

P. Dušek, I. Hyršl, I. Kawaciuk

Urologická klinika
2. LF UK Praha a FN Motol
doc. MUDr. I. Kawaciuk, CSc.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE POVRCHOVÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE BCG VAKCÍNOU

KLÍČOVÁ SLOVA:

Povrchové nádory močového měchýře
BCG vakcína
Vedlejší účinky

SOUHRN:

Práce shrnuje vedlejší účinky imunoterapie BCG vakcínou u 23 nemocných léčených na urologické klinice FN Motol v letech 1992 - 1997. V našem souboru s věkovým průměrem 64 let bylo 18 mužů a 5 žen. V základním šestitýdenním cyklu imunoterapie BCG vakcínou jsme zaznamenali iritační mikční obtíže u 39,1 % nemocných, při udržovací léčbě u 18,1 % nemocných. Hematurii udávalo 34,7 % nemocných v základním a 18,1 % nemocných v udržovacím cyklu IMT (imunoterapie). Kombinaci obou příznaků mělo v základním cyklu 17,4 % nemocných a během udržovací léčby 9,1 % nemocných. Nejčastějším nežádoucím lokálním účinkem během léčby byla iritační symptomatologie. Subfebrilie do 38,5 °C trvající déle než dva dny jsme během základního cyklu zaznamenali u 4,3 % nemocných. U 8,7 % nemocných v základním cyklu byla teplota nad 38,5 °C, vždy však jen v den aplikace. Chřipkový syndrom se vyskytl u 13 % nemocných v základním cyklu. Velmi neobvyklou komplikací imunoterapie BCG vakcínou byla aktivace latentní gonokokové epididymitidy u 71letého muže léčeného pro Tis močového měchýře.

KEY WORDS:

Superficial bladder cancer
BCG vaccine
Side effects

SUMMARY:

SIDE EFFECTS OF IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT WITH BCG VACCINE
IN SURFACE TUMORS OF URINARY BLADDER

This article summarises in side effects of BCG immunotherapy of superficial bladder cancer at 23 patients treated in department of urology Faculty Hospital Prague - Motol in 1992 - 1997. In our group average age was 64 years. The group was made up of 18 men and 5 women. During the first 6 weeks cycle of treatment it was noticed irritative symptoms in 39,1 % and during maintenance therapy in 18,1 % of the patients. Hematuria was found during the first cycle in 34,7 % and during maintenance therapy in 18,1 % of the patients. Combination of both symptoms appeared in 17,4 % during the first cycle of immunotherapy and 9,1 % during maintenance therapy.

Fever to 38,5 °C for longer time then two days had appeared in 4,3 % patients. In 8,7 % patients during the first 6 weeks cycles was temperature below 38,5 °C only at the first day of application.

Flu - like symptoms has appeared in 13 % of our patients during the basic cycle of BCG immunotherapy. Very unusual complication of BCG immunotherapy was activation of latent gonorrhoeic epididymitis at one 71 age man treated for Tis of bladder.

ÚVOD:

Nemocní s uroteliálním karcinomem močového měchýře představují nehomogenní skupinu v závislosti na stadiu a gradingu. V době záchytu onemocnění má 70 % nemocných povrchový nádor (50 % pTa, 20 % pT1), u 25 % nemocných je zjištěna invaze do svaloviny měchýře. U více jak 70 % nemocných s povrchovým nádorem dojde během pěti let k recidivě onemocnění. U 10 - 20 % z nich dojde během této doby k progresi onemocnění s invazí do svaloviny měchýře nebo ke generalizaci (1).

Imunoterapie BCG vakcínou představuje cennou metodu v péči o nemocné s Tis a dalšími povrchovými nádory močového měchýře. Není však bez rizika. Ve většině případů jsou komplikace spojené s BCG terapií mírné. Mohou se ovšem vyskytnout i závažné, život ohrožující komplikace. V literatuře byly popsány již i případy úmrtí ve spojení s touto léčbou (2).

