



Rezultati lečenja superficijelnih tumora mokraćne bešike – desetogodišnje iskustvo

Superficial urinary bladder tumors treatment results – A 10-year experience

Jablan Stanković, Ljubomir Dinić, Svetlana Pavlović

Klinički centar Niš, Urološka klinika, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Najčešći tumori mokraćne bešike jesu superficijelni tumori. Zbog svoje sklonosti da recidiviraju i progrediraju ka dubljim slojevima nakon operativnog lečenja, adjuvantna terapija je značajno doprinela poboljšanju rezultata lečenja superficijelnih tumora mokraćne bešike. Na izbor adjuvantne terapije od uticaja je stadijum i gradus tumora, veličina i broj tumora, prisustvo karcinoma *in situ* (KIS) ili recidiva. Cilj ovog rada bio je da ustanovi da li je intravezikalna primena *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) vakcine ili hemioterapije nakon transuretralne resekcije (TUR) efikasna u prevenciji recidiva i dalje progresije superficijelnih tumora mokraćne bešike. **Metode.** Svi dijagnostikovani superficijelni tumori mokraćne bešike uklonjeni su TUR. Nakon dobijanja patohistološkog nalaza bolesnici su bili podvrgnuti adjuvantnoj terapiji, imuno (BCG) ili hemio terapiji (epirubicin, doksorubicin, mitomicin-C). Treća grupa nakon operativnog lečenja nije prihvatila adjuvantnu terapiju, već je samo redovno dolazila na zakazane kontrolne cistoskopije. Registrovana je pojava recidiva, progresija stadijuma i gradusa tumora, kao i eventualni neželjeni efekti primenjene adjuvantne terapije. **Rezultati.** Primenjena imunoterapija sa BCG vakcinom uticala je na smanjenu pojavu recidiva tumora (7%) i zabeležena je statistički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su primili samo adjuvantnu hemioterapiju (recidiv 18,4%) ili su bili bez adjuvantne terapije (recidiv 18,1%). Gradus tumora nije pokazao statistički značajnu razliku kod recidivnih tumora. Značajno duži vremenski period u pojavi recidivnog tumora nakon BCG (29,33 meseci) imao je statističku značajnost u odnosu na hemioterapiju (9,44 meseci) ili neprimenjenu adjuvantnu terapiju (9,84 meseci). Veoma mali broj neželjenih efekata preporučuje obaveznu primenu adjuvantne terapije nakon TUR superficijelnih tumora mokraćne bešike. **Zaključak.** Značajno smanjenje recidiva, kao i sprečavanje dalje progresije tumora mokraćne bešike uveli su adjuvantnu terapiju u sve protokole, a shema doziranja još uvek nije jedinstvena zbog traženja optimalne doze, dužine aplikacije i eventualne doze održavanja.

Ključne reči:

mokraćna bešika, neoplazme; neoplazme, određivanje stadijuma; neoplazme, metastaze; hirurgija, urološka, procedure; bcg vakcina; lečenje kombinovanjem antineoplastika.

