

Komplikace BCG intravezikální léčby – BCGitis

MUDr. Petr Hušek, FEBU¹, MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Bureš², prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.¹

¹Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Intravezikální instilační terapie vakcínou *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) je běžně užívanou metodou léčby high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS). Dobré klinické výsledky této léčby jsou spojeny s možností výskytu celé řady komplikací. Závažné komplikace jsou však relativně vzácné. Pokud jsou dodržena pravidla správného podání a jsou známy kontraindikace, je BCG intravezikální instilační terapie bezpečnou léčebnou modalitou. Článek prezentuje kazuistiku 73letého muže s komplikací intravezikálního podání BCG vakcíny – BCGitis. Cílem tohoto článku je shrnutí možných komplikací BCG terapie a jejich zvládnutí, včetně těch nejzávažnějších.

Klíčová slova: BCG, komplikace, karcinom močového měchýře.

Complications of BCG intravesical therapy – BCGitis

Bacillus Calmette – Guérin intravesical therapy has become a standard treatment of high grade non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1) and cancer in situ (CIS) in clinical practice. Good clinical outcomes are associated with possible side effects. Serious side effects are relatively rare. BCG vaccine is a safety method, when correct application and contraindication are observed. The article presents case report of 73 years old man with complicated intravesical BCG vaccine therapy – BCGitis. Goal of the article is to summarise possible BCG complications and their management, including the most serious cases.

Key words: BCG, complications, bladder cancer.

Úvod

Intravezikální instilační terapie vakcínou *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) se stala standardní léčbou high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS). Léčba touto vakcínou signifikantně snižuje frekvenci recidivy a riziko progresu tumoru v invazivní nádor močového měchýře. Uspokojivé klinické výsledky této léčby jsou však vykoupeny celou řadou nežádoucích efektů, které mohou tuto léčebnou metodu doprovázet nebo mohou kontraindikovat její využití.

Kazuistika

V kazuistice prezentujeme klinický případ muže ve věku 73 let s tumorem močového měchýře, kdy histologické vyšetření vzorku z TUR-T prokázalo neinvazivní high grade tumor + karcinoma in

situ (pTa high grade + CIS). Z dalších komorbidit byl pacient léčen pro diabetes mellitus, fibrilaci síní a sledován pro Hodgkinův lymfom (20 let v remisi). Pacient byl následně indikován k intravezikální aplikaci BCG. Plánovala se standardní šestitýdenní indukční terapie vakcínou BCG-Medac® (kmen RIVM/1). Léčba byla zahájena 6 týdnů po provedené endoresekcii. První dávka proběhla bez větších obtíží. Po druhé dávce, která byla spojena z obtížnou katetrizací, se večer objevila vysoká teplota až 40 °C, zimnice, třesavka, celková slabost, nechutenství a dušnost, CRP (C-reaktivní protein) 114 mg/l a leukocytóza $18 \times 10^9/l$. Pacient byl přijat k hospitalizaci a byla zahájena léčba podáním 200 mg hydrokortizonu a antibiotická léčba empiricky amoxicilin/klavulanát 1,2 g po 8 h. Kultivace moče a hemokultury odebrané při přijetí byly negativní. Pro přetrvávající febrilie i ele-

vaci CRP byl doplněn RTG plic, kde byla popsána zhrubělá bronchovaskulární kresba až nehomogenní konsolidace v pravém dolním plicním poli (obrázek 1). Pacient byl následně přeložen na plicní kliniku. Zde došlo ke změně ATB léčby, nejprve na levofloxacin 5 mg po 12 h, následně CRP kleslo na 58 mg/l, ale subfebrilie přetrvávaly. Proto bylo doplněno CT plic, kde byl popsán obraz atypické pneumonie a bronchiolitidy svědčící pro možnost specifického procesu (obrázek 2). Byla doplněna fibrobronchoskopie s normálním anatomickým nálezem. Při BAL (bronchoalveolární laváži) bylo nalezeno jen minimální množství lymfocytů, neutrofilů, bez nálezu maligních buněk. Výsledek kultivace byl negativní. Bylo provedeno PCR (polymerázová řetězová reakce) vyšetření na *Mycobacterium spp*, *Mycobacterium TBC komplex*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Legionella*,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Hušek, FEBU, petr.husek@fnhk.cz

Urologická klinika LF UK a FN, Sokolská 850, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(5): 238–241

