

# Imunoterapija u liječenju površinskog karcinoma mokraćnog mjehura

---

Piljušić, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:184:600313>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI MEDICINSKI FAKULTET INTEGRIRANI  
PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tena Piljušić  
IMUNOTERAPIJA POVRŠINSKOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA  
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI MEDICINSKI FAKULTET INTEGRIRANI  
PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tena Piljušić  
IMUNOTERAPIJA POVRŠINSKOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA  
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_

u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se prof. Deanu Markiću što mi je svesrdno pomogao savjetima u izradi ovog diplomskog rada.

Podrška moje obitelji bila mi je temelj i glavni oslonac tijekom studiranja te im se ovom prilikom zahvaljujem, kao i svim prijateljima i učiteljima koji su me bodrili i pružali trenutke radosti tijekom obrazovanja.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Epidemiologija i klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura .....	1
1.2 Dijagnostika karcinoma mokraćnog mjehura .....	3
1.3 Liječenje karcinoma mokraćnog mjehura .....	4
2. SVRHA RADA .....	5
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	6
3.1 Povijesni razvoj imunoterapije .....	6
3.2 Mehanizam djelovanja imunoterapije .....	7
3.3 Smjernice za liječenje .....	11
3.4 Učinkovitost imunoterapije .....	14
3.5 Neželjeni učinci i nuspojave liječenja .....	18
3.6 Neuspjeh liječenja BCG-om .....	19
3.7 Budućnost imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura .....	23
4. RASPRAVA .....	28
5. ZAKLJUČAK .....	29
6. SAŽETAK .....	30
7. SUMMARY .....	31
8. LITERATURA .....	32
9. ŽIVOTOPIS .....	37

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

WHO – World Health Organization

CIS – carcinoma in situ

NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer

MIBC – muscle invasive bladder cancer

TUR – transuretralna resekcija

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetna rezonancija

BCG – Bacillus Calmette-Guerin

TRAIL - TNF-related apoptosis-inducing ligand

NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug

MOF – multiple organ failure

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

CUETO - Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico

PHD – patohistološka dijagnostika

FDA – Food and Drug Administration

IV – intravenski

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

AUA - American Urological Association

EUA - European Association of Urology

## 1. UVOD

Karcinom mokraćnog mjehura je maligna novotvorina uglavnom epitelnog podrijetla koja je zastupljena s 2,3% u ukupnoj smrtnosti od karcinoma. (1) Obično se javlja u starijoj populaciji, a zbog ranih i vidljivih simptoma poput hematurije se najčešće dijagnosticira u ranom stadiju. Mjesta na koja karcinom mokraćnog mjehura metastazira su jetra, pluća, limfni čvorovi i kosti. Trenutno ne postoji probir kod asimptomatskih bolesnika niti se on preporučuje. Površinski karcinomi koji nisu invadirali mišićnicu liječe se kirurški, ponekada i kombinacijom kirurškog i imunoterapijskog liječenja. Invazivni i metastatski oblici bolesti liječe se radikalnom cistektomijom, kemoterapijom i zračenjem. (2)

Iako raniji stadiji imaju veliku uspješnost liječenja i niski mortalitet, za karcinom mokraćnog mjehura je specifično često recidiviranje, a liječenje imunoterapijom može biti neuspješno za neke pacijente.

### 1.1 Epidemiologija i klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura

Zbog još nepoznatog razloga muškarci imaju gotovo trostruko već vjerojatnost za oboljevanje od žena. Karcinom mokraćnog mjehura se rijetko otkriva kod osoba mlađih od 50 godina pa starija životna dob predstavlja rizični čimbenik. Kronična upala i mehanička provokacija mogu potaknuti malignu alteraciju urotela pa je ona češća kod dugotrajnih kateterizacija, kamenaca i infekcije parazitom *Schistosoma haematobium* koja je specifična za endemska područja Afrike i Južne Amerike. Dugotrajna profesionalna izloženost karcinogenima dokazano uzrokuje nastajanje karcinoma, posebice izlaganje anilinskim bojama ili lijekovima poput fenacetina i ciklofosfamida. Zanimanja koja su pod povećanim rizikom uključuju radnike u industriji boja i kemikalija, frizere, vodoinstalatere, vozače, kočare i radnike koji proizvode gumu.



Nije dokazana genetska predispozicija za nastajanje karcinoma mokraćnog mjehura, iako neka istraživanja opisuju delecije na 9p, 9q, 11p, 13q i 17q krakovima kromosoma kao prisutne anomalije.(1)

Najvažniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura je pušenje. Pušači imaju pet puta veći rizik za oboljevanje zbog izloženosti, pasivne ili aktivne, karcinogenima iz duhanskog dima 4-aminobifenilu i 2-naftilaminu. Pušenje također povećava rizik od progresije bolesti u mišićno-invazivni oblik. (3)

Iako postoje i benigni tumori mokraćnog mjehura, velika većina tumora je maligna i epitelnog podrijetla. Prema učestalosti više od 90% su karcinomi prijelaznog epitela (urotela), 2% su adenokarcinomi i 1-7% karcinomi pločastog epitela. (1)

Tumori se na temelju TNM klasifikacije dijele na tumore ograničene na sluznicu (Ta), tumori koji ulaze u laminu propriu (T1), karcinom in situ (CIS), tumore koji invadiraju mišićnicu (T2), perivezikalno masno tkivo (T3) i druge organe (T4). U svakodnevnoj praksi koristi se tradicionalna podjela na površinske ili mišićno-neinvazivne tumore u koje spadaju stadiji Ta, T1 i CIS i na mišićno-invazivne tumore. Ovakva podjela je vrlo važna jer omogućava prikladan izbor izbor načina liječenja. (4)

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) predlaže drugačiji sustav klasifikacije: urotelni papilom (potpuno benigne lezije), urotelni karcinom niskog gradusa (LG) i urotelni karcinom visokog gradusa (HG). (5)

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura (4)

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		

## 1.2 Dijagnostika karcinoma mokraćnog mjehura

Glavni i najčešći simptom karcinoma mokraćnog mjehura je bezbolna hematurija koja uvijek mora pobuditi pažnju kod liječnika. Ovisno o lokalizaciji tumora može biti inicijalna ili terminalna. Među rjeđe simptome ubrajaju se osjećaj punoće u suprapubičnom predjelu, bol koja se uglavnom javlja u uznapredovaloj bolesti i slabost i bljedoća koje se javljaju nakon dužeg perioda gubitka krvi. (2)

Od dijagnostičkih metoda rade se laboratorijski nalazi krvi i urina, ultrazvučni pregled abdomena i intravenska urografija. Cistoskopijom se potvrđuje postojanje karcinoma, broj, veličina i lokalizacija promjena i procjena invazije u dublje slojeve stijenke mokraćnog mjehura. Nakon cistoskopske potvrde indicira se TUR (transuretralna resekcija) mokraćnog mjehura kojom se novotvorina uklanja u cijelosti zajedno s dijelom podležee mišićnice i šalje na patohistološku analizu kojom se dobivaju podaci neophodni za daljnje liječenje i prognozu. Ukoliko postoji sumnja na MIBC može se učiniti MR, CT ili scintigrafija kostiju kako bi se otkrile moguće metastaze. (6)

### 1.3 Liječenje karcinoma mokraćnog mjehura

Zlatni standard u dijagnostici karcinoma mokraćnog mjehura je transuretralna resekcija tumora (TUR) koji je ujedno i metoda liječenja površinskih mišićno-neinvazivnih tumora niskog malignog potencijala. Unutar 6 sati od TUR-a ponekada se primjenjuje intravezikalna kemoterapija doksorubicinom, mitomicinom C ili epirubicinom ovisno o procjenjenom riziku za recidiv i progresiju. Pacijenti s multiplim tumorima i tumorima za koje se smatra da imaju veliki potencijal za progresiju ili nepoznati maligni potencijal kandidati su za imunoterapiju BCG-om.

