diagnóze vysoce rizikového NMIBC či po selhání BCG, 36 pacientů po selhání BCG nejprve podstoupilo RITE a po jejím selhání pak RCYE. Střední věk pacientů byl srovnatelný a medián délky sledování byl 24 měsíců v obou skupinách. Nebyly shledány signifikantní rozdíly v parametrech, jež indikují náročnost operace: trvání operace, krevní ztráty při operaci, délka hospitalizace a úroveň rehospitalizace během 90 dnů od výkonu. Ve studii nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami v čase do recidivy ani v celkovém a pro nádor specifickém přežití. Autoři uzavírají, že RCYE po RITE aplikované po BCG selhání není spojena s vyšší náročností operačního výkonu a s následnými komplikacemi, ani není zatížena horšími onkologickými výsledky oproti časně RCYE.

DISKUZE

Výše uvedené randomizované studie jsou přínosné pro posouzení klinického významu metody radiofrekvenčně indukované chemohypertermie RITE v léčbě NMIBC. Je ale nutné zmínit, že jejich validita vykazuje limitace z důvodu nedostatečné statistické síly pro nízké množství randomizovaných pacientů, či pro předčasné ukončení pro pomalý nábor. Rov-

něž je třeba vzít v úvahu i fakt, že v dosud provedených studiích byly skupiny tvořeny heterogenními pacienty (předchozí léčba, nejasná definice BCG selhání, heterogenita kontrolních skupin). Lišily se i léčebné protokoly v uvedených studiích, a to jak v aplikované dávce MMC (2×20 či 2×40 mg), tak v počtu aplikací. Slibnými se jeví data získaná analýzou podskupin dle přítomnosti CIS a dle předchozí BCG terapie, nicméně limitujícími pro kvalitní analýzu jsou opět malé počty pacientů v souborech. Nevýhodou metody Synergo-RITE je kromě její časové náročnosti i její vysoká finanční nákladnost. Tyto faktory mohou limitovat rozšíření metody i v rámci experimentální aplikace a souviset tak s relativním nedostatkem statisticky validních randomizovaných studií zabývajících se touto léčbou.

Radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie vykazuje slibné výsledky v léčbě NMIBC za akceptovatelného bezpečnostního profilu, nicméně jednoznačné zhodnocení její efektivity není z dosud dostupných dat možné. K přesnějšímu zhodnocení účinnosti terapie RITE a k identifikaci podskupin NMIBC, u nichž by měla tato léčba nejlepší potenciál, je třeba prospektivních randomizovaných studií na dobře definovaných skupinách pacientů. Stanovení kritérií FDA pro BCG selhání umožňuje vytvoření homogenních skupin. Je však otázkou, zda nutnost splnění FDA kritérií pro zařazení do studií nemůže v době trvajícího nedostatku BCG znamenat výraznou překážku náboru pacientů. Perspektiva využití metody RITE v léčbě rizikového NMIBC se bude odvíjet také od účinnosti dalších již schválených terapií pro tuto indikaci, mezi něž patří i systémová terapie pembrolizumabem. Roli bude hrát i bezpečnostní profil nových terapií s ohledem na věkové a výkonostní charakteristiky populace pacientů s NMIBC.

V České republice je od 1. 1. 2021 v seznamu výkonů MZČR zaregistrován výkon 76534 „Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie“. Platnými indikačními kritérii, na základě kterých je léčba v ČR hrazena, jsou Ta-T1 high grade nebo CIS nádory v případě selhání intravezikální termochemoterapie a pacienti extrémně riziková z progresu povrchového nádoru do karcinomu invazivního (Ta-1 a Tis nádory velkého rozsahu nebo recidivující v krátkém intervalu) v případě

nedostupnosti BCG. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkourologické centrum. V současné době je v České republice metoda dostupná na Urologické klinice 2. LF UK a FN Motol a na Urologické klinice FN Brno, což rozšiřuje portfolio terapeutických možností, které můžeme v ČR nabídnout pacientům splňujícím indikační kritéria.

ZÁVĚR

Radiofrekvenčně indukovaná chemohypertermie je jednou z terapeutických možností, které můžeme nabídnout pacientům, u nichž nelze BCG

selhání řešit radikální cystektomií. Předností této technologicky sofistikované metody je možnost optimalizace léčby s ohledem na individuální charakteristiky pacientů, což ji odlišuje od dalších, aktuálně dostupných metod hypertermické chemoterapie. Výsledky dosud provedených studií nicméně neumožňují jednoznačné závěry ohledně účinnosti této metody. Tento fakt se promítá i do pozice Evropské urologické společnosti, která hodnotí doporučení k léčbě touto metodou stupněm slabé. K definitivnímu objasnění rizik a klinické účinnosti léčby NMIBC pomocí radiofrekvenčně indukované chemohypertermie je třeba randomizovaných studií na dobře definovaných skupinách pacientů

