

# Intravezikalna imunoterapija karcinoma mokraćnog mjehura

---

**Vidojević, Mihael**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:566757>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Mihael Vidojević

INTRAVEZIKALNA IMUNOTERAPIJA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad



**medri**

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Mihael Vidojević

INTRAVEZIKALNA IMUNOTERAPIJA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad



medri

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med
2. Izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med
3. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med

Rad sadrži 32 stranice, 1 sliku, 1 tablicu i 54 literaturna navoda.



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Anatomija mokraćnog mjehura .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Histologija mokraćnog mjehura.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Fiziologija mokraćnog mjehura .....</b>	<b>3</b>
<b>2. SVRHA RADA .....</b>	<b>4</b>
<b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura .....</b>	<b>4</b>
3.1.1. Epidemiologija karcinoma mokraćnog mjehura .....	4
3.1.2. Etiologija karcinoma mokraćnog mjehura.....	5
3.1.3. Patogeneza karcinoma mokraćnog mjehura .....	6
3.1.4. Stupnjevanje karcinoma mokraćnog mjehura- TNM klasifikacija .....	7
3.1.5. Klinička slika i dijagnostika.....	7
3.1.6. Prognostički faktori .....	9
3.1.7. Liječenje karcinoma mokraćnog mjehura.....	10
<b>3.2. Intravezikalna imunoterapija karcinoma mokraćnog mjehura .....</b>	<b>11</b>
3.2.1. Povijest imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura .....	11
3.2.2. Mehanizam djelovanja.....	12
3.2.3. Način primjene imunoterapije:.....	15
3.2.4. Smjernice za liječenje BCG imunoterapijom.....	15
3.2.5. Učinkovitost intravezikalne imunoterapije BCG-om.....	16
3.2.6. Nuspojave i moguće komplikacije BCG intravezikalne terapije .....	17
3.2.7. Prevencija i liječenje nuspojava .....	18
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>20</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>21</b>
<b>6. SAŽETAK.....</b>	<b>22</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>23</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>24</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>32</b>

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

CIS – carcinoma in situ

NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer

MIBC – muscle invasive bladder cancer

TUR – transuretralna resekcija

CT – kompjutorizirana tomografija

BCG – Bacillus Calmette-Guerin

TRAIL - TNF-related apoptosis-inducing ligand

IARC - International Agency for Research on Cancer

AJCC - American Joint Committee on Cancer

UICC - Union for International Cancer Control

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GM-CSF – granulocyte macrophage colony stimulating factor

TNF – factor tumorske nekroze

IFN- $\gamma$  – interferon-gama

AUA - American Urological Association

INH - Izonijazid

EAU - European Association of Urology

## 1. UVOD

Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura najčešća je maligna bolest mokraćnog sustava te predstavlja značajan javnozdravstveni problem diljem svijeta. Ovaj oblik raka nastaje kao rezultat nekontroliranog rasta stanica unutar stijenke mokraćnog mjehura, a može se javiti u različitim oblicima i stadijima. Uzroci razvoja karcinoma mokraćnog mjehura mogu biti raznoliki, pri čemu izloženost karcinogenima u okolišu ili na radnom mjestu, posebno duhanskom dimu, predstavlja jedan od glavnih faktora rizika. Karcinom mokraćnog mjehura može se podijeliti na dva glavna subtipa, a to su: **nemišićno- invazivni** i mišićno- invazivni karcinom. Ovi podtipovi imaju različite patološke karakteristike i molekularne osobine, što ukazuje na heterogenost bolesti. Liječenje nemišićno- invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura predstavlja izazov, s naglaskom na prevenciju recidiva i progresije tumora. U tom kontekstu, intravezikalna imunoterapija se ističe kao zlatni standard adjuvantnog liječenja visokorizičnog nemišićno- invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura. Jedna od najčešće korištenih intravezikalnih imunoterapija je Bacille Calmette-Guérin (BCG), živi oslabljeni soj bakterije Mycobacterium bovis. Višestruka istraživanja su potvrdila učinkovitost BCG terapije u smanjenju recidiva i produljenju razdoblja bez bolesti kod pacijenata s nemišićno- invazivnim karcinomom mokraćnog mjehura. Ova terapija pokazuje svoju učinkovitost ne samo kod pacijenata s nemišićno- invazivnim papilarnim tumorima, već i kod onih s multiplim tumorima ili konkomitantnom carcinoma in situ (CIS) lezijom. (1-2)



## 1.1. Anatomija mokraćnog mjehura

Mokraćni mjehur, vesica urinaria, šuplji je organ s mišićnom stijenkom. Nalazi se u urogenitalnom sustavu i ima prosječan obujam između 300 i 700 cm<sup>3</sup>. Po izgledu, sliči jajetu sa širokim i spljoštenim plohamo koje su usmjerene od straga prema naprijed. Sastoji se od tri glavna dijela: baze koja je donji i širi dio, tijela koje je središnji dio, te vrha ili apexa vesicae urinariae. Ligament umbilicale medianum je vezivna struktura koja povezuje vrh mjehura s pupkom. Ovaj ligament podiže stijenku peritoneuma i tvori nabor poznat kao plica umbilicalis mediana. Sa svake strane tog nabora nalaze se simetrične udubine koje se nazivaju fossae supravesicales, a bočno su omeđene naborom plica umbilicalis lateralis. Na stražnjoj površini mjehura nalaze se otvori kroz koje prolaze ureteri, odnosno mokraćovodi, koji prenose urin iz bubrega u mjehur. Ovi otvori se nazivaju ostium ureteris. S druge strane, na prednjoj i donjoj strani mjehura se nalazi mokraćna cijev, poznata kao urethra, čije izlazno mjesto se naziva ostium urethrae internum. Ova tri otvora na stijenci mokraćnog mjehura tvore slikovito prikazano trokutasto područje, poznato kao trigonum vesicae. Trigonum vesicae ima važnu ulogu u regulaciji protoka urina i sprečavanju povratnog toka urina prema bubrezima. U ženskom tijelu, mjehur je blizu vrata maternice i vagine, a vezivno tkivo između mjehura i tih struktura tvori septum vesicouterinum i vesicovaginale. Lateralne stijenke mjehura su naslonjene na dijafragmu zdjelice dok kod muškaraca, stražnja površina mjehura nadilazi peritoneum, stvarajući džep poznat kao excavation rectovesicalis. Ovaj džep je u kontaktu s tankim i debelim crijevom, prostatom, sjemenim mjehurićima i sjemenovodima. Važno je napomenuti da je mjehur dinamičan organ koji se mijenja u veličini i obliku ovisno o količini urina koju sadrži. Prazan mjehur je smješten iza simfize (sastavni dio zdjelice kosti), dok se tijekom punjenja izdiže iznad nje i ulazi u preperitonealni prostor.(3)