Liječenje MIBC sastoji se od radikalne cistektomije s bilateralnom pelvičnom limfadenektomijom i neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenoj na cisplatinu. Rjeđe se za neke pacijente kao metoda liječenja preporučuje parcijalna cistektomija. U slučaju kontraindikacija za cistektomiju ili kao palijativno liječenje može se primjeniti zračenje i kemoterapija gemcitabinom, cisplatinom, metotreksatom, vinblastinom ili doksorubicinom. (3)

## 2. SVRHA RADA

Svrha diplomskog rada je prikazati razvoj i značaj imunoterapije u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura, prikazati rezultate i uspješnost naspram drugim modalitetima liječenja te predstaviti trenutne smjernice koje se koriste u kliničkoj praksi kao i istraživanja novih oblika imunoterapije.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1 Povijesni razvoj imunoterapije

Početak 20. stoljeća javlja se ideja da bi bacil tuberkuloze, osim što se intradermalno primijenjen u obliku cjepiva pokazao uspješnim u sprječavanju epidemija tuberkuloze, mogao imati antitumorski učinak. Francuski znanstvenici Calmette i Guerin su tijekom razvijanja cjepiva protiv tuberkuloze primijetili da višekratnim nasađivanjem visoko virulentnog soja bacila tuberkuloze na hranjive podloge dolazi do postepenog smanjenja virulencije. Raymond Pearl je 20-ih godina prošlog stoljeća ustanovio na temelju nalaza niza obdukcija da postoji negativna korelacija između tuberkuloze i karcinoma, odnosno da je prevalencija tumora kod pacijenata s tuberkulozom niža od očekivane. (7)

BCG vakcina sadrži živi atenuirani soj bacila *Mycobacterium bovis* koji nije patogen za čovjeka ali imaju dovoljnu razinu imunogenosti da zaštite čovjeka od humane tuberkuloze. (8) Daljnjim istraživanjima došlo se do zaključka da prisutnost BCG-a ima snažan stimulirajući učinak na imunološki sustav domaćina vidljiv na antiproliferativnom i antitumorskom učinku na različite tumore kod životinjskih modela. Zbar i suradnici 1974. prikupljaju podatke brojnih studija na temu međudnosa BCG-a i limfoma, leukemija, melanoma i ostalih neoplazmi te postavljaju uvjete nužne kako bi liječenje BCG-om bilo uspješno i kako bi se postigao optimalni antitumorski učinak: (9)

#### 1. razvijanje imunog odgovora

Domaćin mora imati intaktan imunološki sustav. Timektomirani, ozračeni i miševi koji su dobivali imunosupresive nisu mogli suprimirati rast tumora.

#### 2. adekvatni broj bacila

Količina viabilnih mikroorganizama korištenih za potpunu regresiju tumora bila je proporcionalna s masom tumora.

### 3. bliski kontakt BCG-a i tumorskih stanica

Neposredni dodir bacila i tumorskih stanica koji je preduvjet za uspješno liječenje može se postići direktnim intralezijskim uštrcavanjem BCG-a ili inokulacijom unaprijed pripravljene smjese BCG-a i ozračenih ili imunosuprimiranih tumorskih stanica. Primjena BCG-a izvan mjesta lezije nije pokazala učinak.

### 4. teret bolesti mora biti malen

Veličina i rasprostranjenost tumora predstavlja kritičnu granicu za uspješnost liječenja. Ovisno o veličini tumora intralezijska primjena BCG-a rezultirala je potpunom regresijom kod 20% životinja s većim tumorskim promjerom i masom te kod 60% onih s manjim navedenim parametrima. (9)

Morales i suradnici su 1976. godine iskoristili snažan učinak BCG-a na imunološki sustav kako bi liječili površinski karcinom mokraćnog mjehura te prvi postavili sheme doziranja i koncentracije koje se i danas koriste kao temelj intravezikalne imunoterapije. (10)

## 3.2 Mehanizam djelovanja imunoterapije

Princip djelovanja BCG-a još uvijek nije dovoljno razjašnjen usprkos godinama kliničkog iskustva, a dosadašnja saznanja iz područja imunologije i molekularne biologije tumora predlažu više teorija o mogućim putevima i razinama stanične signalizacije na kojima se odvija interakcija BCG-a i tumorskih stanica. Do sada učinjena istraživanja govore u prilog snažnom poticanju imunološkog sustava i pokretanju masivne upalne kaskade posredovane citokinima koji izazivaju smanjenje tumorske mase i jačaju odgovor i prepoznavanje od strane upalnih stanica usmjeren protiv tumorskih stanica. Neki autori smatraju da postoje odvojeni,

zasebni proupalni i tumorski odgovor, pa bi za uspješnost liječenja trebalo nužno pokrenuti oba odgovora.

Klinički, živi atenuirani BCG se pomiješa u 50 mL fiziološke otopine i pomoću urinarnog katetera instilira u mokraćni mjehur. Prethodno se isključi uroinfekcija i uvede kateter na atraumatski način. Tekućina se drži u mjehuru sat vremena tijekom kojeg pacijent u pravilnim vremenskim razmacima mijenja položaj kako bi se omogućilo maksimalni doticaj instilirane tekućine i urotela. Osoblje koje daje lijek je zaštićeno prema propisima kako bi se izbjegla mogućnost infekcije, a pacijent dobiva pisane upute o važnosti dezinfekcije toaleta kako bi se spriječila kontaminacija ukućana. Nakon indukcijske terapije preporučuje se kontrolna cistoskopija. (11)

Nakon instilacije imunoterapeutika dolazi do masivne migracije upalnih stanica u stijenku mokraćnog mjehura koji ih, u fiziološkim uvjetima, u svojoj stijenci ne sadrži mnogo. Posljedično infiltraciji upalnim stanicama i prirodene i stečene imunosti dolazi do povišenja brojnih proupalnih citokina koje stvaraju CD4+ i CD8+ limfociti T: IL-2, IL-12, TNF, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-8, IL-17, GM-CSF. (12)

Osim mehanizama stečene imunosti, istraživanjima u kojima se proučavao antitumorski učinak BCG-a pokazalo se da je BCG terapija potpuno neučinkovita kod miševa s deficijencijom NK stanica što govori u prilog tome da podjednaku ulogu u liječenju imaju stanice urođene i stečene imunosti te da je preduvjet za uspješno liječenje imunokompetentnost domaćina. (13)

Upalni odgovor sastoji se od migracije upalnih stanica u stijenku mokraćnog mjehura i sekrecije citokina. (7)

Patohistološki se u submukozi nalazi edem i granulomatozna upalna reakcija s prisutnim nekazeoznim granulomima okruženima infiltratima eozinofila, plazma-stanica i limfocita. (12) U mokraćni mjehur instilirani mikroorganizmi vezuju se na površinu urotela pomoću fibronektina i internaliziraju, tako aktivirajući stanice urotela i u stijenci prisutne antigen-

prezentirajuće stanice. Slijedi aktivacija imunološke kaskade od privučenih polimorfonuklearnih i drugih imunokompetentnih stanica te se pomoću izlučenih proupalnih citokina višestruko pojačava upalni odgovor. Smatra se da su jedne od najzaslužnijih stanica za antitumorski učinak upravo neutrofil i to zbog stvaranja „TNF-related apoptosis-inducing liganda“ (TRAIL) koji potiče apoptozu tumorskih stanica.

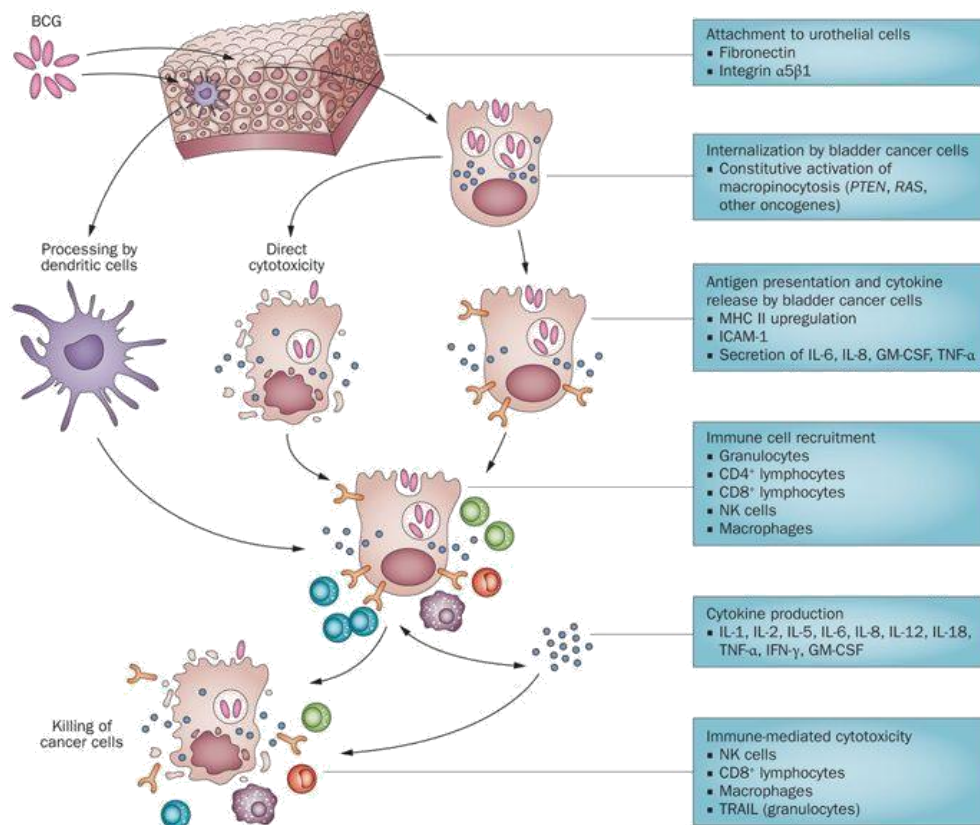
Promjene na urotelnim stanicama uključuju snažnu ekspresiju MHC II molekula koje nestaju za otprilike 3-6 mjeseci, a što je razlog za uvođenje terapije održavanja kojom se opetovanim instilacijama BCG-a izaziva imunološki odgovor domaćina i adekvatna razina proupalnih citokina. (14)

Nakon što na ciljnim stanicama prepoznaju MHC-II i ICAM molekule, CD8+ limfociti T mogu uništavati tumorske stanice putem nekroze i apoptoze. Uloga CD4+ limfocita T je da potpomažu sazrijevanje citotoksičnih CD8+ limfocita lučenjem citokina i stimuliraju posebne BAK (BCG-om aktivirane stanice ubojice) koje imaju sposobnost razlikovanja između normalnih i tumorskih stanica.