Abstract

Background/Aim. The most common urinary bladder tumors are superficial tumors. Due to their tendency to relapse and progress towards deeper layers after surgical therapy, an adequate therapy significantly contributed to the improvement of the results of urinary bladder tumors treatment. Staging and gradus of the tumor, presence of the *carcinoma in situ* (CIS) or relapses significantly influenced the choice of the therapy. The aim of this study was to ascertain the effectiveness of the intravesically applied BCG (*Bacille Calmette - Guerin*) vaccine or chemotherapy in the prevention of the relapses and further progression of superficial urinary bladder tumors. **Methods.** All of the diagnosed superficial tumors of bladder were removed by transurethral resection (TUR). After receiving the patohistological finding they were subjected to adjuvant therapy, immune BCG vaccine or chemotherapy (epirubicin, doxorubicin, mitomycin-C). The third group did not accept adjuvant therapy, but had regularly scheduled cystoscopic controls. The appearance of relapses, progression of stage and gradus of the tumor, as well as possible unwanted effects of adjuvant therapy were registered. **Results.** The applied immunotherapy (BCG) influenced decreased tumor relapses (7%) and statistically important difference between patients who had taken adjuvant chemotherapy (relapses 18.4%) and those without this therapy was acknowledged. Gradus of tumor did not show statistically significant difference on tumor relapse. A significantly longer period of time in the appearance of tumor relapse after BCG (29.33 months), had significant importance comparing to chemio (9.44 months) or non-taken adjuvant therapy (9.84 months). Very small number of unwanted effects suggested an obligatory undertaking adjuvant therapy after TUR of superficial tumors. **Conclusion.** A significant decrease of relapses as well as avoidance of further progression of urinary bladder tumors, has introduced adjuvant therapy in all of the protocols, while the dosing scheme is not unique yet due to trying to find the optimal dose, the length of application and possible dose maintenance.

Key words:

urinary bladder neoplasms; neoplasm staging; neoplasm metastasis; urologic surgical procedures; bcg vaccine; antineoplastic combined chemotherapy protocols.

Uvod

Tumori mokraćne bešike najčešći su tumori urinarnog sistema i imaju osobinu da recidiviraju, uz sve veću anaplaziju i histološku progresiju ka dubljim slojevima. Oko 75–85% bolesnika sa karcinomom mokraćne bešike je sa oboljenjem lokalizovanim u mukozi Ta-KIS (Ta/Carcinom *in situ*) ili u submukozi (T1)¹⁻⁴. Lečenje ovog tipa tumora postalo je sve kompleksnije, zavisno od vrste terapije i dužine praćenja. Samo transuretralna resekcija (TUR) kao samostalna procedura nije dovoljna, te je indikovana adjuvantna terapija. Po TNM (Tumor Nodus Metastaza) klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2004. godine T0 stadijumu pripada neinvazivni papilarni karcinom i karcinom *in situ* (KIS), koji su lokalizovani u mukozi bez probijanja lamine proprije. T1 stadijum rezervisan je za tranzicioelularni karcinom (TCK) koji probija laminu propriju, ali bez zahvatanja mišićnog sloja. Za detaljan histološki opis neophodno je i gradiranje tumora, a prema SZO⁵ razlikuju se: urotelni papilom, papilarna urotelna neoplazma sa malim malignim potencijalom (PUNLMP), papilarni urotelni karcinom niskog gradusa i papilarni urotelni karcinom visokog gradusa. Kod prethodno važeće klasifikacije, G1 bio je rezervisan za dobro diferencirane tumore, G2 za srednje diferencirane i G3 su označavani tumori sa loše diferenciranim ćelijama⁶.

Savetuje se rutinsko izvođenje hladnih biopsija ili TUR svih sumnjivih mesta u mokraćnoj bešici, mada je detekcija KIS veoma niska. Transuretralna resekcija je terapijska procedura kojom se učini resekcija tumora i KIS, sa zahvatanjem okoline uz obavezno prisustvo mišića. Bez prisustva mišića patolozi ne mogu da odrede stadijum tumora, što je od značaja za dalju prognozu i terapiju⁷. Ovi tumori pokazuju sklonost ka recidiviranju i progresiji po stadijumima, te je opravdana primena adjuvantne terapije kod KIS, Ta i T1. Veliki je broj etioloških faktora koji utiču na razvoj tumora, ali za duži period preživljavanja od značaja je stadijum, gradus, veličina i multifokalnost tumora. Intravezikalna instilacija BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) vakcine, na osnovu brojnih studija, pokazala je povoljan efekat kontrole superficijelnih tumora mokraćne bešike. Kao adjuvantna terapija može biti primenjena i hemioterapija (mitomicin-C, epirubicin, doksorubicin) za intravezikalnu instilaciju. Metaanalize sedam studija pokazuju da i jedna instilacija hemioterapije ili aplikacija BCG smanjuje rizik od recidiva ili progresije za 40%⁸. Korist od instilacije hemoterapeutika objašnjava se uništavanjem cirkulišućih ćelija tumora nakon TUR ili ablativnim efektom. Lečenje sa BCG zasnovano je na primeni nespecifične imunoterapije i koristi se kao prvi izbor kod ovih bolesnika. Veliki broj studija dokazao je efikasnost BCG u prevenciji recidiva superficijelnih tumora mokraćne bešike, ali još uvek je diskutabilna doza i shema aplikacije, kao i dužina doze održavanja. Neuspeh se ne može predvideti, ali bolesnici sa visokim rizikom mogu se prepoznati⁹. Primena hemioterapije i BCG nakon TUR, kao nespecifične imunoterapije, kroz intravezikalnu aplikaciju, pokazali su efikasnost u prevenciji recidiva i daljoj progresiji tumora. Preporuka pojedinih autora je da se hemioterapija koristi kod