## **1.2. Histologija mokraćnog mjehura**

Stijenka mokraćnog mjehura sastoji se od tri glavna dijela: sluznice (tunica mucosa), mišićnice (tunica muscularis) i serozne ovojnice (tunica serosa). Prijelazni epitel oblaže unutarnju površinu sluznice mokraćnog mjehura.. Ovaj epitel ima sposobnost rastezanja kako bi se prilagodio promjenama volumena mjehura. Lamina propria, vezivno tkivo koje se nalazi ispod epitela, pruža podršku i elastičnost sluznici. U području trigonuma vesicae sluznica se nastavlja na mišićnicu, a tu se nalaze žlijezde i limfni folikuli. Mišićnica (tunica muscularis) je sloj sastavljen od glatkih mišićnih vlakana. Raspored mišićnih slojeva mijenja se duž mjehura. Do ulaska mokraćovoda u mokraćni mjehur, mišićni slojevi su spiralno raspoređeni. U području vrata, mišićnica ima tri sloja. Unutarnji sloj, koji je uzdužno smješten, prelazi u koncentrični oko prostatičkog dijela mokraćne cijevi. Srednji sloj završava na vratu mjehura, dok se vanjski uzdužni sloj nastavlja do prostate kod muškaraca ili vanjskog ušća mokraćne cijevi kod žena. Sva tri sloja mišićnice zajedno se nazivaju m. detrusor i njihova kontrakcija omogućava otvaranje ušća mokraćne cijevi. Serozna ovojnica (tunica serosa) je vanjski sloj stijenke mokraćnog mjehura. Ona pruža zaštitu i omogućava pokretljivost mjehura unutar trbušne šupljine.(4)

## **1.3. Fiziologija mokraćnog mjehura**

Mokraćni mjehur, kao vitalni organ urogenitalnog sustava, obavlja složene fiziološke funkcije povezane sa skladištenjem i izlučivanjem urina. Njegova struktura i mehanizmi regulacije omogućuju njegovu prilagodbu promjenjivim volumenima urina i kontrolu nad procesom mokrenja. Mokraćni mjehur je sposoban istezati se i skupljati zahvaljujući prisutnosti mišićnog sloja u njegovim zidovima. Mišićna vlakna m. detrusora omogućuju kontrakciju mjehura. Kad je mjehur prazan, detrusor je opušten, što omogućuje nakupljanje urina. Međutim, kako se urin nakuplja, detrusor se postupno rasteže, izazivajući osjećaj punoće i potrebu za mokrenjem. Pražnjenje mjehura regulira se putem složenog refleksnog sustava koji

uključuje autonomni živčani sustav. Kada mjehur dosegne određenu razinu napetosti, specifični receptori u njegovim zidovima šalju impulse u središnji živčani sustav. Ti impulsi potiču kontrakciju detruzora i opuštanje sfinktera uretre, omogućujući protok urina iz mjehura kroz mokraćnu cijev. Kontrola mokrenja također uključuje složene mehanizme regulacije u mozgu. Pod utjecajem mozga, kontrolni centri pravovremeno inhibiraju kontrakciju m.detrusora kako bi odgodili mokrenje u neprikladnim situacijama. Fiziologija mokraćnog mjehura uključuje i osjetljivost na njegovu punoću i svijest o potrebi za mokrenjem. Kada se mjehur napuni, senzorni receptori u njegovim zidovima šalju signale u mozak, stvarajući svijest o potrebi za mokrenjem.(5)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je prikazati povijest razvoja BCG imunoterapije, pružiti sveobuhvatni pregled i analizu različitih aspekata intravezikalne imunoterapije u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura te predstaviti smjernice i kriterije koji se i danas koriste u kliničkoj praksi kod liječenja ovog oblika bolesti.

## **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

### **3.1. Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura**

#### **3.1.1. Epidemiologija karcinoma mokraćnog mjehura**

Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura najčešća je maligna bolest mokraćnog sustava. Prema najnovijim podacima iz GLOBOCAN projekta(2020.g) karcinom mokraćnog mjehura nalazi se na desetom mjestu po učestalosti sa 573,278 novih slučajeva u svijetu. Također, karcinom mokraćnog mjehura spada među šest najučestalijih karcinoma u

muškaraca. Činjenica je da je spolna predominacija prisutna tako da je broj oboljelih muškaraca čak tri puta viši nego kod žena. Stopa incidencije karcinoma mokraćnog mjehura najveća je u području Južne Europe ( U Grčkoj koja ujedno ima i najveću incidenciju kod muškaraca globalno te Španjolskoj i Portugalu), zatim u Zapadnoj Europi te u Sjevernoj Americi. Najveća incidencija kod žena zabilježena je u Mađarskoj. Stopa mortaliteta u svijetu je oko 37 %, a zanimljiv je podatak da je globalna stopa smrtnosti kod žena (40%) veća nego u muškaraca (36%). (6)(7) Uzimajući u obzir da je incidencija u muškaraca tri puta viša nego kod žena primijećeno je da žene s kasnijom menarhom, žene koje su rađale i žene koje su primale terapiju estrogenom i progesteronom imaju niži rizik od oboljenja. Isto tako se kod žena bolest kasnije dijagnosticira jer se simptomi često pripisuju urinarnoj infekciji koja je češća u žena.(8) Prosječna dob dijagnosticiranja ove bolesti iznosi između 65 i 70 godina te je rizik za nastanak karcinoma prije 75. godine viši za 4%.(9)

### 3.1.2. Etiologija karcinoma mokraćnog mjehura

Većina slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura povezana je s vanjskim čimbenicima rizika, a do 50% pacijenata ima obiteljsku anamnezu raka.(10) Prema podacima „International Agency for Research on Cancer“ (skraćena IARC) evidentirani su sljedeći čimbenici rizika za karcinom mokraćnog mjehura: pušenje duhana, različite profesionalne izloženosti kemikalijama, izloženosti raznim zračenjima, lijekovi (ciklofosamid i kloranfazin), konzumacija opijuma te infekcija šistozomom.(11) Pušenje duhana predstavlja najznačajniji dokazani faktor rizika za razvoj karcinoma mjehura. Ono je odgovorno za bolest u 50-65% muškaraca i 20-30% žena. Pušači imaju dvostruko veću vjerojatnost obolijevanja u usporedbi s nepušačima. Duhanski dim sadrži razne karcinogene sastojke, uključujući arilamine, posebice jak karcinogen 4-aminobifenil, policikličke aromatske ugljikohidrate, N-nitrozo sastojke, heterocikličke amine i različite epokside.(12) Istraživanja su također potvrdila da postoji latencija od 20-30 godina između izlaganja cigaretama i dijagnoze karcinoma mjehura.

Izražajan porast rizika uočen je kod trenutnih pušača i bivših pušača. Trenutni pušači imaju trostruko veći rizik, dok bivši pušači imaju dvostruko veći rizik u usporedbi s nepušačima.(13)

Profesionalna izloženost kemikalijama je značajan rizični faktor za razvoj karcinoma mjehura. Kemikalije poput derivata benzena i arilamina, kao što su naftilamin, 4-aminobifenil (4-ABP), 4,4'-metilenedianilin i o-toluidin, povezane su s ovom bolešću. Određena zanimanja, poput onih u industriji boje, gume i tekstila, izložena su većem riziku. Latencija između izloženosti i dijagnoze obično iznosi 20-30 godina. Također je utvrđeno da sporiji NAT2 genotip može povećati rizik od razvoja karcinoma mjehura. Fenacetin, koji se koristio kao analgetik, također je identificiran kao karcinogen. Dokazi o riziku od acetaminofena, metabolita fenacetina, su kontroverzni. Razumijevanje i smanjenje profesionalne izloženosti kemikalijama mogu biti ključni u prevenciji karcinoma mjehura.(14)

