

INTRAVEZIKÁLNÍ LÉČBA POVRCHOVÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

doc. MUDr. Marek Babjuk, CSc., MUDr. Viktor Soukup

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Katedra urologie IPVZ, Praha

Cílem intravezikální léčby je eradikace Tis, respektive snížení rizika recidivy a progresse povrchového nádoru močového měchýře po transuretrální resekci. Intravezikální chemoterapie spočívá v aplikaci roztoku cytostatika, nejčastěji mitomycinu C nebo adriamycinu, do močového měchýře. Přináší snížení počtu časných recidiv, nemá však vliv na pozdní recidivy nebo na progresi onemocnění a volíme ji proto u nízké nebo středně rizikových nádorů.

Nejčastěji používanou látkou v intravezikální imunoterapii je BCG vakcína. Je nejúčinnější léčbou Tis, dosahuje prokazatelně lepších výsledků než intravezikální chemoterapie při redukci počtu recidiv a dle posledních zpráv snižuje riziko progresse onemocnění. Indikujeme ji proto hlavně u nádorů vysoce rizikových.

Klíčová slova: povrchové nádory močového měchýře, recidiva, progresse, intravezikální chemoterapie, intravezikální imunoterapie, BCG vakcína.

INTRAVESICAL TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

The goal of intravesical therapy is treatment of Tis and prevention of recurrence and progression in superficial bladder tumors. Mitomycin C and adriamycin are the most often used agents in intravesical chemotherapy. They can reduce the early recurrence rate, but have no effect on late recurrences or risk of progression. Intravesical chemotherapy is used in low and intermediate risk tumors.

The most often used agent in intravesical immunotherapy is BCG. It is the most effective treatment modality in Tis, is more effective than intravesical chemotherapy and reduces the risk of tumor progression. BCG is the treatment of choice in high risk superficial tumors.

Key words: superficial bladder tumors, recurrence, progression, intravesical chemotherapy, intravesical immunotherapy, BCG.

Za povrchové nádory močového měchýře označujeme karcinomy klasifikované jako Ta, T1 a Tis. Jejich typickým rysem jsou časté recidivy, které se objevují až u 80 % pacientů. Může však dojít i k progresi malignity, kdy opakovaně vzniklý tumor infiltruje svalovinu detruzoru. Riziko progresse kolísá mezi 2 % a 50 % dle typu primárního nádoru.

Logickou snahou je proto doplnění transuretrální resekce (TUR) o adjuvantní léčebnou modalitu, která by dokázala snížit riziko recidivy a progresse nádoru, respektive eradikovat plošné léze (Tis).

Vzhledem k povrchovému charakteru onemocnění je ideální možností podat do močového měchýře roztok cytostatik (intravezikální chemoterapie) nebo látek s imunomodulačním efektem (intravezikální imunoterapie).

Intravezikální chemoterapie

Definice a princip

Při intravezikální chemoterapii jsou do lumen měchýře aplikovány cytostatika, která ničí nádorové a prekancerózní buňky v jeho sliznici. Předpokladem je molekulární hmotnost použité látky nad 200 d, kdy nedochází k její systémové absorpci. Při zachování tohoto pravidla můžeme do měchýře bez většího rizika aplikovat chemoterapeutika v koncentraci, která by při systémovém podání, vzhledem k riziku závažných vedlejších účinků, nebyla možná.

Způsob aplikace

Při vlastní aplikaci se snažíme podat cytostatikum v maximální koncentraci a v takovém objemu, aby se dostalo do kontaktu s celým povrchem urotelu. Látku proto ředíme 30–50 ml sterilní vody nebo fyziologického roztoku.

Snažíme se snížit na minimum zředění chemoterapeutika močí, proto před instilací dokonale měchýř vyprazdňujeme a nemocnému doporučujeme snížení příjmu tekutin před a po dobu zadržování látky. Optimální délka působení cytostatika je odhadována na 1–2 hodiny. Zdůrazňujeme maximální šetrnost při katetrizaci, protože jakákoliv traumatizace usnadňuje absorpci látky do oběhu a navíc způsobuje iritační příznaky, které mohou vést k jejímu předčasnému úniku z měchýře. Konkrétní kroky a praktická doporučení při provedení vlastní instilace jsou uvedeny v tabulce 1.