manje agresivnih lezija, a BCG kod bolesnika sa tumorom visokog rizika¹⁰.

Metode

Svi bolesnici bili su kompletno urološki obrađeni (anamneza, laboratorijski nalazi, ultrasonografija urotrakta, selektivna intravenska urografija, cistoskopija). Većina bolesnika bila je u spinalnoj anesteziji tokom TUR-a. Resektovano tkivo je patohistološki analizirano uz određivanje stadijuma i gradusa tumora. Posebno je obrađena baza i okolina tumora sa određivanjem eventualnog prisustva rezidualnog tumora.

Ispitivani su bolesnici sa superficijelnim tumorom mokraćne bešike, koji su nakon postavljanja dijagnoze podvrgnuti TUR. Po dobijanju patohistološkog nalaza bolesnici su bili podeljeni u tri grupe, zavisno od nastavka daljeg lečenja. Prva grupa bolesnika podvrgnuta je adjuvantnoj intravezikalnoj aplikaciji BCG vakcine, preko uretralnog katetera (8 ili 10) atraumatski, u dozi od 75 mg/ml rastvorenoj u 50 ml 0,9% NaCl, uz minimalno zadržavanje rastvora od dva sata, uz promenu položaja tela, da bi cela bešika došla u kontakt sa vakcinom, u šest nedeljnih doza. U terapiji je korišćena BCG vakcina tipa Paster proizvedena u Institutu za imunologiju Torlak ili ampule ImmuCyst (Aventis Pasteur), 81 mg/3ml. Intravezikalna aplikacija BCG vakcine ponovljena je u još šest doza na 14 dana.

Drugu grupu činili su bolesnici kojima je, nakon TUR tumora, unutar 24 sata aplikovan citostatik (epirubicin, doksorubicin, mitomicin-C) intravezikalno i još pet doza u vremenskom razmaku od sedam dana. Citostatici, rastvoreni u 50 ml 0,9% NaCl, atraumatski i transuretralno aplikovani su preko Nelaton katetera u mokraćnu bešiku. Vreme zadržavanja rastvorenog citostatika u mokraćnoj bešici bilo je dva sata, uz promenu položaja tela bolesnika da bi svi delovi zida sluzokože mokraćne bešike došli u dodir sa aplikovanom supstancijom. Preduslov za intravezikalnu instilaciju citostatika bio je odsustvo intra- i ekstrapերitonumske perforacije mokraćne bešike.

Treću grupu činili su bolesnici kojima je učinjen samo TUR tumora mokraćne bešike koji u postoperativnom lečenju nisu primali adjuvantnu terapiju. Kontrolne cistoskopije u svim grupama u prvoj godini učinjene su na tri meseca, u drugoj na četiri, u trećoj na šest meseci, a nakon tog perioda učinjena je cistoskopija jednom godišnje uz ultrazvučne kontrole mokraćne bešike na šest meseci i uz obaveznu citologiju sedimenta urina na maligne ćelije.