### 3.1.3. Patogeneza karcinoma mokraćnog mjehura

Činjenica je da klinički razlikujemo dva oblika ove bolesti: nemišićno-invazivni oblik (75-80% pacijenata) koji ne zahvaća mišićni sloj i mišićno-invazivni oblik koji prodire u mišićni sloj mjehura. Ova dva oblika imaju različite načine razvoja, načelno predstavljajući različite bolesti. Dosadašnji podaci upućuju na to da genetske i patogenetske karakteristike ovih dviju skupina nisu kontinuirane u razvoju. Vidljivo je da se invazivna bolest obično razvija kao takva od samog početka, bez prethodne faze neinvazivne bolesti (uz izuzetak CIS-a).(15) Neinvazivni karcinom ostaje ograničen na sluznicu mjehura. Međutim, postoji mogućnost da se proširi na regionalne limfne čvorove kod otprilike 10% pacijenata. Prodor karcinoma u mišićni sloj mjehura označava onkološki ozbiljno i potencijalno letalno stanje. Ovaj napredni stadij, nazvan invazivni karcinom, ima također veću vjerojatnost da će se proširiti u regionalne limfne čvorove, što se događa kod otprilike 50% osoba.(16)

### 3.1.4. Stupnjevanje karcinoma mokraćnog mjehura- TNM klasifikacija

Klinički stadij karcinoma mjehura je ključni faktor u odabiru liječenja i prognozi bolesti. Najčešće korištena metoda za stupnjevanje je TNM sustav prema Američkom zajedničkom odboru za rak, poznat kao AJCC sustav. Trenutna klasifikacija koristi AJCC verziju iz 2002. godine, koja je također ista verzija koju koristi Međunarodna unija protiv raka (UICC).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura(17)

Primary tumor (T)	Regional lymph nodes (N)	Distant metastasis (M)
Tx Primary tumor cannot be assessed	Nx Regional LN cannot be assessed	Mx Distant metastasis cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor	N0 No regional LN metastases	M0 No distant metastasis
Ta Noninvasive papillary carcinoma	N1 Metastasis in a single LN, <2 cm	M1 Distant metastasis
Tis Carcinoma in situ	N2 Metastasis in a single LN, 2–5 cm;	
T1 Tumor invades subepithelial connective tissue	multiple LNs <5 cm	
	N3 Metastasis in an LN >5 cm	
T2 Tumor invades muscle		
pT2a Tumor invades superficial muscle		
pT2b Tumor invades deep muscle		
T3 Tumor invades perivesical tissue		
pT3a Microscopically		
pT3b Macroscopically		
T4 Tumor invades adjacent structures		
pT4a Prostate, uterus, vagina		
pT4b Pelvic wall, abdominal wall		

### 3.1.5. Klinička slika i dijagnostika

U pravilu 80% bolesnika se inicijalno prezentira s mišićno-neinvazivnim oblikom bolesti. Činjenica je kako su **mišićno-neinvazivni** oblici bolesti sami po sebi heterogena grupa s posebnim naglaskom na CIS lezije kao visoko maligne lezije. Neinvazivni karcinom mjehura koji ne prodire u mišićni sloj (NMIBC) klinički se dijeli na tri tipa: pTa, pT1 i karcinom in situ (Cis). Ovi tipovi zajedno čine 75-85% novodijagnosticiranih slučajeva, pri čemu je pTa prisutan u 70% slučajeva, pT1 u 20% slučajeva, dok su karcinomi in situ prisutni u 10% slučajeva. Većina ovih karcinoma ima papilarnu strukturu i ograničeni su na sluznicu

mjehura, a klasificiraju se prema TNM sustavu. Karcinomi koji su prodrli u mišićni sloj označavaju se kao T1, dok se karcinomi koji su ograničeni samo na površinu sluznice nazivaju Cis karcinomi.(18) Temeljna klinička odrednica nemišićno-invazivnih tumora je visoka stopa recidiva tako da oko 70% nemišićno-invazivnih tumora nakon transuretralne resekcije (TUR) recidivira ako se liječi samo TUR-om. Upravo zbog toga se nakon odstranjenja tumora kod određenih pacijenata provodi intravezikalna terapija BCG-om (bacillus Calmette-Guerin).(19)

Najčešći i glavni simptom karcinoma mokraćnog mjehura je hematurija, tj. prisutnost krvi u urinu, koja je bezbolna. Hematurija može biti inicijalna, pojavljujući se na početku bolesti, ili terminalna, javljajući se u kasnijim fazama. Osim toga, rjeđi simptomi koji se mogu pojaviti su osjećaj punoće u predjelu iznad stidne kosti, bol koja je ujedno i čest **symptom** u uznapredovaloj bolesti, te slabost i bljedoća koje se mogu pojaviti nakon dugotrajnog gubitka krvi.(20) Simptome poput urgencije, frekvencije ili dizurije možemo utvrditi u 5 do 7% bolesnika i u toj grupi se u pravilu dijagnosticira bolesti tipa CIS.(21)

Dijagnostika karcinoma mokraćnog mjehura uključuje laboratorijske nalaze krvi i urina, cistoskopiju, procjenu bubrežne funkcije i slikovne pretrage gornjeg urinarnog trakta poput CT urografije ili CT abdomena i zdjelice.(22) U anamnezi je osim hematurije bitno utvrditi prijašnje bolesti i provedene oblike liječenja, a u fizikalnom pregledu naglasak staviti na pregled abdomena, spolnih organa i digitorektalni pregled. U svakodnevnom radu sve širu primjenu ima ultrazvuk (UTZ), a glavni razlog tome je brz, bezbolan i dobar prikaz mokraćnog sustava. Citološka analiza urina je korisna metoda kod tumora visokog gradusa ili CIS-a, ali negativan nalaz ne isključuje postojanje tumora niskog gradusa. Dijagnoza tumora mokraćnog mjehura se uspostavlja cistoskopijom. Cistoskopija omogućuje vizualnu procjenu mjesta, veličine, broja i izgleda tumora (papilarnog ili solidnog), kao i opisivanje eventualnih abnormalnosti na sluznici. Preporučuje se koristiti dijagram mokraćnog mjehura kako bi se

prikazali detalji i preciznije dokumentirale karakteristike tumora i drugih promjena koje se primijete tijekom pregleda.(23)

### 3.1.6. Prognostički faktori

Prognostički faktori igraju ključnu ulogu u predviđanju daljnjeg tijeka karcinoma mokraćnog mjehura. Jedan od najznačajnijih radova na ovom području je publikacija Sylvestera i suradnika koja je objavljena u ožujku 2006. godine. U ovom radu, autori su razvili matematički sustav bodovanja koji omogućuje prognozu recidiva i progresije bolesti na temelju šest kliničkih i patoloških faktora.(24)

Glavni prognostički faktori koji se uzimaju u obzir u ovom sustavu su:

1. Broj tumora: Veći broj tumora obično ukazuje na lošiju prognozu.
2. Veličina tumora: Veći tumor može ukazivati na agresivniju bolest i veći rizik od progresije.
3. Povijest recidiva: Pacijenti koji su već imali recidive imaju veći rizik od novih recidiva.
4. T kategorija: Stadij tumora, određen prema TNM sustavu, može pružiti informacije o opsegu bolesti i mogućem širenju.
5. Prisutnost pratećeg karcinoma in situ (CIS): Prisutnost CIS-a ukazuje na prisutnost karcinoma na sluznici mjehura, što može povećati rizik od recidiva i progresije.
6. Gradus tumora: Gradus tumora odražava stupanj diferencijacije stanica tumora i može ukazivati na njegovu agresivnost.



