

BCG imunoterapie nádorů močového měchýře

Mgr. Monika Kyselová

Urologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Nádory močového měchýře jsou druhou nejčastější urologickou malignitou. Vyskytují se prakticky ve všech věkových kategoriích, nejčastěji kolem 60 let věku. Nádory močového měchýře mohou být povrchní, infiltrující nebo metastatické. Jednou z metod užívaných k léčbě povrchových nádorů močového měchýře – recidivujících, s vysokou pravděpodobností přechodu k invazi (T1G3) a Cis je imunoterapie intravezikální instilací BCG vakcíny přípravkem ImmuCyst.

Klíčová slova: nádor močového měchýře, močový měchýř, ImmuCyst, BCG vakcína.

BCG immunotherapy for bladder cancer

Bladder cancer is the second-leading urological malignancy. It occurs in virtually all age categories, most commonly around sixty years of age. Bladder tumours may be superficial, infiltrating, or metastatic. Intravesical instillation of BCG vaccine using ImmuCyst is one of the methods used to treat superficial bladder tumours that are recurrent and very likely to progress to invasion (T1G3) and CIS.

Key words: bladder cancer, urinary bladder, ImmuCyst, BCG vaccine.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(5): 302–304

Nádory močového měchýře

Epidemiologie

Nádory močového měchýře jsou druhou nejčastější urologickou malignitou. Představují 7 % všech zhoubných nádorů u mužů a 3 % u žen (1). V České republice jsou šestým nejčastějším nádorem u mužů a 13. u žen (2). Vyskytují se prakticky ve všech věkových kategoriích s maximem výskytu kolem 60 let věku. V incidenci je patrná převaha u mužů v poměru cca 3:1 (3).

Patologie

Nádorem močového měchýře označujeme benigní i maligní onemocnění stěny močového měchýře. Nejčastějšími nádory jsou nádory vycházející z přechodného epitelu (urotelu), méně časté jsou nádory spinocelulární nebo adenokarcinomy. Tvarově mívají obvykle charakter papilárních nádorů, tj. polypovitých útvarů vyklenujících se do dutiny močového měchýře. Vlastní nádory mohou zasahovat jen do epitelu – pak se jedná o tzv. povrchové nádory, nebo mohou prorůstat do hlubších vrstev svaloviny a pak jim říkáme infiltrující nádory močového měchýře. Makroskopický rozdíl mezi nezhoubnými papilomy a zhoubnými papilokarcinomy je velmi malý. Hranice mezi nimi často bývá i histologicky (mikroskopickým vyšetřením) obtížně definovatelná (2).

Karcinomy močového měchýře se hodnotí podle TNM klasifikace. Hodnotí se stav lokálního nádoru (tumor-T), postižení lymfatických uzlin (noduli-N) a přítomnost vzdálených metastáz (metastasis-M). Dále hodnotíme grading (G) –

histologicky určený stupeň malignity, agresivitu nádoru. Čím vyšší je G, tím horší je prognóza (tabulky 1 a 2) (2).

Etiopatogeneze

Na příčině vzniku se podílí celá řada karcinogenních látek. Hlavním a prokázaným faktorem je kouření. Dále se na vzniku karcinomu močového měchýře podílí některé průmyslové produkty (anilinová barviva, asfalt, dehet, plastické hmoty). Z léků se mohou na vzniku karcinomu podílet některá cytostatika (cyklofosfamid) a analgetika (fenacetin) (1). Jednou z příčin může být i parazitární onemocnění – schistosomiáza, která se vyskytuje v některých oblastech severní Afriky (2).

Léčba

Léčbu nádorů močového měchýře můžeme rozdělit na léčbu povrchových nádorů, infiltrujících nádorů, léčba metastazujících nádorů močového měchýře a paliativní léčbu.

Léčba povrchových nádorů močového měchýře

Jako povrchové nádory močového měchýře označujeme karcinomy klasifikované jako T_a, T₁ a T_{is} (5).

