

Imunoterapija karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura

Immunotherapy of transitional cell carcinoma of urinary bladder

Kristian Krpina*

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar
Rijeka, Rijeka

Sažetak. Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura najčešći je karcinom mokraćnog sustava. Klinički razlikujemo dva oblika ove bolesti: mišićno-neinvazivni i mišićno-invazivni oblik. Temeljna klinička odrednica mišićno-neinvazivnih tumora su recidivne novotvorinske promjene; 60 – 90 % mišićno-neinvazivnih tumora recidivirat će ako se liječe samo transuretralnom resekcijom (TUR). Upravo stoga se nakon TUR-a u pacijenata u kojih postoji visoki rizik od ponovne pojave ili progresije bolesti provodi intravezikalna imunoterapija BCG-om (bacillus Calmette-Guerin). BCG predstavlja živi atenuirani soj *Mycobacterium bovis*. U primjeni BCG-a intravezikalne terapije razlikujemo indukcijsku terapiju i terapiju održavanja. Intravezikalna aplikacija BCG-a uzrokuje masivan ulazak upalnih stanica u stijenu mokraćnog mjehura te produkciju citokina detektibilnih u sluznici mjehura i u urinu, što dovodi do imunog odgovora protiv tumora. Činjenica je kako BCG uzrokuje dugotrajan i dugodjelujući imuni odgovor. Do eradikacije tumorskih stanica dolazi zbog celularnih fokusa u stijenci mjehura, a kao direktan antitumorski efektorski mehanizam navodi se direktna antitumorska aktivnost IFN (interferon) i citotoksičnost NK (engl. *natural killer*) stanica.

Ključne riječi: BCG; imunoterapija; karcinom mokraćnog mjehura

Abstract. Bladder cancer is the most common cancer in urinary system. There are two clinical aspects of this disease: muscle non-invasive and muscle invasive disease. Basic characteristic of non-muscle invasive disease is tumor recurrence; 60-90 % of tumors will recur if treated by transurethral resection (TUR) only. That is the reason why patients in whom exists the risk of recurrence or progression undergo intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. BCG represents live attenuated *Mycobacterium bovis*. There are two phases in BCG therapy: induction and maintenance therapy. Intravesical BCG application causes massive aggregation of immune cells in bladder wall and production of cytokines which causes cytotoxic tumor response. Direct effector mechanism is achieved by IFN (interferon) and NK (natural killer) cell cytotoxicity.

Key words: BCG; bladder cancer; immunotherapy

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.
Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Rijeci
Klinički bolnički centar Rijeka,
Tome Strišića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: kristiank@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura jedna je od najčešćih malignih bolesti u ljudi¹⁻³. Prema podacima organizacije International Agency for Research on Cancer (IARC), koja je dio Svjetske zdravstvene organizacije, riječ je o najčešćem karcinomu mokraćnog sustava. Broj novooboljelih od karcinoma mjehura u svijetu iznosi gotovo 400.000, a smrtnost je praktički 40 %.

Klinički razlikujemo dva oblika ove bolesti: mišićno-neinvazivni i mišićno-invazivni oblik. Ova dva oblika imaju različit i visokodiferenciran način nastanka, predstavljaju zasebne grupe bolesti i, prema onome što je zasad vidljivo genetski i patogenetski, ove dvije grupe ne predstavljaju kontinuitet u razvoju².

Mišićno-neinvazivni karcinom mjehura je maligna ali izlječiva bolest. Metastazira u regionalne limfne čvorove u 10 % pacijenata. Invazijom mišićnog sloja karcinom postaje bolest koja ugrožava život i zahvaća regionalne limfne čvorove u 50 % pacijenata³.

Temeljna klinička odrednica mišićno-neinvazivnih tumora su recidivne novotvorinske promjene. Prema literaturnim podacima 60 – 90 % mišićno-neinvazivnih tumora recidivirat će ako se liječe samo transuretralnom resekcijom (TUR). Upravo stoga se nakon odstranjenja tumora u pacijenata u kojih postoji visoki rizik od ponovne pojavnosti ili progresije bolesti uobičajeno provodi *intravezikalna terapija s BCG-om* (bacillus Calmette-Guerin)⁴⁻⁶.