Temeljem ovih faktora, Sylvester i suradnici su razvili bodovni sustav i tablice rizika koje omogućuju predviđanje daljnjeg tijeka bolesti. Ove tablice su temeljene na velikom uzorku od 2596 bolesnika s dijagnosticiranim TaT1 tumorima, koji su bili randomizirani u sedam studija Europske organizacije za istraživanje raka i liječenje raka. Bodovni sustav omogućuje kategorizaciju bolesnika prema njihovom individualnom riziku od recidiva i progresije.(24)

Jedan od značajnih doprinosa Europske organizacije za istraživanje raka i liječenje raka (EORTC) je razvoj bodovnog sustava i tablica rizika koji omogućuju predviđanje kratkoročnog i dugoročnog rizika od recidiva i progresije kod pacijenata s TaT1 tumorima. Bodovni sustav EORTC-a uzima u obzir šest ključnih kliničkih i patoloških čimbenika kako bi se predvidio rizik od recidiva i progresije bolesti. Ti faktori uključuju broj tumora, veličinu tumora, povijest recidiva, T kategoriju, prisutnost pratećeg CIS-a i gradus tumora. Svaki faktor dobiva određeni broj bodova, a ukupan broj bodova omogućuje kategorizaciju pacijenta u određenu grupu rizika. Korištenje bodovnog sustava EORTC-a i tablica rizika omogućuje liječnicima da individualiziraju pristup liječenju pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura. Na temelju dobivenih bodova, mogu se predvidjeti kratkoročni i dugoročni rizici od recidiva i progresije te se može prilagoditi terapijski plan za svakog pacijenta.(25)

### 3.1.7. Liječenje karcinoma mokraćnog mjehura

Transuretralna resekcija je metoda izbora kod liječenja mišićno-neinvazivnog oblika bolesti.(23) Ova metoda ima sposobnost potpunog uklanjanja nemišićno-invazivnih tumora te omogućuje klasifikaciju tumora prema njihovom stupnju. Isto tako TUR ima i palijativnu ulogu u slučajevima neoperabilnih tumora, smanjujući volumen tumora i kontrolirajući krvarenje. Nakon transuretralne resekcije tumora, obično se provode redoviti cistoskopski

pregledi, a kod nekih pacijenata prati se citološka analiza urina. Pacijenti s multiplim tumorima, slabo diferenciranim tumorima ili s karcinomom in situ imaju visok rizik od ponovnog javljanja tumora i napredovanja bolesti.(26) Nakon odstranjenja tumora standardno se provodi intravezikalna terapija s BCG-om ili kemoterapijskim lijekovima kao što su mitomycin ili doksorubicin.(23)

Kod mišićno invazivnog karcinoma preporučuje se učiniti radikalnu cistektomiju s bilateralnom limfadenektomijom zdjelice kako bi se uklonili tumori mišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura. Ovaj postupak se često kombinira s primjenom kemoterapije prije operacije zbog smanjenja rizika od širenja tumora i poboljšanja prognoze. Kemoterapija se obično temelji na cisplatinu, koja je učinkovit lijek za liječenje karcinoma mokraćnog mjehura.(27) Kemoterapija se smatra glavnim terapijskim pristupom za pacijente s metastatskim karcinomom mokraćnog mjehura ili karcinomom koji nije moguće ukloniti kirurškim putem. Dostupne kombinacije lijekova, kao što su gemcitabin i cisplatin, te metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin, koriste se za smanjenje rasta tumora, kontrolu simptoma i poboljšanje preživljavanja.(28)

### **3.2. Intravezikalna imunoterapija karcinoma mokraćnog mjehura**

#### **3.2.1. Povijest imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura**

Još je prije gotovo 60 godina Profesor Lloyd J. Old, pionir imunoonkologije raka, primijetio da "postoji nešto jedinstveno kod stanica raka što ih razlikuje od normalnih stanica i da tu razliku može prepoznati imunološki sustav tijela". Ispravno je predvidio da će imunoterapija u budućnosti postati četvrta vrsta terapije raka, zajedno s kirurgijom, kemoterapijom i radioterapijom.(29) Godine 1976., istraživanje koje je proveo Morales i njegovi suradnici predstavilo je prvi značajan podatak o uspješnosti Bacille Calmette-Guérin (BCG) terapije u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura. Morales i njegov tim su proučavali mogućnost

upotrebe BCG cjepiva, koje je razvijeno kao cjepivo protiv tuberkuloze, kao način prevencije ponovne pojave raka mjehura. Njihova ideja temeljila se na prethodnom istraživanju koje je proveo Old i njegov tim 1959. godine, u kojem su pokazali anti-tumorski učinak bakterija BCG na miševe s rakom mjehura. Morales i suradnici su provodili BCG terapiju ubrizgavanjem oslabljenih, živih bakterija **BCG** u otopinu koja se ubrizgavala izravno u mjehur pacijenata s rakom. Bakterije su ostajale u mjehuru nekoliko sati kako bi potaknule imunološki odgovor pacijenata. Rezultati ovog istraživanja bili su iznimno obećavajući, pokazujući značajan terapijski učinak BCG-a u liječenju raka mjehura. Ova studija Moralesa i suradnika predstavljala je prekretnicu u razvoju terapije raka, otvarajući put novoj dimenziji imunoterapije. Njihovi rezultati su potvrdili da BCG terapija ima izuzetno važnu ulogu u liječenju nemišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura (NMIBC). Od tada pa sve do danas, BCG terapija se široko koristi u praksi i smatra se jednim od ključnih tretmana za tu vrstu karcinoma.(30)

### 3.2.2. Mehanizam djelovanja

Intravezikalna primjena BCG-a izaziva intenzivan prodor upalnih stanica u stijenkiju mokraćnog mjehura i potiče proizvodnju citokina koji su detektirani u sluznici mjehura i urinu. To rezultira imunološkim odgovorom protiv tumora.(31) Prvi korak BCG terapije je vezanje mikobakterija za urotelne stanice putem interakcije "fibronectin attachment protein" na mikobakteriji i fibronektina na urotelnim stanicama što će posljedično aktivirati urotelne stanice i antigen-prezentirajuće stanice. Zatim na citokinski podražaj dolazi do privlačenja granulocita i drugih mononuklearnih imunokompetentnih stanica, a kaskadom proinflammatoryh stanica održava se imunološki odgovor.(32,33). U urinu se primjećuje prisutnost raznih citokina tijekom imunološkog odgovora potaknutog BCG-om. Među tim citokinima, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, INF- $\gamma$  i GM-CSF pokazuju najviše izražene vrijednosti. Profil citokina koji se javlja tijekom BCG terapije karakterizira izražen upalni

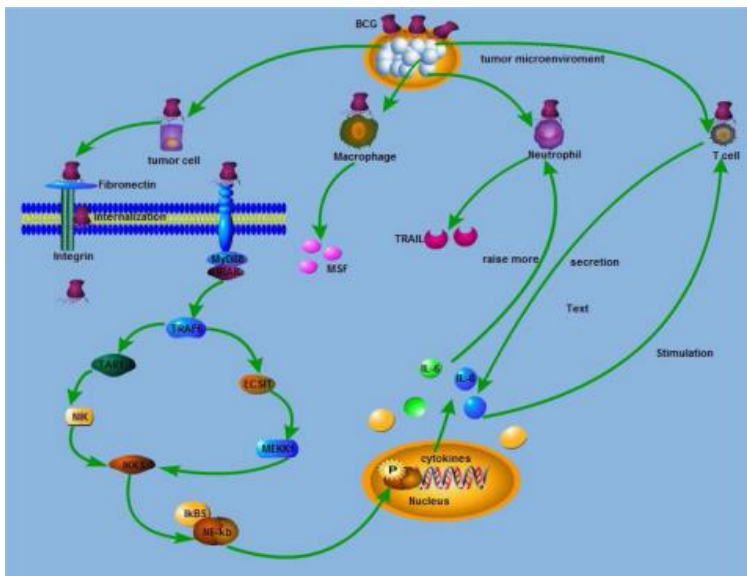
odgovor, s posebnim naglaskom na interleukin-2 (IL-2), faktor tumorske nekroze (TNF) i interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Ovi citokini pripadaju Th1 tipu imunološkog odgovora.