Základem léčby je transuretrální resekce nádoru (TUR) spojená s odběrem vzorku ze spodiny event. okolí nádoru (6) na histologický rozbor. Histologický nálezn rozhodne o dalším léčebném postupu. U pacientů s nálezem T_a, G_{1,2} následuje pravidelná cystoskopická dispenzarizace. U pacientů s histologickým nálezem

T₁, G₂, G₃ následuje po zhojení intravezikální imunoterapie nebo lokální (intravezikální) chemoterapie (6). Při intravezikální chemoterapii jsou do lumen měchýře aplikována cytostatika, která ničí nádorové a prekancerózní buňky v jeho sliznici. Nejčastěji používanými cytostatiky jsou: mitomycin, doxorubicin (5, 7). Při intravezikální imunoterapii aplikujeme do močového měchýře BCG vakcínu nebo méně častěji interferon (3). Intravezikální léčba doplňuje chirurgickou léčbu povrchových nádorů močového měchýře (8).

Zvláštní skupinu tvoří povrchový, ale velmi agresivní nádor, pT₁G₃ – karcinom in situ (T_{is}, C_{is}). Je indikací k lokální imunoterapii a chemoterapii nebo radikální cystektomii. Při negativní odpovědi na imunoterapii či chemoterapii je rovněž indikována radikální cystektomie (8, 6).

Léčba infiltrujících nádorů močového měchýře

Jde o nádory postihující svalovinu močového měchýře, případně prorůstající do okolí (6). U nádorů s histologickým nálezem pT_{2-3a}N₀M₀ je indikována radikální cystektomie (7). Radikální cystektomie znamená odstranění močového měchýře včetně prostaty a semenných váčků u mužů a vaječníků a dělohy a přední stěny poševní u žen (6). Pokud pacient odmítne nebo nemůže podstoupit radikální léčbu, je alternativou radikální transuretrální resekce v kombinaci nesystémovou chemoterapií nebo radiační léčba (3, 8). U nádorů s histologickým nálezem pT_{3b-4}N₀M₀ je indikována radikální cystektomie v kombinaci s chemoterapií.

Tabulka 1. TNM klasifikace močového měchýře (4)

T – primární nádor	
T _x	primární nádor nelze hodnotit
T ₀	bez známek primárního nádoru
T _a	neinvazivní papilární karcinom
T _{is}	karcinom in situ („plochý nádor“)
T ₁	nádor postihuje subepiteliální pojivovou tkáň
T ₂	nádor postihuje svalovinu
	T _{2a} nádor postihuje povrchovou svalovinu (vnitřní polovinu)
	T _{2b} nádor postihuje hlubokou svalovinu (zevní polovinu)
T ₃	nádor postihuje perivezikální tkáň
	T _{3a} mikroskopicky
	T _{3b} makroskopicky (extravezikální masy)
T ₄	nádor postihuje některou z následujících struktur: prostatu, dělohu, pochvu, stěnu pánevní, stěnu břišní
	T _{4a} nádor postihuje prostatu, dělohu nebo pochvu
	T _{4b} nádor postihuje pánevní stěnu nebo břišní stěnu
N – regionální mízní uzliny	
N _x	regionální uzliny nelze hodnotit
N ₀	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N ₁	metastáza v jedné mízní uzlině, 2 cm nebo méně v největším rozměru
N ₂	metastáza v jedné mízní uzlině více než 2 cm, ale ne však více než 5 cm v největším rozměru nebo vícečetné mízní uzliny, žádná není větší než 5 cm v největším rozměru
N ₃	metastáza v mízní uzlině větší než 5 cm v největším rozměru
M – vzdálené metastázy	
M _x	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M ₀	nejsou vzdálené metastázy
M ₁	vzdálené metastázy
G – histopatologický souhrn	
G _x	stupeň diferenciacie nelze hodnotit
G ₁	dobře diferencovaný
G ₂	středně diferencovaný
G ₃₋₄	špatně diferencovaný/nediferencovaný

Tabulka 2. Rozdělení do stadií

Stadium 0 _a	T _a	N ₀	M ₀
Stadium 0 _{is}	T _{is}	N ₀	M ₀
Stadium I	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium II	T _{2a, b}	N ₀	M ₀
Stadium III	T _{3a, b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
Stadium IV	T _{4b}	N ₀	M ₀
	jakékoliv T	N ₁ , N ₂ , N ₃	M ₀
	jakékoliv T	jakékoliv N	M ₁

Léčba metastazujících nádorů močového měchýře

Léčba metastazujícího nebo lokálně pokročilého nádoru T₁₋₄N₁₋₃M₁ spočívá v podávání systémové chemoterapie (7). Nejpoužívanější kombinací je CISCA (cisplatina, doxorubicin, cyklofosamid) a CMV (cisplatina, methotrexát, vinblastin) (3, 6).