Používaná cytostatika

První použitou látkou k intravezikální chemoterapii bylo v 60. letech alkylační cytostatikum thiotepa. Jeho nevýhodou je nízká molekulová hmotnost, což způsobuje vstřebání části aplikované dávky s následným rizikem myelosuprese. Vzhledem k tomu byla thiotepa v této indikaci od poloviny 90. let prakticky opouštěna.

V současné době jsou nejčastěji používanými cytostatiky mitomycin C, adriamycin a jeho derivát epirubicin. Nově je studován valrubicin a hlavně antimetabolit gemcitabin. Charakteristiky jednotlivých cytostatik jsou uvedeny v tabulce 2.

Aplikační schémata

Jednorázová aplikace ihned po TUR

Cílem jednorázové aplikace („single shot“) je zahubit rozptýlené nádorové buňky po TUR, zabránit vzniku implantačních metastáz a snížit tak riziko časných recidiv. Cytostatikum proto podáváme do měchýře nejdéle do 6 hodin po ukončení TUR.

Efektivitu jednorázové aplikace prokázal protokol 30863 Evropské organizace pro léčbu a výzkum rakoviny (EORTC – European organization for research and treatment of cancer). Pacienti se solitárním, povrchovým, primárním či recidivujícím tumorem v něm byli randomizováni do dvou skupin, kde v první byl jednorázově ihned po resekci aplikován epirubicin, zatímco ve druhé pouze fyziologický roztok. Výsledky ukazují signifikantně prodloužený beznádorový interval a pokles četnosti recidiv na 29 % ve skupině s chemoterapií ve srovnání s 41 % u skupiny kontrolní (13). Příznivý efekt jednorázové aplikace derivátů adriamycinu, respektive

Tabulka 1.

Konkrétní kroky a praktická doporučení při provedení intravezikální instilace.

1. Pacient omezí 2–3 hodiny před instilací příjem tekutin (cílem je zamezit přílišnému ředění látky v měchýři při vysoké diuréze).
2. Před první instilací ověříme správnost indikace (včetně nepřítomnosti kontraindikací), zkontrolujeme výsledek kultivace moči a důsledně pacienta poučíme o provedení aplikace a možných vedlejších účincích. Před opakovanými instilacemi probereme s pacientem průběh předchozí aplikace.
3. Šetná katetrizace měchýře Thiemanovým katétre 12–14 Ch (poranění při katetrizaci usnadňuje absorpci látky do oběhu a je kontraindikací podání BCG vakcíny!!), přílišné podráždění při nešetrné katetrizaci však může být i překážkou dostatečně dlouhé retence aktivní látky, při aplikaci BCG vakcíny používáme jen nezbytně nutné množství lubrikans, které působí na životaschopnost mykobakterií negativně.
4. Úplné vyprázdnění měchýře zavedeným katétre (v této fázi můžeme odebrat moč na kultivační vyšetření, máme-li podezření na přítomnost uroinfekce nebo byl-li průběh předchozí instilace nestandardní).
5. Aplikace aktivní látky zavedeným katétre (látky je obvykle rozředěna ve 20 ml roztoku, katétr je následně propláchnut čistým ředícím roztokem, objem náplně se pohybuje mezi 30 a 50 ml).
6. Katétr je poté ihned odstraněn.
7. Optimální doba retence látky v měchýři je 120 minut, neměla by však klesnout pod 60 minut. Režim po dobu retence látky může být individuální. Pacienti mohou opustit nemocnici, v případech kdy předpokládáme potíže s udržení látky však doporučujeme raději relativní klid (u těchto pacientů aplikujeme 20 minut před instilací spazmolytikum). Význam polohování k zajištění kontaktu látky s celou plochou sliznice je v poslední době zpochybňován. Pacient po dobu retence omezí příjem tekutin na nezbytné minimum.
8. Po uplynutí 120 minut pacient látku vymočí do toalety. Nemocný se musí vyvarovat potřísnění pokožky nebo ošacení, což může vést k iritaci pokožky a je nevhodné i z hygienického hlediska – můžeme doporučit mikci vsedě. Na tuto skutečnost, stejně jako na jiné zabarvení moči (modrá barva mitomycinu C, červená adriamycinu), je nutno pacienta předem upozornit. Prvních šest hodin po léčbě BCG vakcínou je někdy doporučována dezinfekce moči v toaletě ještě před jejím spláchnutím.
9. Po vymočení látky pacient zvýší příjem tekutin.
10. Další režim závisí na konkrétním klinickém průběhu, což platí zvláště v případě BCG vakcíny. Pacient musí být informován o možných vedlejších účincích, i jak na ně má reagovat (musí již předem upravit svůj pracovní režim, protože zvláště iritační symptomatologie bývá v den instilace poměrně častá).
11. Při aplikaci BCG vakcíny musí mít pacient možnost kdykoliv kontaktovat zdravotnické zařízení schopné léčit případné komplikace.

