

Poređenje ishoda lečenja pacijenata podvrgnutih TUR sa pacijentima lečenim BCG imunoterapijom nakon TUR - preliminarni rezultati

Jockić Perica¹, Kolarević Nikola¹, Grebenarović Dragan¹, Mažibrada Saša¹, Cvetković Bora¹, Argirović Aleksandar¹, Antić Aleksandar¹, Potpara Goran¹, Stanić Milenko², Aleksić Vuk²
¹Služba urologije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija
²Služba neurohirurgije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Karcinom mokraćne bešike predstavlja načešći malignitet urinarnog trakta. Primarni standardni tretman tumora mokraćne bešike je transuretralna resekcija (TUR), ali procenat recidiva kod pacijenata tretiranih samo TUR-om je do 70%, a procenat progresije tumora tj. invazije u mišićni sloj je oko 30%, a to su pacijenti kojima je indikovano radikalno operativno lečenje. Intravezikalna instalacija bacillus Calmette-Guerin (BCG) nakon TUR tumora mokraćne bešike predstavlja dokazano najefikasnije pomoćno sredstvo u lečenju i profilaksi površinskih karcinoma mokraćne bešike. Cilj našeg rada je poređenje ishoda lečenja pacijenata podvrgnutih TUR sa pacijentima lečenim kombinovanom terapijom koja obuhvata sprovođenje imunoterapije intravezikalnom instalacijom BCG nakon TUR. Rezltati prikazani u radu predstavljaju izvod rezultata prospективno-retrospektivne studije koja se od januara 2013. godine sprovodi na odeljenju Urologije KBC Zemun.

Key words: karcinom mokraćne bešike; bacillus Calmette-Guerin; imunoterapija

Comparison of the treatment outcome in patients undergoing TUR to patients treated with BCG immunotherapy after TUR - preliminary results

Jockić Perica¹, Kolarević Nikola¹, Grebenarović Dragan¹, Mažibrada Saša¹, Cvetković Bora¹, Argirović Aleksandar¹, Antić Aleksandar¹, Potpara Goran¹, Stanić Milenko², Aleksić Vuk²
¹Služba urologije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija
²Služba neurohirurgije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

Abstract

Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary tract. The primary standard treatment of the bladder tumors is transurethral resection (TUR), however the percentage of relapse in patients treated with TUR only is up to 70%, and the percentage of tumor progression (invasion of muscle layer) is about 30%. In these patients radical surgical treatment is indicated. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) installation after TUR of bladder tumors is the most effective support treatment of superficial bladder cancers. The aim of our study was to compare treatment outcomes of patients undergoing TUR to patients treated with combined therapy (BCG immunotherapy after TUR). Results presented in this paper are extracted results of a prospective - retrospective study which is carried out and ongoing at Urology department in Clinical Hospital Zemun since January 2013.

Keywords: bladder cancer; bacillus Calmette-Guerin; immunotherapy

Uvod

Karcinom mokraćne bešike predstavlja načešći malignitet urinarnog trakta. Javlja se skoro tri puta češće kod muškaraca^{1,2}. Procenjena ukupna petogodišnja prevalenca na nivou svetske populacije iznosi 1,110,265 slučajeva karcinoma mokraćne bešike. Prevalenca mišićno neinvazivnih karcinoma mokraćne bešike je oko deset puta veća od njihove incidence, zbog čega uopšteno karcinomi mokraćne bešike predstavljaju veliko ekonomsko opterećenje na zdravstvene sisteme. Zanimljiv je podatak da kumulativni troškovi po pacijentu od trenutka dijagnoze do smrti pacijenta čine karcinom mokraćne bešike najskupljim malignitetom za lečenje³.