Vršak razine citokina detektibilnih u urinu postiže se nakon barem tri ciklusa indukcije. (7)

Osim što djeluje lokalno na razini mokraćnog mjehura, BCG potiče i sistemski upalni odgovor s povišenjem serumskih razina IFN- $\gamma$  i IL-2. Kod 40% pacijenata s prethodno negativnim tuberkulinskim testom događa se konverzija u pozitivni. (12)





Slika 1: Shematski prikaz mehanizma djelovanja BCG-a u mokraćnom mjehuru (12)

Ženski spol, brojnost recidiva, multifokalnost, crna rasa i prisustvo CIS-a ili T1 su neovisni prediktori recidiva. Razni imunološki parametri poput IL2, IL8, IL18 i razine TRAIL-a u urinu bi mogli biti dobri predskazatelji jačine imunološkog odgovora organizma i uspješnosti liječenja koje s njim korelira, te tako pružiti podatke o vjerojatnosti recidiva i preživljenju. Predviđa se da će razvijanjem testova kojima se mjere razine navedenih citokina u urinu i njihova primjena u kliničkim uvjetima moglo zamijeniti učestale kontrolne cistoskopije zbog svoje neinvazivnosti i jednostavnosti. Ipak, cistoskopija je i dalje zlatni standard u otkrivanju NMIBC zbog neposrednog uvida u stanje površine mokraćnog mjehura i brze detekcije bilo kakvih promjena na njoj. (13, 15)

### 3.3 Smjernice za liječenje

Pod pojmom mišićno-neinvazivnog karcinoma mokraćnog mjehura obuhvaćeno je nekoliko kliničkih i patohistoloških entiteta za koje znanstvenici smatraju da bi se trebali gledati odvojeno obzirom na to da se liječenje, rizik za recidiv i progresiju te prognoza bolesti uvelike razlikuju.

Konačna odluka o vrsti i duljini liječenja ovisi najviše o procjeni specijalista urologa na temelju podataka o trenutnoj bolesti, prethodnim bolestima, dobi i drugim rizičnim čimbenicima te trenutno ne postoje strogo definirana pravila o doziranju i učestalosti primjene terapije, kontrolama i mjerama koje bi se poduzele u slučaju ponovnog javljanja bolesti.

Smjernice koje su objavljene od strane svjetski prepoznatih uroloških i onkoloških društava, od kojih su u primjeni najčešće one American Urological Association-a (AUA) i European Association of Urology (EUA), predstavljaju niz uputa temeljenim na brojnim znanstvenim istraživanjima koji olakšava kategorijaciju NMIBC u rizične skupine, predlaže vrstu i trajanje terapije i postupanje u slučaju recidiva i progresije bolesti u mišićno-invazivni oblik. Smjernice se međusobno neznatno razlikuju, a pobliže će se prikazati one objavljene od strane EUA. (16) Transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura (TURBT) je već više od 40 godina temelj liječenja NMIBC. TURBT-om se uklanja cijeli vidljivi tumor zajedno s prikladnim kirurškim rubovima i muscularis propriom i dobiva inicijalna evaluacija lezije koja uključuje histološki tip i gradus, prisustvo CIS-a, dubinu invazije i makroskopska obilježja tumora poput veličine, broja, lokalizacije, oblika i bilo kakvih nepravilnosti okolne sluznice. Pravilno izvedenim TURBT-om smanjuje se mogućnost progresije i poboljšava učinak adjuvantne intravezikalne kemoterapije ili imunoterapije. (16)

Smjernice Europskog udruženja za istraživanje i liječenje karcinoma (EORTC) razvila je tablice pomoću kojih se može izračunati rizik recidiva i progresije za individualnog pacijenta na temelju šest patoloških i kliničkih nalaza: broj tumora, veličina tumora, kategorizacija po

TNM-u, prisustvo CIS-a, gradus tumora. Stručnjacima je omogućen pristup software-u koji automatski izračunava rizik prema unijetim parametrima, a može se osim toga preuzeti aplikacija za mobilni telefon. (17)

Osim njih u uporabi su i smjernice španjolskog Urološkog udruženja za onkološko liječenje (CUETO), a kombinacijom obaju dobivaju se općenite upute o postupanju u slučaju novootkrivenog ili otprije poznatog NMIBC:

1. Raspodjela u rizične skupine

- niskorizični tumori: primarni, solitarni, Ta, LG/G1, <3 cm, bez CIS-a
- tumori srednjeg rizika: tumori koji nisu svrstani ni u jednu skupinu
- visokorizični tumori: T1, CIS, HG/G3, multipli i rekurentni i >3cm Ta G1/G2 tumori (svi uvjeti prisutni)

2. Izračunavanje EORTC (nakon TUR-a) i CUETO (nakon BCG-a) kako bi se dobio individualni rizik recidiva i progresije (16)

Primjena jedne doze kemoterapije nakon TUR-a uništava cirkulirajuće tumorske stanice i ima ablacijski učinak prema rezidualnim tumorima na mjestu resekcije te smanjuje petogodišnju pojavu recidiva s 59% na 49% kod niskorizičnih tumora te tumora srednjeg rizika s EORTC zbrojem nižim od 5 i s manje od jednog recidiva godišnje. Najbolji učinak postiže se primjenom unutar dva sata od TUR-a jer se nakon toga tumorske stanice implantiraju i prekrivaju vanstaničnim matriksom. (16)

Imunoterapijsko liječenje BCG-om je individualizirano i ovisi o procjeni urologa i protokolima uobičajenima za zdravstvenu ustanovu u kojoj se pacijent liječi. Najčešća shema sastoji se od kombinacije terapije indukcije i terapije održavanja. Terapija indukcije sastoji se od jedne instilacije tjedno u periodu od šest tjedana, te po jedna instilacija u periodu od tri tjedna i to tri,

šest i dvanaest mjeseci nakon TUR-a. (14). Indukcijska terapija je empirijska, dok za terapiju održavanja trenutno ne postoji jedinstveni raspored za učestalost primjene. Ukoliko se primjenjuje najmanje godinu dana postiže se maksimalni imunološki odgovor i povećava učinkovitost terapije. (16)

U tablici 2 nalaze se apsolutne kontraindikacije za intravezikalnu primjenu BCG-a.

Tablica 2. Apsolutne kontraindikacije za primjenu intravezikalne imunoterapije BCG-om (5)

<b>Apsolutne kontraindikacije za terapiju BCG-om:</b>
Primjena unutar 2 tjedna od TUR-
a Vidljiva hematurija
Simptomatska uroinfekcija
Traumatska kateterizacija

Prestanak uživanja u duhanskim proizvodima važan korak u sprječavanju budućih recidiva bolesti, uz to što je i važan rizični faktor za nastanak karcinoma. Daljnja terapija nakon TUR-a trebala bi biti prilagođena individualno za svakog bolesnika ponaosob i to na temelju kategorizacije u rizične skupine.

Kod niskorizičnih pacijenata preporučuje se intravezikalna instilacija kemoterapeutika (valrubicin, doksorubicin) a kod tumora srednjeg rizika 1 godina pune doze BCG-a koja uključuje induksijsku terapiju i trotjednu terapiju održavanja 3, 6, i 12 mjeseci po TUR-u. Za visokorizične tumore preporuča se 1-3 godine pune doze BCG-a što podrazumijeva induksijsku terapiju i trotjednu terapiju održavanja 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 mjeseci nakon TUR-a. Sve navedene preporuke za liječenje tumora ovisno o procijenjenoj kategoriji rizika nose

razinu dokaza A (temeljeno na sistematskim pregledima literature i individualiziranim randomiziranim pokusima).

