

Lokální chemoprophylaxe Mitomycinem C u středně a vysokorizikových neinvazivních nádorů močového měchýře

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Lokální chemoprophylaxe neinvazivních nádorů močového měchýře je používána více než 40 let. Využíváno je několik agens, mezi nejčastější patří mitomycin C (MMC) a epirubicin. Názor na léčebná schémata není jednotný. Avšak na podkladě EBM je zřejmé, že adjuvantní instilace cytotoxických látek do močového měchýře prodlužuje dobu beznádorového intervalu. V práci předkládáme dlouhodobé zkušenosti s intravezikální chemoprophylaxí povrchových nádorů močového měchýře.

Klíčová slova: lokální chemoprophylaxe, neinvazivní tumory měchýře, mitomycin C.

Local chemoprophylaxis with Mitomycin C in moderate- and high-risk noninvasive bladder tumors

Local chemoprophylaxis of noninvasive bladder tumors has been used for more than 40 years. Several agents are used, with the most common including mitomycin C (MMC) and epirubicin. Opinions on therapeutic strategies vary. Based on EBM, on the contrary, it is evident that adjuvant administration of cytotoxic drugs into the bladder prolongs the tumor-free interval. The paper presents long-term experience with intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder tumors.

Key words: local chemoprophylaxis, noninvasive bladder tumors, mitomycin C.

Endoskopie 2011; 20(3 a 4): 93–95

Uroteliální nádory jsou polychronotopní-mi lézemi mukózy. Postihují s různou frekvencí horní i dolní močové cesty. Více než 90 % z nich primárně vychází z přechodného epitelu vystylajícího příslušné části močového traktu, nejvíce v močovém měchýři, přibližně 8 % z pánevní ledvině a necelá 2 % pak mají původ v močodu nebo proximální části močové trubice.

Incidence má v posledních letech stagnující tendenci, v roce 2008 dosáhla 24,54/100 000 obyvatel. Celkově tedy počet nově diagnostikovaných onemocnění dosáhl 2 567, poměr mezi muži a ženami je přibližně 2,5 : 1. Mortalita se v posledních letech prakticky nemění, v roce 2008 dosáhla 8,3/100 000 obyvatel. V České republice žije přes 20 tisíc mužů a žen se zhoubným nádorem močového měchýře.

Přibližně 65 % uroteliálních nádorů močového měchýře je hodnoceno v době diagnózy jako neinvazivní forma nádoru, naopak 12 % pacientů přichází s pokročilým či generalizovaným onemocněním. Uroteliální nádory mají významný sklon k recidivitě a progresi, a to jak v kategorii T, tak i ve stupni buněčné anaplazie.

Přítomnost rizikových faktorů (počet nádorů, jejich velikost, předchozí výskyt, T kategorie, přítomnost Tis a nádorový grade) umožnila rozlišení neinvazivních nádorů na tumory s nízkým, středním a vysokým rizikem recidivy a progresu (tabulka 2). Tento skórovací systém byl základem elektronického kalkulátoru, přístupného na

<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> (4). Rozlišení rizika pacientů umožňuje individualizovat léčebnou strategii u nemocných s neinvazivními nádory močového měchýře, a to jak v léčbě, tak i při dispenzarizaci nemocných (7).