MEHANIZAM DJELOVANJA BCG IMUNOTERAPIJE

Intravezikalna aplikacija BCG-a uzrokuje masivan ulazak upalnih stanica u stijenku mokraćnog mjehura te produkciju citokina detektibilnih u sluznici mjehura i u urinu, što dovodi do imunog odgovora protiv tumora^{7,8}. Intaktan imuni sustav je temelj uspjeha BCG terapije.

Inicijalan korak BCG terapije je vezanje mikobakterije za urotelne stanice kroz interakciju „fibronectin attachment protein“ na mikobakteriji i fibronektina na urotelnim stanicama⁹. Potom mikobakterija dovodi do aktivacije urotelnih i antigen-prezentirajućih stanica. Kroz posljedičan citokinski podražaj dolazi do privlačenja granulocita i drugih mononuklearnih imunokompetentnih

stanica, te se kaskadom proinflammatoryh citokina održava imuni odgovor¹⁰. Do eradikacije tumorskih stanica dolazi zbog celularnih fokusa u stijenki mjehura koji se održavaju Th1 (pomoćnički T-limfociti) posredovanim citokinima¹¹. Kao direktan antitumorski efektorski mehanizam navodi se direktna antitumorska aktivnost IFN i citotoksičnost NK stanica¹².

Tijekom BCG-om inducirano imunog odgovora u urinu su detektibilni brojni citokini, pri čemu najviše vrijednosti pokazuju IL-1 (interleukin), -2, -6, -8 i -12, TNF (engl. *tumor necrosis factor*), IFN- γ (interferon gama) i GM-CSF (faktori stimulacije rasta kolonija granulocita)⁷. Ovaj profil citokina je proupalni, poglavito IL-2, TNF a i INF- γ , koji u osnovi

Karcinom mokraćnog mjehura najčešći je karcinom mokraćnog sustava i manifestira se kroz dva klinička oblika: mišićno-neinvazivni (75 – 80 % pacijenata) i mišićno-invazivni oblik bolesti. Temeljna klinička odrednica mišićno-neinvazivnih karcinoma je pojava recidiva ako se pacijenti inicijalno liječe samo transuretralnom resekcijom.

Tablica 1. Protokol intravezikalne primjene BCG imunoterapije koji se primjenjuje na Klinici za urologiju, KBC Rijeka

Terapija indukcije
1. tjedan
2. tjedan
3. tjedan
4. tjedan
5. tjedan
6. tjedan
Terapija održavanja
a) 3 mjeseca nakon transuretralne resekcije
1. tjedan
2. tjedan
3. tjedan
b) 6 mjeseci nakon transuretralne resekcije
1. tjedan
2. tjedan
3. tjedan
c) 12 mjeseci nakon transuretralne resekcije
1. tjedan
2. tjedan
3. tjedan

predstavljaju odgovor T pomoćničkih limfocita podgrupe 1 (Th1). Th1 citokinski profil potreban je za uništenje tumora. Mnogi od ovih citokina uključeni su u inicijaciju i održavanje upalne reakcije. Smatra se kako citokini svoj antitumorski efekt ostvaruju upravo preko masivnog ulaska različitih subpopulacija leukocita u stijenku mjehura. Upravo stoga se započelo s istraživanjem korelacije između uspješnosti terapije i ekspresije određenih vrsta citokina. Inicijalne studije upućuju na prognostičku vrijednost urinskog IL-2.

Najveća vrijednost intravezikalne aplikacije BCG-a je smanjenje rizika od recidiva i progresije bolesti. U primjeni BCG-a intravezikalne razlikujemo indukciju terapije i terapiju održavanja. Direktan antitumorski učinak postiže se aktivacijom citotoksičnih NK stanica i interferona gama.

Iako BCG aplikacija inducira općenit i nespecifičan lokalni imuni odgovor, dva su događaja visokospecifična za BCG aplikaciju, a to su masivna infiltracija neutrofila i formacija granuloma^{7,8,10}.