Kod pacijenata s neuspješnim liječenjem BCG-om kao i kod onih s najvećim rizikom po procjeni stručnjaka preporučuje se učiniti radikalnu cistektomiju kako bi se na vrijeme spriječila progresija bolesti u invazivni oblik. (5,16)

Ponovljeni TUR 4-6 tjedana od prvotne resekcije se preporučuje kod svih T1 stadija kako bi se isključilo potencijalno prodiranje u mišićnicu, te kako bi se točnije utvrdio stadij i omogućila bolja učinkovitost intravezikalne terapije. (5)

### 3.4 Učinkovitost imunoterapije

BCG kao primarna terapija za CIS i rezidualne papilarne tumore uspješno reducira broj i učestalost ponavljajućih mišićno-neinvazivnih tumora visokog gradusa i prevenira slučajeve progresije bolesti. Učinkovitost ovakvog liječenja je 53-88% uz praćenje bolesnika od prosječno 30 mjeseci. Kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnika i smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava nastoji se terapijski smanjiti učestalost recidiva do kojih će kod većine pacijenata s mišićno ne-invazivnim karcinomom doći. Lamm i suradnici su u istraživanju iz 1992. prikazali dugoročne rezultate dobivene usporedbom grupe koja je primala intravezikalni BCG-a i kontrolne grupe koja je liječena isključivo kirurški. Učestalost recidiva bolesti u pacijenata liječenih BCG-om je 31% naspram kontrolnoj grupi u kojoj je učestalost 75%. Također su uspoređene stope progresije između grupe liječene intravezikalnom imunoterapijom (doksorubicin) i grupe liječene BCG-om te je utvrđena progresija bolesti od 37% u

doksorubicinskoj grupi i 15% u BCG grupi. (11,18) Ako se uspoređuje progresija bolesti kod pacijenata liječenih samo kirurški TUR-om i onih liječenih kombinacijom TUR-a i intravezikalno primijenjenog BCG-a, ona je utvrđena kod 95% bolesnika liječenih samo s TUR-om i 53% kod onih liječenih kombinacijom TUR-a i BCG-a. Također je dodatno utvrđeno da je vrijeme pojave progresije bolesti značajno odgođeno kad se

primijenjuje BCG, dulji je period do cistektomije i uopće je manji postotak cistektomije kao posljednjeg oblika terapije. (11,19)

Idealno liječenje bolesnika s niskim rizikom je TUR nakon čega slijedi jedna instilacija kemoterapeutika, a primjena BCG-a ovisi o procjeni kliničara. Ovakvom shemom liječenja jedna trećina pacijenata doživi recidiv bolesti ali nije utvrđen nijedan slučaj progresije bolesti. (10)

Incidencija karcinoma mokraćnog mjehura stalno raste ali se mortalitet smanjuje što se može zahvaliti terapiji BCG-om ali ne i intravezikalnoj kemoterapiji jer ona u kliničkim istraživanjima nije imala utjecaj na progresiju bolesti. Ona smanjuje učestalost recidiva za 14% dok je primjena BCG-a učinkovitija i smanjuje učestalost za 40%. Otprilike 88% bolesnika s mišićno neinvazivnim oblikom karcinoma će razviti recidiv ukoliko prežive 15 godina. (18)

Odgovor organizma na liječenje ima oblik zvona, gdje povećanje doze iznad određene granice smanjuje učinkovitost liječenja tako da smanjuje anti-tumorsku aktivnost i može potaknuti tumorski rast. Smjernice pružaju zlatni standard kojeg bi se trebalo pridržavati kako previsokom koncentracijom ili predugačkim i prečestim režimom instilacija ne bi došlo do suprotnog učinka. Istraživanja pokazuju da je samo jedna instilacija nakon TUR-a suboptimalna te da najbolje rezultate postiže kombinacija indukcije i trojednog održavanja svakih 6 mjeseci. (18) Kao nadopuna liječenju BCG-om preporučuju se visoke doze vitamina A, B6, C i E, D i folna kiselina zbog njihovog potencijalnog učinka u prevenciji nastanka tumora. Doze veće od preporučenih dnevnih doza pokazale su statistički značajno smanjenje recidiva tumora mokraćnog mjehura s 80% na 40%. (20)

Procjenjuje se da će do 40% pokušaja liječenja NMIBC pomoću BCG-a biti neuspješno. Rezultat neuspjeh liječenja u slučaju tumora niskog rizika u pravilu će biti recidiv isto takvog površinskog tumora niskog rizika. Nasuprot tome, konačni rezultat neuspjeha liječenja u slučaju tumora srednjeg ili visokog rizika je nepredvidljiv, obzirom da ti tumori imaju potencijal za

progresiju u mišićno-invazivni oblik. U oba slučaja radikalna cistektomija se postavlja kao najsigurniji postupak jer su drugi modaliteti liječenja poput kombinacija BCG-a i citokina, cjepiva i monoklonskih protutijela još uvijek u fazi kliničkih ispitivanja i njihova primjena za sada nije dovoljno klinički ispitana. Teško je dati dobru procjenu u kojem trenutku nakon nespjeha je indicirana cistektomija; neki pacijenti imaju korist od višestrukih ponovnih instilacija BCG-a, a dobar odgovor na ovakvo liječenje će ih poštediti cistektomije i značajno utjecati na kvalitetu života. Cistektomija učinjena prekasno u slučaju perzistirajuće bolesti povezana je sa smanjenim petogodišnjim preživljenjem posebice ako je započela invazija u mišićni sloj mokraćnog mjehura. Zbog ovakve velike razlike u ponašanju i prognozi između ova dva oblika NMIBC možemo govoriti o dvije potpuno različite bolesti. (21)

Vrlo je mala vjerojatnost da će pacijenti kod kojih liječenje BCG-om nije bilo uspješno imati koristi od ponovnih instilacija BCG-a, ali zbog teških posljedica u smislu opadanja kvalitete života nakon radikalne cistektomije i kod pacijenata kod kojih je cistektomija kontraindicirana, preporučuje se procijeniti korisnost ovakvog poštenog liječenja pogotovo kod mlađih pacijenata i onih s tumorom niskog gradusa. (5)

U slučaju neuspjeha BCG-a kod tumora niskog rizika, intravezikalna kemoterapija je moguća opcija koju bi trebalo uzeti u obzir. Istraživanja pokazuju da je za pacijente s tumorom srednjeg rizika ponovni pokušaj indukcijske terapije BCG-om zajedno s održavanjem učinkovitiji od kemoterapije. Niskorizični pacijenti trebali bi dobiti jednu perioperativnu dozu intravezikalne kemoterapije s lijekom po izboru. Liječenje BCG-om nije uniformno što bi moglo doprionijeti neuspjesima u liječenju. Istraživanja pokazuju da su petogodišnje stope učestalosti recidiva između 30% i 78%, a progresije u mišićno-invazivni oblik bolesti između 1% i 21%. Multifokalni ili tumori velikog promjera, prijašnji recidivi, konkomitantni CIS i lezije visokog gradusa mogu utjecati na povećanu pojavu recidiva. (22)

Broj prijašnjih recidiva i broj tumora pokazali su se kao najbitniji pokazatelji za budući recidiv bolesti. TNM stadij i gradus prognostički su pokazatelji za progresiju bolesti. Za cjelokupno preživljenje bolesnika kao najbitnijima su se pokazali dob pacijenta i gradus tumora. (5)

Svaki drugi modalitet liječenja umjesto cistektomije u slučaju neuspješnog liječenja ili progresije bolesti trebalo bi shvatiti kao onkološki inferiorniji u usporedbi s radikalnom cistektomijom zbog čega je uputno koristiti tablice za procjenu rizika. Svako vremensko odgađanje cistektomije smanjuje sveukupno preživljenje pacijenata. (5)

Najviše recidiva tumora mokraćnog mjehura javlja se unutar dvije godine od početka terapije, zbog toga je kod pacijenata s visokim rizikom potrebno učiniti kontrolne cistoskopije svaka 3 mjeseca. (23). Ako se na kontrolnim cistoskopijama 3 i 6 mjeseci nakon početka liječenja nađu recidivi papilarnih tumora kod niskorizičnih pacijenata, njih se obično liječi elektrokoagulacijom/fulguracijom kako bi se smanjio terapijski teret za bolesnika, skratilo njegov boravak u ustanovi i spriječilo korištenje anestezije. (5)

Alternativni planovi indukcije nisu pokazali bolju učinkovitost naspram preporučenog šestotjednog. Ponavljana imunomodulacija važna je za pojačavanje trajnosti i jačine imunosnog odgovora.

Trenutačno je na tržištu dostupno nekoliko sojeva BCG-a od kojih su najčešći TICE i Connaught te nije posve jasno da li određeni sojevi imaju bolju učinkovitost i podnošljivost od ostalih, što otežava proučavanje recidiva i progresije ako se koriste različiti sojevi. Studije su pokazale da je soj Connaught učinkovitiji u produljavanju vremena do pojave recidiva nego TICE, uz uvjet da se ne primjenjuje terapija održavanja. Ako se primjenjuje terapija održavanja onda je soj TICE bolji od Connaughta, a vrijeme za progresiju i cjelokupno preživljenje su jednaki kod oba dva. (24)



Zbog čestih i za pacijenta neugodnih nuspojava određeni broj bolesnika ne uspijeva dovršiti potpunu shemu terapije održavanja, a manji broj pacijenata zbog neželjenih učinaka ne može izdržati ni indukcijsku terapiju.