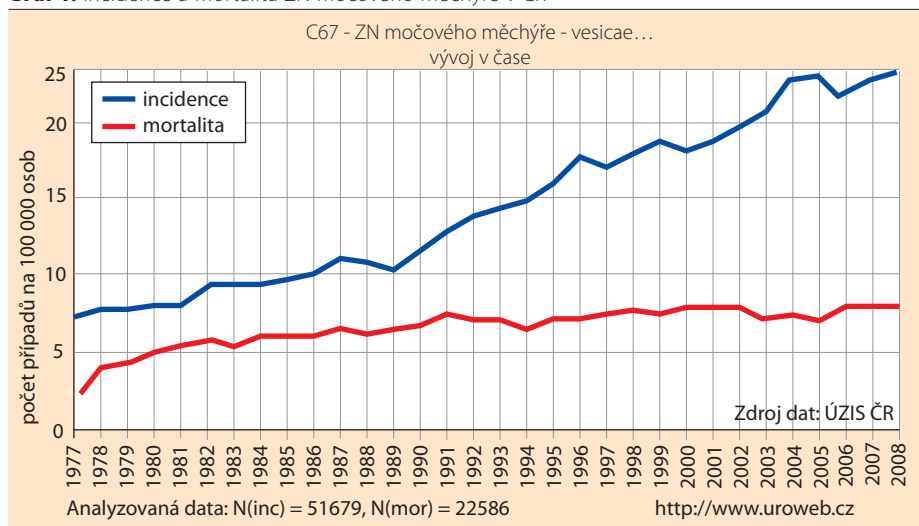
Základním postupem ke stanovení diagnózy, rozsahu onemocnění a i k indikaci léčebného postupu je stratifikovaná transuretrální resekce nádoru měchýře (TUR). Adjuvantně u části pacientů navazuje na TUR instilace mitomycinu C do močového měchýře s cílem sekundární profylaxe. Sama jednorázová instilace snižuje riziko recidivy u neinvazivních tumorů měchýře. Nejčastěji bývá v této indikaci podáván MMC

(6). U pacientů se středním (MR – median risk) nebo vysokým rizikem (HR – high risk) pak pokračujeme v lokální chemo- nebo imunoprophylaxi. Účinnost v chemoprophylaxi prokázal mitomycin C, epirubicin a doxorubicin (5), ale předtím i další přípravky jako Thiotepa či mitoxantron (3). Předpokládaný efekt nebyl potvrzen u intravezikálně podaného gemcitabinu (2).

Většina těchto preparátů je v různých režimech dodnes používána podle regionálních i osobních zvyklostí. V průběhu času jejich preference v literatuře kolísají.

Před více než dvaceti lety autoři publikovali studii zaměřenou na aplikaci epirubicinu bez-

Graf 1. Incidence a mortalita ZN močového měchýře v ČR



Tabulka 1. Pravděpodobnost recidivy a progresu u neinvazivních tumorů močového měchýře

Histologie	Pravděpodobnost recidivy během 5 let	Pravděpodobnost progresu do invazivní formy
pTa LG	50 %	minimální
pTa HG	60 %	střední
pT1 LG	50 %	střední
pT1 HG	60–70 %	střední až vysoká
pTis	50–90 %	vysoká

prostředně po TUR s cílem potlačit implantační aktivitu nádorových buněk uvolněných operací. Jejich přítomnost byla dodatečně potvrzována (nebo vyloučena) výplachovou cytologií po TUR, před instilací. Autoři nenalezli rozdíl v recidivě onemocnění. V dnešní době jsou studie, tento efekt nacházející.

Soubor nemocných

Hodnotíme soubor 94 nemocných, kteří v letech 1995–2006 podstoupili transuretrální resekci primozáchyty tumoru močového měchýře s následnou adjuvantní chemoprolaxí mitomycinem C v ročním cyklu. Průměrný věk v době diagnózy byl 57,6 roku (18; 78). Minimální doba sledování je 5 let, medián dosáhl 8,7 roku (5; 15). U žádného z pacientů nedošlo po TUR tumoru měchýře k jednorázové instilaci MMC.

Celkově za dobu sledování u 94 nemocných byla provedena transuretrální resekce 156krát. U 59 nemocných jsme nezjistili recidivu a dosta- tečná tedy byla jediná transuretrální resekce.