Tabulka 2. Charakteristiky nejčastěji používaných cytostatik k intravezikální chemoterapii u povrchových nádorů močového měchýře

Název	Princip účinku	Molekulová hmotnost	Dávka	Pozorované vedlejší účinky	Poznámka
thiotepa	alkylační cytostatikum	189 d	30–60 mg	myelosuprese	prakticky opouštěna
adriamycin	interkalace	580 d	30–100 mg	chemická cystitida	
epirubicin	interkalace	544 d	40–100 mg	chemická cystitida	derivát adriamycinu
mitomycin C	alkylační cytostatikum	334 d	20–60 mg	chemická cystitida, alergický exantém	považován za nejúčinnější látku
gemcitabin	antimetabolit (analog cytidinu)	300 d	500–2 000 mg	chemická cystitida	považován za perspektivní, probíhají studie I. a II. fáze

mitomycinu C na četnost časných recidiv u tumorů s nízkým rizikem prokázaly i další studie (18).

Dlouhodobá aplikace

V současné době není k dispozici obecně přijímané aplikační schéma a jednotný pohled není ani na celkovou délku léčby.

V roce 1992 publikovaná práce hodnotící výsledky několika EORTC studií naznačila pozitivní přínos brzké první instilace na délku beznádorového intervalu (1). Tato pozorování iniciovala další dvě stejně organizované studie, které srovnávaly různá schémata aplikace mitomycinu C a adriamycinu. Největší počet recidiv byl pozorován u pacientů s první instilací po 7 až 15 dnech, u kterých byla léčba po šesti měsících ukončena. Naopak nemocní s v den operace zahájenou, byť jen půlroční terapií, i nemocní s opožděně zahájenou, ale rok trvající léčbou, měli lepší výsledky. Autoři proto doporučují zahájení chemoterapie okamžitě po transuretrální resekci. Není-li to možné a k aplikaci dojde později, považují

za vhodné pokračovat v léčbě až do celkové doby jednoho roku (2).

Výsledky

V současné době máme k dispozici výsledky několika meta-analýz zahrnujících vždy data z řady randomizovaných studií, což umožňuje validní závěry při posuzování efektivity léčby.

Lamm takto zpracoval výsledky celkem 22 randomizovaných prospektivních studií s celkovým počtem 3 899 pacientů. Zaznamenal 14% snížení četnosti recidiv po intravezikální chemoterapii, po 5 a více letech však počet recidiv nebyl léčbou ovlivněn a byl stejný jako po samotné TUR. Prokázat se nepodařilo ani vliv terapie na progresi onemocnění (8).

K podobným závěrům dospěla i analýza 2 535 pacientů zařazených do randomizovaných studií organizovaných EORTC a MRC, když prokázala zhruba 8,2% přínos intravezikální chemoterapie na délku beznádorového intervalu, ale žádný vliv na četnost pozdních recidiv, progresi onemocnění nebo délku přežití (16).

Intravezikální imunoterapie

Intravezikální imunoterapie povrchových nádorů močového měchýře má stejný cíl léčby jako intravezikální chemoterapie a v mnohém se shoduje i vlastní provedení instilace. Zásadně odlišný je však mechanismus účinku.

Nejčastěji aplikovaným a nejúčinnějším agens je BCG vakcína (bacillus Calmette-Guerin), kterou poprvé použil v této indikaci Morales již v roce 1976 (11). Diskutovány jsou však i jiné látky, například interferon alfa nebo KLH („Keyhole limpet hemocyanin“ – vysoce antigenní protein získávaný z hemolymfy měkkýše *Megathura crenulata*).

Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou**Volba vhodného kmene a mechanismus účinku**

Bacillus Calmette-Guerin je živý atenuovaný tuberkulózní organizmus vyvinutý z kultur v Pasteurově institutu v Lille. Ve 30. letech byly kultury původního kmene

Pasteur importovány z Francie do řady zemí celého světa. Opakovanými kultivacemi vznikly časem podkmeny, které mají s originálním kmenem mnoho shodného, ale vykazují i řadu odchylek v genetických a imunologických vlastnostech. K imunoterapii povrchových nádorů močového měchýře bylo zatím oficiálně použito sedm podkmenů: *Pasteur* (Francie), *Armand-Frappier* (Kanada), *Tice* (USA), *Connaught* (Kanada), *Evans* (Velká Británie), *Moreau* (Brazílie) a *RIVM* (Nizozemsko).

Preparát BCG vakcíny obsahuje nejen živá mykobakteria, ale i mrtvé bacily a subcelulární drť, přičemž význam jednotlivých komponent pro výsledný efekt stále ještě neznáme.

Přesný mechanismus účinku BCG vakcíny není znám, dle současných představ je založen na komplexní a dlouho trvající lokální imunitní reakci ve stěně močového měchýře. Jejím výsledkem je produkce efektorových buněk, označovaných jako BAK (BCG-activated killer), které mají cytotoxický účinek na buňky nádorové (4).

Do rozsáhlé meta-analýzy, kterou provedla EORTC byly zařazeny studie používající kmeny *Tice*, *Pasteur*, *Connaught*, *RIVM* a *Armand-Frappier*, přičemž výsledky neprokázaly signifikantní rozdíl v účinnosti jednotlivých kmenů (19). V České republice je v současnosti registrován kmen *Connaught*, který je spolu s BCG-Tice nejpoužívanějším kmenem ve světě.

Způsob a schéma aplikace

Z řady uvažovaných způsobů aplikace (perorální, subkutánní, intravezikální, intravezikální se současnou subkutánní a samotná intravezikální aplikace) je rutinně využívána pouze poslední možnost, tedy samotná intravezikální instilace.

Morales ve své původní práci náhodně zvolil šest aplikací v týdenních intervalech a zřejmě se tak dost přiblížil optimálnímu schématu (11). Pečlivé sledování výsledků však ukázalo, že 6 aplikací není dostatečných. V současné době obvykle pokračujeme s odstupem tzv. udržovací fází léčby, jejímž cílem je revokovat imunitní odpověď. Byla popsána řada udržovacích režimů, za nejúčinnější je považováno schéma doporučené Lammem, které spočívá ve třech instilacích v týdenních intervalech ve 3, 6, 12 měsících a dále vždy po půl roce do celkové doby tří let. Celkem je tedy v průběhu tří let aplikováno 27 instilací.

Tento režim byl hodnocen ve studii, kterou organizovala „Southwest oncology group“ (SWOG). Celkem 660 nemocných s povrchovými nádory měchýře včetně Tis bylo randomizováno po ukončení indukční

fáze léčby do dvou skupin. První skupina byla pouze sledována, zatímco druhá pokračovala v léčbě výše zmíněným schématem. Výsledky ukázaly signifikantní prodloužení průměrného beznádorového intervalu z 35,7 měsíce v první skupině až na 76,8 měsíce ve skupině druhé (6). Požadavek dlouhodobého podávání BCG vakcíny pro dosažení optimální odpovědi potvrdily i další nedávno publikované meta-analýzy (3, 19).

Velikost dávky

Velikost dávky je obvykle definována v miligramech a v počtu kolonií (CFU = colony forming units). Doporučené množství v miligramech se u jednotlivých podkmenů liší a je například u podkmeny *Pasteur* 150 mg, *Connaught* 81 mg a *Tice* 50 mg. Standardní dávka v CFU se pak pohybuje mezi 3×10^8 až 1×10^9 . Množství CFU se však může lišit mezi výrobky jednotlivých firem, ale i mezi sériemi téže firmy.

Velikost aplikované dávky byla původně zvolena empiricky. Poměrně vysoký počet vedlejších účinků léčby navozuje otázku, zda by redukce dávky nevedla k jejich snížení při současném zachování účinnosti. Tyto teoretické úvahy podpořily i experimentální práce hodnotící vztah dávky a efektu léčby, které neprokázaly lineární závislost (7).

Shodný efekt třetinové dávky kmene *Connaught* ve srovnání s dávkou standardní při současné signifikantní redukci toxicity prokázaly výsledky randomizované španělské studie. Při stratifikaci se objevil určitý trend k lepším výsledkům plné dávky u mnohočetných nádorů a u pacientů s vysoce rizikovými tumory, tyto rozdíly však nebyly statisticky významné (10).