Th1 citokinski profil ima ključnu ulogu u uništavanju tumora. Veliki broj tih citokina sudjeluje u pokretanju i održavanju upalnog odgovora. Stvaranje upalnog okruženja pomaže privući različite subpopulacije leukocita u stijenku mokraćnog mjehura, što je ključno za ostvarivanje antitumorskog učinka. Stoga se započelo proučavati korelaciju između ekspresije određenih citokina i uspješnosti BCG terapije. Preliminarna istraživanja ukazuju na prognostičku vrijednost urinskog IL-2 kao biomarkera za procjenu učinka terapije. Visoke razine IL-2 mogu ukazivati na povoljan odgovor na terapiju i bolje ishode kod pacijenata s rakom mjehura.(31)

Neutrofilni su jedna od ključnih stanica u antitumorskom učinku, a smatra se da su zaslužni za stvaranje "TNF-related apoptosis-inducing liganda" (TRAIL), koji potiče apoptozu tumorskih stanica. Ekspresija TRAIL-a može biti potaknuta u raznim upalnim stanicama nakon aktivacije ili stimulacije različitim citokinima, posebno interferonom tipa I i tipa II. Prethodna istraživanja su analizirala razine urinskog TRAIL-a kod pacijenata koji su podvrgnuti BCG terapiji, a rezultati su pokazali da postoji poveznica između povišenih nivoa urinskog TRAIL-a i poboljšane efikasnosti terapije. Ovo ukazuje na potencijalnu prognostičku vrijednost urinskog TRAIL-a kao biomarkera za procjenu odgovora na BCG terapiju. Važno je napomenuti da analiza urina kod pacijenata s infekcijom pokazuje niže razine TRAIL-a u usporedbi s BCG-induciranim stanicama. To sugerira da je odgovor TRAIL-a specifičan za BCG terapiju i da se razlikuje od odgovora koji se javlja kod drugih stanja ili infekcija.(33)

Nakon primjene intravezikalne terapije BCG-om, dolazi do značajnih promjena na urotelnim stanicama, uključujući snažnu ekspresiju molekula MHC II. Međutim, ova ekspresija MHC II molekula nestaje nakon otprilike 3-6 mjeseci. Gubitak ekspresije MHC II molekula može imati negativan utjecaj na imunološki odgovor protiv tumora. Kako bi se održao imunološki

odgovor i adekvatna razina proupalnih citokina, uvođenje terapije održavanja je ključno. Terapija održavanja se sastoji od ponovljenih instilacija BCG-a kako bi se potaknuo imunološki odgovor domaćina.(34) Nakon prepoznavanja MHC-II i ICAM molekula na ciljnim stanicama, CD8+ limfociti T imaju sposobnost uništavanja tumorskih stanica putem nekroze i apoptoze. CD4+ limfociti T imaju važnu ulogu u podršci djelovanju CD8+ limfocita T. Oni potiču sazrijevanje i aktivaciju citotoksičnih CD8+ limfocita T putem izlučivanja citokina. Također, CD4+ limfociti T stimuliraju posebne stanice ubojice koje su aktivirane BCG-om (BAK stanice) da prepoznaju i razlikuju normalne stanice od tumorskih stanica.



Slika 1. Prikaz mehanizma djelovanja BCG-a na mokraćni mjehur(35)

Nova istraživanja pokazuju da BCG djeluje na karcinom mokraćnog mjehura ne samo aktiviranjem imunološkog sustava, već i izravnom reakcijom na tumorske stanice, što rezultira apoptozom, nekrozom, oksidativnim stresom i drugim procesima. Osim što potiče imunološki sustav na uništavanje tumorskih stanica, BCG može izazvati visoku ekspresiju PD-L1 na površini tumorskih stanica.(36) BCG može aktivirati signalni put kaspaze 8 koji je inicijator ekstrinzične apoptoze u tumorskim stanicama nakon aktivacije toll-sličnog receptora 7 (TLR7).(37) Direktni citotoksični učinak BCG-a na stanice karcinoma mjehura može

rezultirati i nekrozom stanica,. Za razliku od apoptoze, put koji dovodi do nekroze ne zahtijeva aktivaciju kaspaze. Djelovanje BCG-a dovodi do oštećenja membrane stanica neovisno o kaspazi, ultrastrukturnih promjena te oslobađanja kemokina povezanog s nekrozom, kao što je protein HMGB1. HMGB1 je koristan marker nekroze. Ove promjene ukazuju da BCG dovodi do nekroze stanica karcinoma mjehura kod ljudi.(38)

### 3.2.3. Način primjene imunoterapije:

U kliničkom postupku, živa oslabljena BCG bakterija se miješa s 50 mL fiziološke otopine i zatim se putem urinarnog katetera ubrizgava u mokraćni mjehur pacijenta. Ranije se provjerava da nema infekcije urinarnog trakta, a kateter se pažljivo uvodi na način koji minimizira traumu. Tekućina se zadržava u mjehuru tijekom jednog sata u kojem pacijent provodi 15 minuta u ležećem položaju na trbuhu, zatim 15 minuta u ležećem položaju na leđima i nakon toga 15 minuta na svakoj strani. Ova rotacija položaja omogućuje optimalan kontakt između ubrizgane tekućine i urotela, čime se maksimizira učinkovitost terapije. kako bi omogućio što veći kontakt između ubrizgane tekućine i sluznice mjehura. Bitno se pridržavati propisanih sigurnosnih mjera kako bi se izbjegla mogućnost infekcije. Nakon indukcijske terapije provodi se terapija održavanja. Prilikom primjene terapije održavanja ključno je poštivanje protokola primjene ( tzv. kalendar instilacija ) kako bi se optimizirao ishod liječenja. Tijekom protokola BCG profilakse preporučuju se naravno i kontrolne cistoskopije radi praćenja rezultata terapije.(39)

### 3.2.4. Smjernice za liječenje BCG imunoterapijom

Prema smjernicama (EAU) iz 2016. godine za NMIBC, preporučuje se da pacijenti s umjerenim rizikom primaju jednogodišnju terapiju intravezikalnim BCG-om u punoj dozi. Kod pacijenata s visokorizičnim tumorima preporučuje se terapija punom dozom

intravezikalnog BCG-a u trajanju od 1-3 godine. Trenutno, intravezikalna imunoterapija BCG-om je zlatni standard adjuvantne terapije za NMIBC s visokim rizikom od napredovanja.(23) Upravljanje intravezikalnom terapijom BCG-om uključuje fazu indukcije i fazu održavanja. Indukcijska terapija se obično provodi tijekom 6 tjedana, počevši 2 do 6 tjedana nakon TUR-a. Iako induksijska terapija ima izraženu terapijsku vrijednost, terapija održavanja se smatra terapeutski superiornom. Različite sheme terapije održavanja su istražene i prilagođene pojedinačnom pacijentu, uzimajući u obzir rizik od recidiva i progresije tumora. Uobičajeni pristup je primjena BCG terapije kroz cikluse od tri tjedna s mjesečnim intervalima, što omogućuje kontinuiranu stimulaciju imunološkog odgovora.(38)

