

Imunoterapie karcinomu močového měchýře

Milan Král, Zdeněk Mucha, Vladimír Študent

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cílem článku je prezentovat současná doporučení k léčbě karcinomu močového měchýře po iniciační transuretrální resekci tumoru. Adjuvantní intravezikální léčba chemoterapií a imunoterapií prokazatelně snižuje recidivy karcinomu a v případě imunoterapie při udržovací dlouhodobé léčbě dokonce i oddaluje progresi onemocnění. Proto má svoji nezastupitelnou roli v komplexní péči pacientů s karcinomy měchýře neinvazivními svalovinu.

Klíčová slova: karcinom měchýře, chemoterapie, imunoterapie, selhání léčby.

Immunotherapy of bladder cancer

The aim of this article is to present current recommendations for treatment of bladder cancer after initial transurethral resection of tumor. Adjuvant intravesical treatment with chemotherapy and immunotherapy unequivocally lowers cancer recurrence and in case of maintenance immunotherapy even more prolongs the time to bladder cancer progression. Therefore it plays an irreplaceable role in complex care of non-muscle invasive bladder cancer patients.

Key words: bladder cancer, chemotherapy, immunotherapy, treatment failure.

Onkologie 2013; 7(1): 30–34

Úvod

Karcinom měchýře patří mezi nejvýznamnější diagnózy, s nimiž přichází urolog do kontaktu. Podle posledních statistik činí incidence 10,1/100 000 mužů a 2,5/100 000 žen (1) a celosvětově je více než 75 % všech diagnostikovaných karcinomů svalovinu neinvazivních (tj. Ta – papilární neinvazivní karcinom, T1 – karcinom postihující subepiteliální pojivovou tkáň a CIS – carcinoma in situ). Základem léčby je kompletní transuretrální resekce všech nádorů v měchýři. Na tuto fázi by měla standardně navazovat intravezikální léčba, přičemž její délka a forma (chemoterapie či imunoterapie) jsou dány stupněm rizika karcinomu měchýře. Důvodem nezbytné adjuvantní intravezikální léčby je fakt, že typickým biologickým charakterem karcinomů měchýře je jejich tendence nejen tvořit recidivy, ale dokonce progredovat do invazivnějších forem.

Prognostické ukazatele u karcinomu měchýře a rizikové skupiny

Nejvýznamnější faktory určující potenciál k recidivám či progresi karcinomu měchýře v průběhu dispenzarizace jsou staging a grading. Dalšími ukazateli jsou velikost tumoru, četnost ložisek v měchýři, časnost recidivy od poslední transuretrální resekce (TUR) a přítomnost konkomitantního CIS (2). Zatímco karcinomy stagingu Ta jsou zpravidla příznivěji diferencované (dle klasifikace WHO 2004 papilární uroteliální neoplazie nízkého maligního potenciálu či low grade) a konkomitantní CIS se u těchto tumorů vyskytuje v malé

míře, karcinomy T1 jsou více než v polovině případů high grade se současně vyšším zachytem konkomitantního CIS. Pacienti jsou s ohledem na uvedené rizikové faktory rozdělováni do níže, středně a vysoce rizikové skupiny (viz tabulka 1 a 2). Základem léčby karcinomu měchýře je TUR všech tumorózních hmot. U pacientů je následně indikováno podání časné intravezikální chemoterapie (CHT) optimálně do 6 hodin od výkonu. Výjimkou jsou pacienti s kontraindikací podání CHT (alergická reakce na chemoterapeutikum, perforace močového měchýře či významné krvácení po endoresekcii) nebo pacienti, u nichž nebyla TUR radikální (tj. ponechání nádorových hmot v měchýři). Rozhodnutí, zda pacient po úvodní dávce intravezikálního chemoterapeutika bude dostávat další zajišťovací léčbu, vychází z jeho následného zařazení do rizikové skupiny. K tomu je nutno ovšem znát i pooperační parametry nádoru (grading, staging a přítomnost konkomitantního CIS). Jako níže rizikové jsou označováni pacienti se solitárním tumorem měchýře o velikosti do 3 cm, stagingu Ta, low grade, bez CIS. Naopak parametry vysoké rizikovitosti splňují pacienti s tumory Ta či T1 s high grade (s či bez CIS), větší než 3 cm. Za účelem přesné klasifikace rizika recidivy a progresu byly sestaveny různé kalkulátory, z nichž zřejmě nejvýznamnější vyšel z analýzy dat od téměř 2 600 pacientů v rámci European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC Bladder cancer calculator). Výhodou je snadné použití a dostupnost (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>) (3). Zatímco parametry velikost tumoru, frekvence