U 2002. godini odobrena je TNM klasifikacija (tumor/limfni čvor/metastaza) karcinoma mokraćne bešike od strane „the Union International Contre le Cancer“, koja je široko prihvaćena. Iako je TNM klasifikacija

ažurirana 2009. godine, nije bilo promena u vezi sa karcinomima mokraćne bešike. Stadijum Ta tumora predstavlja tumore ograničene na urotel, koji imaju papilarnu konfiguraciju egzofitnog dela i koji ne prelaze nivo utotela u laminu propiju ili mišić. Uglavnom se radi o niskogradusnim tumorima (low grade). Iako je recidiv čest, pogotvu kod višestrukih tumora, progresija je retka. Glavni prediktor progresije je gradus, a ne stadijum⁴. Stadijum T1 tumora nastaje iz urotela, ali probija bazalnu membranu koja odvaja urotel od dubljih slojeva i ulazi u laminu propiju, ali ne zahvata mišični sloj. U velikom broju slučajeva postavi se dijagnoza manjeg stadijuma kod mišićno neinvazivnih tumora, pogotovu kod onih koji su izgledali kao T1 stadijum. Nakon što su pacijenti podvrgnuti totalnoj cistektomiji utvrđeno je da su mnogi tumori bili značajno višeg stadijuma nego što se to činilo po uzorcima transuretralne resekcije (TUR). Čak oko jedne trećine pacijenata za koje se smatralo da imaju mišićno neinvazivni karcinom, u trenutku cistektomije dokazano je da se radi o mišićno invazivnom karcinomu, od čega je čak polovina prelazila granice mokraćne bešike kao organa. Carcinoma in situ (Tis) predstavlja visokogradusni (anaplastični) karcinom ograničen na urotel, ali sa ravnom nepapilarnom konfiguracijom. Za razliku od papilarnih tumora, Tis se prezentuje kao crvenasta, baršunasta sluznica, uglavnom lako izdignuta, ali se ponekad čak i ne vidi. Tis može biti lokalizovan ili difuzan. Po pravilu predstavlja visokogradusni (high grade) karcinom. Iako je Tis ograničen isključivo na urotel, u istom obliku kao i tumor stadijuma Ta, carcinoma in situ se smatra prekursorom invazivnog visokogradusnog karcinoma. Između 40% i 83% pacijenata sa Tis koji se ne leče će razviti tumor koji zahvata mišični sloj, pogotovu ako se radi o konkurentnom Tis (postoji i papilarni tumor)¹.

Primarni standardni tretman tumora mokraćne bešike je transuretralna resekcija (TUR), ali procenat recidiva kod pacijenata tretiranih samo TUR-om je do 70%, a procenat progresije tumora tj. invazije u mišični sloj je oko 30%, a to su pacijenti kojima je indikovano radikalno operativno lečenje.

Intravezikalna terapija je započeta sredinom prošlog veka, od kada se, pa sve do danas usmerava u 3 pravca: (1) Eradikacija zaopistalog tumora nakon TUR (izlečenje); (2) Prevencija recidiva nakon TUR (smanjivanje njihove učestalosti); (3) Prevencija progresije bolesti. Intravezikalna terapija pokazuje najveću efikasnost nakon minimiziranja tumorskog tkiva kompletном resekcijom tumora i/ili dubokom fulguracijom Cis, kao i drugih makroskopski izmenjenih zona sluzokože mokraćne bešike. Visoke stope recidiva su navele istraživače na dodatna ispitivanja. Počev od 1976. godine kada je prvi put opisana od strane Moralesa intravezikalna BCG terapija je superiorni hemoterapijski agens za smanjenje recidiva i progresije tumora mokraćne bešike, do sada jedna od najpoznatijih pomoćnih tretmana. Kompletan odgovor se postiže u 55-65% pacijenata sa papilarnim tumorom i 70-75% sa CIS-om. 20% pacijenata su netolerantni na terapiju BCG-om zbog neželjenih efekata. Signifikantno je smanjenje progresije do 27% kod pacijenata koji su dobijali BCG terapiju ^{1,2}.

Dakle, danas je BCG najefikasnije sredstvo u lečenju i profilaksi površinskih TCC mokraćne bešike, kao i suvereno sredstvo u lečenju Cis sva tri tipa. Takođe, jedino BCG pokazuje efikasnost u lečenju površinskih TCC prostatične uretre.

