

Vzácné komplikace po intravezikálních aplikacích Bacillus-Calmette Guérin (BCG) vakcíny

Rare complications post intravesical application of Bacillus-Calmette Guérin (BGG) vaccine

Alexandra Gregušová, Petr Klézl, Robert Grill

Urologická klinika FNKV a 3. LF UK v Praze

Došlo: 1. 2. 2023

Přijato: 9. 3. 2023

Kontaktní adresa:

MUDr. Alexandra Gregušová, FEBU
Urologická klinika FNKV a 3. LF UK v Praze
Šrobárova 50
100 34 Praha
e-mail: alexandra.gregusova@fnkv.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Jedná se o nezávislý článek.

SOUHRN

Gregušová A, Klézl P, Grill R. Vzácné komplikace po intravezikálních aplikacích Bacillus-Calmette Guérin (BCG) vakcíny.

Úvod: Léčba Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcínou je zlatým standardem terapie vysoce rizikového sval-neinvadujícího uroteliálního karcinomu močového měchýře. Mezi nejčastější komplikace po aplikacích BCG patří hematurie a příznaky infekce dolních močových cest. Vzácně může dojít i k systémovým příznakům ve smyslu horeček či BCG sepsy. Od roku 2020 byla BCG vakcína aplikována na našem pracovišti

66 pacientům, z toho u 6 pacientů komplikace vyžadovaly ukončení instilací. V tomto článku prezentujeme dvě vzácné komplikace terapie BCG vakcínou – BCG sepsi a vznik tuberkulózního abscesu prostaty.

Popis případů: Pacient 1 – sedmdesátiletý pacient s pT1 high grade (HG) tumorem měchýře rozvinul po 5. dávce úvodní série neklesající horečky, v laboratorním nálezu byla přítomná elevace jaterních testů, na doplněném CT vyšetření ložiska plic oboustranně. Byla zahájena antibiotická léčba, na které se stav pacienta velmi pomalu zlepšil.

Pacient 2 – sedmdesátiletý pacient s pT1HG tumorem měchýře (po instilační léčbě), v rámci sledování byl doplněn odběr PSA – 8,9, následně byla provedena magnetická rezonance s nálezem suspektních PI-RADS (prostate imaging reporting and data systém) 4 a 5 ložisek. Histologicky byla z biopsie potvrzena kaseózní nekróza, PCR test na *Mycobacterium tuberculosis* byl pozitivní. Pacient je nyní léčen antituberkulotiky.

Závěr: Nejčastější komplikace léčby BCG vakcínou jsou příznaky dysfunkce dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) a infekce dolních cest močových, vzácně se mohou objevit i systémové komplikace vyžadující ukončení léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

BCG, komplikace, močový měchýř, tuberkulóza, uroteliální karcinom.

SUMMARY

Gregušová A, Klézl P, Grill R. Rare complications post intravesical application of Bacillus-Calmette Guérin (BGG) vaccine.

Introduction: BCG vaccine treatment is the gold standard for high-risk non-muscle invasive urothelial bladder cancer. The most common complications after BCG treatment are hematuria and symptoms of lower urinary tract infection. Rarely, systemic symptoms occur such as fever or BCG sepsis. As of 2020, the vaccine was administered at our department to 66 patients, of which 6 patients had complications that required interruption of instillations. In this article, we report two rare complications of BCG vaccine therapy – BCG sepsis and the development of a tuberculous prostate abscess.

Description of cases: Patient 1 – A 70-year-old patient with a pT1HG bladder tumor developed fever after the 5th dose of the initial course, elevated liver function tests and bilateral lung lesions were present on CT scan. Antituberculosis treatment was started, after which the patient's condition improved very slowly.

Patient 2 – A 70-year-old patient with a pT1HG bladder tumor had a post-BCG, PSA level was 8.9 so we performed a MRI of a prostate, which showed a suspicious PIRADS 4 and 5 lesion. Caseous necrosis was confirmed histologically from the biopsy, the PCR test for *M. tuberculosis* was positive. The patient is now being treated with antituberculous drugs.

Conclusion: The most common complications of BCG vaccine treatment are lower urinary tract symptoms (LUTS) and lower urinary tract infections; rarely, systemic complications requiring treatment discontinuation may occur.

KEY WORDS

BCG, complications, tuberculosis, urinary bladder, urothelial cancer.

.....