Obecně dělíme komplikace BCG terapie nádorů močového měchýře do několika skupin: lokální komplikace, systémové komplikace, alergické reakce a vzácné komplikace.

MATERIÁL A METODIKA:

Hodnotíme vedlejší účinky imunoterapie BCG vakcínou u 23 nemocných léčených na urologické klinice FN Motol v letech 1992 - 1997.

V našem souboru s věkovým průměrem 64 let bylo 18 mužů a 5 žen. Indikací k imunoterapii (IMT) byl histologický nález, který nemocného řadil do rizikové skupiny: Tis, pTa, resp. pT1 při G3 a nález uroteliálního karcinomu v prostatice uretře (tab. č. 1).

Tab. č. 1: Indikace k imunoterapii BCG vakcínou

	TNM	Počet	%
Primární indikace		13	56,5
Cytologie	Tis	4	17,4
TUR	Ta G3	2	8,7
	T1 G3	5	21,8
Biopsie - prostatická uretra	Tis	1	4,3
TURP	T1 G3	1	4,3
Sekundární indikace		10	43,5
TUR	Ta G1	2	8,7
	Ta G2	2	8,7
	T1 G1	2	8,7
	T1 G2	4	17,4

K terapii byl použit preparát Immucyst (Connaught) v základním šestitýdenním cyklu a v udržovací léčbě dalšími instilacemi po dobu 24 měsíců s pravidelnými klinickými kontrolami. V našem souboru bylo nejméně 2 roky sledováno 18 nemocných po aplikaci BCG vakcíny.

Základní šestitýdenní cyklus dokončilo 17 nemocných (73,9 %). U 4 nemocných (17,4 %) nebyl základní cyklus dokončen pro nežádoucí účinky spojené s léčbou (tab. č. 2). Jedna nemocná přerušila sama léčbu a u další nemocné byla léčba ukončena pro onemocnění bez souvislosti s IMT.

Tab. č. 2: Přerušení imunoterapie v základním cyklu pro nežádoucí účinky

	Počet	Po dávce
BCG - epididymitis	1	3.
Bakteriální epididymitis	1	4.
Iritiční příznaky	1	4.
Chřipkový syndrom	1	4.

Udržovací imunoterapie BCG vakcínou byla realizována formou dalších 4 aplikací během následujících 24 měsíců po základním cyklu. První za 3 měsíce a dále pak každá za 6 měsíců.

Tuto léčbu podstoupilo celkem 11 nemocných (64,7 %). Více jak 2 dávky (3 - 4) v rámci udržovací léčby byly aplikovány u 7 nemocných (63,7 %), jedna až dvě dávky byly podány u 4 nemocných (36,3 %).

Pod clonou tuberkulostatika podstoupilo léčbu 65,2 % (11/23) nemocných. Podávali jsme 300 mg INH po tři dny. První dávku již den před aplikací. Tuto tuberkulostatickou clonu jsme používali v letech 1992 - 1995 pod vlivem některých dříve publikovaných prací (3), zejména u interně rizikových nemocných. S narůstajícími vlastními zkušenostmi s léčbou a v souladu s převládajícími názory v pozdějších publikacích jsme od rutinního použití tuberkulostatické clony upustili.

VÝSLEDKY:

Nejčastějším nežádoucím lokálním účinkem během léčby byly iritační příznaky. Během základního cyklu byly zaznamenány u 9 nemocných (39,1 %), při udržovací léčbě u 2 nemocných (18,1 %). Všichni nemocní s iritačními obtížemi při udržovací léčbě měli tyto obtíže i během základního cyklu. Z nemocných, kteří v průběhu udržovací léčby neměli iritační příznaky, jich je nemělo 88 % ani po aplikacích v základním cyklu.