Studije sa dugotrajnim praćenjem obolelih od TCC bešike nedvosmisleno su pokazale efikasnost terapije BCG vakcinom. U studijama gde je praćena učestalost javljanja recidiva TCC u odnosu na lečene samo TUR, tako i studijama gde je uporedivano dejstvo u odnosu na lečene drugim intravezikalnim agensima, BCG je pokazao superiorna svojstva.

Materijal i metode

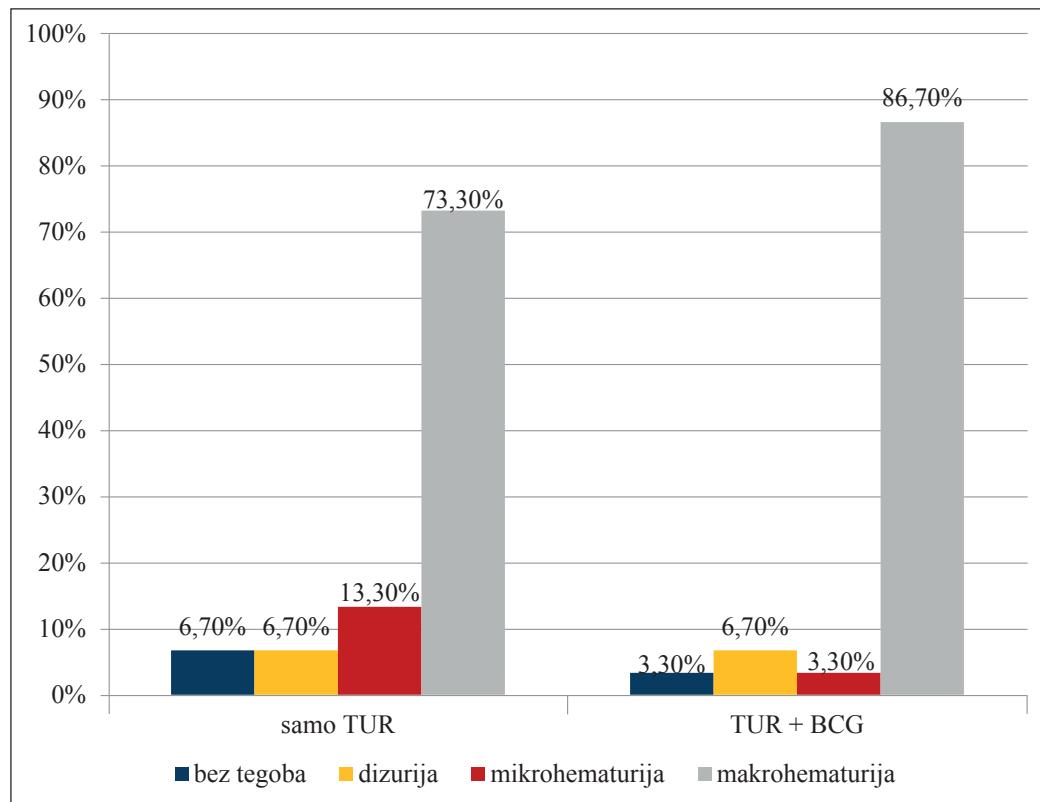
Istraživanje je sprovedeno na pacijentima Urološke službe Kliničko Bolničkog Centra Zemun u Beogradu, po tipu retrospektivno-prospektivne studije. Svi pacijenti koji su uključeni u studiju morali su da potpišu informisani pristanak. Istarživanje je obuhvatilo 30 pacijenata sa mišić-neinvazivnim tumorom mokraćne bešike koji su lečeni samo TUR-om i 30 pacijenata sa mišić-neinvazivnim tumorom mokraćne bešike kod kojih je nakon TUR-a primenjena imunoterapija BCG. Kod svih pacijenata izvršena je standardna preoperativna dijagnostika (anamneza, standardne laboratorijske analize, ultasonografski pregled, cistoskopija). Svi pacijenti su podvrgnuti standardnoj transuretralnoj resekciji turmora. Imunoterapija se instilira u mokraćnu bešiku

