

Streszczenie

Wstęp

U pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym błony mięśniowej właściwej średniego i wysokiego ryzyka po leczeniu operacyjnym drogą przezcewkowej elektroresekcji guza (TURB) zalecane jest stosowanie terapii adjuwantowej. Pierwsze doniesienia o sukcesie terapii raka pęcherza moczowego przy użyciu prątków Calmette-Guerin (BCG) przez Moralesa, Eidingera i Bruce'a pojawiły się w 1976 roku. Od tamtego czasu terapia BCG rozwijała się, aż współcześnie stała się leczeniem z wyboru w rakach nienaciekających błony mięśniowej pęcherza moczowego wysokiego ryzyka, a od niedawna również w rakach średniego ryzyka. Obecnie na świecie podawanych jest ok. 10 milionów wlewek dopęcherzowych BCG rocznie. Terapia BCG przewyższa skutecznością inne rodzaje immunoterapii i chemioterapię. Redukuje zarówno ilość nawrotów, jak i progresję choroby.

Na świecie powszechnie używanych jest 8 szczepów BCG wywodzących się z pierwotnego szczepu *Mycobacterium bovis*, wielokrotnie pasażowanego przez Calmette i Guerin: Pasteur, Armand-Frappier, Tice, Connaught, Evans, Moreau, RIVM, Tokio. Podczas hodowli doszło do zmian w ich materiale genetycznym. Szczepy nieznacznie różnią się od siebie i mogą posiadać różną immunogenność, co może być wyrażone różnym nasileniem lub rodzajem działań niepożądanych podczas ich stosowania.

Założenia i cel pracy

Objawy niepożądane BCG terapii są częste ale zwykle słabo nasilone i samoograniczające się. Dotyczą około 90% pacjentów poddanych leczeniu. Działania uboczne, chociaż rzadko poważne, w 12-32% prowadzą do przerwania leczenia przez pacjentów, co skutkuje brakiem maksymalnego efektu leczniczego u 55-83% pacjentów w zależności od długości leczenia.

Działania niepożądane immunoterapii BCG są dobrze poznane, podobnie jak i sposób ich leczenia. Istnieje obszerna literatura dotycząca metod zmniejszenia częstości i nasilenia efektów ubocznych BCG. Nieliczne są natomiast doniesienia na temat toksyczności różnych szczepów BCG oraz wpływu zmiany preparatu w trakcie terapii na występowanie objawów ubocznych.

Celem pracy było określenie częstości i typu objawów ubocznych dopęcherzowej immunoterapii BCG, postępowania w razie wystąpienia objawów niepożądanych, występowania działań ubocznych wraz z postępowaniem terapii, występowania działań niepożądanych w zależności od płci, wieku, stopnia zaawansowania guza T i G, wpływu działań niepożądanych na przebieg terapii, nasilenia działań niepożądanych w zależności od zastosowanego szczepu (Moreau i Tice) oraz określenie znaczenia próby tuberkulinowej wykonywanej przed leczeniem.

Materiał kliniczny i metoda badania

Badaną grupę stanowiło 283 pacjentów, którzy byli leczeni przy pomocy adjuwantowej BCG terapii dopęcherzowej z powodu nienaciekającego błony mięśniowej właściwej raka pęcherza moczowego w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dopęcherzowe wlewki BCG podawane były w Poradni Immunoterapii w Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu w latach 1994 - 2009. W obecnym badaniu stosowany był szeroko znany schemat terapii podtrzymującej 6+3, składający się z 27 wlewek dopęcherzowych.

Pacjentów podzielono na trzy grupy według kryterium podziału, jaki stanowił rodzaj podawanej szczepionki BCG: 155 chorych, leczonych szczepem Moreau (preparat Onco BCG®) przez cały okres terapii, 83 chorych, leczonych szczepem Tice (preparat OncoTICE®) przez cały okres terapii oraz trzecią grupę liczącą 45 chorych, leczonych początkowo szczepem Moreau a następnie szczepem Tice. Zgromadzono informacje o przebiegu leczenia trzech grup pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych występujących podczas lub po zakończeniu terapii. Postępowanie terapeutyczne zależało od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych BCG terapii. Dane poddano analizie statystycznej.