Druhou nejčastější komplikací byla hematurie. Ta byla zaznamenána u 8 nemocných (34,7 %) v základním a u 2 nemocných (18,1 %) v udržovacím cyklu IMT. Osmnáct procent z nemocných, kteří podstoupili udržovací léčbu, mělo hematurii v základním cyklu, polovina z nich i během udržovací léčby.

Kombinací obou příznaků měli v základním cyklu 4 nemocní (17,4 %). Během udržovací léčby byla zaznamenána u 1 nemocného (9,1 %).

Histologicky ověřenou BCG cystitidu v podobě nálezu miliárních uzlíků z epiteloidních buněk a Langhansových buněk nebo nálezu granulomatózních zánětlivých změn jsme našli u 4 nemocných. Pouze dva z těchto nemocných měli také iritační obtíže. Biopsie jsme provedli na základě patologického nálezu zjištěného při pravidelných endoskopických kontrolách u 16 nemocných (69,5 %).

Z dalších lokálních komplikací byla u jednoho nemocného zjištěna bakteriální epididymitida a u dalšího nemocného usuzujeme z klinického průběhu a současného histologického nálezu tuberkulózní urocystitidy na BCG epididymitidu.

Ze systémových nežádoucích účinků byl nejčastěji zjištěn vzestup teploty. Zvýšení teploty do 38,5 °C v trvání do 48 hodin od aplikace bylo v základním cyklu u 12 nemocných (52,1 %), během udržovací léčby pak u 1 nemocného (9,1 %). Subfebrilie do 38,5 °C trvající déle než dva dny jsme zaznamenali pouze během základního cyklu u 1 nemocného (4,3 %). U 2 nemocných (8,7 %) v základním cyklu byla teplota nad 38,5 °C, vždy však jen v den aplikace. Chřipkový syndrom byl udáván 3 nemocnými (13 %) v základním cyklu, během udržovací léčby však již žádným nemocným.

Při posouzení vzájemného vztahu mezi vzestupem teploty po aplikaci BCG vakcíny a trváním beznádorového intervalu mělo z hodnocených 18 nemocných deset nemocných febrilní průběh s průměrným trváním "tumor free" intervalu (TFI) 26,6 měsíců.

U osmi nemocných byl průběh léčby afebrilní s průměrnou dobou TFI 29,5 měsíců. Rozdíl není statisticky významný.

Velmi neobvyklou komplikaci jsme zaznamenali u 71letého nemocného léčeného BCG vakcínou pro Tis močového měchýře. U tohoto muže se po 3. aplikaci BCG v základním cyklu rozvinula BCG epididymitida s tvorbou epididymokutánní píštěle. Při vyšetření jsme zjistili v získaném materiálu přítomnost *Neisseria gonorrhoea* při současném negativním vyšetření na přítomnost *GO* v uretře.

DISKUSE:

Lokální vedlejší účinky zahrnují bakteriální cystitidu, tzv. "drug-induced" cystitidu (BCG cystitida), hematurii, epididymo-orchitidu, granulomatózní prostatitidu, ureterální obstrukci, svráštělý měchýř a renální absces (4). Nejčastější z nich je BCG cystitida (3). Ve studiích z poslední doby je zaznamenána u 30 - 60 % nemocných (4). Pacík a spol. se setkali u 76 % svých nemocných s BCG indukovanou cystitidou (5). Z prvních prací o použití BCG vakcíny jsou citovány údaje až o 90 % výskytu BCG cystitidy (4). Rozdíly vyplývají z odlišných kritérií v jednotlivých souborech (od iritačních příznaků až po histologicky ověřenou granulomatózní cystitidu).

Výskyt lokálních komplikací imunoterapie BCG vakcínou u našich nemocných dokumentuje tabulka č. 3.