recidiv a počet tumorů predikují do budoucna riziko recidivy karcinomu, staging, grading a konkomitantní CIS vypovídají o riziku progresu karcinomu. Obdobné využití má skórovací systém u pacientů s karcinomy měchýře léčenými BCG navržený španělskou urologicko-onkologickou

Tabulka 1. Bodové ohodnocení ke stanovení rizika recidivy a progresu (upraveno dle 5)

Faktor	Recidiva	Progrese
Počet nádorů		
Solitární	0	0
2–7	3	3
> 8	6	3
Velikost tumoru		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
Frekvence recidiv		
Primární tumor	0	0
< 1 recidiva/rok	2	2
> 1 recidiva/rok	4	2
Staging		
Ta	0	0
T1	1	4
Konkomitantní CIS		
Ne	0	0
Ano	1	6
Grading (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Celkové skóre	0–17	0–23

Tabulka 2. Riziko recidivy karcinomu měchýře během 1 a 5 let (upraveno dle 5)

Skóre pro riziko recidivy	Pravděpodobnost recidivy během 1 roku (%)	Pravděpodobnost recidivy během 5 let (%)	Riziková skupina pro recidivu
0	15	31	Nízké riziko
1–4	24	46	Střední riziko
5–9	38	62	
10–17	61	78	Vysoké riziko

Tabulka 3. Riziko progresse karcinomu měchýře během 1 a 5 let (upraveno dle 5)

Skóre pro riziko progresse	Pravděpodobnost progresse během 1 roku (%)	Pravděpodobnost progresse během 5 let (%)	Riziková skupina pro progresi
0	0,2	0,8	Nízké riziko
2–6	1	6	Střední riziko
7–13	5	17	
14–23	17	45	Vysoké riziko

skupinou (CUETO – Club Urologico Espanol Tratamiento Oncológico). Kromě parametrů rizikovosti používaných v EORTC tabulkách je zde navíc zahrnut i věk pacienta a pohlaví (prokazatelně vyšší riziko u žen) (4). Tyto predikční tabulky mají zcela nezastupitelnou úlohu v určení rizika recidivy a progresse, na podkladě čehož je následně vedena intravezikální pooperační léčba. Zatímco u pacientů řazených do nízké rizikové skupiny je dostačující jediná časná pooperační dávka CHT (tzv. single shot), pro pacienty ve středním a vysokém riziku jsou vytvořeny různé režimy udržovací série chemoterapie, léčba BCG a v některých případech dokonce i radikální cystektomie. Tyto postupy se týkají jak pacientů s exofytickými tumory měchýře, tak pacientů s primárním CIS měchýře (5).

Intravezikální léčba – chemoterapie a imunoterapie

Chemoterapie

Při intravezikální léčbě je podána účinná látka (chemoterapeutikum či jiná biologicky aktivní látka) do močového měchýře cestou zavedeného katétru. Účelem je prevence/oddálení recidivy. Principem působení chemoterapeutika je po primární endoresekcii tumoru destrukce volně v měchýři plovoucích (resekcí uvolněných) nádorových buněk – mluvíme o tzv. chemoresekcii. Dále tak lze zabránit implantaci těchto buněk v čerstvě zresekované a tudíž pro implantaci náchylnější tkáni. Zde hraje zásadní roli časový faktor – instilace chemoterapeutika by měla proběhnout prakticky bezprostředně, optimálně však do 6 hodin od ukončení výkonu (6). Je totiž prokázáno, že nepodání CHT týž den vedlo ke zdvojnásobení relativního rizika recidivy (dle některých prací pak dokonce nebyl shledán rozdíl mezi pacienty bez podané vs. na druhý den podané intravezikální chemoterapie) (7).