ÚVOD

Léčba BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vakcínou je zlatým standardem terapie vysoce rizikového sval-neinvadujícího uroteliálního karcinomu močového měchýře. Aplikace BCG po transuretrální resekci měchýře (TUR) má superiorní onkologické výsledky, v porovnání se samotným TUR (1). Snižují riziko recidivy nádoru i jeho progresi do sval-invadujícího stadia (1). Léčba BCG vakcínou je asociovaná s větším množstvím nežádoucích účinků než výplachová intravezikální léčba cytostatiky. Standardní schéma aplikací BCG zahrnuje úvodní fázi (6 aplikací v týdenních intervalech) a udržovací fázi (3 aplikace v třetím, šestém a dvanáctém měsíci). U pacientů s vysoce-rizikovým nádorem je vhodné pokračovat v udržovací léčbě po dobu 3 let (3 aplikace každých 6 měsíců) (1). Pacienti musí mít před první aplikací negativní kultivaci moči, při pravidelných instilacích se sterilně zavede jednorázový katétr, kterým se vakcína aplikuje. Suspenze by měla mít dostatečný kontakt s celou sliznicí měchýře. Je doporučeno, aby se pacient po aplikaci dostatečně pohyboval. Po instilaci je odeslán domů, kde vakcínu vymočí vsedě, aby co nejvíce zamezil kontaminaci prostředí, a z hygienických důvodů zaleje toaletu desinfekčním prostředkem. Mezi nejčastější komplikace po aplikacích BCG patří hematurie a příznaky infekce dolních močových cest, včetně orchiepididymitidy a granulomatózní prostatitidy. Výskyt lokálních komplikací se obecně vyskytuje až u 62,8 % pacientů (2). Jen u 7,8 % pacientů je nutné léčbu zastavit (2). Vzácně může dojít i k systémovým příznakům ve smyslu febrilních stavů či BCG sepse (3). Závažné nežádoucí účinky vyžadující interdisciplinární léčbu a ukončení BCG instilací pozorujeme u méně než 5 % případů (4). V literatuře je popsáno několik případů, především se jedná o postižení plicní (5). Diagnóza je někdy obtížná a často založená na suspekci, i když kutlivačně není *Mycobacterium tuberculosis* prokázáno. Léčba není standardizovaná, nicméně kombinace antituberkulózní léčby a kortikoidů se zdá být vhodnou a má příznivé výsledky. Na našem pracovišti byla BCG vakcína podána v intervalu let 2020 až 2022 66 pacientům, z nichž u dvou muse-

la být přerušena pro výskyt lokálních komplikací (uoinfekce) a u šesti ukončena. V tomto článku prezentujeme dvě vzácné komplikace terapie BCG vakcínou – BCG sepsi a vznik tuberkulózního abscesu prostaty.