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2019

Obr. 1. RTG plic po 4 dnech obtíží (mírné nespecifické změny)



Obr. 2. CT plic 5. den obtíží (infiltrace intersticia a denzity mléčného skla při atypické pneumonii)



Obr. 3. Kontrolní RTG plic po 12 dnech léčby (progrese infiltrace ve středním plicním poli vpravo)



Mycoplasma, Chlamydie, CMV, vše s negativním výsledkem. Provedené vyšetření panbakteriální DNA z krve a galaktomanan v séru bylo též s negativním výsledkem. Pro přetrvávající subfebrilie byla provedena další změna ATB na kombinaci piperacilin/tazobaktam 2 g/0,25 g po 8 h + klaritromycin 500 mg po 12 h. Na této kombinaci ATB postupně poklesly známky zánětu a teploty vymizely. S odstupem jednoho týdne bylo provedeno kontrolní RTG vyšetření plic, kde však progresi stavu a další nový infiltrát ve středním poli pravé plic (obrázek 3). Na kontrolním CT plic po 20 dnech byl nález mnohočetných drobných infiltrátů po plicích, tedy další progresi stavu (obrázek 4). Následující den pacient podstoupil bronchoskopii s kryobiopsií, zde nález granulomatózního zánětu s vyšší četností lymfocytů. Výsledek vyšetření PCR na *Mycobacterium spp.* i TBC komplex bylo však opět negativní. Stav byl uzavřen jako BCG septikemie s poškozením plic (BCGitis). Na základě CT nálezu a výsledků kryobiopsie byla zahájena léčba antituberkulotiky. Pacient byl propuštěn do ambulantní péče. Léčba antituberkulotiky probíhala 6 měsíců, z toho 2 měsíce trojkombinací isoniazid 300 mg 1x denně + rifampicin 600 mg 1x denně + etambutol 1 200 mg 1x denně, následně 4 měsíce jen kombinací isoniazid + rifampicin. Na kontrolním RTG plic po 3 měsících byla viditelná prakticky kompletní regrese plicního infiltrátu (obrázek 5). V rámci sledování karcinomu močového měchýře podstoupil pacient cystoskopii, kde bylo vyjádřeno podezření na progresi tumorózního procesu v močovém měchýři. Podezření bylo potvrzeno při následné endoresekcii, kde již byl histologicky zastižen infiltrativní high grade tumor močového měchýře. Pacient byl indikován k radikální cystektomii s ureteroileostomií podle Bricker. V definitivní histologii se jednalo o uroteliální high grade karcinom pT2pN0M0. Vedlejším nálezem byl karcinom prostaty pT2N0M0 GS 7. Pacient je nyní 6 měsíců po výkonu, onkologicky bez známek lokální recidivy či diseminace. Byl dvakrát hospitalizován pro symptomatickou močovou infekci.

Diskuze

Intravezikální terapie BCG vakcínou je běžně užívanou metodou léčby high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS) (1, 2, 3). Je to metoda, která je však spojena s relativně častým výskytem nežádoucích vedlejších účinků. Naštěstí,

většina z nich má lokální charakter a jsou zvládnutelné ambulantní léčbou. Výskyt závažných, systémových komplikací vyžadujících hospitalizaci a cílenou intenzivní péči je méně než 5 % (4, 5). Vzhledem k této skutečnosti, by indikace BCG léčby měla být vždy velmi individuálně zvažována. Pacient by měl být plně informován o možných komplikacích. Jednoznačnými kontraindikacemi BCG intravezikální léčby jsou: těhotenství, kojení, stavy spojené s imunosupresí (AIDS, hematologické malignity, léčba kortikoidy či cytostatiky), přecitlivělost na jakoukoliv složku BCG vakcíny, aktivní tuberkulóza, aktivní močová infekce. Vzhledem k tomu, že nejzávažnější komplikace jsou spojeny s průnikem vakcíny (mykoplazmat) do oběhu, je další jednoznačnou kontraindikací akutní či subakutní poranění dolních močových cest (2–3 týdny před aplikací). Může se jednat např. o traumatické cévkování, perforaci měchýře či stav po endoresekcii tumoru (6).