Neutrofilni su centralni medijatori prirodene imunosti. Te stanice su prve prisutne u urinu nakon BCG instilacije i smatralo ih se nespecifičnim aktivatorima upalne kaskade. U osnovi neutrofilni pridonose eradikaciji malignih stanica direktno kroz sekreciju „TNF-related apoptosis-inducing ligand“ (TRAIL), a indirektno kroz produkciju citokina koji pojačavaju imunološki odgovor i dovode do mobilizacije efektorskih stanica. Molekula TRAIL-a je član TNF-familije koja inducira apoptozu u tumorskih, a ne u zdravih stanica. Ekspresija TRAIL-a može biti inducirana u brojnim upalnim stanicama nakon aktivacije ili stimulacije raznim citokinima, posebno interferonom tip I i tip II. Prethodna istraživanja urinskih nivoa TRAIL-a u pacijenata kod kojih je provedena BCG terapija pokazuju kako viši nivoi urinskog TRAIL-a koreliraju s uspješnošću terapije. S druge strane, analiza urina u pacijenata s infekcijom pokazuje niže nivoe od onih BCG-induciranih, što upućuje na specifičnost TRAIL-odgovora.

Činjenica je kako BCG uzrokuje dugotrajan i dugodjelujući imuni odgovor. Mjehur možemo smatrati organom koji normalno nije infiltriran velikim

brojem imunih stanica. Prije terapije se samo mali broj leukocita može otkriti u suburotelnoj stromi netumorskih regija mjehura. Imunohistokemijskim analizama uzoraka utvrđeno je kako su CD4+ T limfociti dominantne stanice u granulomima liječenih osoba.

Ulazak upalnih stanica poklapa se s povećanom ekspresijom aktivacijskih markera (CD25 i „intercellular cell adhesion molecule-1“) na infiltrirajućim stanicama i urotelnim stanicama, koje na kraju terapije snažno ekspimiraju MHC (sustav tkivne podudarnosti) molekule razreda II. Dokazano je kako ovakve promjene mogu persistirati više od godinu dana, ako provedemo samo terapiju indukcije. Uobičajeno promjene nestaju za 3 – 6 mjeseci, a iz tog razloga se i indicira terapija održavanja. Kroz akumulaciju velikog broja imunokompetentnih stanica, većinom u suburotelnim granulomima, dolazi do stvaranja upalnih infiltrata koje možemo smatrati centrima dugotrajne i persistente lokalne imunoaktivacije^{13,14}.

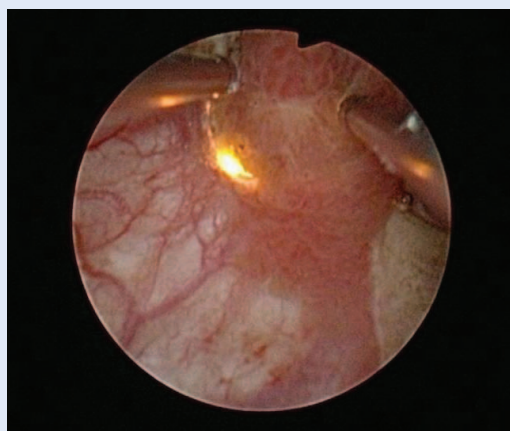
KLINIČKI ASPEKTI BCG IMUNOTERAPIJE: INDIKACIJE, KONTRAINDIKACIJE, NUSPOJAVE

Najčešće korištena adjuvantna, intravezikalna terapija mišićno-neinvazivnog karcinoma mjehura je BCG imunoterapija¹⁻⁶. BCG predstavlja živi atenuirani soj *Mycobacterium bovis*, koji je 1921. razvijen kao cjepivo za TBC (tuberkuloza), a s upotrebom BCG-a u liječenju karcinoma mjehura započelo se 50-ak godina kasnije.

U primjeni BCG intravezikalne terapije razlikujemo indukciju terapije i terapiju održavanja¹⁵. Indukcija se provodi kroz 6 tjedana započevši 2 – 6 tjedana nakon TUR-a (slika 1). Induktivna terapija ima određenu terapijsku vrijednost, no terapija održavanja je terapijski superiorna. Postoje razne sheme za terapiju održavanja, no najčešće se aplicira kroz tri tjedna u određenim mjesečnim intervalima (3- ili 6-mjesečnim).

Najveća vrijednost intravezikalne aplikacije BCG-om je smanjenje rizika od recidiva i progresije bolesti¹⁶⁻¹⁸. Neke studije navode i produženje stope preživljenja u oboljelih od karcinoma mjehura uz BCG imunoterapiju.