po unapred isplaniranom terapijskom protoklu (I ciklus: po jedna doza na svakih 7 dana tokom 6 nedelja (ukupno 6 doza), potom kontrolna cistoskopija nakon 3 meseca; II ciklus: po jedna doza na svakih 7 dana, tokom 3 nedelje (ukupno 3 doze); III ciklus: nakon 3 meseca po jedna doza na svakih 7 dana, tokom 3 nedelje (ukupno 3 doze)). Patohistološka dijagnoza postavljena je na osnovu standardnih HE (hematoksilin-eozin) preparata. Pacijenti su praćeni na redovnim tromesečnim kontrolama u periodu od dve godine. U opisivanju parametara ispitivane populacije korišćene su standardne metode deskriptivne statistike. Procena normalnosti raspodele dobijenih podataka izvršena je Kolmogorov-Smirnov testom. Značajnosti razlike izračunate su parametarskim (t-test za dva nezavisna uzorka) i neparametarskim testovima (χ^2 test, Mann-Whitney test).

Rezultati

Na odeljenu Službe Urologije Kliničko Bolničkog Centra Zemun u Beogradu selektovano je 60 pacijenata sa mišić-neinvazivnim tumorom mokraće bešike lečenih u periodu od 1. januara 2013. godine do 1. januara 2015. godine. Od toga 30 pacijenata je lečeno klobinovanom terapijom u vidu TUR (ispitivana grupa), nakon koje je primenjena imunoterapija BCG, dok je 30 pacijenata u kontrolnoj grupi lečeno samo TUR-om. Prosečna starost u ispitivanoj grupi bila je $63,13 \pm 8,70$, od čega je 19 (63,3%) bilo muškog, a 11 (36,7%) bilo ženskog pola. U kontrolnoj grupi prosečna starosna dob bila je $62,43 \pm 8,62$ godine, od čega je 23 (76,7%) bilo muškog, odnosno 7 (23,3%) bilo ženskog pola. U grupi lečenoj kombinovanom terapijom bilo je 24 pušača cigareta (80%), dok su nepušači činili preostalih 6 ispitanih (20%). U kontrolnoj grupi pacijenata 23 su bili pušači (76,7%), a 7 pacijenata nije pušilo cigarette (23,3%). Po ispitivanim karakteristikama (starosna dob, pol i pušenje) nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne grupe.

Kod ispitanih klinička slika je bila dosta karakteristična i u većini slučajeva registrovana je makrohematurija. Ispitivane grupe (TUR vs TUR + BCG) se medusobno nisu razlikovale po učestalosti inicijalnih tegoba (Grafikon 1). Takođe, kod najvećeg broja ispitanih CT dijagnostika nije rađena. Ispitivane grupe se nisu razlikovale po učestalosti lažno negativnih CT nalaza.



Grafikon 1. Inicijalne tegobe ispitanih

Karakteristike tumorskih promena date su u Tabeli 1. Ispitivane grupe se nisu razlikovale po broju i veličini tumorskih promena. U grupi ispitanika koja je lečena samo TUR-om (kontrolna grupa) značajno češće su bile low grade promene.

	samo TUR	TUR+BCG	p*
broj promena n (%)	jedna 20 (66,7)	22 (73,3)	
	više 10 (33,3)	8 (26,7)	0.573
veličina promena n (%)	< 3cm 20 (66,7)	19 (63,3%)	
	> 3cm 10 (33,3)	11 (36,7%)	0.787
gradus promena n (%)	low 24 (80,0)	15 (50,0%)	
	high 6 (20,0%)	15 (50,0%)	0.015