Paliativní léčba nádorů močového měchýře

Jedná se o postupy používané v případech, kdy radikální léčba není možná z důvodu rozsahu onemocnění, těžkého zdravotního stavu pacienta nebo při vyčerpání ostatních možností léčby. Tyto postupy mají za úkol odstranit obtíže pacienta, ale nevedou k jeho vyléčení (2).

Opakované hematurii se snažíme zabránit buď paliativní transuretrální resekcí nádoru nebo embolizací vnitřních ilických tepen Seldingerovou technikou (8) nebo instalace 5% roztoku formalínu do močového měchýře (6).

Pro zachování co nejlepší kvality života nemocného je nezbytná analgetická a symptomatická léčba (zvracení, nauzea) (8, 3).

Prevence

Karcinomu močového měchýře předejít úplně nelze, ale riziko vzniku je možné částečně eliminovat snížením kontaktu působení některých rizikových látek. Nejsnadnějším preventivním opatřením je nekouřit, dále minimalizace kontaktu s rizikovými toxickými chemikáliemi a při práci s nimi vždy dodržovat bezpečnost práce (2).

Imunoterapie BCG vakcínou

Imunoterapie

Imunoterapie pomáhá tělu vytvořit si vlastní přirozenou obranu proti rakovinným buňkám a vede tak k zabránění vzniku recidiv. Používá se k ní léčivý přípravek ImmuCyst (9).

Účinek

BCG imunoterapeutikum vyvolává v urotelu a regionálních lymfatických uzlinách granulomatózně-zánětlivou reakci a stimuluje produkci γ-interferonu (10). S lokálními zánětlivými účinky souvisí eliminace či redukce povrchových nádorových lézí močového měchýře (9).

Přípravek ImmuCyst

Léčivou látkou přípravku je Bacillus-Calmette-Guérin (BCG). Přípravek obsahuje živá oslabená mykobakteria, proto se při jeho přípravě a dalším zacházení musíme chovat asepticky a zacházet s ním, jako s infekčním materiálem. Při manipulaci dbáme na to, aby nedošlo k poranění jehlou. Po použití musí být zbylý přípravek a všechny materiál použité k přípravě i aplikaci přípravku okamžitě přemístěn do kontejneru pro biologický odpad a likvidován jako rizikový odpad (9).

Naředěný přípravek nesmí být vystaven slunečnímu světlu a vystavení umělému světlu musí být minimální (9).

Léčba ImmuCystem

Léčba ImmuCystem se sestává z úvodní a udržovací léčby.

Léčba se zahajuje 4–6 týdnů po TUR. Úvodní fáze spočívá v šesti intravezikálních aplikacích ImmuCystu v týdenním intervalu. Za 3 měsíce po zahájení léčby ImmuCystem následuje

kontrolní cystoskopické vyšetření močového měchýře. Udržovací léčba ImmuCystem se sestává z intravezikální instilace přípravku v intervalech 6, 12, 18, 24, 30 a 36 měsíců po zahájení úvodní léčby. Mezi jednotlivými aplikacemi přípravku pacient podstupuje kontrolní cystoskopické vyšetření močového měchýře (9).

Způsob podávání BCG vakcíny

Před podáním přípravku

Pacient po dobu 2 hodin před podáním přípravku nepřijímá tekutiny, aby měl prázdný močový měchýř.

Podání přípravku

Do močového měchýře se za aseptických podmínek zavede močový katétr a vyprázdní se zbytek moči. Na katétr se napojí nádoba s naředěným roztokem ImmuCystu a pomalu, samospádem se jím naplní močový měchýř a katétr se vytáhne.

Po podání přípravku

Náplň je třeba udržet v močovém měchýři alespoň 1 hodinu, v optimálním případě 2 hodiny.