Wyniki

W ciągu całego czasu podawania wlewek dopęcherzowych objawy niepożądane wystąpiły przynajmniej po jednej z nich u 274/283 leczonych (96,8%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p=0,41$) pomiędzy występowaniem objawów niepożądanych w trzech badanych grupach. Istotne różnice odnotowano w jedynie pojedynczych kursach: w kursie 1 i 3 częściej występowały objawy podrażnieniowe ze strony pęcherza moczowego

w grupie BCG (szczep Moreau), w kursie 2 i 4 w grupie mieszanej (szczep Moreau i Tice), natomiast w kursie 6 w grupie TICE (szczep Tice). Objawy te były najczęściej słabo wyrażone, samoograniczające się, rzadko wymagające leczenia. Cały cykl leczenia składający się z 27 wlewek otrzymało 30% ogółu leczonych (74 z 243): 9,6% pacjentów z grupy BCG, 51% z grupy mieszanej, 43% TICE. Najczęstszą znaną przyczyną przerwania terapii było wystąpienie objawów niepożądanych terapii, nieustępujących po leczeniu zachowawczym lub istotnie obniżających jakość życia pacjentów. Z ich powodu leczenie zakończyło przedwcześnie 32,8% pacjentów z grupy BCG otrzymujących szczep Moreau Moreau, 18,1% z grupy mieszanej oraz 21% TICE.

Przed rozpoczęciem terapii oznaczano wielkość odczynu tuberkulinowego w próbie RT23 u wszystkich chorych. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ilości obserwowanych działań niepożądanych w zależności od wyniku próby tuberkulinowej w każdej z grup.

Leczenie objawów niepożądanych wdrażano zgodnie z obowiązującymi ówczesnie standardami leczenia rekomendowanymi przez IBCG oraz EAU.

Wnioski

Działania niepożądane BCG terapii dopęcherzowej są częste, jednak w większości mają charakter łagodny i samoograniczający, rzadko wymagają wdrożenia leczenia farmakologicznego lub operacyjnego. Rodzaj użytego podczas BCG terapii szczepu (Tice lub Moreau) oraz zmiana szczepu z Moreau na Tice nie mają wpływu na ogólną częstość i rodzaj działań niepożądanych. Różnice występują jedynie w pojedynczych kursach i dotyczą pojedynczych objawów. Cechy pacjenta takie jak płeć czy wiek oraz cechy guza (TNM) an wynik próby tuberkulinowej uzyskany przed rozpoczęciem BCG terapii nie mają wpływu na wystąpienie działań niepożądanych na żadnych etapie leczenia i nie zależą od stosowanego szczepu. Wyniki te są podobne do wyników uzyskanych w literaturze światowej.

Dopęcherzową terapię BCG przy użyciu różnych szczepów prątków gruźlicy można uznać za bezpieczną metodę leczenia raka pęcherza moczowego.

Abstract

Introduction

According to clinical guidelines, patients diagnosed with high and medium risk non muscle invasive bladder cancer (NMIBC), who have undergone transurethral resection of bladder tumor (TURB), are recommended to be treated with adjuvant therapy. The initial evidences of efficient therapy formulated by Morales, Eidingen and Bruce are dated back to 1976. Since then, the BCG therapy has been developing intensively to become the standard of care for patients with high risk NMIBC. Moreover, recent studies shifted the use of BCG towards medium risk cases. This is mostly due to the fact that this treatment has higher efficiency than other prevalent immune or chemotherapies, it reduces the number of relapses as well as disease progression. Therefore, it is reported that there is over 10 million of instillations annually worldwide.