* χ^2

Tabela 1. Karakteristike tumorskih promena

U grupi pacijenata kod kojih je nakon TUR-a primenjena intravezikalna imunoterapija BCG (ispitivana grupa) značajno češće su se javljali recidivi. U grupi pacijenata koji su lečeni samo TUR-om (kontrola grupa) kod kojih je došlo do pojave recidiva, recidivi su se javljali značajno pre nego kod pacijenata koji su lečeni TUR-om i imnoterapijom. Kod pacijenata koji su lečeni samo TUR-om značajno češće je dolazilo do progresije bolesti (Tabela 2).

	samo TUR	TUR + BCG	p
Recidiv n (%)	15 (50,0)	23 (76,7)	0.032*
Vreme do pojave recidiva (meseci) \pm SD	7,60 \pm 3,52	10,78 \pm 4,78	0.033**
Progresija bolesti n (%)	13 (86,7)	12 (52,2)	0.028*

Tabela 2. Tok bolesti nakon inicijalne terapije

Diskusija

Karcinom mokraćne bešike predstavlja načešći malignitet urinarnog trakta. Javlja se skoro tri puta češće kod muškaraca^{1,2}. Incidencu standardizovana po starosnoj dobi, na nivou svetske populacije iznosi 10,1 na 100.000 stanovnika za muškarce, odnosno 2,5 na 100.000 za žene. Karcinom mokraćne bešike zauzima visoko četvрто mesto svih karcinoma kod muškaraca, odmah iza karcinoma prostate, pluća i kolorektalnog karcinoma i na njega odpada 6,6% svih karcinoma kod muškaraca. Jedan od 26 muškaraca tokom života razvije karcinom mokraćne bešike. Kod žena zauzima deveto mesto na listi svih karcinoma, odnosno čini 2,4% svih karcinoma kod osoba ženskog pola¹. Procenjena ukupna petogodišnja Zanimljiv je podatak da kumulativni troškovi po pacijentu od trenutka dijagnoze do smrti pacijenta čine karcinom mokraćne bešike najskupljim malignitetom za lečenje³. Naš rad predstavlja kratak izvod iz studije koja se sprovodi na odeljenju Urologije KBC Zemun. Radi se o prospektivno-retrospektivnoj studiji sa 60 pacijenata obolelih od karcinoma mokraćne bešike. Kod svih pacijenata vreme praćenja je bilo 2 godine. Studija i dalje traje.

Karcinom mokraćne bešike je vrlo čest malignitet, sa procenjenih 330 400 novih slučajeva i 123 100 smrtnih slučajeva širom sveta u 2012. godini. Karcinom mokraćne bešike javlja se češće kod osoba muškog pola⁴. U našoj studiji u obe ispitivane grube bilo je više osoba muškog pola. U većini studija koje se bave lečenjem karcinoma mokraćne bešike, pacijenti koji su uključeni u studije bili su prosečne starosne dobi oko 60 godina. U studiji Jablana i saradnika prosečna starost bolesnika bila je 64,3 godine. Karcinom mokraćne bešike je bolest starijih osoba. Otprilike 80% slučajeva se dijagnostikuje kod osoba starijih od 60 godina. Slični rezultati bili su i u našoj studiji, u obe ispitivane grupe, sa prosečnom satrošću 62, odnosno 63 godine. Pušenje cigareta smatra se poznatim faktorom rizika za razvitak karcinoma mokraćne bešike. S druge strane, Sfakianos i saradnici su dokazali da pušenje cigareta nema uticaja na terapijski odgovor kod pacijenata lečenih primenom BCG⁵. U obe naše ispitivane grupe, značajno je bio veći broj osoba koje su bile pušači.

Karcinomi bešike načešće se ispoljavaju hematurijom i otežanim mokrenjem, nekontrolisanim mokrenjem i učestalim mokrenjem. Kasni znaci bolesti potiču od širenja tumora: opstrukcija uretera, bol u maloj karlici, metastaze u kostima i viscerálnim organima^{6,7}. U našoj studiji u većini slučajeva radilo se o makorskopskoj hematuriji, a zabeleženi su i pojedini slučajevi mikrohematurije, kao i dizurije. Nekoliko pacijenata u studiji nije imalo nikakve tegobe. Karakteristike tegoba nisu se razlikovale između ispitivanih grupa. Stepen izraženosti hematurije ne mora uvek biti u korelaciji sa ekstenzivnošću bolesti, ali je stav da postojanje hematurije u bilo kom stepenu iziskuje dijagnostičku evaluaciju za karcinom mokraćne bešike. Kod asimptomatske mikrohematurije stavovi su različiti, ali kod pacijenata starijih od 50 godina života pregeld urologa se smatra obaveznim.

