

## EXPERIENȚA CLINICII DE UROLOGIE BRAȘOV ÎN TRATAMENTUL ADJUVANT AL TUMORILOR VEZICALE SUPERFICIALE PE O PERIOADĂ DE 8 ANI

Șef. lucr.dr. *Ioan Scârneciu*<sup>1,2</sup> dr. *Sorin Lupu*<sup>2</sup>, șef. lucr.dr. *Camelia C. Scârneciu*<sup>1,2</sup>  
dr. *Aura Mihaela Lupu*<sup>2</sup>, *Vlad Scârneciu*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Generală, Universitatea „Transilvania”, Brașov

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

### Abstract:

Bladder tumours represent a heterogeneous pathology with increase incidence and high rate of relapse. The principal treatment is transurethral resection of bladder tumour (TURBT). This single therapy proved that it is insufficient to prevent relapses and progression. One of the principal adjuvant treatments is intravesical therapy with BCG, with clearly superior effects.

**Key-words:** superficial bladder tumour, BCG

### Introducere

Tumorile vezicii urinare constituie o patologie cu frecvență în creștere în ultima perioadă. Neoplaziile vezicale sunt reprezentate aproape în totalitate de carcinoame tranziționale (uroteliale), cu un potențial biologic agresiv și incidență crescută a recidivelor.

Tratamentul corect al tumorilor vezicale presupune definirea unor variabile diagnostice precum sediul tumorii, stadiul clinic și patologic, gradingul, tipul histopatologic, prezența multicentricității tumorale. [5, 8, 9, 10]

Se consideră că, la prezentare, aproximativ 70% dintre tumorile vezicale sunt non-invazive (superficiale). Din totalul acestora, 70% sunt în stadiul Ta, 20% T1 și aproximativ 10% CIS. Evoluția naturală a tumorilor vezicale non-invazive este definită de doi factori distincți, dar care se află într-o relație de strânsă interdependență: recidiva tumorală și progresia către infiltrare sau metastazare. [3, 5, 10]

Rezecția transuretrală (TURv) este gold standard-ul pentru diagnosticul și tratamentul inițial a tumorilor vezicale. TURv se efectuează în scop terapeutic și diagnostic. Tratamentul endoscopic cu șanse curative se adresează doar tumorilor vezicale non-invazive (superficiale). Cu toate acestea, TURv ca modalitate unică de tratament s-a dovedit a fi insuficientă. Astfel, terapia instilațională a devenit o componentă fundamentală în tratamentul tumorilor non-invazive. Rolul drogurilor instilate este terapeutic (distrugerea celulelor tumorale restante), adjuvant (prevenirea implantării celulelor tumorale după rezecție) și profilactic (de prevenire a recurenței și progresiei tumorale). Substanțele ce sunt folosite în terapia

instilațională sunt: chimioterapice (Epirubicin, Doxorubicin, Mitomicin C), BCG, interferon, IL2 (interleukina 2). [3, 5, 7, 8, 10]

Introducerea endovezicală a BCG-ului conduce la o serie de reacții imunologice ce au ca rezultat activarea efectorilor imuni antitumorali. Răspunsul imun local depinde de: tipul vaccinului, doza, durata de acțiune a acestuia, profilul imunologic caracteristic fiecărui pacient în parte precum și caracteristicile imuno-histologice ale tumorii.

Protocolul obișnuit de inducție a tratamentului instilațional cu BCG este cel clasic recomandat de Morales și constă în instilația săptămânală de BCG, 6 săptămâni consecutiv ( $1-5 \times 10^8$  bacterii BCG viabile). Toți autorii sunt de acord că instilațiile nu trebuie să fie administrate mai devreme de 14-21 zile de la rezecția tumorii (mucoasa vezicală este încă necicatrizată, iar riscul de diseminare bacilară sistemică este foarte mare). Numeroși autori recomandă cure lunare de întreținere, pe o perioadă de timp variabilă (4 - 36 luni). Controalele cistoscopice sunt obligatorii la fiecare 3 luni în primii 2 ani. [1, 2, 4, 5, 8, 10]

### Scop

Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului instilațional cu BCG în tumorile vezicale non-invazive, sub aspectul scăderii ratelor de recidivă și progresie tumorală.

### Material și metodă

În perioada 2002 – 2010 în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov au fost tratați prin TURv,

urmată de tratament instilațional cu BCG, 91 pacienți cu tumori vezicale non-invazive, cu vârste cuprinse între 42 și 74 ani.