Po aplikaci pacient prvních 15 minut leží na břiše, poté 15 minut na boku, 15 minut na zádech a 15 minut na druhém boku. Tím se zajistí, že ImmuCyst kompletně pokryje vnitřní povrch močového měchýře. Druhou hodinu může pacient vstát a procházet se. Po 2 hodinách se pacient vymočí. Močí v sedě (a to i muži) pro riziko kontaminace okolí. Pacient močí na samostatném WC, po vymočení moč zalije roztokem chlorového dezinfekčního prostředku, nechá 15 minut působit a až poté spláchne. Toto provádí

dí 6 hodin od aplikace přípravku. Po zbytek dne pacient zvýší příjem tekutin a často močí.

Vedlejší účinky a komplikace

Intravezikální aplikace ImmuCystu vyvolává v močovém měchýři zánětlivou reakci, kterou můžeme považovat za nezbytnou součást příznivého účinku (9). Proto nelze přesně určit hranici mezi původními příznaky léčby a skutečnými komplikacemi.

Vedlejší příznaky rozdělujeme na místní a systémové. Nejčastější místní vedlejší reakcí je BCG cystitida provázená makroskopickou hematurií, častým močením a dysurií. Zpravidla začíná za 4–6 hodin po instilaci a přetrvává 24–72 hodin. K jejímu ovlivnění postačí podání spasmolytik. Dráždivé nežádoucí účinky jsou obvykle zjišťovány po třetí instilaci a mají tendenci ke zvyšování po každé instalaci (5).

Mezi systémové vedlejší účinky řadíme hlavně zvýšenou teplotu a chřipkové příznaky. Nepřesáhne-li teplota 38,5 °C a vymizí-li příznaky do 48 hodin, představují průvodní známky svědčící o probíhající imunitní reakci. K léčbě postačí podání antipyretik (5).

U teploty nad 38,5 °C je již nutné pečlivé monitorování a febrilie nad 39,5 °C, které nevymizí do 24 hodin, jsou potencionálně nebezpečné, protože bývají známkou závažné komplikace – BCG sepse, granulomatózní pneumonitidy nebo hepatitidy. Vyžadují ukončení aplikace BCG vakcíny a intenzivní antituberkulózní léčbu (5).

Závěr

BCG intravezikální terapie nádorů močového měchýře má významné místo v léčbě povrchových nádorů močového měchýře. Léčba i přes

možné komplikace přináší pacientům cca 27% snížení pravděpodobnosti recidivy nádorů močového měchýře. Velmi důležitou roli hraje správná indikace léčby BCG, přesné dodržení režimu podávání a sledování pacienta.

Literatura

1. Dušek P. Nádory močového měchýře. [online] Dostupné z: https://www.zdravcentra.cz/interaktivni_urologie/kapitoly/1stupen/moc_mechyr/novotvar.htm [cit. 2008–04–14].
2. Kindlová E. Zhoubné nádory močového měchýře. [online] Dostupné z: http://www.linkos.cz/pacienti/mechyr_clanek.php [cit. 2008–04–14].
3. Matoušková M, Hanuš M, Novák J. Nádory močového měchýře. [online] Dostupné z: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r152.rtf> [cit. 2008–04–26].
4. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Klasifikace zhoubných nádorů, česká verze 2004. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004: 196 s.
5. Babjuk M, Soukup V. Intravezikální léčba povrchových nádorů močového měchýře. [online] Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/artkey/uro-200403-0006.php> [cit. 2008–04–26].
6. Dvořáček J. Obecná a speciální urologie. Praha: Karolinum: 235 s.
7. Adam Z, Vorlíček J, a kol. Speciální onkologie. Brno: Masarykova univerzita v Brně: 542 s.
8. Dušek P. Nádory močového měchýře. [online] Dostupné z: https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_952.html/papp/zc_interaktivni_urologie/2fb4d:12203d89365:-742e?act=k-10&did=405&kategorie=4&page=/kapitoly/2stupen/moc_mechyr2/novotvar2.htm [cit. 2009–06–21].
9. Sanofi Pasteur. [online] Dostupné z: <http://sanofipasteur.cz> [cit. 2008–04–25].
10. Eichenauer R, Vanherpe H. Klinikleitfaden. Urologie klinika a praxe. Praha: Scienta Medica: 616 s.

Mgr. Monika Kyselová

Urologické oddělení,
Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54, 370 87 České Budějovice
monika-kyselova@seznam.cz