Mezi nejčastěji používaná intravezikální cytostatika řadíme mitomycin C 20 mg a epirubicin 50 mg (v režimu single shot, v sériích po 4–6 dávkách v týdenních intervalech následovaných aplikací 1 dávky v měsíčních intervalech až do délky 1 roku). Z novějších preparátů pak jmenujeme např. paclitaxel či gemcitabin, ačkoli tyto jsou zkoušeny spíše v rámci studií či salvage režimů. Ostatní chemoterapeutika (thiotepa, cisplatina, epodyl a další) se prakticky nepoužívají pro značné nežádoucí účinky nebo nízkou účinnost.

Imunoterapie

Imunoterapie spočívá v podání BCG vakcíny (Bacillus Calmette-Guérin) do močového měchýře. Způsob podání je stejný jako při intravezikální CHT. Přesný mechanismus působení není znám, ale předpokládá se imunomodulační efekt vakcíny (mykobakterií) na buňky stěny močového měchýře. Jde o IV. typ alergické reakce, tedy opožděný typ hypersenzitivity, která je podkladem celé řady imunitních lokálních reakcí ve stěně močového měchýře. Dochází k akumulaci jednak imunokompetentních buněk ve sliznici stěny měchýře, jednak se zvyšuje lokální koncentrace cytokinů (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, INF γ , TNF α , MCSF) (8). BCG vakcína obsahuje živá, atenuovaná tuberkulózní mykobakterie. Od 30. let 20. století bylo vytvořeno z kmene Pasteur celkem sedm různých podkménů: Pasteur (Francie), Connaught (Kanada, používá se v ČR, ImmuCystTM), Tice (USA), Armand-Frappier (Kanada), Evans (Velká Británie), RIVM (Nizozemsko), Moreau (Brazílie). Srovnáním účinnosti jednotlivých kmenů nebyla prokázána větší efektivita některého typu.

Přímými efektoři ovlivňujícími imunitu tkáň nejsou jen živé bakterie (tzv. colony forming units, CFU), ale i mrtvá mykobakteria a části jejich stěn. Množství bakterií v jedné dávce je 81 mg,

což odpovídá dle SPC pro Immucyst 10,5 $\pm$ 8,7 $\times$ 10⁸ CFU (pozn.: jedna CFU může být tvořena jedinou bakterií, ale i shlukem mykobakterií zahrnujících až stovky jedinců a tudíž interpretace účinnosti vakcín různých firem a dokonce i jednoho typu může být obtížná) (9)

Dávkovací schémata BCG terapie

Původní způsoby aplikace BCG u karcinomu měchýře byly testovány subkutánně, intraleziálně, samostatně intravezikálně, intravezikálně současně se subkutánní aplikací a perorálně. Účinnost a tolerabilita byla prokázána pouze u intravezikálního způsobu. Jedním z průkopníků byl Alvaro Morales, který již v r. 1976 uvedl dnes standardně používanou indukční sérii šesti dávek BCG vakcíny v týdenních intervalech. Důvod konkrétně šesti dávek vycházel spíše než z počtu vakcín dodávaných v jednom balení z praktické aplikace: u vvodu bylo BCG podáváno paralelně intravezikálně a intradermálně, kdy nálezy na sliznici močového měchýře měl odrážet kožní reakci po intradermálním podání. Tato se při 4–5 podaných dávkách dále nezvýrazňovala, proto se za dostačující přijalo podání šesti aplikací (10). Zatímco zmiňovaných šest dávek prodloužilo dobu do recidivy karcinomu v měchýři, navýšení dávek ze šesti na 12 k dalšímu zvýraznění benefitu nevedlo. Na druhou stranu, opakování série šesti dávek s odstupem od úvodního cyklu vedlo k dalšímu poklesu četnosti recidiv. Lamm (Southwest Oncology Group, USA) posléze navázal na indukční cyklus podáváním vždy třech dávek v týdenních intervalech v období 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36 měsíců (tzv. udržovací fáze). V celkové době 36 měsíců tak kompletní léčba spočívala v podání 27 intravezikálních dávek BCG. Došlo k významnému prodloužení přežití bez karcinomu z 35,7 na 76,8 měsíců, nutno však přiznat, že pouze 16% pacientů skutečně ve skupině SWOG dokončilo 36měsíční aplikaci (11). Důvodem byla vysoká míra lokálních i systémových reakcí na BCG. Obdobně byla vedena evropská větev (studie EORTC) sledující nežádoucí účinky BCG v udržovací fázi: kompletní léčbu (36 měsíců) absolvovalo 33% pacientů, 20% léčbu předčasně ukončilo pro nežádoucí účinky a 16% pro nálezy recidivy (12).