(40)

Kontraindikacije za upotrebu BCG-a obuhvaćaju stanja kao što su imunosupresija, povijest BCG sepse, makrohematurija, traumatska kateterizacija ili aktivna infekcija urogenitalnog trakta.(41)

### 3.2.5. Učinkovitost intravezikalne imunoterapije BCG-om

Brojna istraživanja su potvrdila da primjena BCG profilakse nakon potpune transuretralne resekcije (TUR) površinskih tumora značajno smanjuje rizik od recidiva i produžuje razdoblje bez bolesti u usporedbi sa samo TUR-om. Također je dokazano da primjena BCG-a značajno usporava napredovanje bolesti. Razdoblje do izvođenja cistektomije traje dulje te se i smanjuje postotak cistektomija kao posljednje terapijske opcije. Isto tako terapija BCG-om je u usporedbi s intravezikalnom kemoterapijom puno učinkovitija u smanjenju učestalosti recidiva.(42) Herr i suradnici su usporedili transuretralnu resekciju i BCG terapiju s transuretralnom resekcijom kao jedinim oblikom liječenja. Pojava mišićno-invazivnog oblika bila je jednako česta u obje skupine, ali se značajno odgodila primjenom BCG terapije. Pacijenti koji imaju slabo diferencirane T1 papilarne tumore, multiple tumore ili istovremeno prisutni karcinom in situ (CIS) izloženi su visokom riziku ponovne pojave tumora ili

napredovanja bolesti. U tim slučajevima, preporučuje se primjena BCG profilakse kao standardna adjuvantna terapija. Učinkovitost liječenja kod ovih pacijenata je jednaka kao i kod pacijenata s CIS-om. Unatoč visokoj uspješnosti terapije, određeni postotak pacijenata razvija ponovne tumore. U takvim slučajevima, moguće je započeti drugi ciklus BCG terapije koji je pokazao svoju djelotvornost kod 25-45% pacijenata.(43) Važno je uzeti u obzir da pacijenti kojima nisu pomogla dva ciklusa liječenja BCG terapijom imaju samo 20% šansi da se potpuno izliječe, a 50% šanse da razviju metastatski oblik karcinoma.(44)

### 3.2.6. Nuspojave i moguće komplikacije BCG intravezikalne terapije

Do ozbiljnijih nuspojava liječenja BCG-om najviše dolazi u prvoj godini od početka liječenja. Najčešće nuspojave BCG terapije su iritativni simptomi mokraćnog sustava, poput dizurije, čestog mokrenja i urgencije. Takvi simptomi obično su privremeni. Pacijenti kod kojih ti simptomi potraju trebaju biti pregledani radi prisutnosti bakterijskog cistitisa. Također, uobičajene su sistemske nuspojave poput povišene temperature, malaksalosti i osipa na koži. Te se nuspojave mogu javiti u oko 40% pacijenata, ali obično su privremene i zahtijevaju prekid terapije u manje od 10% slučajeva. Terapija održavanja BCG-om ne povećava rizik od nuspojava u usporedbi sa samom indukcijskom terapijom.(45,46) Dodatne komplikacije rezultat su uspostave trajne BCG infekcije. To može uključivati lokalno širenje BCG-a koje rezultira cistitisom, prostatitisom, epididimoorhitisom ili rijetko pijelonefritisom. Rjeđe se BCG može proširiti na udaljene organe, što dovodi do hepatitisa, pneumonitisa, mikotskih aneurizmi ili infekcija osteoartikularnog i mekog tkiva. Vrlo mali broj pacijenata koji se liječe može razviti ozbiljnu sepsu.(47)

Unatoč tome što smjernice EAU ne podržavaju uporabu antibiotika, istraživanja su **istraživala** ideju davanja profilaktičkih antibiotika zajedno s intravezikalnim BCG-om, ali još uvijek nije donesen konačan zaključak o ovom pristupu. Jedno randomizirano, dvostruko slijepo, prospektivno ispitivanje provedeno na temu učinka ofloksacina na nuspojave povezane s



BCG-om pokazalo je smanjenje umjerenih i teških nuspojava za 18,5%. Taj rezultat je bio važan jer je rezultirao poboljšanom suradljivošću pacijenata s BCG terapijom. Osim toga, stope recidiva (ali ne i progresije) bile su niže u skupini koja je primila profilaktičke antibiotike. Važno je napomenuti da je praćenje pacijenata trajalo samo 12 mjeseci te su zbog toga nužna daljnja istraživanja radi potvrde ovih rezultata. Međutim, drugo istraživanje u kojem je kao profilaksa korišten anti-TB antibiotik, Isoniazid, nije pokazalo slične povoljne učinke.(25)

Nažalost, samo mali broj pacijenata uspješno završava liječenje BCG-om. Prema EORTC studiji, samo jedna trećina pacijenata uspješno dovršava terapiju održavanja. Prekid terapije može se dogoditi zbog nedostatka učinkovitosti, neželjenih nuspojava ili drugih razloga. Ovi prekidi često se javljaju u prvih 6 mjeseci terapije, kada su nuspojave najčešće i najizraženije.(48)

### 3.2.7. Prevencija i liječenje nuspojava

Prevencija nuspojava ima ključnu ulogu u povećanju udjela pacijenata koji mogu uspješno završiti terapiju. Kod pacijenata koji su podvrgnuti intravezikalnoj BCG terapiji, treba odgoditi aplikaciju lijeka ukoliko postoji sumnja na traumatičnu kateterizaciju. Obično se odgoda odnosi na razdoblje od 1 tjedna. Važno je istaknuti da je poboljšana pažnja koju urolozi pridaju atraumatskoj kateterizaciji doprinijela niskim stopama sepse povezane s BCG terapijom (1 od 15 000 pacijenata).(49)

U slučaju vidljivog krvarenja, primjena terapije instilacijom treba se odgoditi dok se urin ne pročisti. Također, treba provesti analizu urina kako bi se isključila bakterijska infekcija. Ova analiza je također preporučljiva kod prisutnosti leukociturije, posebno ako se javljaju simptomi infekcije urinarnog trakta. Kod pacijenata s kontinuiranom leukociturijom, preporučuje se analiza urina 2-3 dana prije planirane instilacije kako bi se izbjeglo odgađanje

intravezikalne kemoterapije. U slučaju pozitivne analize urina bez prisutnosti groznice, preporučuje se propisivanje osjetljivog antibiotika tijekom 3-5 dana prije terapije instilacijom. U slučaju alergijskih reakcija, preporučuje se primjena antihistaminika. Površinske reakcije na koži mogu se liječiti lokalnom primjenom kortikosteroida. Ovisno o odgovoru pacijenta i simptomima, terapiju treba privremeno prekinuti.(50) Preventivna primjena ofloksacina nakon BCG instilacije smanjuje umjerene do teške nuspojave za 18,5%.(51) Međutim, u istraživanju EORTC 30911, istovremena primjena izonijazida (INH) nije pokazala smanjenje toksičnosti povezane s BCG-om, već je povećala rizik od hepatotoksičnosti povezane s INH-om.(52)