Přesná definice optimální dávky pro indukční i udržovací fázi léčby si vyžádá ještě mnoho experimentálních i klinických studií, někteří autoři však již dnes považují za významnější dodržení extenzivního schématu aplikace, než množství podané látky.

Vedlejší účinky a komplikace

Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou je ve srovnání s intravezikální chemoterapií zatížena častějšími vedlejšími účinky. Jejich histologickým korelátem je granulomatózní zánět vznikající zřejmě na podkladě hypersenzitivní reakce. Jelikož je však obvykle takový zánět považován za nezbytnou součást příznivého účinku, nelze určit přesnou hranici mezi průvodními příznaky léčby a skutečnými komplikacemi (9, 15, 20).

Vedlejší příznaky lze rozdělit na místní a systémové. Jako místní vedlejší účinky označujeme příznaky související s orgány

přicházející do přímého kontaktu s BCG kontaminovanou močí (měchýř, prostata, nadvarle, ureter a v případě refluxu i ledvina). Nejčastější lokální vedlejší reakcí je BCG cystitida, jejíž projevy se nijak neodlišují od běžné bakteriální cystitidy a jejíž četnost je uváděna mezi 30 a 90 % dle kritérií hodnocení (9). Cystitida může být provázena makroskopickou hematurií, obvykle vymizí po 48 hodinách a k jejímu ovlivnění postačí podání spazmolytik.

Vždy je nutno vyloučit bakteriální cystitidu, která může mít původ v katetrizaci, a která si vždy vyžaduje přerušování léčby a antibiotickou terapii. Z lokálních komplikací, které jsou vzácné, je třeba zmínit svrásťelý měchýř, granulomatózní prostatitidu, epididymoorchitidu, obstrukci ureterů a renální absces.

Mezi systémové vedlejší účinky řadíme hlavně teplotu a „chřipkové příznaky“. Nepřesáhne-li teplota 38,5 °C a vymizí-li příznaky do 48 hodin, představují průvodní známku svědčící o probíhající imunitní reakci (9). K léčbě postačí podání antipyretik, je však nezbytná obezřetnost, protože zpočátku nelze rozlišit nekomplikované febrilie a rozvíjející se systémovou reakci či dokonce nebezpečnou sepsi (9).

U teploty nad 38,5 °C je již nutné pečlivé monitorování a febrilie nad 39,5 °C, které nevymizí do 12 hodin, jsou potenciálně nebezpečné, jelikož bývají známkou závažné komplikace (9).

Za systémové reakce označujeme granulomatózní pneumonitidu nebo hepatitidu a BCG sepsi s případným rozvojem potenciálně letálního šokového stavu. Úmyslně hovoříme o reakci, protože obvykle nelze jednoznačně posoudit, zda příčinou je rozsev bacilů nebo reakce pozdní přecitlivělosti. Tyto stavy jsou již skutečnými komplikacemi v pravém slova smyslu a vyžadují ukončení aplikace BCG vakcíny a intenzivní antituberkulózní léčbu (9) (tabulka 3).

Vyrážky, artralgie a migrující artritidy jsou známkou alergické reakce. Jestliže symptomy nevymizí po ukončení instilací a protizánětlivé a protialergické léčbě, měla by navázat terapie isoniazidem po dobu tří měsíců (9).

K snížení rizika komplikací na minimum je třeba dodržovat kontraindikace a správné provedení vlastní aplikace. Absolutní kontraindikací je aktivní tuberkulózní infekce, imunodeficientní stavy (AIDS, Hodgkinova choroba, leukemie, léčba imunosupresivy) nebo závažná uroinfekce. BCG vakcínu nepodáváme v době těhotenství a laktace.