Cílovou skupinou pro podání BCG terapie jsou středně a vysoce riziková pacienta s exofytickými tumory měchýře a pacienti s primárním CIS. Jak již bylo uvedeno výše, aplikace vakcíny je rozdělena do dvou fází: indukční a udržovací. Indukční fáze spočívá v podání šesti dávek BCG vakcíny v odstupech vždy jednoho týdne po zjištění definitivního stadia karcinomu (pří-

padně po provedení časné reTUR při průkazu T1, high grade karcinomu či nejistotě radikality primární TUR). Důvodem podání první dávky BCG zpravidla až 2–4 týdny po TUR je umožnění reepitelizace zresekované tkáně v měchýři, aby se minimalizovalo vstřebání BCG – ze stejného důvodu je před zahájením léčby nutno vyloučit močovou infekci či ji cíleně zaléčit. V mezidobí probíhající instilační měchýřové léčby jsou nezbytné průběžné vyšetřování cytologií močí a cystoskopie. Suspektní měchýřový nález při dispenzární endoskopii je samozřejmě indikací biopsie/TUR. Při suspektním cytologickém nálezu a jinak negativním cystoskopickým obrazu je na místě provedení randombiopsií či fotodynamické diagnostiky (tzv. blue-light cystoscopy, tj. použití modrého světla namísto bílého při cystoskopii po předchozím intravezikálním podání 5-aminolevulonové kyseliny či jejího hexylesteru). Pacienti, kteří podstoupí indukční fázi léčby případně nějakou část léčby zajišťovací a u kterých se prokáže perzistující či recidivující karcinom, jsou kandidáty buď radikální cystektomie nebo reindukce, tj. podání další 6týdenní léčby BCG. Odpověď na tuto léčbu se udává ve 25 % pacientů léčených z důvodu zajištění (profylaxe u high risk karcinomů) a 30 % v případě pacientů s CIS (13, 14). Nutno si však uvědomit, že reindukce s sebou nese u 20–50 % případů riziko progresu tumoru.

K porovnání účinnosti BCG vakcíny a dalších forem intravezikální léčby (TUR samotný či TUR + CHT) byla provedena řada metaanalýz. Výsledky jednoznačně prokázaly lepší a trvalejší účinnost BCG terapie oproti jiným postupům v prevenci recidivy, ačkoli pouze v udržovacím schématu (15). BCG neovlivňuje pouze recidivitu, ale má prokazatelně příznivý vliv i na progresi karcinomů. Za klíčové lze považovat metaanalýzy Sylvestra (13) a Böhle (14) uvádějící 27 %, resp. 23 % snížení rizika progresu. V obou analýzách byl efekt BCG jen při léčbě trvající alespoň rok. V protikladu s BCG terapií nebyl prokázán příznivý vliv intravezikální chemoterapie na progresi karcinomu měchýře (16, 17). V této souvislosti je však nutno uvést, že instilační léčba BCG s sebou nese do různé míry riziko nežádoucích účinků. Nejen této BCG toxicitě se věnovala španělská pracovní skupina (CUETO), která posuzovala případnou změnu účinnosti léčby při snížení účinné látky ve vakcíně na 1/3 až 1/4. U středněrizikových pacientů byla prokázána shodná účinnost standardní dávky 81 mg BCG a dávky redukované na 27 mg. Navíc použití této třetinové dávky BCG stále vykazovalo lepší výsledky ve srovnání s Mitomycinem 30 mg. Další sní-

žení dávky BCG na 1/6 (tj. 13,5 mg) však vedlo k poklesu účinnosti, aniž by se snížila toxicita léčby (18). Redukce dávky u pacientů ve vysokém riziku se nedoporučuje. Za účelem snížení nežádoucích účinků BCG léčby byla provedena prospektivní randomizovaná studie posuzující vliv krátkodobě (3 dny) podávaných chinolonů v úvodu indukční fáze. Počet pacientů se středními a těžkými nežádoucími účinky byl v antibiotiky léčené skupině výrazně nižší a opačně, více pacientů v kontrolní skupině muselo přerušit či prodloužit indukční fázi léčby (19). Přesto zatím nepatří preventivní podávání ATB do běžné klinické praxe a zůstává předmětem dalšího výzkumu.