Kompjuterizovanom tomografijom mogu se dobiti značajne informacije u vezi sa lokalizacijom i veličinom tumora mokraséne bešike, stanja okolnih struktura, udaljenih organa i prisustva eventualnih metastatski depozita. U većini slučajeva naše studije pratili smo standardan algoritam dijagnostike kod sumnje na tumor mokraćne bešike (fizikalni pregled sa digitalnim rektalnim pregledom, UZ pregled bubrega i bešike i/ili intravenska urografija sa descendentalnom cistografijom, cistoskopija sa opsiom tumora, pregled urina i citološki pregled urina)⁸. U većini slučajeva CT dijagnostika nije rađena. Ispitivane grupe se nisu razlikovale po učestalosti lažno negativnih CT nalaza, što je u skladu sa visokom senzitivnošću CT pregleda.

Brojne studije pokazale su da intravezikalna terapija BCG nakon TUR smanjuje učestalost recidiva tumora u ukupnoj populaciji ispitanika. Zanimljivo, u našoj studiji rezultat je potpuno obrnut, ali svakako u obzir treba uzeti ograničavajuće faktore naše studije, što je pre svega mali broj ispitanika. Isto tako pacijenti lečeni kombinovanom terapijom u startu su bili isključivo u klasi high grade tumora, te je razumno kod tih pacijenata očekivati veću stopu recidiva. Takođe je poznato da primena intravezikalne imunoterapije BCG nakon TUR smanjuje učestalost progresije bolesti, što je potvrđeno i u našoj studiji^{9,10}. Bitno je spomenuti da kombinovana terapija (TUR + BCG) dovodi i do produženja perioda nastanka recidiva, što je opet potvrđeno i u našoj seriji.

Većina rezultata naše serije u skladu je sa nalazima drugih autora. Ovaj članak predstavlja kratak izvod i prikaz rezultata retrospektivno-prospektivne studije koja se sprovodi na odeljenju Urologije KBC Zemun. Navodimo da je najveći nedostatak ove studije trenutno mali broj ispitanika, ali kako studija i dalje traje, sa povećanjem broja ispitanika uključenih u studiju dobićemo preciznije i tačnije podatke.

References

1. Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. Ther Adv urol. 2012;4(1):13-32.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55(1):10-30.
3. Aldousari S, Kassouf W. Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2010;4(1):56-64.
4. Nour HH, Gobashy SE, Kamal AM, Elbaz AG, Roshdy MA, Kamel AI. Low-dose bacilleCalmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: Results of a prospective study. Arab J Urol. 2015 Dec;13(4):238-243. Epub 2015 Nov 10. PubMed PMID:26609440; PubMed Central PMCID: PMC4656809.
5. Sfakianos JP, Shariat SF, Favaretto RL, Rioja J, Herr HW. Impact of smoking on outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for urothelial carcinoma not invading muscle of the bladder. BJU Int. 2011 Aug;108(4):526-30.
6. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton RI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study, JAMA. 1986; 256: 224-9.
7. Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. Semin Oncol 1990;17:544-50.
8. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. Urol Clin North Am. 1992; 19: 663-83.
9. Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. Biomed Pharmacother. 2007; 61:229-305
10. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Dylveste R, et al. The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non muscle invasive bladder cancer. Eur Uro. 2010;57:410-29.

Autor za korespondenciju:
Vuk Aleksić, Služba neurohirurgije,
Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija
Vukova 9, Beograd, Srbija
Tel: +381 65 220 78 45
e-mail: aleksicvuk@hotmail.com