Structura lotului de studiu a fost:

- tumori vezicale pT1G1 (tumori multiple) – 23%
- tumori vezicale pT1G2 (tumori multiple) – 33,5%
- tumori vezicale pT1G3 – 36,1%
- CIS – 7,4%

Repartiția pe sexe a lotului de pacienți a fost: bărbați 68%, femei 32%.

Simptomatologia de prezentare a pacienților a fost reprezentată de:

- hematurie macroscopică (81%)
- retenție completă de urină (2,3%)
- asimptomatici (16,7%)

În cadrul anamnezei pacienților s-au putut culege și date referitoare la posibii factori de risc pentru apariția tumorilor vezicale:

- actuali sau foști fumători (59,3%)
- expunere profesională: lucrători în industria coloranților chimici, vopsitoriilor, industria cauciucului, pielăriei (5,45%)
- fără o cauză aparentă (35,75%)

Protocolul terapeutic a constat în administrarea dozei de atac (o instilație săptămânală, 6 săptămâni consecutive), urmată de tratament de întreținere (o instilație lunară timp de 1 an). S-au folosit suspensii BCG preparate de Institutul „Cantacuzino” (BCG subulpina românească I.C.), BCG Medac (nucleu de cristalizare RIVM derivat din nucleu Pasteur 1173-P2) și BCG Calgevax (Bulgaria).

Protocolul de urmărire a pacienților rezecați pentru tumori vezicale superficiale stadiate T1 cuprinși în acest studiu s-a aplicat la fiecare 3 luni în primul an, la fiecare 6 luni în al doilea și al treilea an și o dată pe an ulterior și a fost următorul:

- analize uzuale de laborator
- ecografie reno-vezicală
- uretrocistoscopie
- examen histopatologic

### Rezultate

Principalele efecte secundare determinate de administrarea intravezicală de BCG au fost:

- locale și regionale

- polakiurie (87%) - tranzitorie
- disurie (72%) - tranzitorie
- hematurie macroscopică (48,5%) – între 12 și 24 ore postinstilație
- imperiozitate micțională (33,4%) - tranzitorie
- cistită severă (cistită TBC - confirmată prin examen histopatologic (3%) – a necesitat tratament tuberculostatic și întreruperea instilațiilor
- epididimită sau orhiepididimită acută (4,56%) – rezolvate prin tratament antibiotic și antiinflamator (nu a fost necesară epididimectomia sau orhiectomia)
- fără efecte secundare locale și regionale (7,5%)

#### - sistemice

- febră moderată (38°C) – 43,7%
- frison (5,6%)
- febră mare (peste 38,5°C) – 2% (s-a instituit tratament tuberculostatic și s-au întrerupt instilațiile)

Rata de recidivă tumorală a fost următoarea:

- pentru tumorile pT1G1:
  - la 2 ani: 7,8%
  - la 5 ani: 19,7%
- pentru tumorile pT1G2:
  - la 2 ani: 12,3%
  - la 5 ani: 24,8%
- pentru tumorile pT1G3:
  - la 2 ani: 21,3%
  - la 5 ani: 29,2%
- pentru CIS:
  - la 2 ani: 37,5%
  - la 5 ani: 57,8%

În cazul pacienților cu tumori vezicale superficiale recidivate sub tratament instilațional cu BCG (tumori noninvazive cu grading mic) s-a efectuat reTURv și s-a inițiat o nouă cură de BCG (protocolul a fost reluat complet).

Progresia tumorală a fost evidențiată la 5 pacienți (5,49%) dintre care 3 pacienți cu G3 și 2 cu G2. În aceste cazuri s-a efectuat cistectomie totală cu derivație urinară. Creșterea grading-ului tumoral a apărut la 6 pacienți (6,59%), la 2 pacienți de la G1 la G2, iar la 4 pacienți de la G2 la G3.

Mortalitatea s-a înregistrat la 5 pacienți (5,49%): 2 pacienți prin determinări secundare cerebrale (la 2 ani după efectuarea cistectomiei totale), 1 pacient prin recidivă tumorală pelvină (la 18 luni după cistectomia totală), 2 pacienți care au refuzat cistectomia totală și au beneficiat de tratament oncologic sistemic.