Je však potřeba zdůraznit, že asymptomatická leukocyturie či mikrohematurie není důvodem okamžitého přerušení podávání BCG léčby, případně zahájení antibiotické terapie. Jedná se o reakci organismu na granulomatózní zánět sliznice, který je BCG vakcínou vyvoláván, a která stojí za mechanismem protinádorového účinku léčby (7, 8). Není zcela jednoduché určit hranici mezi průvodními žádoucími jevy spojenými s očekávanou reakcí organismu a opravdovou komplikací vyžadující naši pozornost (9, 10).

Mezi vedlejší efekty lokální léčby nejčastěji patří iritační cystitida a hematurie. Tyto obtíže se dají zvládnout analgetiky, nejlépe NSAID (nesteroidní antiflogistika). Při přetrvávání obtíží déle než 48 h, je již ke zvážení zahájení antibiotické terapie. Léčbou první volby by měly být fluorochinolony po dobu trvání 5 dní až 2 týdnů a dočasným přerušením instalací. Léčba kortikoidy či antituberkulotiky je vyhrazena pro perzistující obtíže, kde předchází léčba selhala (isoniazid 300 mg/den na 1 až 2 týdny) (11). Jako relativně vzácně se vyskytující lokální komplikace jsou BCG prostatitida či orchiepididymitida. Zde je již antibiotická léčba, nejlépe fluorochinolony, nezbytná. Antituberkulotika jsou na místě při selhávání léčby chinolony (isoniazid 300 mg/den či rifampicin 600 mg/den po dobu 3 měsíců) (12).

Daleko více ohrožující pro pacienta je systémová reakce způsobená proniknutím osla-

Obr. 4. Kontrolní CT plic 25. den léčby (výrazná progresie infiltrátů oboustranně)**Obr. 5.** Kontrolní RTG plic po tříměsíční antituberkulózní léčbě (významná regrese infiltrátů)

bených mykoplazmat do oběhu. V extrémním případě mohou vést k postižení plic (pneumonitidě, BCG-itidě), postižení jater (BCG hepatitidě), postižení kostí a kloubů (BCG osteomyelitidě, artritidě), či akutnímu septickému stavu

(BCG seps) (13, 14). Ta je způsobena masivním vyplavením zánětlivých cytokinů, jako reakce na přítomnost mykobakterií v oběhu (BCG septikémie). Tato reakce je velmi individuální a u výrazně senzitivních jedinců může rychle dospět v septický šok s fatálními následky (15). Naštěstí takto závažné systémové dopady léčby jsou raritní (16). Relativně častěji se mohou vyskytnout teploty či bolesti kloubů (chřipkové příznaky). Obtíže trvající do 48 h se dají zvládnout antipyretiky či NSAID a jsou známkou svědčící o probíhající žádoucí imunitní reakci (9, 10). Obtíže trvající déle či teploty přesahující 38,5 °C již zasluhují více pozornosti. Zde je nezbytné instilace přerušit, provést kultivační vyšetření moče, krevní testy, rentgenový snímek plic. Na místě je okamžité zahájení antibiotické léčby, nejlépe fluorochinolonom za současné kortikoidní terapie k utlumení imunologické reakce organismu. Antituberkulózní léčba je indikována u přetrvávajících obtíží po konzultaci specialisty (17).

Léčba závažných BCG systémových komplikací vyžaduje mezioborovou spolupráci (urolog, pneumolog, intenzivist). V první fázi, zejména pokud je spojena s BCG sepsí, je nutná intenzivní protišoková terapie vyžadující JIP péči spojenou s bolusem tekutin, podporou oběhu. Nezbytné jsou vysoké dávky kortikoidů a antibiotická léčba fluorochinolony. Léčba všech systémových komplikací, po zvládnutí akutní fáze, spočívá v dlouhodobé kombinované léčbě antituberkulotiky. Kortikoidy jsou indikovány jen po dobu klinických příznaků jako prevence hypersenzitivní reakce organismu. Léčba antituberkulotiky musí být dlouhodobá, kombinovaná a pokračující i po odeznění klinických i laboratorních známek zánětu v délce trvání 6 měsíců (isonizid 300/den, rifampicin 600 mg/den, ethambutol 1 200 mg/den) (18). Pacienti musí být pravidelně kontrolováni po celou dobu léčby. Je nutné zdůraznit, že jen zcela výjimečně se podaří prokázat mykobakteriální agens. Veškerá kultivační vyšet-

ření (moč, hemokultury, BAL) bývají zpravidla s negativním výsledkem. Podobně velmi nízkou senzitivitu mají sérologická vyšetření i metoda PCR (19). Indikací k nasazení antituberkulózní léčby je tedy klinický stav pacienta v souvislosti s podáním BCG vakcíny a současně neustupující příznaky přes intenzivní antibiotickou terapii. Konzultace specialisty, jako pneumologa či mikrobiologa, je v těchto případech nezbytností. Vzhledem k relativně vzácným výskytům těchto komplikací chybí jednoznačná doporučení České či Evropské pneumologické společnosti stran diagnostiky a léčby (20).