Reakcije na intravezikalnu, BCG ili citostatsku terapiju klasifikovane su kao neželjeni efekti ili komplikacije. One su se manifestovale kao povišena telesna temperatura, iznad 38,5 °C, koja je trajala duže od tri dana, hematurija i cistične tegobe. Ove reakcije su registrovane i lečene simptomatski.

Efekti adjuvantne terapije proveravani su kontrolnim cistoskopijama nakon primljene šeste i poslednje (dvanaeste) doze BCG vakcine. Preduslov za kontrolnu cistoskopiju bila je sterilna urinokultura. Praćenje je variralo od 12 do 60 meseci. Procena terapijskih efekata adjuvantne terapije proveravana je kontrolnim cistoskopijama na tri meseca u prvoj godini, na četiri meseca u drugoj, a u odsustvu recidiva u trećoj

godini kontrolna cistoskopija učinjena je na šest meseci. Kod svih bolesnika evidentirane su neželjene pojave, kao i kontrolne, kompletne laboratorijske analize. Vreme prvog recidiva definisano je kao vreme od lečenja do cistoskopije kada je zabeležen recidiv tumora.

Rezultati

Od januara 1996. do decembra 2005. godine na Urološkoj klinici Kliničkog centra Niš učinjeno je ukupno 628 TUR zbog tumora mokraćne bešike. Od ukupnog broja bolesnika,

Treću grupu sačinjavali su bolesnici koji nisu primali adjuvantnu terapiju nakon učinjene TUR tumora. Kod ove grupe bolesnika kontrole su pokazale odsustvo recidiva tumora kod 140/171, a recidiv se javio kod 31/171 bolesnika u ispitivanom periodu.

Zastupljenost recidiva tumora nakon adjuvantne terapije po grupama prikazana je u tabeli 1.

U našim ispitivanim grupama recidivi nakon BCG terapije javili su se kod 18/257 (7%), u grupi nakon hemioterapije bilo je 9/49 (18,4%), dok u grupi bez adjuvantne terapije recidiv je bio prisutan kod 31/171 (18,1%) bolesnika.

Tabela 1

Zastupljenost recidiva tumora nakon adjuvantne terapije po grupama

Adjuvantna terapija	Ukupan broj bolesnika	Recidiv tumora	
		n (%)	Bez recidiva n (%)
BCG vakcina	257	18 (7%) ^{*,†}	239 (93%)
Hemioterapija	49	9 (18,4)	40 (40%)
Bez terapije	171	31 (18,1%)	140 (81,9%)

* $p < 0,05$ prema grupi bez terapije; † $p < 0,001$ prema grupi sa hemioterapijom

477 (76%) bile su resekcije superficijelnih (Ta, T1, KIS) tumora mokraćne bešike. Ranije primenjivana elektrokoagulacija tumora zamenjena je TUR-om. Većinu bolesnika, 398 (83,4%), činili su muškaraci, dok je 79 (16,6%) bilo žena.

Najmlađi bolesnik imao je 19 godina, a najstariji 85 godina. Prosečna starost bolesnika bila je 64,3 godine. Najveći broj bolesnika pripadao je starosnoj kategoriji od 61 do 80 godina, 322/477 (67,5%). Od ukupnog broja bolesnika sa tumorom mokraćne bešike 305/477 (64,0%) bilo je sa G2 gradusom, a sa G1 gradusom 130/477 (27,2%). Sa G3 gradusom bilo je 31/477 (6,5%), a najmanji broj bolesnika bio je sa KIS stadijumom, 11(2,3%).