Důležitým předpokladem bezpečného použití BCG vakcíny je dodržení všech zásad při

Tabulka 3. Léčba vedlejších příznaků a komplikací po intravezikální aplikaci BCG vakcíny

Typ komplikací	Doporučená terapie
teplota pod 38,5 °C, BCG cystitis, mírná nevolnost	jen symptomatická léčba, při výrazných potížích další BCG až po jejich vymizení
teplota nad 38,5 °C trvající 24 hod.	isoniazid 300 mg/den na 6 týdnů, ukončení BCG
alergická reakce	isoniazid 300 mg/den na 6 týdnů, zvažít kortikoidy do odeznění symptomů, ukončení BCG
těžké akutní onemocnění, pneumonie, hepatitida, symptomatická prostatitida, ureterální obstrukce, renální absces, perzistující teplota nad 39 °C	isoniazid 300 mg/den na 3 měsíce, rifampicin 600 mg/den a ethambutol 1200 mg/den na 6 týdnů, ukončení BCG
BCG sepse	isoniazid 300 mg/den na 3 měsíce, rifampicin 600 mg/den a ethambutol 1200 mg/den na 6 týdnů, prednison 40 mg i. v., ukončení BCG

Tabulka 4. Rozdělení pacientů s povrchovým nádorem měchýře do rizikových skupin dle doporučení Evropské urologické společnosti a volba dalšího postupu

Riziková skupina	Charakteristika skupiny	Volba léčby
tumory nízkého rizika	solitární, Ta, G1, menší než 3 cm v průměru	pouhé sledování nebo jednorázová aplikace chemoterapeutika ihned po TUR
tumory středního rizika	všechny ostatní povrchové nádory nezařazené do ostatních skupin – Ta-1, G1-2, mnohočetné, > 3 cm v průměru	intravezikální chemoterapie nebo imunoterapie BCG vakcínou
tumory vysokého rizika	T1, G3, mnohočetné nebo často recidivující, Tis	intravezikální imunoterapie BCG vakcínou, v indikovaných případech cystektomie

instilaci. V této souvislosti je nutno zdůraznit zvláště dostatečný odstup od TUR a šetrné provedení katetrizace. Nezhojená resekční plocha a poranění uretry nebo měchýře umožní totiž snadné vstřebání látky a může vést až k septickému stavu. Proto doporučujeme při obtížné katetrizaci spojené s hematurií nebo urethrorhagií raději instilaci odložit. Konkrétní kroky při provedení instilace jsou uvedeny v tabulce 1.

Při dodržení všech pravidel je intravezikální imunoterapie BCG vakcínou léčbou bezpečnou, kterou velmi dobře toleruje 95% nemocných (9).

Výsledky

Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou je dnes prokazatelně nejúčinnější léčbou Tis, když dosahuje úplné remise u více než 80% nemocných (5, 6).

V případě adjuvantní léčby u exofytických nádorů prokázala metaanalýza šesti studií s celkovým počtem 585 pacientů 56% snížení rizika časných recidiv při aplikaci BCG ve srovnání se samotnou TUR (17).

Při srovnání s výsledky intravezikální chemoterapie zaznamenala většina prací větší efektivitu BCG vakcíny při redukci počtu recidiv. V tomto směru jsou nejzajímavější závěry metaanalýzy 11 studií, která hodnotila celkem 1 421 pacientů léčených BCG a 1 328 mitomycinem C. Při průměrné době sledování 26 měsíců recidivovalo 38,6% pacientů léčených BCG oproti 46,4%, u kterých byl

podán mitomycin. U sedmi studií byla signifikantně účinnější v redukci recidiv BCG vakcína, ve třech nebyl zachycen významný rozdíl a v jednom případě byl lepší výsledek mitomycinu C. Z hlediska BCG byla zásadním faktorem délka udržovací fáze. Všechny šest studií, kde přesáhla celková doba aplikace 12 měsíců, dosáhlo lepšího efektu BCG ve srovnání s mitomycinem C. Při souhrnném hodnocení těchto šesti studií byla BCG vakcína signifikantně účinnější v prevenci recidiv než mitomycin C (3).

Dlouho nebyla zodpovězena otázka, zda dokáže BCG vakcína snížit riziko progresu onemocnění. Odpověď přináší metaanalýza 24 randomizovaných studií EORTC, které zahrnovaly celkem 2 658 pacientů adjuvantně léčených BCG vakcínou a 2 205 nemocných pouze sledovaných. Progrese se objevila u 9,8% jedinců s BCG oproti 13,8% bez BCG (27% snížení rizika progresu ve skupině s BCG). Ve 20 studiích, kde byla použita určitá forma udržovací formy, bylo dokonce dosaženo snížení pravděpodobnosti progresu o 37%. Autoři závěrem konstatují, že adjuvantní intravezikální imunoterapie BCG vakcínou snižuje riziko progresu povrchových nádorů, je-li součástí léčebného schématu udržovací fáze (19).