Tab. č. 3: Lokální komplikace imunoterapie BCG vakcínou

Komplikace	Základní cyklus (n=23)		Udržovací cyklus (n=11)	
	Počet	%	Počet	%
Iritační symptomy	9	39,1	2	18,1
Hematurie	8	34,7	2	18,1
Iritační symptomy+hematurie	4	17,4	1	9,1
BCG cystitida (histol.+)	4	17,4		
Epididymitis BCG	1	4,3		
Epididymitis bakteriální	1	4,3		

K systémovým vedlejším účinkům patří zejména horečka, dále tzv. chřipkový syndrom, malátnost, zimnice. Mezi nejzávažnější komplikace patří generalizovaná BCG infekce v podobě BCG hepatitidy nebo BCG pneumonitidy a BCG sepsy (4).

Nejčastější systémovou komplikací je horečka. Teplota do 38,5 °C v trvání do 48 hodin od aplikace je většinou autorů považována za průvodní jev terapie (4).

Zvýšení teploty do 38,5 °C v trvání do 48 hodin od aplikace jsme zaznamenali v základním cyklu u 12 nemocných (52,1 %), během udržovací léčby pak u 1 nemocného (9,1 %). U 2 našich nemocných (8,7 %) v základním cyklu byla teplota nad 38,5 °C, vždy však jen v den aplikace.

Lamm a spol. (2) v souboru více než dvou tisíc nemocných zaznamenali horečku nad 39 °C u 3 % nemocných. Ve stejném souboru se vyskytla BCG hepatitida nebo pneumonitida v 0,9 % a BCG sepsy u 0,4 % nemocných. V poslední době existují i studie hodnotící horečku jako prognostický znak úspěšnosti léčby (6).

Tab. č. 4: Systémové vedlejší účinky imunoterapie BCG vakcínou

Komplikace	Základní cyklus (n=23)		Udržovací cyklus (n=11)	
	Počet	%	Počet	%
Teplota				
37 °C - 38,5 °C - do 48 h	12	52,1	1	9,1
37 °C - 38,5 °C - nad 48 h	1	4,3	0	0
nad 38,5 °C - do 48 h	2	8,7	0	0
nad 38,5 °C - nad 48 h	0	0	0	0
"Chřipkový" syndrom	3	13	0	0

Mezi typické alergické reakce v souvislosti s BCG terapií povrchových nádorů močového měchýře patří artralgie, myalgie a rash (4).

Vliv tuberkulostatické clony na nežádoucí účinky a účinnost léčby nelze při velikosti našeho souboru signifikantně posoudit. Věgt se domnívá, že tuberkulostatická clona nemá pozitivní přínos pro nemocného při IMT povrchových nádorů močového měchýře. Dokonce popisuje zhoršení jaterních funkcí v souvislosti s tuberkulostatickým zajištěním (7). V našem souboru nemocných jsme signifikantní elevaci hladiny jaterních enzymů nezjistili, ale v současné době rutinně tuto profylaxi při IMT neprovádíme.

Thalman a Studer poukázali na možný signifikantní vztah mezi horečkou po BCG terapii a počtem recidiv nádoru močového měchýře. V jejich souboru při febrilním průběhu imunoterapie 30 % nemocných mělo recidivu nádoru, proti afebrilnímu průběhu imunoterapie, kdy 48 % nemocných mělo recidivu nádoru (6). Sami jsme podobnou souvislost neprokázali.

Velmi diskutovaným problémem v souvislosti s imunoterapií povrchových nádorů močového měchýře je otázka kvality života léčených nemocných. Böhle a spol. v prospektivní studii publikované v roce 1996 hodnotili vliv vedlejších účinků imunoterapie povrchových nádorů močového měchýře BCG vakcínou na kvalitu

života u 30 nemocných. Kvalita života byla posuzována před léčbou, během ní a po jejím ukončení pomocí dotazníku vytvořeného psychology, který je srovnatelný s metodikou používanou EORTC k posuzování kvality života nemocných s bronchiálním karcinomem. Specifické vedlejší účinky BCG terapie neměly výrazný vliv na kvalitu života nemocných v tomto souboru (8).