### 3.5 Neželjeni učinci i nuspojave liječenja

Do ozbiljnih nuspojava nakon liječenja BCG-om dolazi u manje od 5% bolesnika i to obično u prvoj godini od početka liječenja. Posljedica su ulaska bakterija u sistemsku cirkulaciju te zahtijevaju pomno praćenje. Većina njih se može izbjeći ako se poštuju kontraindikacije za BCG terapiju.

Nuspojave nakon primjene BCG-a mogu se podijeliti u očekivane – cistitis i dizurične tegobe, hematurija i blaga vrućica koje nestaju za 2-3 dana nakon instilacije i smiruju se mirovanjem i NSAID ili paracetamolom, i neželjene koje su obično teže i u kojem slučaju treba razmotriti prekid ili odgađanje sljedeće instilacije i primjenu antibiotika (antituberkulotika) (tablica 3). (7,25)

Lokalni simptomi posljedica su poticanja imunološkog sustava koje je potrebno da se uspješno iskorijene tumorske stanice. Izraženiji simptomi zahtijevaju antibiotsku terapiju od koje se najčešće daje izoniazid od 300 mg dnevno, a doza imunoterapeutika se može smanjiti na polovicu ili trećinu za sljedeće predviđene instilacije. Sekundarne infekcije drugih organa, poput epididimitisa, hepatitisa ili prostatitisa liječe se rifampicinom i izoniazidom 600 mg dnevno. Najrjeđa, ali i najteža komplikacija je sustavna septička reakcija i reakcija preosjetljivosti čiji su simptomi vrućica, zimice i tresavice, hipotenzija i multisistemsko organsko zatajenje (MOF), takozvani BCG-itis. Pravovremena kortikosteroidna terapija u ovim slučajevima doprinosi preživljenju. (18,26)

Prema nekim istraživanjima BCG cistitis se javlja kod 90% pacijenata. Često se u slučaju nuspojava potpuno prekida liječenje, a daljnji pokušaji instilacija ovise o procjeni urologa.

EORTC studija pokazuje da samo 1/3 pacijenata dovrši terapijom održavanja u potpunosti: 17% prestaje zbog neučinkovitosti, 19% zbog neželjenih nuspojava, 31% zbog drugih razloga i to najčešće u prvih 6 mjeseci kada su i nuspojave najčešće i najizraženije. (10)

Tablica 3: Najčešće nuspojave liječenja BCG-om na uzorku od 2602 pacijenta (18)

vrućica	75%
granulomatozni prostatitis	23%
hematurija	24%
epididimitis	10%
urinarna opstrukcija	8%
pneumonitis/hepatitis	12%

### 3.6 Neuspjeh liječenja BCG-om

Usprkos činjenici da terapija BCG-om dokazano smanjuje broj recidiva i progresiju karcinoma mokraćnog mjehura, 20-40% NMIBC visokog rizika će progredirati u viši stadij bolesti, a značajan postotak bolesnika terapiju neće tolerirati. Važno je pobliže razmotriti razloge neuspjeha terapije i definirati pojmove koji pobliže objašnjavaju prirodu neuspjeha kako bi se olakšala komunikacija s pacijentom, planiralo daljnje liječenje i previdio tijek bolesti.

Tri su različita pojma koja spadaju pod BCG neuspjeh od kojih svaki ima zasebnu prognostičku i terapijsku vrijednost: BCG netolerancija, BCG refrakternost i BCG relaps (tablica 3). BCG netolerancija označava prekid liječenja zbog neželjenih nuspojava tijekom indukcijske terapije ili terapije održavanja. (27)

BCG neuspjeh se, općenito gledajući, definira kao pojava recidiva ili progresije bolesti tijekom ili neposredno nakon terapije. BCG neuspjeh uključuje BCG-refraktornu bolest, BCG-relapsnu

bolest i BCG-intoleranciju.(28) Rezultati brojnih studija pokazuju da 25-60% BCG-relapsnih pacijenata dobro odgovara na drugu turu BCG indukcije što je uključeno u trenutne smjernice. BCG-refraktorna bolest uopće ne odgovara na indukciju i održavanje pa se recidivi javljaju prije kritične točke evaluacije od 6 mjeseca ili postoji progresija bolesti unutar 3 mjeseca od početka terapije. BCG-intolerancija je perzistiranje bolesti zbog netolerancije terapije i nemogućnosti postizanja adekvatne doze BCG-a zbog snažnih nuspojava koje se javljaju tijekom liječenja. (23, 24) Adekvatna BCG terapija nakon koje možemo procjenjivati da li se radi o neuspjehu podrazumijeva 5 ili 6 doza indukcijske terapije nakon čega slijedi najmanje jedna dvotjedna instilacije održavanja unutar 6 mjeseci od TUR-a. (24, 29)

Praćenje bolesnika u obliku redovitih cistoskopija važno je za procjenu uspješnosti TUR-a i intravezikalne terapije te bi trebao pružiti dovoljno rani uvid u moguće recidive i progresiju bolesti kako bi se na vrijeme počelo daljnje liječenje i spriječile teške posljedice. Prva kontrolna cistoskopija preporučuje se 3 mjeseca nakon TUR-a, a za sljedeće preglede treba uzeti u obzir histološki stadij i gradus tumora i eventualne recidive. (5)

Tablica 3: Klasifikacija neuspjeha terapije BCG-om u kategorije zajedno s postocima progresije, preživljenja i preporukama za liječenje (prema 19,30)

Klasifikacija	Opis	Progresija u MIBC* nakon jedne godine	10-godišnje preživljenje	Broj umrlih nakon 2 godine	Preporuka za liječenje
Refrakterni oblik	Perzistirajuća bolest visokog gradusa nakon 6 mjeseci uz adekvatno liječenje BCG-om	50-70%	53%	47%	1. Radikalna cistektomija 2. Strategije očuvanja mokraćnog mjehura
Relapsni oblik	Recidiv visokog gradusa, nakon 6 mjeseci bez bolesti	Visoki gradus: 17%	80%	20%	Visoki gradus: 1. Radikalna cistektomija
	1. rani: <12 mjeseci				2. Ponoviti BCG
	2. srednji: 12-24 mjeseci	Niski gradus: 0%			3. Strategije očuvanja mokraćnog mjehura
	3. kasni: >24 mjeseci				Niski gradus: 1. Ponoviti BCG ili intravezikalna kemoterapija 2. Radikalna cistektomija

\*MIBC = mišićno-invazivan oblik karcinoma mokraćnog mjehura

Istraživači MD Anderson Cancer Center iz Houstona proveli su istraživanje na uzorku od 60 pacijenata kod kojih je liječenje BCG-om bilo neuspješno te su nastavili s poštenim liječenjem za mokraćni mjehur. Pacijenti koji su imali recidiv visokog rizika stadija Ta imali su ishode 5-godišnjeg praćenja približno slične onima s T1 stadijem bolesti. Visoki gradus Ta ima incidenciju progresije bolesti od 17% unutar perioda praćenja od jedne godine i 62% učestalosti recidiva što znači da iako je bolest niskog stadija Ta ima prognozu podjednaku onima s T1 stadijem. Nijedan pacijent s niskorizičnim tumorom nije imao progresiju što odgovara rezultatima brojnih drugih istraživanja, niti je bila potrebna radikalna cistektomija. (30) Iz navedenog je vidljivo kolika je važnost razlikovanja ova dva pojma jer nose za bolesnika potpuno drugačije ishode: progresija bolesti u mišićno-invazivni oblik javlja se u 50-70% pacijenata kod refrakternog oblika bolesti unutar godine dana, naspram samo 17% kod relapsnog oblika visokog gradusa. Čini se da relapsni oblik bolesti niskog gradusa ima vrlo mali ili nikakav rizik za progresiju pa je vrlo važno napraviti pravilnu biopsiju i točno odrediti

histološki tip i gradus tumora kako bi se procjenio rizik progresije u mišićno-invazivni oblik te izbjegli radikalni zahvati. Istraživanja pokazuju da se ovisno o tipu tumora može odrediti i 10-godišnje preživljenje specifično za bolest koje za refrakterni oblik iznosi 53% a za relapsni oblik 80%.

Postotak smrtnog ishoda izravno povezanog s karcinomom mokraćnog mjehura i njegovim napredovanjem kod refraktornog oblika je 47% u usporedbi s relapsnim oblikom gdje je taj postotak 20%. (19)

Za sada nije poznato zašto liječenje postiže uspjeh kod nekih pacijenata dok kod drugih uopće nema učinka. Jedan od pretpostavljenih uzroka neuspjeha BCG-a mogao bi biti ili preniska ili previsoka doza BCG-a koji bi mogli interferirati s Th1 staničnim odgovorom i onemogućiti ga ili usporiti njegovu aktivaciju. Preferencijalna indukcija Th2 staničnog odgovora čije su povišene razine nađene lokalno u mokraćnom mjehuru ili u perifernoj cirkulaciji povezani su s lošijim ishodom.