Příprava nemocného před zahájením BCG terapie

Intravezikální instilační terapie BCG vakcínou je pro nemocného poměrně náročná. Předpokládá poučeného a řádně spolupracujícího pacienta, vědomého si svého zdravotního stavu a motivovaného faktem, že selhání imunoterapie při karcinomu močového měchýře je zpravidla následováno indikací radikální cystektomie.

Před započatím léčby je třeba seznámit pacienta se schématem aplikací BCG v období iniciální i udržovací fáze léčby, s intervaly klinických, cytologických a endoskopických kontrol. Následně je nezbytné vyloučení kontraindikací podání BCG vakcíny podáním sice oslabeného, ale živého kmene mycobacterium tuberculosis do močového měchýře – hrozilo by totiž riziko aktivace možného tuberkulózního ložiska v těle nebo riziko diseminované BCG infekce (až BCG sepsy).

Praktické poznámky k aplikaci BCG vakcíny

Za účelem maximálního lokálního účinku vakcíny v močovém měchýři je třeba, aby nedocházelo intravezikálně k naředění podávaného roztoku močí. Toho lze docílit plánovaně nižším příjmem tekutin několik hodin před aplikací a vymočením se těsně před podáním léku. Před každou aplikací je dále nutno vyloučit močovou infekci, při její přítomnosti je nezbytné odložit instilaci a přeléčit infekci. Látka je podána opatrně zavedeným tenkým močovým katétre (12–14 charr) a následně je podán roztok s BCG. Nešetrná katetrizace by totiž mohla vést k vyššímu riziku proniknutí látky do organismu se všemi možnými lokálními i systémovými komplikacemi a včetně zkrácení doby ponechané vakcíny. Tuto by měl pacient udržet v měchýři optimálně 1–2 hodiny, přičemž mění průběžně polohu z boku na bok k zajištění maximálního kontaktu vakcíny

s celou stěnou povrchu měchýře. Po vymočení vakcíny je nutný zvýšený pitný režim (16), důsledná dezinfekce rukou a moč vymočenou do WC (optimálně vsedě k zabránění potřísnění okolí) během 6 hodin po instilaci BCG je třeba dezinfikovat po dobu 15 minut před spláchnutím toalety přibližně stejným objemem 5 % chlornanu sodného (neředěné bělicí činidlo) (20).

Kontraindikace instilace BCG vakcíny do močového měchýře

Kontraindikace lze dle závažnosti rozdělit na absolutní a relativní. Mezi **absolutní kontraindikací** patří imunosuprimovaný nemocný s vrozenou či získanou poruchou imunity (leukemie, lymfom, duplicitní malignita, právě probíhající radioterapie či chemoterapie, léčba imunosupresivy včetně kortikosteroidů). Zde stačí důsledně odebraná anamnéza. Dále je to aktivní tuberkulóza (nutné provedení kožního tuberkulinového testu – Mantoux – nebo lépe žádat interní či pneumologické vyšetření), systémová BCG reakce v anamnéze a AIDS (v ČR je dosud tato kontraindikace dosti podceňována). Kontraindikována je aplikace i v případě významné makroskopické hematurie (po biopsii, endoresekcii, random biopsii či traumatizující katetrizaci močového měchýře – v takovém případě je třeba odložit další aplikaci o dva týdny) či při významné inkontinenci moči.

Relativní kontraindikace (řešitelné léčbou či odkladem instilace BCG o 7–14 dnů) jsou např. IMC (nutno ověřit bakteriologicky, nález leukocytů ve sterilní moči zahájení BCG terapie nebrání), probíhající horečnaté onemocnění, předpoklad nespolečné nemoci či neschopnost dodržení léčebného schématu (např. udržet instilovaný lék dvě hodiny v močovém měchýři jako předpoklad maximální účinnosti léčby) (upraveno dle 10).