Kod svih bolesnika sa superficijelnim tumorom mokraćne bešike, prethodno je učinjena TUR. Nakon dobijanja patohistološkog nalaza sve bolesnike smo podelili u tri grupe. Kod prve grupe primenjena je adjuvantna terapija lokalnom aplikacijom BCG vakcine intravezikalno i ista je ostala u mokraćnoj bešici dva sata. Dato je šest doza jednom nedeljno i nakon toga učinjena je kontrolna cistoskopija. Ukoliko nije bilo recidiva, dato je još šest doza BCG vakcine u razmaku od 14 dana. Doza održavanja nije bila predviđena, jer ne postoje jedinstveni stavovi po pitanju broja i dužine vremena davanja BCG vakcine. Doza BCG vakcine od 75 mg ili 81 mg bila je dobro tolerisana od većine bolesnika. Prekid terapije nije zabeležen ni kod jednog bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika koji su bili na BCG terapiji 239/257 bilo je bez recidiva, a 18/257 bilo je sa recidivom tumora.

Kod druge grupe, nakon TUR, primenjena je lokalna intravezikalna aplikacija citostatika (doksorubicin, epirubicin, mitomicin-C) rastvorenog u 50 ml 0,9% NaCl. Rastvoreni citostatik ostao je u mokraćnoj bešici minimum dva sata. Bolesnik je bio u obavezi da promenama položaja tela omogućujući kontakt preparata sa svim delovima sluzokože bešike. Hemioterapiju primalo je 49 bolesnika. Kod 40/49 u kontrolisanom periodu nije došlo do pojave recidiva tumora, a kod 9/49 došlo je do ponovnog javljanja tumora u mokraćnoj bešici.

Statistička obrada broja recidiva pokazala je statističku značajnost razlike kod grupe koja je primala BCG vakcinu u odnosu na grupu bez adjuvantne terapije i sa grupom na hemioterapiji, a upoređena grupa bez adjuvantne terapije sa grupom na hemioterapiji nije pokazala statistički značajnu razliku.

Analizirajući gradus recidivnog tumora zapaža se da u strukturi gradusa i dalje dominira G2 – 30/316 (6,3%), kao i nakon primarnog TUR. Recidiva sa G1 bilo je 21/130 (4,4%) od ukupnog broja bolesnika. G3 gradus registrovan je kod 7/31 (1,2%), što je prikazano u tabeli 2. Prikazani podaci ukazuju da nije došlo do poremećaja odnosa broja bolesnika u odnosu na G stadijum u slučaju pojave recidiva tumora.

Tabela 2

Recidivi i gradus tumora

Gradus	Recidiv	Bez recidiva	Ukupno
G1	21	106	130
G2	30	286	316
G3	7	24	31

Svi bolesnici sa recidivom lečeni su TUR-om i ponovnim BCG instilacijama. Upoređivanjem gradusa tumora kod prisutnog recidiva u ispitivanim grupama i njihovom statističkom obradom zaključujemo da gradus tumora nije bitno uticao na sklonost recidivima. Gradus tumora međusobno upoređen nije pokazao statistički značajnu razliku kod pojave recidiva.

Kod bolesnika kod kojih je primenjena BCG terapija nakon TUR prosečna dužina intervala bez tumora bila je 29,33 meseca, dok je u grupi sa hemioterapijom nakon TUR, vreme do pojave recidiva iznosilo 9,44 meseca, a bez adjuvantne terapije srednje vreme do pojave recidiva bilo je 9,84 meseca. Statistički prikaz vremena do pojave recidiva u grupama dat je u tabeli 3.

Ukoliko je došlo do pojave neželjenih efekata, pomena je sledeća doza adjuvantne terapije za jednu ili dve nedelje i po saniranju tegoba nastavilo se sa započetom terapijom. Neželjeni efekti intravezikalne terapije prikazani su u tabeli 4.