Neki autori ukazuju na to da bi prethodni kontakt s mikobakterijama iz okoliša mogao imati utjecaj na način na koji se imunosni sustav aktivira nakon intravezikalne primjene BCG-a. Patohistološki materijali dobiveni nakon cistektomije pokazuju da je prevalencija okultne mikroinvazivne bolesti podcjenjena, što dovodi u pitanje točnost PHD-a nakon TUR-a i utvrđivanje T1 stadija bolesti. (21)

Vrlo je malo mogućnosti liječenja kod neuspjeha BCG-a osim radikalne cistektomije kao posljednje linije liječenja. (31) Lijekovi odobreni od strane FDA poput mitomicina C, doksorubicina i tiotepe koji se koriste kao intravezikalna kemoterapija imaju ograničeni rezultat s manje od 20% bolesnika bez tumora nakon 5 godina. Valrubicin je analog doksorubicina odobren za upotrebu kod pacijenata s refrakternim CIS-om koji zbog bilo kojeg razloga nisu kandidati za cistektomiju. Mehanizam djelovanja uključuje je inhibiciju sinteze nukleinskih kiselina uz manju sustavnu toksičnost i bolji prodor u staničnu citoplazmu od doksorubicina

(31). Usprkos tome nije pretjerano učinkovit lijek jer studije pokazuju da je potpuni odgovor na terapiju samo 18% kod dvogodišnjeg praćenja. (27) Noviji lijekovi koji djeluju na kontrolne točke imunološkog sustava mogle bi se pokazati uspješnijima u liječenju pacijenata s prijašnjim neuspjesima u liječenju BCG-om te tako spriječiti ili odgoditi radikalnu cistektomiju kao zadnju terapiju. (32)

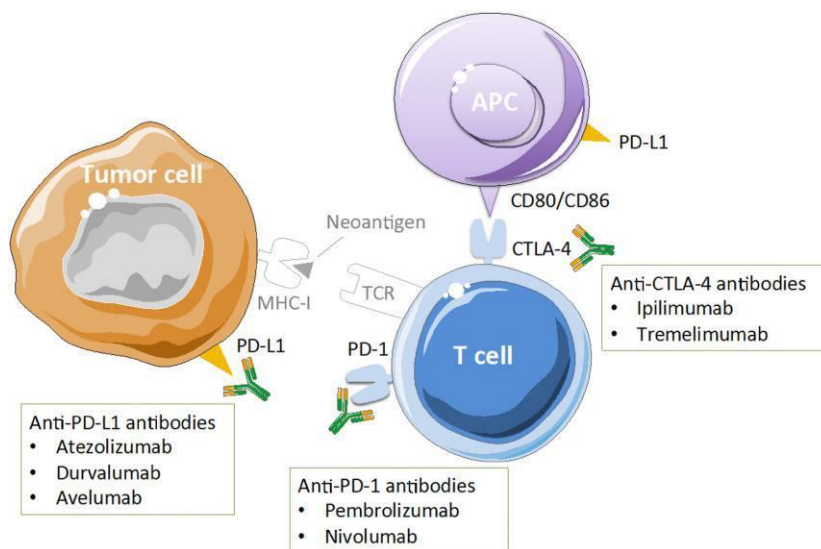
### 3.7 Budućnost imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura

Karcinom mokraćnog mjehura je novotvorina koja je dokazano osjetljiva na imunološko liječenje što dokazuje učinkovitost terapije BCG-om. Neuspjeh liječenja BCG-om bi prema tome nastao zbog složenih mehanizama svojstvenima mnogim tumorima kojima se izbjegava imunološki odgovor poput pretjerane ekspresije liganda programirane smrti 1 (PD-L1) i inaktivacije mehanizama stečene i urođene imunosti - citotoksičnih CD8+ limfocita T i NK stanica. Trenutno se provode klinička istraživanja na više od sedam imunoloških agensa, samih ili u kombinaciji s BCG ili drugim kemoterapeuticima (gemcitabin i mitomicin C) kako bi se ispitalo djelovanje na NMIBC i kontrolne točke (*immune checkpoints, IC*) imunološkog odgovora koji bi mogli utjecati na refrakternost bolesti i uspješnost liječenja. Pembrolizumab i atezolizumab su humanizirana monoklonska protutijela klase IgG koja djeluju na PD-L1 i koriste se u liječenju metastatskog melanoma i karcinoma pluća, a FDA je 2016. godine odobrila atezolizumab kao drugu liniju liječenja metastatskog ili lokalno invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura nakon neuspjeha kemoterapije. (33)

Razvoj lijekova koji djeluju na kontrolne točke potičući stvaranje snažnog i trajnog imunološkog odgovora i osiguravanja dugotrajne zaštite od mogućih recidiva i progresije bolesti moglo bi unaprijediti liječenje NMIBC. (34)

Atezolizumab djeluje na IC, odnosno na kostimulirajuće molekule koje kao receptori mogu biti izraženi ili na T stanicama ili na tumorskim stanicama i potiču ili suprimiraju imunološki odgovor (slika 2). Glavne proučavane ključne točke su anticitotoksični T limfocitni antigen (CTLA4) i anti-programirana stanična smrt (PD-1) i anti-programirana stanična smrt ligand 1 (PDL-1). Inhibicija ovih točaka rezultira sprječavanjem inaktivacije upalne citokinske kaskade zbog čega bi lijekovi koji djeluju na navedene molekule mogli potaknuti jači imunski odgovor i promjene u mikrookolišu tumora potrebnih za uništavanje tumora. (27,35)

Pembrolizumab je također monoklonsko protutijelo na PD1 limfocite koji sprječava imunološki sustav da napada nativno tkivo domaćina. Tumor se štiti tako da proizvodi proteine koji se vežu na PD1 i suprimiraju imunološki odgovor. Pacijenti dobivaju 200 mg kemoterapeutika IV svaka 3 tjedna u vremenskom periodu od 24 mjeseca. (34)



Slika 2. Kontrolne točke imunološkog sustava (IC) i lijekovi koji djeluju na njih (34)

Osim što se koristi kao monoterapija, intravezikalno primjenjen BCG može se davati u kombinaciji s drugim imunološkim lijekovima, pa se tako istražuje učinak BCG uz dodatak ALT-803 kod NMIBC visokog rizika i uspoređuje s učinkom BCG-a kao monoterapije kod BCG naivnih pacijenata. ALT-803 je IL-15 superagonist koji stimulira NK stanice i limfocite

T te tako aktivira mehanizme urođene i stečene imunost. ALT-803 višestruko pojačava lokalni imunološki odgovor ako se kombinira zajedno s BCG-om. (36)

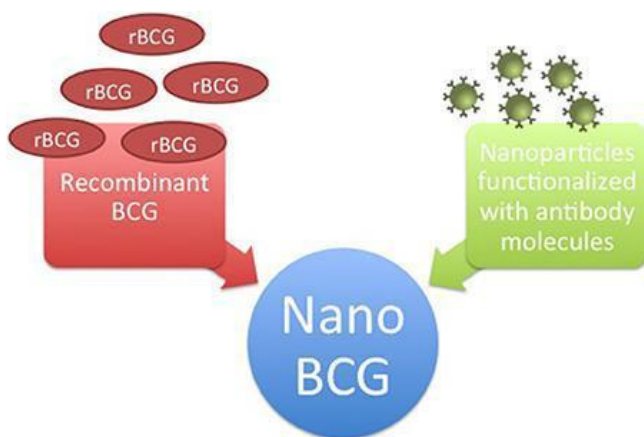
Steinberg i suradnici su istraživali učinak četverostruke intravezikalne terapije koja se sastoji od BCG-a, interferona (IFN), interleukina-2 (IL-2) i supkutano primjenjenog granulocitno-makrofagnog faktora stimuliranja rasta kolonija (GM-CSF). Od 52 pacijenta koji su sudjelovali u istraživanju, liječenje je na prvoj sljedećoj kontrolnoj cistoskopiji bilo uspješno u 65% bolesnika, nakon godine dana 55% i nakon dvije godine 53%, odnosno nije došlo do pojave recidiva. Svi pacijenti bili su prethodno izloženi BCG terapiji koja je bila neuspješna. Od 11 pacijenata koji su umrli, 5 ih je povezano s bolestima mokraćnog mjehura uključujući posljedice metastatske bolesti. Cjelokupno preživljenje kohorte je 93% nakon dvije godine i 69% nakon 5 godina. (37)