Intravezikální imunoterapie interferonem alfa (IFN alfa)

Problematicke intravezikální aplikace IFN- α je věnována pozornost již delší dobu, optimální

dávka, aplikační schéma i přesná role v léčbě povrchových nádorů však zatím definovány nebyly. Ve srovnání s BCG vakcínou je jeho efektivita nižší, takže není doporučován jako léčba první řady.

Za perspektivní možnost je však považována současná intravezikální aplikace IFN-alfa a BCG vakcíny. Příznivá je skutečnost, že jsou obě látky biokompatibilní a lze je proto ředit a podat současně v jedné stříkačce. Předpokládáme, že IFN- α potencuje protinádorový efekt BCG vakcíny, což by umožnilo nejen zvýšení účinnosti, ale redukci dávky BCG se snížením počtu vedlejších účinků.

Při klinickém použití byly potvrzeny nadějně výsledky kombinace nízké dávky BCG s 50, respektive 100 MU IFN- α 2b, u pacientů po předchozí neúspěšné léčbě samotnou BCG (12).

Indikace intravezikální chemoterapie a imunoterapie

Při volbě konkrétního postupu vždy vycházíme z agresivity nádoru a jeho rizika vzniku recidivy, respektive progresu. Využíváme přitom obvykle rozdělení pacientů do rizikových skupin dle doporučení Evropské urologické společnosti (tabulka 4). Předpokladem je samozřejmě řádně provedená TUR.

Pacienti s nádory nízkého rizika sice mohou zhruba ve třetině případů recidivovat, riziko progresu se však blíží nule, a proto u nich není aplikace BCG vakcíny indikována. Stačí je obvykle pouze sledovat, případně lze použít jednorázovou aplikaci chemoterapeutika ihned po výkonu.

Naopak u nemocných s vysoce rizikovými povrchovými nádory, kteří jsou bezprostředně ohroženi rizikem progresu nádoru, je BCG vakcína léčbou volby. Diskutovanou otázkou je postup u nádorů T1G3, kde je některými autory doporučována včasná radikální léčba. Jejich indikaci u plošně rozsáhlých a obtížně resekovatelných nádorů je jistě třeba podpořit, u menších nádorů však většina institucí volí intravezikální léčbu BCG s nutností včasné endoskopické kontroly. Tento postup potvrzuje i doporučení Evropské urologické společnosti, když konstatuje, že přes vysoké riziko progresu se u poloviny těchto nemocných podaří intravezikální léčbou měchýř zachránit (14).

Poněkud kontroverzní je pohled na léčbu nemocných ve střední rizikové skupině. Vzhledem k vysokému riziku recidivy je indikována intravezikální léčba. Na volbu mezi adjuvantní intravezikální chemoterapií nebo imunoterapií BCG vakcínou však není jednotný názor a výsledná indikace musí vycházet i z dalších individuálních faktorů (tabulka 4).

Literatura

1. Boufflioux Ch, Denis L, Oosterlinck W, et al. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: Results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. *J Urol* 1992; 148: 297–301.
2. Boufflioux Ch, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Results of 2 European organization for research and treatment of cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934–941.
3. 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: 90–95.
4. Brandau S, Böhle A. Activation of natural killer cells by bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2001; 39: 518–524.
5. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001; 40: 144–150.
6. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin 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: 1124–1129.
7. Lamm DL, Reichert DF, Harris SC, et al. Immunotherapy of murine transitional cell carcinoma. *J Urol* 1982; 128: 1104–1108.
8. Lamm DL, Riggs DL, Traynelis ChL, et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 1444–1450.
9. 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.
10. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *Br J Urol Int* 2002; 89: 671–680.
11. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180–182.
12. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf W. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol* 2001; 166: 1300–1305.
13. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749–752.
14. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105–112.
15. Pacík D, Vít V, Turjanica M. Úskalí intravezikální imunoterapie povrchového karcinomu močového měchýře BCG vakcínou. *Rozhl Chir* 1997; 76: 3–5.
16. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European organization for research and treatment of cancer, and Medical research council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934–1941.
17. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection versus transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *Br J Urol Int* 2001; 88: 209–216.
18. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999; 161: 1120–1123.
19. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin 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: 1964–1970.
20. van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder cancer 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: 429–434.