Tabela 3

Adjuvantna terapija	Prosečno vreme do pojave recidiva (meseći)			
	\bar{x}	95% CI	mediana	95% CI
BCG	29,33	24,33–34,43	28,00	26,62–29,38
Hemioterapija	9,44	7,87–11,01	9,00	7,61–10,39
Bez terapije	9,84	8,70–10,97	9,00	6,82–11,18

Tabela 4

Adjuvantna terapija	Neželjeni efekti			
	hematurija	cistitis	temperatura	epididimitis
BCG	4	6	6	3
Hemioterapija	1	1	1	1
Bez terapije	4	3	4	1

Prisutni neželjeni efekti koji su registrovani u ispitivanim grupama pokazali su sličnu procentnu zastupljenost kod lečenih bolesnika. U grupi sa BCG vakcinom 19/257 (7,4%) bolesnika imalo je neželjene efekte, a u grupi sa hemioterapijom 4/49 (8,2%). Grupa bolesnika samo sa TUR-om imala je neželjene efekte kod 12/171 (7%). Neželjeni efekate tretirani su simptomatskom terapijom. Nije bilo bolesnika kod kojih je bilo neophodno da se prekine sa intravezikalnom aplikacijom adjuvantne terapije, niti za primenom tuberkulostatika. Stadijum i gradus tumora mokraćne bešike nije uticao na pojavu komplikacija i neželjenih efekata.

Diskusija

Višegodišnja primena BCG vakcine u lečenju superficijalnih tumora mokraćne bešike, kao adjuvantnog imunoterapeutika, pokazala je najbolju delotvornost na redukciju broja recidiva i smanjenje progresije tumora po stadijumu ili gradusu¹¹. Veliki broj radova potvrdio je delotvornost ove terapije i neophodnost njene kompletne primene. Smanjenje progresije i recidiva bolesti drastično je manje u odnosu na one bolesnike kod kojih BCG lečenje nije bilo kompletno¹². Ovi rezultati utrljali su put daljem istraživanju za određivanje minimalne efektivne doze BSG vakcine sa ciljem smanjenja neželjenih efekata i postavili pitanje broja i dužine njenog davanja. Bolesnici sa visoko-rizičnim, solitarnim ili multiplim tumorima T1G3, Ta-T1G3 sa ili bez KIS, kao i sam KIS po sebi imaju prednost u intravezikalnoj primeni BCG¹³. Trajanje BCG terapije od šest nedelja, prihvaćeno je zbog odsustva recidiva tumora u 63–100% slučajeva u prvoj, a u 55–75% slučajeva nakon dve godine, sa prosečnim recidivom od 10–22,5 meseci. Mesečne instilacije BCG korisne su, a duža profilaktična primena nije ispitivana. Nekoliko studija pokazalo je da je interval bez tumora duži i da je pojava recidiva smanjena dodatnom BCG instilacijom. Recidivi se javljaju do 30% za G1 nakon godinu dana, a za G2 i G3 stopa recidiva je do 70%. Nakon tri godine ova stopa za G1 je 50%, za G2 59%, a za G3 80%. Superficialni tumori mokraćne bešike (Ta i T1) imali su stopu recidiva od 48%, odnosno 70%¹⁴. Pored gradusa na povišenu rekurenciju i progresiju tumora ukazuje pozitivna urinarna citologija, prisutnost KIS, multifokalnost tumora, tumor veći od 5 cm i kontinui-

rana izloženost kancerogenima. Recidiv tumora nakon BCG terapije sreće se kod pojedinih autora i do 45% bolesnika, a progresija u mišićno invazivno oboljenje je niska i kreće se 1,8–13,8%^{15,16}.

U našoj grupi bolesnika, kao i u ostalim serijama bolesnika, tumori mokraćne bešike dominiraju u populaciji muškaraca iznad 61 godine. Stadijum tumora bitan je parametar na osnovu koga se nakon TUR vrši selekcija bolesnika za BCG terapiju. Gradus tumora nije od presudne važnosti, već stadijum tumora koji mora biti površni, odnosno da nije zahvatio mišićni sloj bešike. Naša doza BCG terapije od 75 mg, odnosno od 81 mg doprinela je znatno manjem broju neželjenih efekata i boljoj podnošljivosti u odnosu na doze 120–150 mg koje su koristili drugi autori¹⁷. Pojedini autori nisu mogli da odrede koji je BCG protokol najefikasniji, ali su zaključili da je jednogodišnja intravezikalna aplikacija BCG neophodna da bi se videla superiornost BCG u odnosu na mitomicin C¹⁸.