Komplikace intravezikální léčby BCG vakcínou

Prakticky u každého pacienta léčeného BCG se do různé míry projeví nežádoucí účinky (NÚ) plynoucí z léčby, avšak toxicita vyššího stupně se objevuje v méně než 5 % případů. Za rizikové okolnosti vzniku NÚ jsou považovány traumatická katetrizace, probíhající symptomatická infekce močových cest (IMC) a makrohaturie. Charakter NÚ může být lokální, lokoregionální či celkový. Zatímco se většina pacientů setká s příznaky iritativními v rámci BCG cystitidy (frekvence, urgence, dysurie), které spontánně odezní; při jejich trvání déle než 48 hodin je doporučována symptomatická terapie (tj. anticholinergika, spazmolytika). Taktéž spontán-

ně odezní makrohémie (vždy je však nutno vyloučit aktivní infekci močových cest) a nezářídka se vyskytující krátkodobý vzestup teploty do 38,5 °C (1–2 dny). Většina těchto symptomů je vázána na indukční fázi a při pokračující léčbě se toxicita dále nezvyšuje. V případě trvajících dysurií a průkazu močové infekce non-BCG etiologie jsou antibiotiky volby chinolony mající i antimykobakteriální účinky, při rezistenci pak např. amikacin (pozn.: kultivace moči jsou třeba opakovaně, přičemž negativní výsledek neznamena nepřítomnost mykobakteriové infekce). Febrilní stavy přesahující teplotu 39 °C a perzistující více než 48 hodin vyžadují zahájení léčby antituberkulotiky (izonikotinhydrazid, INH) v dávce 300 mg denně. K užití INH je nutno přikročit i v případě trvající cystitidy ne reagující na běžnou symptomatickou a ATB léčbu. Při nelepšení stavu, další progresi symptomů či systémové reakce (BCG hepatitidu, pneumonitidu, orchiepididymitidu, nefritidu, osteomyelitidu či artritidu) je nutná neodkladná kombinovaná terapie dvěma či více antituberkulotiky: INH viz výše + Rifampicin 600 mg denně a další (ethambutol, pyrazinamid) eventuálně s glukokortikoidy. Z pozdních komplikací jmenujeme granulomatózní prostatitidu, svráštělý měchýř, obstrukci močových, epididymitidu či renální abscesy. Nejzávažnější, naštěstí velmi vzácnou komplikací, je BCG sepse vyžadující multidisciplinární přístup zpravidla s pobytem na jednotce intenzivní péče. Zatímco léčba BCG cystitidy a celkových příznaků je dostačující v délce 2 týdnů od odeznění symptomů, v případě extravezikální BCG infekce je léčba vedena 3 měsíce s prodloužením terapie v ojedinělých případech až na 6 měsíců. U pacientů takto výrazně reagujících na BCG instilaci by měla být další terapie ukončena a již by v ní nemělo být pokračováno. Profylaktická aplikace izoniazidu v průběhu instilační léčby není vhodná s ohledem na potlačení imunitní odezvy ve sliznici močového měchýře a tedy snížení účinnosti BCG terapie (21–25).

Léčebné možnosti po selhání BCG terapie

Jako selhání BCG léčby je definována recidiva karcinomu či perzistence nádoru, event. jeho progresse po iniciační fázi BCG. Terminologicky přesnější jsou pojmy **karcinom refrakterní na BCG** (nelepšící se či dokonce progredující karcinom), **BCG rezistentní karcinom** (recidiva či perzistence karcinomu nižšího stagingu či grádu po úvodní léčbě s příznivým efektem dalších aplikací BCG) a **BCG relaps** (recidiva s různým odstupem od primárně úspěšné BCG aplikace). Obdobně jako u karcinomu prostaty po radioterapii probíhají regresivní změny v prostatě řadu měsíců po ukon-

čení léčby, tak i u některých pacientů s karcinomem měchýře probíhá antitumorózní aktivita BCG dokonce i po ukončení indukční fáze, což koreluje s lepší léčebnou odpovědí u high grade karcinomu. Mezi 3. a 6. měsícem se zlepšila odpověď z 57 % na 80 %, proto je dle některých autorů vhodné vyčkat před označením stavu za selhání BCG terapie (26). V této souvislosti je však nutno zmínit, že zejména pacienti s BCG refrakterním karcinomem a mladší pacienti jsou vysoce riziková a měli bychom u nich zvažovat časnou radikální cystektomii. Velmi nepříznivě totiž vyšla metaanalýza 19 studií sledujících více než 3000 pacientů s high risk karcinomy progredujícími do svalovinu infiltrujícího stadia. I přes následující radikální chirurgickou léčbu bylo při střední době sledování 48–123 měsíců přežívání pouze 35 %, tedy 65 % úmrtí v souvislosti s karcinomem (27). Tam, kde je cystektomie příliš riziková, je ke zvažování reindukční fáze BCG (tj. dalších šest dávek), neboť je prokázán efekt až v 50 % případů jak papilárních karcinomů, tak CIS (1). Při nesnášenlivosti BCG léčby lze zvážit podání série intravezikální chemoterapie (včetně studijních protokolů – např. gemcitabin, valrubicin, paclitaxel), ale s vědomím rizika progresse (28, 29). Na stejné (experimentální) úrovni jsou další formy imunoterapie např. interferonem 2a.