Zaharoff i suradnici su u svojem istraživanju iz 2018. godine intravezikalno primijenjenom interleukinu-12 (IL-12) na mišjim modelima dodali mukoadhezivni biopolimer hitozan dobiven od ljuštura školjkaša kako bi polikationski naboj hitozana posredovao adherenciju IL-12 na negativno nabijen urotel mokraćnog mjehura, povećao viskoznost otopine i pojačao permeabilnost za lijekove na površini sluznice. Miševima s ortotopno uzgojenim tumorima mokraćnog mjehura davala se terapija BCG-om, IL-12 i kombinacija IL-2/hitozan te uspoređivalo preživljenje nakon određenog vremenskog perioda. Nakon 60 dana svi miševi liječeni kombinacijom IL-12/hitozan su preživjeli, 60% miševa liječenih samo s IL-12, dok nijedan miš liječen isključivo BCG-om nije preživio duže od 60 dana. U konačnici je IL-12/hitozan doveo do 88-100%-tnog izlječenja što se objašnjava dugotrajnom imunološkom memorijom koja sprječava recidive tumora stvaranjem velikih količina IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , aktivacijom Th1 limfocita i lokalnim učincima na sluznicu mokraćnog mjehura. (38) Pojam nanomedicina definira se kao akademsko i istraživačko područje primjene nanotehnologije i čestica veličine 1-100 nm u dijagnostici i liječenju bolesti. Obzirom da



veličina korištenih čestica odgovara skali prema kojoj se u ljudskom tijelu odvijaju mnogi biološki procesi, nanomedicina postaje područje koje omogućuje interferiranje na razini odabranih receptora na tumorskim stanicama bez štetnih sustavnih nuspojava. Djelovanje nanočestica temelji se na stvaranju kompleksa koji se sastoji od površine nanočestice i biomarkera koji se spaja na receptore tumorske stanice. To omogućava selektivni unos kompleksa i nakupljanje u tumorskom mikrokolišu (39) Postoji više studija koje su dokazale da nanočestice mogu optimizirati postojeće kemoterapeutike ili BCG i pospješiti dostavu lijekova ciljanom tkivu. Trenutno postoji niz studija koje proučavaju kombinaciju nanočestica i monoklonskih protutijela za ciljanu dostavu terapijske tvari stanicama karcinoma koje pretjerano ekspimiraju neke receptore.

Funkcionalizacijom rekombinantnog BCG i nanočestice kao nosača dobiva se nano-BCG te smanjuju uobičajeni česti neželjeni učinci samog BCG (slika 3). U *in vivo* i *in vitro* studijama uzimaju se proteini staničnog zida i skeleta BCG-a i pripremaju se s lipidima ili hitozanom u komplekse koji poboljšavaju učinkovitost intravezikalne imunoterapije, povećavaju akumulaciju lijeka u tkivu mokraćnog mjehura i inhibiraju rast tumora. (40)



Slika 3. Nano-BCG se dobiva korištenjem rekombinantnog BCG-a ili funkcionalizacijom nanočestica s molekulama protutijela. (40)

U tablici 4 su prikazana istraživanja novijih modaliteta liječenja NMIBC (tablica 4).

Tablica 4. Prikaz odabranih istraživanja novih modaliteta liječenja NMIBC (prema 33-40)

Ime lijeka	Mehanizam djelovanja	Rezultati istraživanja
IL-12 + hitozan	Hitozan poboljšava adhezenciju proupalnog citokina IL-12 za površinu urotela. Stvara se dugotrajna imunološka memorija koja sprječava recidive zbog lokalnog učinka na sluznicu, aktivacije limfocita i pojačanog lučenja citokina.	Nakon 60 dana svi miševi liječeni kombinacijom hitozan + IL-12 su preživjeli s konačnim 88-100%-tnim izlječenjem. Nijedan miš liječen BCG-om nije preživio period od 60 dana.
Atezolizumab, pembrolizumab	Monoklonska protutijela koja djeluju na kontrolne točke upalnog odgovora: CTLA-4, PD-1, PD-L1, čime se potiče aktivnost limfocita T i potencira upalni i antitumorski odgovor	Odobren za liječenje MIBC, trenutno u fazi I./II. kliničkog ispitivanja te rezultati još nisu dostupni
Cjepiva: HS-410	- stanične linije s visokom ekspresijom neoantigena koji preneseni do antigen-stimulirajućih stanica domaćina potiču upalni odgovor	7 od 10 pacijenata s papilarnim i 3 od 4 s CIS-om bez recidiva u razdoblju duljem od godine dana
PANVAC	- poksvirusno vektorsko cjepivo koje sadrži tumorske antigene CEA i mucin-1 i tri T-stanične stimulirajuće molekule	Kliničko istraživanje je još u tijeku
BCG + INF + IL-2 + GM-CSF	Četverostruka imunoterapija interferonom, interleukinom-2 i granulocitno-makrofagnim faktorom stimulacije kolonija pojačava učinkovitost intravezikalno primijenjenog BCG-a	Primjenjena kod pacijenata s barem jednim neuspješnim liječenjem isključivo BCG-om, uspješnost terapije u prvoj godini je bila 55%, u drugoj godini 53%. 25% pacijenata je podvrgnuto radikalnoj cistektomiji sa samo jednim slučajem progresije u T2.

#### 4. RASPRAVA

Imunoterapija predstavlja standard u liječenju površinskog (mišićno-neinvazivnog) karcinoma mokraćnog mjehura gotovo 40 godina. Imunoterapijom se smanjila učestalost recidiva s 75% na 31% ako se uspoređuje sa isključivo TUR-om i ima prednost nad primjenom intravezikalne kemoterapije kod karcinoma visokog rizika gdje je utvrđena progresija u samo 15% bolesnika naspram 37% onih liječenih kemoterapijom. Čini se da najbolji učinak na smanjenje broja recidiva i progresije ima shema koja uključuje indukcijsku terapiju i terapiju održavanja kako bi se postigao kontinuirani dugodjelujući upalni odgovor u stijenci mokraćnog mjehura potreban za uništavanje tumorskih stanica.

Imunoterapija BCG-om ima brojne nuspojave koje uključuju dizurične tegobe, febrilitet, hematuriju i rjeđe sistemske komplikacije zbog kojih se prekida liječenje, a broj pacijenata koji su kandidati za BCG dodatno se smanjuje ako se poštuju kontraindikacije do kojih može doći nakon cistoskopije ili TUR-a.

Zbog još nejasnih razloga kod nekih pacijenata BCG imunoterapija nije uspješna. BCG neuspjeh nije samo jedan klinički entitet već se može kategorizirati u nekoliko skupina i prema tome odrediti rizik za daljnje napredovanje bolesti i prikladne načine liječenja. Radikalna cistektomija s limfadenektomijom je zadnji oblik liječenja i iako postoje rekonstruktivni zahvati poput formiranja neovesice, poucha ili ureteroileokutaneostomije oni zbog svog opsega i invazivnosti izrazito utječu na kvalitetu života pacijenta.(41)

Brojna aktualna istraživanja pokušavaju doći do načina za poboljšanje imunoterapije BCG-om ili razvoja novih lijekova koji bi dodatno smanjili učestalost recidiva koji se, usprkos zadovoljavajućem liječenju u smislu sprječavanja progresije, javljaju u većine pacijenata.

## 5. ZAKLJUČAK

Nakon četrdesetogodišnjeg kontinuiranog korištenja BCG-a u liječenju mišićno-neinvazivnog karcinoma mokraćnog mjehura možemo zaključiti da je BCG uspješna terapija u liječenju bolesnika s NMIBC. Poštujući ključne kriterije za korištenje BCG-a povećava se njegova efikasnost uz maksimalno smanjenje nuspojava. Većina nuspojava je blaga i uspješno se liječi. Proučavanje novih ciljnih molekula na koje bi novi modaliteti liječenja djelovali moglo bi imati povoljan učinak na sprječavanje recidiva, smanjenje rizika od progresije i produljenje vremenskog perioda do cistektomije.

## 6. SAŽETAK

Već više od četrdeset godina imunoterapija BCG-om predstavlja standard u liječenju površinskog (mišićno-neinvazivnog) karcinoma mokraćnog mjehura. Sheme za primjenu BCG-a određuju se individualno za svakog bolesnika nakon transuretralne resekcije (TUR-a) prema smjernicama Europskog urološkog društva. Imunoterapija smanjuje broj recidiva površinskog karcinoma i njegovu progresiju u mišićno-invazivni oblik bolesti, no neki pacijenti neće imati adekvatan odgovor na terapiju. Takve pacijente svrstavamo u BCG-refrakterne, BCG-relapsne i BCG-intolerantne. Nuspojave terapije su česte, a najčešći simptomi su dizurične tegobe, hematurija, vrućica i rjeđe sekundarne upale drugih organa i sustavni upalni odgovor koji zahtjevaju antibiotsko i potporno liječenje. Noviji lijekovi poput nano-BCG-a, monoklonskih protutijela ili vakcina mogli bi smanjiti neželjene učinke liječenja i poboljšati ishod za bolesnika.