Tabulka 3. Počet transuretrálních resekcí v souboru

1	59
2	24
3	8
> 3	6

Tabulka 4. TFI (m)

střední riziko	21,3 (4; 84)
vysoké riziko	14,2 (4; 51)
Σ	19,8

Tabulka 5. Počet recidiv (%)

střední riziko	36 (38 %)
vysoké riziko	15 (51 %)
Σ	51 (53 %)

Tabulka 6. Počet progresí (%)

střední riziko	3 (5 %)
vysoké riziko	8 (28 %)
Σ	11 (11,4 %)

Tabulka 2. Predikce rizika progresu a recidivy

nádory s nízkým stupněm rizika	solitární, Ta, Gl, < 3 cm
nádory se středním stupněm rizika	Ta-1, Gl-II, vícečetné, > 3 cm
nádory s vysokým stupněm rizika	T1, GIII, cis, vícečetné, často recidivující

Všichni nemocní měli histologicky ověřen uroteliální karcinom močového měchýře. Na základě přítomných rizikových faktorů bylo 65 pacientů ve středním riziku a 29 s vysokým rizi- kem recidivy a progresu onemocnění. U žádného z nemocných v souboru nebyl prokázán ca in situ (u těchto nemocných primárně preferujeme podání BCG).

Metodika

Všichni pacienti podstoupili stratifikovanou transuretrální resekci tumoru měchýře. Výkon byl radikálně provedený, odstraněny všechny viditelné léze. V odstupu 8–14 dní po TUR byla zahájena adjuvantní intravezikální léčba mito- mycinem C v dávce 40 mg/institací. Nejčastější zahájení léčby je 9. den po TUR.

Mitomycin C je protinádorové antibiotikum, které působí alkylačním mechanismem účinku a zásahem do biosyntézy DNA. Má vysokou molekulovou hmotnost a tedy se po aplikaci do měchýře prakticky nevstřebává.

Předpokladem správné aplikace je atrauma- tická katetrizace močového měchýře s minimál- ním množstvím použitého lubričanta. Obvykle používáme katétr 12 F. Po úplné evakuaci moč-ového měchýře aplikujeme roztok MMC v malém objemu dilučního roztoku. Množství instilovaného roztoku se pohybuje obvykle kolem 30 ml, abychom zabránili předčasnému vyprázdnění měchýře, neměl by objem přesáhnout 50 ml a měl by být aplikován pozvolna. Po aplikaci se pacient může pohybovat. Tím bychom měli umožnit lepší kontakt sliznice měchýře s insti- lovanou látkou. Doporučujeme udržet náplň v měchýři po dobu 60–90 minut. Poté se pacient spontánně vymočí. Zatímco těsně před instilací upozorňujeme na mírnou restrikcii v příjmu te- kutin, po aplikaci již žádná omezení nedáváme. Všichni nemocní jsou upozorněni, že v den apli- kace nesmí mít nechráněný sexuální styk.

Léčba je podávána v ročním cyklu. Zahaju- jeme 4 aplikacemi po týdně a následuje dal-ších 11 instilací po měsíci. Celkově tedy pacient podstoupí 15 náplní močového měchýře.

Sledování pacientů je v souladu s Ambulant- ními postupy v urologii a Konsenzuálními dopo- ručenými postupy v uroonkologii. Laboratorní, cytologické, ultrasonografické i endoskopické kontroly jsou podle klinického stavu doplněny o další medicínské vyšetření.

Výsledky

Medián doby sledování v souboru dosáhl 8,3 roku, nejkratší doba je 60 měsíců a nejdelší 185 měsíců, které uplynuly od primárního chi- rurgického ošetření tumoru měchýře. Za dobu sledování zemřelo 23 nemocných, pouze u 2 z nich byl příčinou ZN močového měchýře.

Recidiva byla histologicky ověřena u 96 TUR. Doba beznádorového intervalu (TFI) dosáhla 19,8 měsíců a byla signifikantně delší u nemoc- ných se středně rizikovými nádory proti skupi- ně nemocných s vysokým rizikem (p < 0,001) (tabulka 4, graf 2 a 3).

Obdobně i počet recidiv byl vyšší ve skupině s vysokým rizikem (p < 0,001). Celkově dosá- hl počet recidiv v souboru 53 %, ve skupině se středním rizikem byl jejich výskyt signifikantně nižší (tabulka 5, graf 4). Recidivu jsme prokázali u 53 % nemocných, v průběhu prvního roku dosáhl počet recidiv 6,5 %, naopak 4 nemocní měli zjištěnu recidivu po více než 10 letech.