Nikde v literatuře jsme nenašli žádnou zmínku o aktivaci latentní kapavčité epididymitidy při IMT pro povrchový nádor močového měchýře.

ZÁVĚR:

Imunoterapie BCG vakcínou představuje cennou metodu v péči o nemocné s povrchovými nádory močového měchýře. Přestože není bez rizika, jsou ve většině případů komplikace spojené s BCG terapií mírné. Imunoterapie BCG vakcínou by neměla být použita u nemocných s aktivní tuberkulózou. Dále pak u nemocných s kongenitálním syndromem imunodeficiency, AIDS, leukemií, maligním lymfomem nebo po transplantaci orgánů. Neměla by být podána ani během gravidity, období laktace a u nemocných s úpornou, na léčbu neodpovídající močovou infekcí (4). Zákonem je atraumatická instilace vakcíny při BCG terapii.

Mikční obtíže spojené s touto terapií ve většině případů ustupují bez terapie. V případě potřeby dobře reagují na léčbu spasmolytiky nebo antiflogistiky.

Teplota do 38,5 °C v trvání do 48 hodin od aplikace je většinou autorů považována za průvodní jev terapie (4). Intenzivní terapii kombinací tuberkulostatik s odpovídající podpůrnou léčbou vyžadují závažné systémové komplikace, jakou je generalizovaná BCG infekce.

Tuberkulostatickou profylaxi, tak jak již byla popsána, nyní indikujeme dle našich zkušeností a v souladu s literárními údaji (9) při dalších aplikacích BCG vakcíny u nemocných, kteří měli po některé instalaci horečku trvající déle než 24 hodin.

LITERATURA:

1. Lutzeyer W., Rubben H., Dahm H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol.*, 1982, 127, s.250-252.
2. Lamm D., Steg A., Boccon - Gibod L., Morales A., Hanna M. G., Pagano F., Alftan O., Brosman S., Fisher H. A. F., Jakse G., Chisholm G. D., van der Meijden A. P. M., Debruyne F. M. J.: Complications of bacillus Calmette - Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications in BCG; In: Debruyne, F. M. J., Denis, L., van der Meijden A. P. M. (eds): *EORTC Genitourinary Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer*. New York, Alan R Liss, 1989, s.335-355.
3. Lamm D. L., Stogdill V. D., Stogdill B. J., Crispen R. G.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol.*, 1986, 135, s.272-274.
4. Van der Meijden A. P. M.: Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. *Eur Urol.*, 1995, 27, (suppl 1), s.23-28.
5. Pacík D., Vít V., Turjanica M.: Úskalí intravezikální imunoterapie povrchového karcinomu močového měchýře BCG vakcínou. *Rozhl. Chir.*, 76, 1, 1997, s.3-5.
6. Thalmann G. N., Studer U. E.: Fever as a positive prognostic factor of BCG therapy.: Optimal therapy for patients with high - risk superficial bladder cancer - controversy and consensus. The Medicine Publishing Foundation by The Medicine Group (Education) Ltd, 62 Stert Street, Abingdon, Oxfordshire, UK OX14 3UQ, 1997, s.119-124.
7. Veght P. D. J., Meijden A. P. M., Sylvester R., Brausi M., Hotl W., de Balincourt C. H., and members of EORTC Genitourinary Group: Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette - Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of EORTC protocol 30911. *J. Urol.*, 157, 1997, s.1246-1249.
8. Böhle A., Balck F., von Wietersheim J., Jocham D.: The quality of life during intravesical bacillus Calmette - Guerin therapy. *J. Urol.*, 155, 1996, s.1221-1226.
9. Steg A., Adjiman S., Debré B.: BCG therapy in superficial bladder tumors-complications and precautions. *Eur Urol.*, 21 (suppl 2), 1992, s. 35-40.