SOUBOR PACIENTŮ

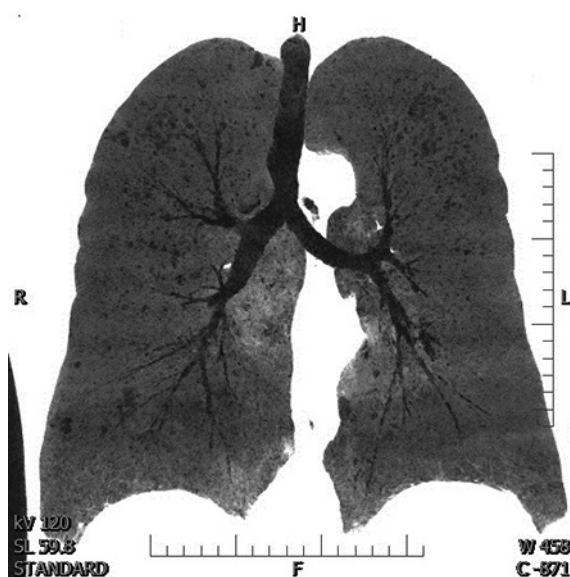
Klinický případ 1

Sedmdesátiletý pacient (bez komorbidit, v mládí prodělal hepatitidu a operaci varixů dolních končetin) podstoupil v říjnu 2021 na našem pracovišti transuretrální resekci tumoru močového měchýře s nálezem pT1 HG uroteliálního karcinomu měchýře. Druhá resekce v listopadu 2021 již reziduum či recidivu nádoru neprokázala. Multidisciplinárním týmem byl pacient indikován k intravezikální aplikaci BCG vakcíny. Během úvodní série se u pacienta po páté dávce BCG rozvinul febrilní stav a hematurie. Byl doplněn snímek hrudníku s negativním nálezem, kultivace moči také s negativním nálezem. V laboratorním obraze byla přítomna elevace jaterních testů (bilirubin 12 $\mu\text{mol/l}$, ALT 6,58 $\mu\text{kat/l}$, AST 3,37 $\mu\text{kat/l}$, ALP 5,87 $\mu\text{kat/l}$, GGT 6,38 $\mu\text{kat/l}$). Následně bylo provedeno CT vyšetření se závěrem mnohočetných drobných nodulů plic nespecifického obrazu (Obr. 1). Nález byl konzultován se specializovaným pracovištěm. Přes negativní

QuantiFERON test byla po domluvě se specializovaným pracovištěm vyslovena pravděpodobnost systémové BCG infekce. Vzhledem k elevaci jaterních testů nebylo podávání antituberkulotik do stabilizace parametrů doporučeno. Byla zahájena antibiotická léčba kombinací amikacinu (1 g denně) a ciprofloxacinu (800 mg denně), která trvala 7 dní. V průběhu hospitalizace došlo k postupnému poklesu jaterních testů v rámci granulomatózní hepatitidy. Po poklesu byla zahájena antituberkulotická léčba v kombinaci ethambutol (1,2 g denně), isoniazid (750 mg denně), rifampicin (450 mg denně). Léčba probíhala zároveň s aplikací perorálních kortikoidů. Ethambutol užíval pacient tři měsíce (únor až duben 2022), kombinaci isoniazidu a rifampicinu měl pacient nasazenou devět měsíců (od února do listopadu 2022). Pacient je nadále sledován ve specializovaných poradnách. Z urologického hlediska je pacient od října 2021 bez průkazu recidivy karcinomu měchýře, podstupuje pravidelné cystoskopické kontroly každé tři měsíce.