Celkově jsme progresi onemocnění zazname- nali v 11,4%. Očekávaně byla progresu vyšší ve sku- pině s vysokým rizikem (p < 0,001). U 7 nemocných jsme progresi onemocnění zaznamenali do 3 let od primárního výkonu, ale u 2 nemocných po více než 10 letech (graf 5, tabulka 6).

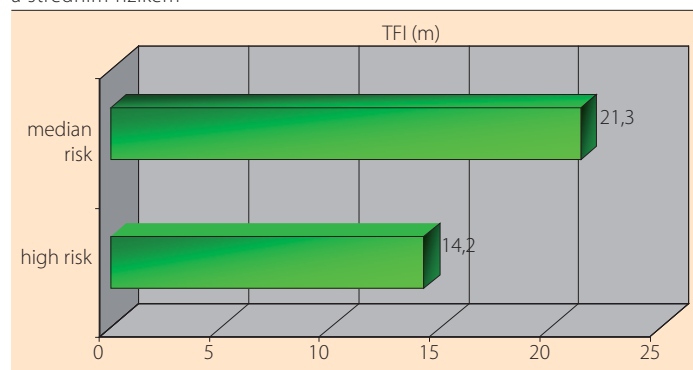
V průběhu sledování jsme u 9 pacientů zjisti- li nádorovou duplicitu. V jednom případě byl po- stížen přechodný epitel pánevičky ledvinové, u tří se jednalo o rozdílnou malignitu uropoetického traktu. Jeden z nemocných měl asynchronní vý- skyt malignit 4 lokalizací (ZN kolon, ZN měchýře, maligní melanom, glioblastom).

Výskyt nežádoucích účinků léčby byl mini- mální. Pouze u dvou pacientů jsme museli léčbu předčasně ukončit. Z lokálních příznaků bývá častá chemická cystitida, méně pak hematurie. Jejich léčba je symptomatická. Jen zřídka vede k nutnosti oddálit další instilaci. Relativně častou systémovou komplikací léčby bývá palmoplan- tární erytém. Febrilní reakce jsme nezazname- nali, protože se MMC nevstřebává do krevního oběhu, nedochází na rozdíl od Thiotepy (mo- lekulární hmotnost 189) k dřeňovému útlumu s následnou neutropenií.

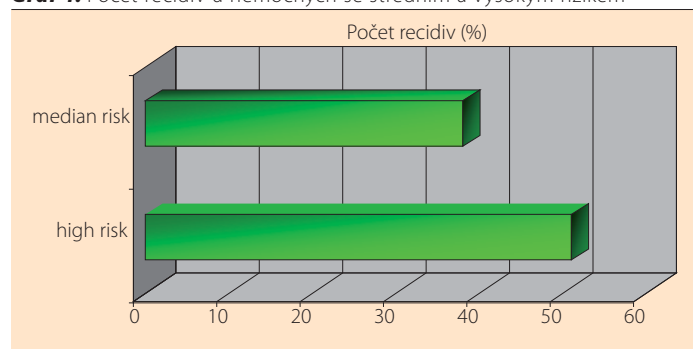
Diskuze

Intravezikální chemoprolaxie je používána po desetiletí v různých režimech dávkování, in- tervalech, pooperačním odstupu a při použití

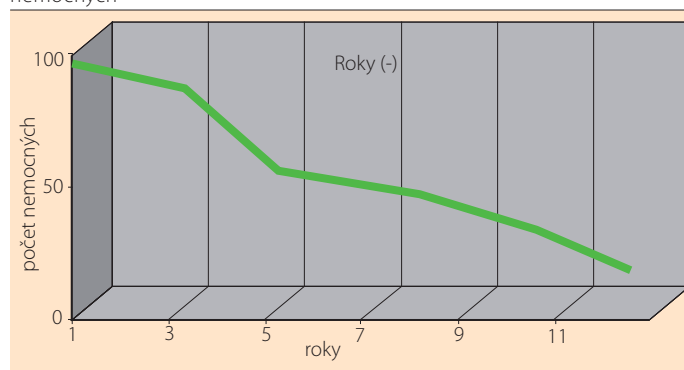
Graf 2. Doba beznádorového intervalu ve skupině pacientů s vysokým a středním rizikem