Ključne riječi: karcinom mokraćnog mjehura, imunoterapija, cistektomija, recidiv, transuretralna resekcija

## 7. SUMMARY

BCG immunotherapy has been a standard in superficial (muscle non-invasive) form of bladder cancer for more than forty years. Schemes for application of BCG are determined for each patient individually after transurethral resection (TUR), accordingly to guidelines proposed by European Association of Urology. Immunotherapy reduces the number of disease recurrence and progression from superficial to muscle-invasive form of disease, although some patients may not have satisfactory response to therapy. These patients are further classified into BCG-refractory, BCG-relapsing and BCG-intolerant groups. Adverse effects are numerous and common and usually include disuria, haematuria, fever and rare secondary affliction of other organs and systemic inflammatory response which require antibiotics and supportive treatment. There is a tendency to develop new medications such as nano-BCG, monoclonal antibodies or vaccines which could lessen adverse effects during and after treatment and improve patient's outcome.

**Keywords:** bladder cancer, immunotherapy, cystectomy, recurrence, transurethral resection

## 8. LITERATURA

1. Albala DM, Morey AF, Gomella LG, Stein JP. Oxford American Handbook of Urology. 1. izd. New York: Oxford University Press; 2011.
2. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment.
3. Šitum M, Gotovac J et al. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Edge SB et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 7th edition. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2010. [ažurirano 23.8.2013; citirano 1.5.2019.]. Dostupno na: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/pages/default.aspx>
5. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 2017;71(3):447-461.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Bladder Cancer: Diagnosis and Management of Bladder Cancer. BJU Int. 2017;120(6):755-765.
7. Lockyer R, Gillatt DA. BCG Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer. J R Soc Med. 2001;94:119-123.
8. Venkataswamy MM et al. In Vitro Culture Medium Influences the Vaccine Efficacy of Mycobacterium Bovis BCG. Vaccine. 2012;30(6):1038-1049.
9. Bast RC, Zbar B, Borsos T, Rapp H. BCG and Cancer. N Engl J Med. 1974;290(26):1458-1469.
10. 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.
11. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of Bacille Calmette-Guérin in Superficial Bladder Cancer. Postgrad Med J. 2002;78:449-454.

12. Redelman-Sidi G, Glickman GS, Bochner BS. The Mechanism of Action of BCG Therapy for Bladder Cancer—A Current Perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11:153-162.
13. Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, Nishiyama H, Akaza H. Bacillus Calmette–Guerin (BCG) Immunotherapy for Bladder Cancer: Current Understanding and Perspectives on Engineered BCG Vaccine. *Cancer Sci.* 2013;104(1):22-27.
14. Krpina K. Imunoterapija karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. *Med Flum.* 2017;53(3):314-319.
15. Chamie K et al. Recurrence of High-risk Bladder Cancer: A Population Based Analysis. *Cancer.* 2017;119(17): 3219–3227.
16. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of Guidelines – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *BJU Int.* 2017;119(3):371-380.
17. Eortc.be [Internet]. Bruxelles: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. [ažurirano 2006.; citirano 12.4.2019.]. Dostupno na: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download.asp>
18. Lamm D. Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guerin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. *Clin Infect Dis.* 2000;31:S86-90.
19. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Cohort Outcomes Study. *Urol Oncol.* 2015;33:108e1-108e4.
20. Lamm D. Improving Patient Outcomes: Optimal BCG Treatment Regimen to Prevent Progression in Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol Supp.* 2006;5:654-659.
21. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The Management of BCG Failure in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: An Update. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(4):199-205.
22. Yuk HD et al. Should Intravesical Bacillus Calmette–Guerin (BCG) Treatment Be Administered to Patients With T0 After Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor in



Patients With High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer? PLoS ONE. 2018;13(11): e0208267.

23. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016;34:1935-1944.

24. Peyton CC, Chipollini J, Azizi M, Kamat AM, Gilbert SM, Spiess PE. Updates on the Use of Intravesical Therapies for Non-muscle Invasive Bladder Cancer: How, When and What. *World J Urol*. [Internet] 28.11.2018. [citirano 1.3.2019.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-018-2591-1>

25. Danielsson G, Malmström GU, Jahnson S, Wijkström H, Nyberg T, Thulin H. Bladder Health in Patients Treated with BCG Instillations for T1G2-G3 Bladder Cancer – A Followup Five Years After the Start of Treatment. *Scand J of Urol*. 2018;52(5-6):377-384.

26. Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhala S, Shah R, King BF. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *Radiographics*. 2019;39(1):80-94.

27. Wertz RP, Adamic B, Steinberg GD. Emerging Therapies in the Management of High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HRNMIBC). *World J Urol*. 2018. [Internet] 4.12.2018. [citirano 2.3.2019.]. Dostupno na: [https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-018-2592-](https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-018-2592-0)

0

28. Li R, Spiess PE, Kamat AM. Treatment Options for Patients with Recurrent Tumors After BCG Therapy: Are We Ignoring the Obvious? *Eur Urol*. 2018;74:405-408.

29. Herr HW, Dalbagni G. Defining Bacillus Calmette-Guerin Refractory Superficial Bladder Tumors. *J Urol*. 2003;16:1706-1708.

30. Mmeje CO, Guo CC, Shah JB, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Papillary Recurrence of Bladder Cancer at First Evaluation after Induction Bacillus Calmette-Guérin Therapy: Implication for Clinical Trial Design. *Eur Urol.* 2016;70(5):778–785.
31. Li R, Tabayoyong WB, Guo CC et al. Prognostic Implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive Disease. *Eur Urol.* [Internet] 14.9.2018. [citirano 12.3.2019.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.028>
32. Mukherjee N, Svatek RS, Mansour AM. Role of Immunotherapy in Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Urol Onol.* 2018;36(3):101-108.
33. Davarpanah NN, Yuno A, Trepel JA, Apolo AB. Immunotherapy: A New Treatment Paradigm in Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol* 2017, 29(3):184–195.
34. Rouanne M et al. Development of Immunotherapy in Bladder Cancer: Present and Future on Targeting PD(L)1 and CTLA-4 Pathways. *World J Urol.* 2018. [Internet] 8.5.2018. [citirano 13.3.2019.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2332-5>
35. Kim HS, Seo HK. Immune Checkpoint Inhibitors for Urothelial Carcinoma. *Investig Clin Urol* 2018;59:285-296.
36. Keehn A, Gartrell B, Schoenberg MP. Vesigenurtacel-L (HS-410) in the Management of High-grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Future Oncol.* 2016;12(23):1-10.
37. Steinberg RL, Nepple KG, Velaer KN, Thomas LJ, O'Donnell MA. Quadruple Immunotherapy of Bacillus Calmette-Guérin, Interferon, Interleukin-2, and Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor as Salvage Therapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urol Oncol.* 2017;35(12):670.e7-670.e14.
38. Zaharoff DA, Hoffman BS, Hooper HB, Benjamin CJ et al. Intravesical Immunotherapy of Superficial Bladder Cancer with Chitosan/Interleukin-12. *Cancer Res.* 2009;69(15):6192-6199.

39. Ventola CL. The Nanomedicine Revolution, Part 2: Current and Future Clinical Applications. P T. 2012;37(10):582-591.
40. Buss JH, Begnini KR, Bender CB, Pohlmann AR, Guterres SS, Collares T, Seixas FK. Nano-BCG: A Promising Delivery System for Treatment of Human Bladder Cancer. Front. Pharmacol. 2018. [Internet] 12.12.2018. [citirano 17.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00977/full>
41. zzjzpgz.hr [Internet] Rijeka: Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. [ažurirano 2018.; citirano 20.4.2019.]. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/85/kvalita.html>

## 9. ŽIVOTOPIS

Tena Piljušić rođena je u Čakovcu, 16.6.1993. godine. Nakon završene Osnovne škole Vladimira Nazora Pribislavec i Umjetničke škole Miroslav Magdalenić – smjer klasični balet upisuje Gimnaziju Čakovec koju završava s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje 2013. godine.

Tijekom studija aktivno sudjeluje u radu udruge FOSS MedRi kao član i tajnik, studentski predstavnik, član Fakultetskog vijeća te student-član povjerenstva Fonda „Aleksandar Abramov“. Obavlja dužnost studenta demonstratora na Zavodu za biologiju i medicinsku genetiku (2014-2018) i na Zavodu za histologiju i embriologiju (2015-2018). Sudjeluje kao član organizacijskog odbora na nizu studentskih kongresa Medicinskog fakulteta u Rijeci – Kongres neuroznanosti NeuRi, Kongres hitne medicine HitRi, BRIK i aktivni sudionik regionalnih kongresa – SaMED i Studentska bioetička radionica na Malom Lošinj. Tijekom ljeta volontira u Županijskoj bolnici Čakovec i sudjeluje u studentskoj razmjeni preko udruga CroMSIC (Armenija) i Erasmus+ programima za mlade (Italija).

U slobodno vrijeme bavi se oživljenom povijesti, volontiranjem i organizacijom humanitarnih događaja.