LITERATURA

1. **World Health Organization.** Population Fact Sheets: World <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; 2018 [otevřeno 25 dubna 2022].
2. **Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y.** Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017; 119: 371–80.
3. **Sylvester RJ.** Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World Journal.* 2006; 6: 2617–2625.
4. **Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al.** EAU Guidelines on Non Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2022, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
5. **Shore ND, Palou Redorta J, Robert G, et al.** Non-muscle-invasive bladder cancer: an overview of potential new treatment options. *Urol Oncol.* 2021; 39(10): 642–663.
6. **Campodonico F, Di Stasi S, Lev GM, et al.** Intravesical Chemotherapy and Chemohyperthermia in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer; An Overview on Drug Administration Technologies and Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2017; 18(7): 657–665.
7. **Rigatti P, Lev A, Colombo R.** Combined intravesical chemotherapy with mitomycin C and local bladder microwave-induced hyperthermia as a preoperative therapy for superficial bladder tumors. A preliminary clinical study. *Eur Urol.* 1991; 20(3): 204–10.
8. **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.
9. **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): 351–62.
10. **England HR, Anderson JD, Minasian H, et al.** The therapeutic application of hyperthermia in the bladder. *Br J Urol.* 1975; 47: 849–52.
11. **Tan WP, Longo TA, Inman BA.** Heated Intravesical Chemotherapy: Biology and Clinical Utility. *Urol Clin North Am.* 2020; 47(1): 55–72.
12. **Diederich CJ.** Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. *Int J Hyperthermia.* 2005; 21(8): 745–53.

13. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 43(1): 33–56.
14. Haveman J, Smals OA, Rodermond HM. Effects of hyperthermia on the rat bladder: a pre-clinical study on thermometry and functional damage after treatment. *Int J Hyperthermia*. 2003; 19: 45–57.
15. Oei AL, Kok HP, Oei SB, et al. Molecular and biological rationale of hyperthermia as radio- and chemosensitizer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020; 163–164: 84–97.
16. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2008; 44(17): 2546–2554.
17. Maeda H, Tsukigawa K, Fang J. A Retrospective 30 Years After Discovery of the Enhanced Permeability and Retention Effect of Solid Tumors: Next-Generation Chemotherapeutics and Photodynamic Therapy-Problems, Solutions, and Prospects. *Microcirculation (New York, NY: 1994)*. 2016; 23(3): 173–182.
18. Au JL, Wientjes MG. Combination intravesical hyperthermia and chemotherapy for bladder cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2010; 26: 1155–60.
19. Inman BA, Etienne W, Rubin R, et al. The impact of temperature and urinary constituents on urine viscosity and its relevance to bladder hyperthermia treatment. *Int J Hyperthermia*. 2013; 29: 206–10.
20. van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of hyperthermia in neutralising mechanisms of drug resistance in non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4): 434–45.
21. Franke K, Kettering M, Lange K, Kaiser WA, Hilger I. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. *Int J Nanomed*. 2013; 8: 351–63.
22. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews Immunology*. 2015; 15(6): 335–349.
23. Milani V, Noessner E, Ghose S, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia*. 2002; 18(6): 563–575.
24. Arends TJ, Falke J, Lammers RJ, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia. *World J Urol*. 2015; 33: 1411–17.
25. Ware MJ, Tinger S, Colbert KL, et al. Radiofrequency treatment alters cancer cell phenotype. *Sci Rep*. 2015; 5: 12083.
26. van Valenberg FJP, van der Heijden AG, Lammers RJM, et al. Intravesical radiofrequency induced hyperthermia enhances mitomycin C accumulation in tumour tissue. *Int J Hyperthermia*. 2018; 34(7): 988–993.
27. 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; 3: 11(9): 9142–53.
28. 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.
29. Brummelhuis ISG, Wimper 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: 377.
30. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for selected multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol*. 1998; 159: 783–7.
31. Brisuda A, Babjuk M, Stolz J. Intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie u pacientů s uroteriálním karcinomem močového měchýře bez invaze svaloviny. *Ces Urol*. 2017; 21(2): 122–128.

32. **Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, et al.** Results of the first randomized controlled trial comparing intravesical radiofrequency induced chemohyperthermia with mitomycin-C vs. BCG for adjuvant treatment of patients with intermediate-and high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015; 14: e944.
33. **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: 912–918.
34. **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.
35. **van Valenberg FJP, Kajtazovic A, Canepa G, et al.** Intravesical Radiofrequency-Induced Chemohyperthermia for Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder: A Retrospective Multicentre Study. *Bladder Cancer.* 2018; 4(4): 365–376.
36. **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.
37. **Sri D, Lee HJ, El-Gemmal S, et al.** Cystectomy outcomes in patients who have failed Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapeutic Effect Mitomycin-C (RITE-MMC) treatment for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HRNMIBC) – Does it complicate surgery and adversely impact oncological outcome? *Urol Oncol.* 2021; 39(5): 300.e15–300.e20.