Što se tiče liječenja nuspojava za većinu slučajeva kratkotrajne urgencije, disurije i krvarenja, ne zahtijeva se specifičan tretman; ako je potrebno, dovoljan je antiupalni, antikolinergični ili spazmolitički tretman kako bi se ublažili simptomi. U slučajevima prostatitisa, epididimitisa, produljene groznice ili sistemskih infekcija, neizbježna je primjena antibiotika u kombinaciji s kortikosteroidima. Kod sepse i višestruke organske insuficijencije, indicirana je rana primjena visokih doza kortikosteroida u kombinaciji s antibioticima(uključujući tuberkulostatička sredstva). Mokraćni mjehur malog kapaciteta s iritativnim simptomima kao posljedicom BCG terapije može imati ozbiljne posljedice na kvalitetu života. Osim antiupalnih i antikolinergičnih lijekova, hidrodistenzija je jedna od opcija za povećanje kapaciteta mjehura i ublažavanje simptoma.(53) Ukoliko konzervativne mjere ne uspiju, cistektomija je jedan od mogućih oblika liječenja.(54)

#### 4. RASPRAVA

Intravezikalna imunoterapija već preko 40 godina predstavlja standard u liječenju nemišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura. U usporedbi s isključivim kirurškim uklanjanjem tumora (TUR), terapija BCG-om značajno smanjuje recidive za 40%, što predstavlja značajan uspjeh u liječenju. Također, BCG ima značajno uspješnije rezultate liječenja u odnosu na intravezikalnu kemoterapiju kod bolesnika visokog rizika. Ključna prednost intravezikalne imunoterapije je njen lokalni učinak. Terapija se izravno primjenjuje u mjehur, ciljajući tumorske stanice bez značajnih sistemskih nuspojava. To je važno jer se karcinom mokraćnog mjehura često otkriva u ranoj fazi bolesti, kada je ograničen na sluznicu mjehura. Intravezikalna imunoterapija omogućava “preciznije” usmjeravanje terapije na tumor i oboljeli organ, smanjujući rizik od ozbiljnih nuspojava povezanih s drugim oblicima sistemskog liječenja. Nažalost, unatoč mnogim prednostima, intravezikalna imunoterapija može imati određena ograničenja. Neki izvori ukazuju na mogućnost razvoja otpornosti na terapiju, što može otežati dugoročno liječenje.<sup>(35)</sup> Također, neki pacijenti mogu doživjeti nuspojave poput iritacije mjehura, pojačane potrebe za mokrenjem ili krvarenja. Budućnost intravezikalne imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura može uključivati razvoj novih imunomodulatornih agenasa i kombiniranih terapija. Izvori ističu potrebu za istraživanjem novih ciljeva i prilagođenih pristupa kako bi se povećala učinkovitost terapije. Također, istraživanje kombinacije intravezikalne imunoterapije s drugim metodama liječenja, poput kirurškog uklanjanja tumora ili radioterapije, može biti predmet budućih istraživanja.

## 5. ZAKLJUČAK

Nakon kontinuirane primjene BCG terapije tijekom više od četrdeset godina za liječenje nemišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura, zaključujemo da je BCG uspješna terapijska opcija za pacijente s ovom vrstom bolesti. Kada se pacijenti pridržavaju strogo definiranog protokola primjene BCG-a, postiže se maksimalna učinkovitost terapije uz istodobno minimaliziranje nuspojava. Većina nuspojava koje se javljaju kod BCG terapije su blage prirode i uspješno se kontroliraju. Istraživanje novih ciljnih molekula, koja bi bila usmjerena na razvoj novih terapijskih pristupa, može imati pozitivan utjecaj na sprječavanje recidiva, smanjenje rizika od napredovanja bolesti i produljenje vremenskog razdoblja prije eventualne cistektomije. Povećanje razumijevanja mehanizama djelovanja BCG-a na tumorske stanice mokraćnog mjehura i imunološki sustav pacijenta moglo bi pružiti nove perspektive u razvoju ciljanih terapija. Isto tako identifikacija specifičnih molekula i bioloških putova koji su ključni za regulaciju rasta tumora te imunološkog odgovora može voditi prema novim terapijskim pristupima. Kombiniranje BCG terapije s drugim imunomodulatornim agensima ili ciljanim terapijama moglo bi povećati terapijski odgovor i produžiti remisiju bolesti. Uzimajući u obzir individualne karakteristike bolesnika, kao što su dob, opće zdravstveno stanje i stadij bolesti, prilagođavanje terapije BCG-om može biti korisno za postizanje optimalnih rezultata. Kao takva, ova terapija zahtijeva individualizirani pristup temeljen na kliničkim i patološkim parametrima svakog pacijenta. Uz daljnje istraživanje i razvoj novih terapijskih modaliteta, cilj bi trebao biti kontinuirano poboljšanje konačnih ishoda liječenja za pacijente s NMIBC. Sustavno praćenje učinkovitosti terapije, praćenje rezistencije na terapiju i razvojem novih biomarkera, ključno je za daljnje napredovanje u liječenju ove složene bolesti.

## 6. SAŽETAK

Karcinom mokraćnog mjehura maligna je bolest koja se nalazi na desetom mjestu po učestalosti u svijetu. Njegova incidencija neprestano raste, dok se smrtnost smanjuje zahvaljujući napretku u terapiji. Intravezikalna imunoterapija BCG-om predstavlja standard u liječenju nemišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura već više od 40 godina. Etiologija karcinoma mokraćnog mjehura je složena, uključujući izloženost različitim karcinogenima, kao što su duhan, izloženost aromatskim aminima, mnogim zračenjima te genetska predispozicija. Karcinomi mokraćnog mjehura mogu se podijeliti na nemišićno-invazivne i mišićno-invazivne. Nemišićno-invazivni karcinomi su ograničeni na sluznicu i podležće vezivo, dok mišićno-invazivni karcinomi prodiru u mišićni sloj stijenke mjehura. Intravezikalna imunoterapija BCG-om pokazala se izuzetno učinkovitom u liječenju recidiva nemišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura. Razvoj BCG terapije započeo je prije četrdeset godina, a danas se smatra zlatnim standardom u adjuvantnom liječenju ovog karcinoma. Smjernice za liječenje propisuju stroge kriterije za odabir pacijenata koji će imati maksimalnu korist od terapije BCG-om. Terapija BCG-om smanjuje učestalost recidiva za 40% u usporedbi s isključivim kirurškim uklanjanjem tumora (TUR) te ima prednost nad intravezikalnom kemoterapijom kod karcinoma visokog rizika. Unatoč svojoj učinkovitosti, BCG terapija može imati nuspojave. Najčešće nuspojave uključuju iritaciju mjehura, pojačanu potrebu za mokrenjem i krvarenje. Međutim, Većina nuspojava su blagog intenziteta i moguće ih je lako liječiti. Važno je kontinuirano praćenje pacijenata tijekom terapije kako bi se pravovremeno prepoznale i riješile nuspojave. Uz pridržavanje smjernica za liječenje, individualizirani pristup i kontinuirano praćenje učinkovitosti terapije, moguće je poboljšati ishode liječenja karcinoma mokraćnog mjehura.