Závěr

Léčba svalovinu neinfiltrujícího karcinomu měchýře je multimodální a stratifikovaná dle rizikových skupin. Řádně provedená transuretrální resekce je sice klíčová, na tuto fázi však musí navazovat správně zvolená a optimálně dlouho vedená intravezikální léčba. Metodou volby u pacientů s high risk karcinomy a při primárním CIS je imunoterapie BCG. Její podávání je však vhodné směřovat do center majících zkušenost nejen s aplikací léku, ale i s řešením případných komplikací.

Literatura

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *J Urol.* 2009; 27(3): 289–293.
2. Pešl M, Soukup V, Babjuk M, Dunder P, Capoun O, Valová Z. Hodnocení významu klinicko-patologických prognostických faktorů u nádorů močového měchýře neinfiltrujících svalovinu. *Ces Urol* 2011; 15(4): 222–228.
3. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW, and Kurth KH. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466–477.
4. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Portillo J, Ojeda A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA. Predicting nonmuscle invasive bladder

cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182(5): 2195–2203.

5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Roupř M; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol.* 2011; 59(6): 997–1008.

6. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008 Apr; 53(4): 709–719.

7. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, Vergunst H, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008; 53(5): 984–991.

8. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003; 170: 964–969.

9. Babjuk M. Nádory močového měchýře. In: Dvořáček J. et al. *Onkologie*. Galén, 2005: 139–173.

10. Campbell's Urology. 10th Edition, Philadelphia. s. 2342–2349.

11. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163(4): 1124–1129.

12. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003; 44(4): 429–434.

13. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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.

14. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4): 682–686; discussion 686–687.

15. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6): 1216–1223.

16. Babjuk M, Soukup V. Intravezikální léčba povrchových nádorů močového měchýře. *Urolog. Pro praxi* 2004; 3: 116–120.

17. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57(5): 766–773.

18. Ojeda A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñero LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñero JA, Madero R. CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52(5): 1398–1406.

19. Damiano R, De Sio M, Quarto G, Di Lorenzo G, Perdonà S, Palumbo IM, Azzarito G, Giugliano F, Autorino R. Short-term

administration of prulifloxacin in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: an effective option for the prevention of bacillus Calmette-Guérin-induced toxicity? *BJU Int* 2009; 104(5): 633–639.

20. SPC Immucyst (příbalový leták preparátu). http://www.sanofi-pasteur.cz/sanofi-pasteur2/sp-media/SP_CZ/CS/124/913/SPC%20Immucyst%2006%2005%202009.pdf

21. Lamm D, van der Meijden P, Morales A, Brosman S, Catalana W, Herr W. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147(3): 596–600.

22. Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2012; 4(1): 13–32.

23. Havránek O, Krhut J, Němec D, Král R, Haring Z. Komplikace intravezikální terapie svalovinu neinfiltujícího uroteliálního karcinomu močového měchýře vakcínou bacillus Calmette-Guérine (BCG). *Ces Urol* 2010; 14(2): 92–98.

24. Dušek P, Hyřil I, Kawaciuk I. Nežádoucí účinky imunoterapie povrchových nádorů močového měchýře BCG vakcínou. *Ces Urol* 1999; 3(3): 35–38.

25. Dvořák T, Schraml J, Hynek V, Hálek M, Sapkota K, Kunec F, Broul M, Sticová E. Oboustranná granulomatózní orchiepididymitis jako komplikace BCG léčby povrchového karcinomu močového měchýře. *Urolog pro Praxi* 2007; 8(4): 180–181.

26. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003; 169(5): 1706–1708.

27. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011; 60(3): 493–500.

28. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, Ascierto P, Simeone E, De Sio M, Autorino R. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder

cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010; 116(8): 1893–1900.

29. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 543–548.

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 8. 2012

MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

kral.milan@seznam.cz

Poznámka autora

V období mezi přijetím výše prezentovaného článku do tisku a vlastním uveřejněním došlo k přerušení výroby preparátu Immucyst. Obnovení výroby a dodávky preparátu se předpokládá na konec roku 2013. Dle aktuálních informací na stránkách České urologické společnosti schválilo Ministerstvo zdravotnictví léčebný program s využitím léčivého přípravku BCG–medac pro přípravu suspenze k instilaci do močového měchýře. Další možností po úvodní časné pooperační dávce intravezikální chemoterapie (Mitomycin C, Epirubicin) je v případě středně a vysoce rizikových karcinomů udržovací aplikace intravezikální chemoterapie 4 × v týdenním intervalu následováno 11 dávkami v měsíčním intervalu. Bližší informace jsou k dispozici na www.cus.cz.

Milan Král

Komentář

Komentář k článku Krále M. „Imunoterapie karcinomu močového měchýře“ *Onkologie* 2013; 7(1): 30–34.

Onkologie 2013; 7(1): 34

Autor článku hovoří o imunologické léčbě nádorů močového měchýře, kterou zúžil na léčbu BCG vakcínou. Ta je ovšem v imunoterapii neinvazivních nádorů tou nejdůležitější.

Ačkoliv je mechanismus účinku popsán poměrně nepřesně, jeho stěžejní dopad především s odloženou imunitní odpovědí lze považovat za prokázáný. Zatímco samostatně podaná chemoprolaxe vede k prodloužení doby bez recidivy (TFI – tumor free interval), můžeme se na podkladě EBM domnívat, že aplikace BCG vakcíny může prodloužit i dobu do progresu (PFS – progression free survival), především u high risk neinvazivních tumorů pT1 G3 nejčastěji ve spojení s carcinoma in situ (CIS). Ostatně pro profylaxi u pacientů s Ca in situ je aplikace BCG vakcíny léčbou volby.

Od srpna 2012 není pro technologickou změnu u výrobce v Kanadě na popud FDA (Food and Drug Agency) dostupný léčivý přípravek Immucyst (kmen Connaught) výrobce Sanofi Pasteur. Předpokládaná doba výpadku bude do konce roku 2013. Vzhledem k tomu, jak velkou část celosvětové spotřeby firma Sanofi obhospodařovala, došlo prudce k poklesu nabídky BCG vakcíny na trhu. Tento výpadek se netýká pouze přípravku pro léčbu neinvazivních nádorů močového měchýře, ale BCG jako očkovací látky pro tuberkulózu. Na českém trhu má bohužel registraci u Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pouze jediný léčivý přípravek, a to právě Immucyst®. Ministerstvo zdravotnictví spolu s Českou urologickou společností se snažilo zajistit jiný léčivý přípravek. Nabídka na trhu je však velmi omezená, žádný z ostatních výrobců není schopen navýšit skokově výrobu a výpadek na trhu zaplnit. Společnost Medac zprvu přistoupila na dohodu s MZ o zásobování českého trhu formou specifického léčivého přípravku. Z výše uvedených důvodů však od smlouvy ustoupila.

Evropská urologická asociace, stejně jako národní urologické společnosti, přijala pravidla pro léčbu pacientů, kde je primárně indikována terapie BCG vakcínou. U části pacientů bychom měli nahradit intravezikální imunoprolaxi lokálně podaným cytostatikem – mitomycinem C nebo epirubicinem v dlouhodobých ročních režimech, u high risk pacientů s neúspěchem léčby zvážít časné provedení cystektomie s vhodnou derivací. Po dobu výpadku BCG vakcíny je umožněno podávání chemoprolaxe po schválení revizním lékařem pojišťovny na urologických pracovištích. Tím je umožněno obejít limitaci na odbornost onkologie. Ovšem i pro instilaci MMC a Farmorubicinu platí, že ponechanou lézi nevyřeší a lokální léčba je vhodná až po náležitě provedené transuretrální resekci tumoru.

MUDr. Matoušková Michaela, Urocentrum Praha, Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2, matouskova@urocentrum.cz