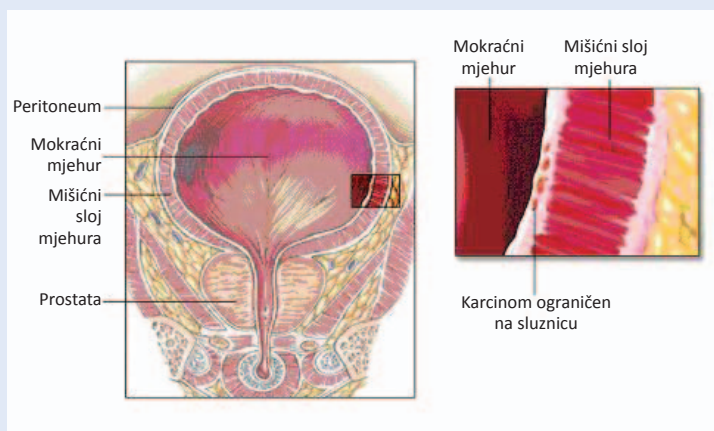
Ako se BCG uspoređuje s adjuvantnom, intravezikalnom kemoterapijom karcinoma mjehura, vid-



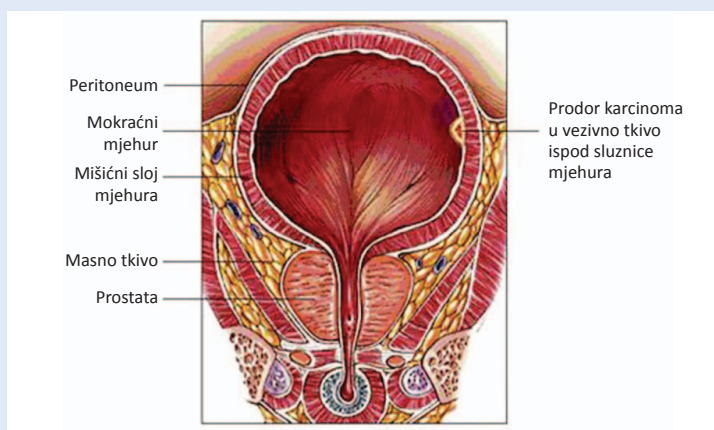
Slika 1. Transuretralna resekcija papilarne novotvorine mokraćnog mjehura



Slika 2. Cistoskopski prikaz aplanirane novotvorine u mokraćnom mjehuru



Slika 3. Na slici je shematski prikazan mišićno-neinvazivni oblik karcinoma (lezija ograničena na sluznicu mokraćnog mjehura).



Slika 4. Na slici je shematski prikazan mišićno-neinvazivni oblik karcinoma (lezija koja se proširila na vezivno tkivo ispod sluznice mokraćnog mjehura).

ljiva je veća uspješnost BCG terapije, ali i veća stopa nuspojava uz BCG terapiju¹⁶⁻¹⁸.

Carcinoma in situ (CIS) predstavlja dijagnostički i terapijski izazov¹⁹. Tu vrstu lezije moguće je dijagnosticirati kao zaseban nalaz, te u kombinaciji s papilarnim ili solidnim tumorom (slika 2 i 3). To je karcinom ograničen na sluznicu mjehura u kojemu 50 % oboljelih kroz pet godina progredira u mišićno-invazivnu ili metastatsku bolest ako se adekvatno ne liječi. Prema protokolima europskog (EAU) i američkog (AUA) udruženja urologa terapija BCG-om predstavlja primarnu terapiju (*zlatni standard*) ovog oblika bolesti^{1,20}. Uspješnost BCG terapije očekujemo u 50 to 70 % pacijenata oboljelih od CIS-a¹⁹.

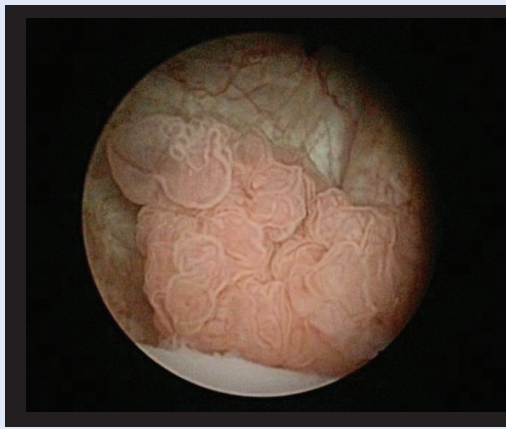
Pacijenti sa slabo diferenciranim T1 papilarnim tumorima, multiplim tumorima ili konkomitan-

tnim CIS-om su visoko ugroženi pojavom recidiva ili progresijom bolesti, te se u njih također indicira BCG profilaksa kao inicijalna terapija (slike 4-6)^{21,22}. Uspješnost liječenja je istovjetna kao u pacijenata s CIS-om.