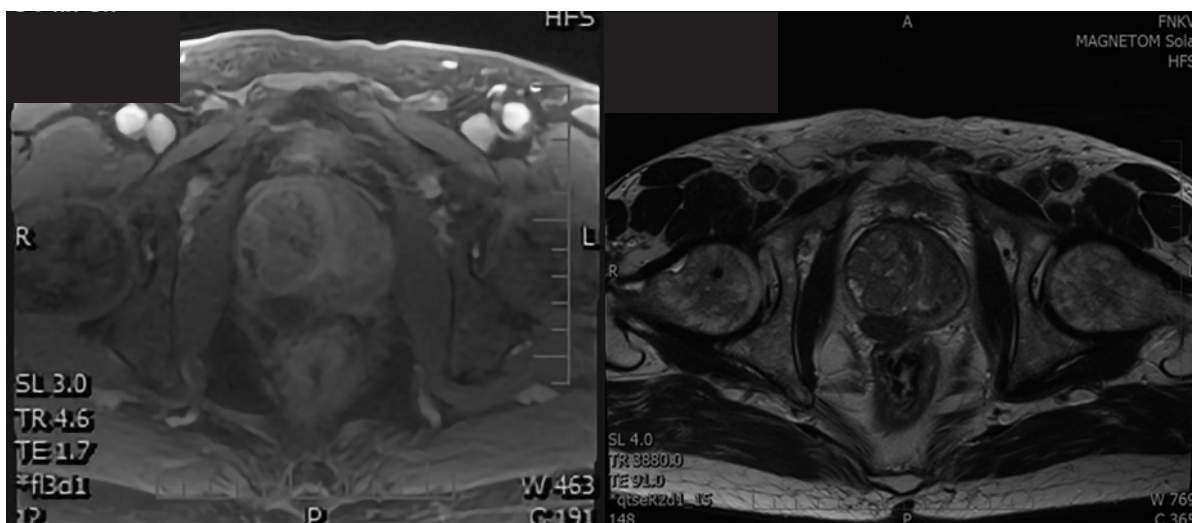
Klinický případ 2

Druhý případ komplikací léčby BCG vakcínou prezentujeme na druhém sedmdesátiletém pacientovi (léčen s hypertenzí, anamnesticky po operaci varixů dolních končetin) léčeném na našem pracovišti s pT1HG tumorem měchýře. První TUR podstoupil v lednu 2020. Histologicky byl ve vzorku nalezen pT1HG uroteliální karcinom měchýře. Druhá resekce proběhla v březnu 2020, s negativním histologickým výsledkem. Po absolvování úvodní série instilační léčby BCG vakcínou v květnu 2020 byl pacient sledován endoskopicky pro celosvětový výpadek vakcín. V rámci dispenzáru byl doplněn i odběr PSA. V únoru 2022 byla hodnota PSA 8,9 $\mu\text{g/l}$, při velikosti prostaty 80 ml. Indikovali jsme doplnění MRI prostaty, kde radiologové popsali dvě suspektní ložiska PI-RADS 4 a 5 (Obr. 2). Vzhledem k výše uvedenému byl pacient indikován k fuzní biopsii prostaty. Histologicky byla ve výsledku histologie popsána kaseózní nekróza. Doplněný PCR test potvrdil přítomnost DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Pacient byl referován na specializované pracoviště, kde byla zahájena antituberkulotická léčba – isoniazid 300 mg denně po dobu devíti měsíců, rifampicin 600 mg denně po dobu devíti měsíců, ethambutol 800 mg denně a pyrazinamid



Obr. 1. CT plic, obraz miliárního rozsevu

Fig. 1. CT lung, miliary TB



Obr. 2. MRI prostaty, ložisko v T1 a T2 zobrazení

Fig. 2. MRI prostate, lesion in T1 fat sat contrast and T2 sequences

1,5 g denně. Ethambutol a pyrazinamid užíval pacient tři měsíce. Nadále je sledován na našem pracovišti, kde postupuje pravidelně cystoskopické kontroly dle doporučených standardů Evropské urologické společnosti, zatím bez průkazu recidivy karcinomu měchýře.

DISKUZE

Závažné systémové komplikace po aplikacích BCG vakcíny vyžadující interdisciplinární přístup v léčbě pacienta jsou vzácné. Vyžadují nejen ukončení aplikací vakcíny, ale i adekvátní léčbu stavu pacienta a nežádoucích účinků. Výskyt lokálních komplikací se obecně vyskytuje až u 62,8 % pacientů, z toho jen u 7,8 % pacientů je nutné léčbu přerušit (2). Obecně se jedná o dysurické obtíže. V dohledané literatuře je popsáno několik případů systémových nežádoucích účinků, především se jedná o postižení plicní (5). K porovnání uvádíme, že na našem pracovišti byla BCG vakcína podána v intervalu dvou let (2020–2022) 66 pacientům, u dvou pacientů musela být léčba přerušena pro známky uroinfekce, u dvou pacientů došlo k ukončení aplikací z důvodu vzniku malokapacitního měchýře (znemožňujícího udržení aplikované vakcíny

dostatečně dlouhou dobu), u dvou pacientů došlo k systémové infekci a vzniku tuberkulózního abscesu prostaty. U těchto dvou pacientů jsme léčbu ukončili. Oba pacienti byli odesláni na specializované pracoviště, kde proběhla antituberkulózní a kortikoidní léčba, s dobrou odpovědí. Oba pacienti jsou nadále pravidelně sledováni urologicky, bez recidivy karcinomu.

ZÁVĚR

Aplikace BCG vakcíny je zlatým standardem léčby vysoce a středně rizikového sval-neinvadujícího uroteliálního karcinomu měchýře. Terapie se skládá z úvodní a pokračovacích sérií. Tolerance vakcíny je u pacientů dobrá, ve většině případů si stěžují pacienti na dysurické obtíže, příznaky infekce dolních cest močových či přechodný výskyt hematurie. Tyto příznaky nevyžadují nutně ukončení intravezikální léčby, pouhé přerušení aplikací do vymizení příznaků bývá dostatečné. V momentě výskytu reakcí vyžadujících systémovou léčbu antituberkulotiky je potřeba podávání BCG vakcíny ukončit. Stav pacientů může být i život ohrožující, vyžadující interdisciplinární přístup a spolupráci pracovišť specializovaných na léčbu tuberkulózy.

LITERATURA

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

2. **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 the EORTC genito-urinary cancers 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.
3. **Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al.** Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 667.
4. **van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al.** Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors 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.
5. **Marques M, Vazquez D, Sousa S, et al.** Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: a rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology.* 2020; 26(6): 346–352.