There are eight commonly used BCG strains derived from primal *Mycobacterium bovis* that were subcultivated many times by Calmette and Guerin. These includes: Pasteur, Armand-Frappier, Tice, Connaught, Evans, Moreau, RIVM and Tokio. To ensure that these strains can be safely used for bladder cancer therapy, the genom of bacteria has been modified during culture. Therefore, each strain have different characteristics and immunogenicity. This may lead to various types and intensity of side-effects across the course of the therapy.

Study objectives

The side-effects of BCG therapy are prevalent yet usually mild or self-limited, and they occur in about 90 percent of cases. Among this group, between 12 and 32 percent of patients must stop the treatment due to the side-effects that results in decreased efficacy for 55 to 83 percent of patients, depending on the length of the therapy.

The adverse reactions caused by the BCG therapy are well documented and known, as well as their treatment. In addition, there is broad data describing procedures to reduce the frequency, intensity or worsening of side effects. However, there is limited evidence of the toxicity of specific BCG strains and the impact of strain change during the therapy on the occurrence of side-effects.

The main goal of this study is to determine the frequency and types of side-effects during intravesical BCG immunotherapy, to determine the treatment of side-effects, to examine the prevalence of adverse effects linked to the therapy progress, to evaluate the side-effects in relation to gender or tumor grade (TNM, G), to assess the impact on the therapy progression according to bacteria strain (Moreau and Tice) used, as well as to determine the importance of the Mantoux tuberculin skin test (TST) before the treatment.

Materials and methods

The retrospective history of group of 283 patients was analysed. The patients were treated with intravesical BCG instillations at the Urology and Oncology Urological Clinic of Medical University of Wroclaw in the period of 1994-2009. They received maintenance courses in 6+3 manner. Whole BCG schedule consisted of 27 instillations.

There were 3 groups of patients divided based on BCG strain: 155 patients treated with Moreau strain (Onco BCG® preparation) during the course of the entire therapy, 83 patients under Tice strain (OncoTICE® preparation) during the course of the entire therapy, and mixed group of 45 patients treated initially with Moreau strain followed by Tice. The study has evaluated the treatment of each group with a specific focus on adverse events observed during or post-therapy. Therapeutics procedures were adjusted to analyse the type and severity of side-effects. The statistical analysis of collected data was performed.

Results

In this study 274 out of 283 of patients had experienced side-effects at least once after an instillation during the entire treatment course. It makes up 96,8% of the entire group. The results were not statistically significant ($p = 0,41$) between three groups. Statistically significant differences were observed during single courses. There were irritative bladder symptoms which occurred during first and third course (Moreau strain), second and fourth course in mixed group (Moreau and Tice), and sixth course in TICE group (Tice strain). Reported symptoms were mostly mild, self-limited and rarely required medical intervention.

The entire schedule consisted of 27 injections. Whole planned therapy was applied to 30 percent of patients (74 out of 243): 9,6 percent from BCG group (Moreau), 51 percent from

mixed group, and 43 percent from TICE group. The most frequent causes of therapy interruption included the occurrence of side-effects that did not resolved after conservative treatment or that had negative impact on individual's quality of life. The abovementioned adverse events led to discontinuation of treatment within 32,8 percent of BCG patients receiving Moreau strain, 18,1 percent of mixed group and 21 percent of patients receiving Tice strain.

The Mantoux tuberculin skin test (TST) was performed before BCG therapy introduction. There were no significant statistical difference in BCG treatment side-effects depending on TST result.

The treatment of side-effects was applied according to the clinical guidelines recommended by IBCG and EAU.

Conclusions

Side-effects caused by BCG intravesical therapy are frequent but usually mild and self-limited. They also rarely require pharmacological or surgical intervention. The study shows that the strain (Tice or Moreau) used during BCG immunotherapy, as well as change of strain from Moreau to Tice has no impact on incidence or type of side-effects. The differences occur only in single courses and are limited to a few symptoms. Patients' characteristic including gender, TNM classification or TST result have no impact on toxicity occurrence at any treatment stage and are not related to BCG strain used.

Therefore, intravesical BCG therapy with the use of different *Mycobacterium bovis* strains is recognized as safe method-of-choice for nonmuscle invasive bladder cancer treatment.