Ključne riječi: Imunoterapija, karcinom mokraćnog mjehura, recidiv, BCG, transuretralna resekcija

## 7. SUMMARY

Bladder cancer is a malignant disease that ranks tenth in terms of global incidence. Its incidence is increasing, while mortality rates are decreasing due to advancements in therapy. Intravesical BCG immunotherapy has been the established and widely accepted treatment for non-muscle invasive bladder cancer for over 40 years. The etiology of bladder cancer is complex, involving exposure to various carcinogens such as tobacco, exposure to aromatic amines, various types of radiation, and genetic predisposition. Bladder cancers can be categorized into two main types: non-muscle invasive and muscle-invasive. Non-muscle invasive carcinomas are confined to the mucosal layer of the bladder and the underlying connective tissue and muscle-invasive carcinomas extend beyond the muscular layer of the bladder wall. Intravesical BCG immunotherapy has shown exceptional effectiveness in treating recurrent non-muscle invasive bladder cancer. The development of BCG therapy began forty years ago and is now considered the gold standard in the adjuvant treatment of this cancer. Treatment guidelines prescribe strict criteria for selecting patients who will derive maximum benefit from BCG therapy. BCG therapy reduces the recurrence rate by 40% compared to exclusive surgical tumor removal and has an advantage over intravesical chemotherapy for high-risk tumors. Although BCG therapy can lead to side effects, the majority of these effects are mild and can be effectively managed. Commonly reported side effects include irritation of the bladder, heightened urgency to urinate, and occasional episodes of bleeding. It is important to note that these side effects are typically of a mild nature and can be readily addressed with appropriate treatment. Continuous monitoring of patients during therapy is important to promptly recognize and address side effects. By adhering to treatment guidelines and continuously monitoring treatment efficacy, it is possible to improve outcomes in the management of bladder cancer.

**Keywords:** Immunotherapy, bladder cancer, recurrence, BCG, transurethral resection

## 8. LITERATURA

1. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 15;96(8):507-514. PMID: 29094888.
2. Jokisch JF, Karl A, Stief C. Intravesical immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Indian Journal of Urology*. 2015;31(4):304.
3. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3 izdanje, 3. dio. Zagreb: Školska knjiga; 1997., str. 158-62.
4. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije, prema X američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; Zagreb, 2005., str. 399-400.
5. Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):935–86.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
7. Ferlay: Global cancer observatory: cancer today - Google Scholar [Internet]. [cited 2023 Jun 1]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?hl=en&publication\\_year=2020&author=J+Ferlay&author=M+Ervik&author=F+Lam&title=Global+Cancer+Observatory%3A+Cancer+Today](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2020&author=J+Ferlay&author=M+Ervik&author=F+Lam&title=Global+Cancer+Observatory%3A+Cancer+Today)
8. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. 2018 Dec;74(6):784–95.

9. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6):4–34.
10. Vosoughi A, Zhang T, Shohdy KS, Vlachostergios PJ, Wilkes DC, Bhinder B, et al. Common germline-somatic variant interactions in advanced urothelial cancer. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1).
11. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1-133 a Cancer site Carcinogenic agents with sufficient evidence in humans. 2023;
12. Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2008 Jan 1;42(sup218):45–54.
13. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun;45(3):857–70.
14. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2008 Jan 1;42(sup218):58–63.
15. Knowles MA. Bladder cancer subtypes defined by genomic alterations. *Scand J Urol Nephrol*. 2008 Jan 1;42(sup218):116–30.
16. 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 Dec;66(6):108–25.
17. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 650 p.



18. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and Pathology Reporting of Specimens with Carcinoma of the Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):257–66.
19. Kamat AM, Lamm DL. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology*. 2000 Feb;55(2):161–8.
20. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Oct 15 [cited 2023 Jun 8];96(8):507–14. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1015/p507.html>
21. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: Clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol*. 2008 Jan 1;42(sup218):95–109.
22. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline. *Journal of Urology*. 2012 Dec;188(6S):2473–81.
23. 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 Mar;71(3):447–61.
24. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466–77.
25. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, Brausi M, Höltl W, de Balincourt C. EORTC Genito-Urinary Group: does isoniazid reduce side-effects of intravesical

- Bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of cancer protocol 30911. *J Urol.* 1997;157(4):1246–1249.
26. van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and Progression of Disease in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):430–42.
  27. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *Journal of Urology.* 2017 Sep;198(3):552–9.
  28. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2014 Sep;25:iii40–8.
  29. Old LJ. Cancer Immunology. *Sci Am.* 1977 May;236(5):62–79.
  30. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology.* 1976 Aug;116(2):180–2.
  31. BÖHLE A, BRANDAU S. Immune Mechanisms in Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer. *Journal of Urology.* 2003 Sep;170(3):964–9.
  32. 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 Jun 1;92(5):697–702.

33. 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 Jun;51(6):1589–99.
34. Krpina K. Imunoterapija karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Vol. 53, *Medicina Fluminensis*. Croatian Medical Association and School of Medicine; 2017. p. 314–9.
35. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020 Sep;129:110393.
36. Mukherjee N, Svatek R. Cancer Immune Therapy: Prognostic Significance and Implications for Therapy of PD-1 in BCG-Relapsing Bladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep 3;25(9):2498–9.
37. Yu DS, Wu CL, Ping SY, Keng C, Shen KH. Bacille Calmette-Guerin can induce cellular apoptosis of urothelial cancer directly through toll-like receptor 7 activation. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Aug 1;31(8):391–7.
38. See WA, Zhang G, Chen F, Cao Y, Langenstroer P, Sandlow J. Bacille-Calmette Guèrin induces caspase-independent cell death in urothelial carcinoma cells together with release of the necrosis-associated chemokine high molecular group box protein 1. *BJU Int.* 2009 Jun;103(12):1714–20.
39. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guèrin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J.* 2002 Aug 1;78(922):449–54.
40. Lamm DL. Optimal BCG Treatment of Superficial Bladder Cancer as Defined by American Trials. *Eur Urol.* 1992;21(2):12–6.

41. Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2011 Feb;18(2):113–20.
42. Lamm DL. Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guérin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000 Sep 1;31(Supplement\_3):S86–90.
43. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of Previous Bacille Calmette-Guérin Failure Pattern on Subsequent Response to Bacille Calmette-Guérin Plus Interferon Intravesical Therapy. *Urology*. 2008 Feb;71(2):297–301.
44. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL. Risks and Benefits of Repeated Courses of Intravesical Bacillus Calmette-guerin Therapy for Superficial Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 1987 Feb;137(2):220–4.
45. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):766–73.
46. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono A V. 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 Oct;44(4):429–34.

47. Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhalla S, et al. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *RadioGraphics*. 2019 Jan;39(1):80–94.
48. Van der Meijden AP, Sylvester RJ. BCG Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer: An Overview of the Past, the Present and the Future. *EAU Update Series* 1. 2003;80-86.
49. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(SUPPL. 3).
50. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono A V. 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 Oct;44(4):429–34.
51. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The Effect of Ofloxacin on Bacillus Calmette-Guerin Induced Toxicity in Patients With Superficial Bladder Cancer: Results of a Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study. *Journal of Urology*. 2006 Sep;176(3):935–9.
52. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):766–73.

53. Numakura K, Tsuchiya N, Tsuruta H, Akihama S, Saito M, Inoue T, et al. Efficacy and safety of bladder hydrodistension for decreased bladder capacity induced by intravesical BCG therapy. *new pub: Medical Journals Sweden AB [Internet]*. 2016 Nov 1 [cited 2023 Jun 23];50(6):429–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21681805.2016.1236399>
54. Nieder AM, Sved PD, Stein JP, Skinner DG, Soloway MS. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacille Calmette GuÉrin-induced bladder contractures. *Urology*. 2005 May 1;65(5):909–12.

## 9. ŽIVOTOPIS

Mihael Vidojević rođen je 25.9.1998.g. u Dubrovniku. Nakon završene osnovne škole “Mokošica” upisuje Biskupijsku klasičnu gimnaziju Ruđera Boškovića u Dubrovniku koju završava s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje 2017.godine.

Nastupao je za plivačku i vaterpolsku ekipu sveučilišta te osvojio odličja na državnim natjecanjima. Od stranih jezika služi se engleskim jezikom.