Postojanje značajne razlike u pojavi recidiva ($p = 0,023$; $p < 0,05$), u odnosu na bolesnike koji su bili bez adjuvantne terapije, govori u prilog neophodnosti primene BCG vakcine nakon TUR. Značajna razlika postojala je i kod bolesnika koji su primili citostatike intravezikalno, kao adjuvantnu terapiju, u odnosu na grupu koja je primila BCG ($p = 0,0007$; $p < 0,001$), što takođe ukazuje na prednost BCG vakcine kao adjuvantne terapije u odnosu na citostatsku intravezikalnu terapiju. Nizak procenat recidiva tumora u celoj ispitivanoj grupi, 58/477 (12,2%), posledica je dobro urađenog TUR (negativan kontrolni histološki nalaz baze i okoline resekcije tumora) i adekvatno primenjene adjuvantne terapije.

Terapija BCG, pored uticaja na smanjenje broja recidiva, utiče i na smanjenje sklonosti ka progresiji tumora, kako u odnosu na stadijum tako i u odnosu na gradus tumora. Ova karakteristika BCG terapije zapažena je i od drugih autora, što indikuje intravezikalnu aplikaciju BCG naročito kod tumora visokog gradusa. Opšte je prihvaćeno šestonedeljno davanje BCG intravezikalno, dok postoji veliki broj varijanti ponovljenih aplikacija BCG, od dvonedeljnih u šest doza, preko 10 instilacija za 18 nedelja, do 30 instilacija za tri godine¹⁹.

Neželjeni efekti i komplikacije mogu kod pojedinih slučajeva da limitiraju BCG terapiju, tako da pozitivni efekti

ove terapije budu ograničenog dejstva i uticaja na osnovni proces. Sporedni efekti neizbežni su deo intravezikalne adjuvantne terapije, sreću se kod manje od 5% bolesnika i mogu se efikasno lečiti u svim slučajevima²⁰. Iritabilnost bešike normalna je reakcija na terapiju i kateterizaciju. Mali broj neželjenih efekata razlog je što velika većina bolesnika dobro prihvata predloženi način primene terapije i što je istrajna u kompletnoj aplikaciji. Neželjeni efekti lečeni su simptomatski i nisu doveli do obustavljanja terapije. Sa smanjenjem doze BCG, postignuto je značajno smanjenje neželjenih efekata što su zapazili i drugi autori²¹, a efekat lečenja nije umanjen. Tipični znaci imunske reakcije u vidu blage temperature, groznice i sličnih simptoma, znak su delovanja BCG u vidu lokalnih, regionalnih ili sistemskih reakcija. Prostatitis, pneumonija, sepsa, citopenija pojavljuju se u pojedinačnim slučajevima i zahtevaju obustavljanje terapije. Dalja istraživanja pokazaće da li je moguće i dalje smanjenje doze, a da efekat terapije bude zadržan. Progresija tumora prisutna je kod 12,1% bolesnika od svih tretiranih superficijelnih tumora u našim ispitivanim grupama. Da bi predvideli rekurencu i progresiju za bolesnike sa TaT1 tumorom, neophodno ih je kategorizovati u nisko rizične (50%), srednje (35%) i visoko rizične grupe (15%)¹⁵. Ova kategorizacije zasnovana je na broju, veličini i stepenu recidiva tumora, T kategoriji, prisustvu KIS i gradusu tumora. Recidiv i progresija tumora u prvoj godini iznosi 15–61% i 0,2–17%. Nakon pet godina praćenja recidiv i progresija sreću se od 31–78% i od 0,8–45%.

Pored smanjenja doze od značaja je i dugotrajnost aplikacije adjuvantne terapije i njen uticaj na pojavu recidiva, progresiju i povećanje gradusa tumora. U našoj seriji, nakon primljene BCG terapije, broj bolesnika sa recidivom bio je 7% (18/257). U grupi koja je primila citostatike intravezikalno nakon TUR, stopa recidiva bila je 18,4% (9/49), dok u

grupi koja nije imala adjuvantnu terapiju recidiv se pojavio kod 18,1% (31/171).