Alergické reakce na jakoukoliv složku BCG vakcíny jsou též velmi vzácné. Jsou vždy kontraindikací léčby. Mírné projevy jsou zvládnutelné antihistaminiky či kortikoidy. Závažné projevy pak intenzivní protišokovou terapií. Fluorochinolony či dokonce antituberkulotika jsou indikována jen při perzistenci symptomů.

Závěr

BCG intravezikální instilační terapie je účinná metoda léčby high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS). Možný léčebný benefit pro pacienta je výrazně vyšší, než možná rizika spojená s léčbou. Nezbytností je plná informovanost pacienta o možných rizicích. Pokud jsou dodržena pravidla správného podávání a přísné respektování kontraindikací, je BCG vakcína bezpečnou metodou léčby. To potvrzují i naše zkušenosti, kdy nejzávažnější komplikace byly spojeny s nesprávným podáním vakcíny (např. traumatické cévkování – viz kazuistika). Lékem volby jsou fluorochinolony ve spolupráci s antibiotickým centrem. Cílená antituberkulózní léčba je vyhrazena jen pro nejzávažnější či neúpornější vedlejší účinky, indikovaná na základě mezioborového konsenzu urologa, pneumologa, infektologa či intenzivisty.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol*. 1976; 116(2): 180–183.
2. Drake T, Hicks J. BCG in bladder cancer: The morales of the story. *Eur Urol Suppl*. 2014; 13.
3. Herr HW, Morales A. History of Bacillus Calmette-Guerin and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. *J Urol*. 2007; 178: 122.
4. Sengiku A, et al. A prospective comparative study of intravesi-

- cal bacillus Calmette-Guerin therapy with Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013; 190: 50.
5. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of EORTC Genito – Urinary Cancer Group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014; 65(1): 69–76.

6. SÚKL. SPC přípravku BCG-MEDAC Prášek sus. k instilaci do moč. měchýře. [online] [cit. 2018–09–12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185261>
7. Brausi M, et al. Side effects of Bacillus Calmette – Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancer group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur. Urol* 2014; 65: 69.

8. Oddens JR, et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of the treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int.* 2016; 118: 423.
9. Babjuk M, Soukup V. Intravezikální léčba povrchových nádorů močového měchýře. *Urol. praxi* 2004; 3: 116–120.
10. Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596–600.
11. Palou J, et al. Intravesical therapy of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 485.
12. Falkensammer C, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005; 65: 175.
13. Kabukari K, Sugino K, Sekiya M, et al. Miliary tuberculosis that developed after intravesical Bacillus Calmette – Guerin therapy. *Inter Med* 2017; 56(12): 1563–1567.
14. Callaris G, Marra G, Corcione S, et al. Miliary pulmonary infection after BCG intravesical instillation: a rare, misdiagnosed and mistreated complication. *Le Infezioni in Medicina* 2017; 25(4): 366–370.
15. Rodriguez F, et al. (Practical guidelines for the management of adverse events associated with BCG instillation). *Arch Esp Urol.* 2008; 61: 591.
16. Talbot EA, Perlina MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette – Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139.
17. Batista M, Alvaes C, Boinas C, Camecho E. Tuberculosis miliary in patients treated with bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: case report. *Journal of Medical Cases* 2017; 8(7): 233–235.
18. Witjes JA, Paulo J, Soloway M, Lamm D, Kamat AM, Brausi M. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy – associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct; 7(10): 667–674.
19. Elkabani M, Gree JN, Vincent AL, et al. Disseminated Mycobacterium bovis after intravesicular bacillus calmette-Guerin treatments for bladder cancer. *Cancer Control* 2000; 7: 476.
20. Nechanská B, Zaplatílek J, Pabišta R, Zdražilová O. Miliární BCG – pneumonitida: vzácná komplikace intravezikální terapie BCG. *Ces Urol* 2019; 23(2): 140–148.