Usprkos visokoj uspješnosti terapije određeni postotak pacijenata razvije recidivne tumore te je u te grupe moguće započeti s drugim ciklusom BCG terapije koja pokazuje svoju uspješnost u 25 – 45 % pacijenata²³.

Kontraindikacije za primjenu BCG-a su imunosupresija, anamnestički podatak o BCG sepsi, makrohaturija, traumatska kateterizacija ili aktivna infekcija urotrakta.

Nuspojave ovakvog oblika liječenja su uobičajene. Blage i očekivane nuspojave su urgencija, frekvencija, subfebrilitet i slabost. U 90 % ljudi ra-



Slika 5. Cistoskopski prikaz papilarne novotvorine u mokraćnom mjehuru



Slika 6. Cistoskopski prikaz multiplih papilarnih novotvorina u mokraćnom mjehuru

zviije se klinička slika cistitisa. Ozbiljne nuspojave su rijetke, događaju se u 3 – 5 % pacijenata i uključuju BCG sepsu ili smrt. Činjenica je kako su prateći simptomi ponekad toliko izraženi da čak 30 % pacijenata odustaje od ovog oblika liječenja²⁴.

Izjava o sukobu interesa: autor izjavljuje da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM *et al.* EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
- Droller MJ. Bladder cancer: state-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 1998;48:269-84.
- Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H *et al.* Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus panel. *Urology* 2005; 66:108-25.
- Grossman HB, Stenzl A, Moyad MA, Droller MJ. Bladder Cancer: Chemoprevention, complementary approaches and budgetary considerations. *Scan J Urol Nephrol* 2008;42:213-33.
- Kamat A, Lamm DL. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000;55:161-8.
- Bassi PF. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high-risk superficial bladder cancer. *Surg Oncol* 2002;11: 77-83.
- Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170:964-9.
- Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, Alexandroff AB, James K. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guerin: local immune mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000;31:91-3.
- Bevers RFM, Kurth KH, Schamhart DHJ. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;91:607-12.
- Siracusano S, Vita F, Abbate R, Ciciliato S, Borelli V, Bernabei M *et al.* The role of granulocytes following intravesical BCG prophylaxis. *Eur Urol* 2007;51:1589-99.
- Böhle A, Gerdes J, Ulmer AJ, Hofstetter AG, Flad HD. Effects of local bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol* 1990;144:53-8.
- Brandau S, Riemensberger J, Jacobsen M, Kemp D, Zhao W, Zhao X *et al.* NK cells are essential for effective BCG immunotherapy. *Int J Cancer* 2001;92:697-702.
- Honda S, Sakamoto Y, Fujime M, Kitagawa R. Immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphocytes before and after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer. *Int J Urol* 1997;4:68-73.
- Saint F, Patard JJ, Groux Muscatelli B, Lefrere Belda MA, Gil Diez de Medina S, Abbou CC *et al.* Evaluation of cellular tumour rejection mechanisms in the peritumoral bladder wall after bacillus Calmette-Guerin treatment. *BJU Int* 2001;88:602-10.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA *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;163:1124-9.
- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-90.
- 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;169:90-5.
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004;63:682-7.
- Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol* 2004;45:142-6.
- American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO) Guideline [Internet]. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer:

AUA/SUO guideline. Approved by the AUA Board of Directors. [Cited 2016 April 16]. Available from: <https://www.auanet.org/education/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer.cfm>.

21. Saint F, Salomon L, Quintela R, Cicco A, Hoznek A, Abbou CC *et al*. Do prognostic parameters of remission versus relapse after bacillus Calmette-Guerrin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003;43:351-61.
22. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R *et al*. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53:992-1002.
23. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008;71:297-301.
24. Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2011;18:113-20.