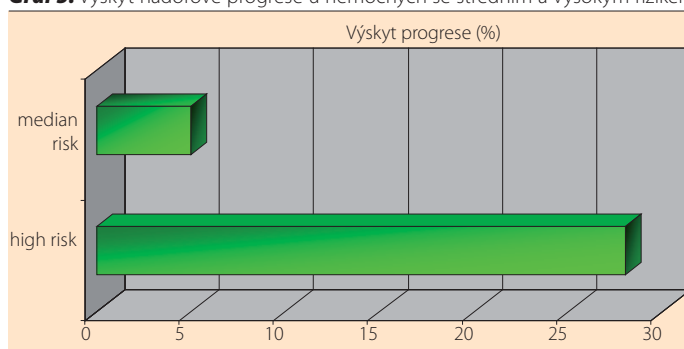
Graf 4. Počet recidiv u nemocných se středním a vysokým rizikem



Graf 3. Doba beznádorového intervalu u nemocných s recidivou v souboru nemocných



Graf 5. Výskyt nádorové progresie u nemocných se středním a vysokým rizikem



různých přípravků. Svého času byla považována imunoprofylaxe, nejčastěji kmenem BCG Connaught, za prokázanou účinnější modalitu (1). Tento názor dnes již není tak jednoznačně přijímán.

Podle mínění autorů, hovoříme-li o recidivě, pak bychom tento pojem měli chápat jako vznik nového nádoru, což je dáno zmíněnou polychronotopní vlastností této uroteliální neoplazie. Jestliže najdeme nález v místě resekce, což bylo svého času v urologické skupině EORTC důvodem k doporučení kontrolní cystoskopie po odstupu pouhých 4 týdnů od operace, pak nejde o skutečnou recidivu, nýbrž nedostatečné odstranění stávajícího nádoru operátorem. Je možno považovat za prokázané, že instilační sekundární profylaxe (metafylaxe) má skutečně vliv na recidivitu papilokarcinomu urotelu a měla by být u nás ve správných indikacích používána, především na ambulantní bázi. Nezbytné je ale dodržet zásady správného postupu, tedy atraumatickou katetrizaci a diluční objem, který umožní kontakt s urotemem a bude ještě možné udržet instilovaný roztok po dobu 1 až 2 hodin. Vždy je potřebné myslet na maximální šetření uretry a možné mechanické iritace měchýře při aplikaci.

Dispenzarizace pacientů je dána doporučenými postupy a je nezbytná (i v našem souboru jsou nemocní s prokázanou recidivou po více než 10 letech). I při kontrolních endoskopických vyšetřeních je třeba maximálně šetřit sliznici uretry.

Závěr

Intravezikální léčba je podávána více než 40 let. Autoři s téměř všemi uvedenými preparáty postupně pracovali v průběhu více než třiceti let. Uvedený soubor nemocných z posledních let dokazuje profylaktickou účinnost instilací. Pokud jsou správně indikovány a prováděny mohou prodloužit trvání beznádorového intervalu a tedy i opakovaných transuretrálních resekcí, v některých případech i progresi nádoru do forem vyžadujících radikální chirurgickou léčbu.

Literatura

1. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus calmette-guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90.
2. Böhle A, Leyh H, Frei C, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with nonmuscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase III multicentre study. *Eur Urol* 2009; 56(3): 495–503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560257>.

dy. *Eur Urol* 2009; 56(3): 495–503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560257>.

3. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 676.

4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466–465. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>.

5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2186–2190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>.

6. Tolley DA, Hargreave TB, Smith PH, Williams JL, Grigor KM, Parmar MK, et al. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnose superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br Med J* 1988; 296: 1759.

7. Babjuk M. Prognostické faktory a individualizace intravezikální léčby u pacientů s nádory močového měchýře bez invaze do svaloviny (Ta T1 Tis). *Ces Urol* 2009; 13: 48–50.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2

matouskova@urocentrum.cz