Incidencija recidiva nakon TUR tumora mokraćne bešike i adjuvantne terapije nekim od citostatika je 25–30–38%. Ukoliko se nakon TUR ne koristi adjuvantna terapija, stepen recidiva je do 65%²². Cilj adjuvantne hemoterapije je hemoprofilaksa i hemijska resekcija. Hemijska resekcija ima za cilj dejstvo na nekompletno resecirane tumore, a najčešće na KIS. Broj KIS u našem istraživanju nije bio veliki. Stepent recidiva nakon hemioterapije niži je nego što navode drugi autori. Većina autora zalaže se za nastavak hemioterapije nakon 6-nedeljnog kursa, mesečnim dozama citostatika do godinu dana²³.

Dalja istraživanja, sa smanjenjem doze i različitim dužinama održavanja, kroz brojna unakrsna upoređenja, pokazaće koja je adjuvantna terapija najbolja nakon TUR i da li je od uticaja stadijum, gradus, multiplost, veličinu tumora, kao i prisustvo KIS. Novi citostatici i kombinacija BCG sa interferonom-alfa doprineće smanjenju broja recidiva i daljoj progresiji tumora, što će potvrditi dalje studije. Intravezikalna aplikacija BCG pokazala se efikasnijom u odnosu na intravezikalnu hemioterapiju i favorizuje se kod bolesnika sa srednjim rizikom, kod bolesnika kod kojih nije uspela hemioterapija, kao i kod bolesnika sa visokim rizikom. Potvrđen KIS zahteva primenu BCG²⁴.

Zaključak

Superficijelni tumori mokraćne bešike nakon TUR, zahtevaju adjuvantnu terapiju i stalne kontrole zbog tendencije da recidiviraju i progrediraju ka dubljim slojevima bešike. Adjuvantna imunoterapija sa BCG pokazala se efikasnijom u smanjenju broja recidiva i daljoj progresiji tumora u odnosu na hemioterapiju.

L I T E R A T U R A

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2): 105–12.
- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 46(2): 147–54.
- van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48(3): 363–71.
- Oosterlinck W, van der Meijden APM, Sylvester R, Boehle A, Rintala E, Solsona E, Lobel B. EAU Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. EAU Guidelines, edition 2006; 3–16. Available from: <http://www.uroweb.org>
- Ehle JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press; 2004.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumors. In: World Health Organisation international histologic classification of tumors. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41(5): 523–31.
- Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49(5): 790–7.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2186–90.
- Whelan P. The Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer with Intravesical Chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 525–32.
- Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4): 682–7.
- Olesen H, Horn T, Steven K. Long-term efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ: relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. *J Urol* 1997; 157(5): 1655–9.
- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4): 485–90.

14. Gruenwald IE, Stein A, Rashevitsky R, Shifroni G, Lurie A. A 12 versus 6-week course of bacillus Calmette-Guerin prophylaxis for the treatment of high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 1997; 157(2): 487–91.
15. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163(1): 73–8.
16. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5): 1964–70.
17. Vukotić VM, Mičić S, Hadži-Dokić J, Vuksanović A, Janjić A, Bojanić N. BCG in therapy of superficial urinary bladder carcinomas—the experience of the clinic of urology in Belgrade *Archivum urologicum* 1995; 17(50–51): 179–89. (Serbian).
18. Bohle A, Jochem D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.
19. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163(4): 1124–9.
20. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003; 44(4): 429–34.
21. Zlotta AR, van Vooren JP, Hygen K, Drowart A, Decock M, Pirson M, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37(4): 470–7.
22. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, Shamaa S, Ashamalla A. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997; 158(1): 68–74.
23. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158(2): 378–84.
24. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49(5): 790–7.

Rad je primljen 7. V 2007.