### Discuții

Tumorile non-invazive ale vezicii urinare reprezintă o afecțiune heterogenă, cu potențial biologic variabil și imposibil de prevăzut de la un individ la altul. La ora actuală se consideră că orice pacient trebuie să beneficieze de un tratament adjuvant instilațional după rezecția completă a tumorii vezicale superficiale. [1, 2, 4, 5, 8]

Tratamentul instilațional cu BCG, indiferent de tulpina aleasă, reprezintă o modalitate foarte eficientă de prevenire a recidivelor și progresiei tumorale. Rata de răspuns favorabil este evident dependentă de grading-ul tumoral, studiul evidențiind diferențe semnificative în ceea ce privește recidiva între stadiile G1, G2, respectiv G3.

Reacțiile adverse ale terapiei instilaționale cu BCG sunt de regulă tranzitorii și nu pun probleme deosebite pacientului. Frecvența reacțiilor adverse crește de obicei pe parcursul tratamentului imunoterapic. Pacienții au fost tratați cu antipiretice și AINS, având o evoluție bună, și nu s-a pus problema întreruperii tratamentului sau amânarea instilațiilor. Totuși acești pacienți au fost urmăriti sistematic și sfătuiți să se adreseze urologului deoarece hipertermia poate fi semnul indirect al unei complicații locoregionale grave sau al unei diseminări septice a bacilului responsabil al unei septicemii. În cazul a 5 pacienți s-a impus întreruperea tratamentului instilațional și administrarea de medicamente tuberculostatice (2 pacienți cu reacții sistemice marcate și 3 cu cistită TBC dovedită prin examen histopatologic). Consilierea prealabilă și concisă a pacientului cu privire la posibilele reacții secundare și modalitatea de tratare a acestora este o condiție deosebit de importantă pentru asigurarea complianței pacientului.

Răspuns complet și fără recidivă clinică și histopatologică sub tratament instilațional cu BCG s-a evidențiat la 72% din pacienți (la 5 ani), dovedind valoarea acestei imunoterapii.

Deși potențialul evolutiv și recidivant al tumorilor pT1G1 sau G2 este ceva mai mic decât tumorile G3, tratamentul instilațional cu BCG își găsește indicația de elecție și în cazul tumorilor multiple stadializate astfel. De asemenea, instilațiile cu BCG sunt obligatorii în toate tumorile vezicale superficiale recidivate. [1, 4, 5, 6, 8, 10]

În cazul recidivei tumorale sub terapie cu BCG, în care se evidențiază progresie a stadialității (T2) sau a grading-ului (G3), se indică efectuarea cistectomiei radicale.

Urmărirea strictă, periodică, a pacienților rezecați pentru tumori vezicale superficiale stadiate pT1G3, reprezintă un element cheie atât al prognosticului cât și al tratamentului precoce al recidivelor acestor tumori, având posibilitatea de a asigura acestor pacienți o bună calitate a vieții și evitând cistectomia radicală. [1, 5, 7, 9, 10]

Nu s-au constatat diferențe semnificative, în ceea ce privește eficiența și reacțiile adverse, între diferitele preparate cu BCG.

Imunoterapia instilațională cu BCG este și rămâne, până la descoperirea altor produse mai eficiente, indicația de primă linie pentru tratamentul adjuvant al tumorilor vezicale superficiale (non-invazive).

### Bibliografie

- [1] Akaza H., Koiso K., Ozono S., et al - A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guérin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jap J Clin Oncol* 2003; 33:382-90
- [2] Durek C., Rüscher-Gerdes S., Jocham D., Böhle A. - Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol Suppl* 2003; 37(Suppl 1):21-5
- [3] Geavlete P. - *Urologie*, vol. I, sub redacția Geavlete P, Ed. Copertex, București, 1999; 33-51
- [4] Han R.F., Pan J.G. - Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67: 1216-23
- [5] Jones J.S., Campbell S.C. - Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, Tis), in Wein A, Kavoussi L, Novick A,

- Partin A, Peters C (editors), Campbell-Walsh Urology, 9<sup>th</sup> edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007;2447-2467
- [6] Lamm D.L. - Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Clin North Am 1992; 19:565-72
- [7] Manoharan M., Soloway M.S. - Optimal management of the T1G3 bladder cancer. Urol Clin North Am. May 2005; 32(2): 133-45. [Medline]
- [8] Scârneciu I. - BCG în tumorile vezicale superficiale, Ed. Universității Transilvania Brașov, 2007
- [9] Sinescu I. - Tumorile vezicii urinare, în Urologie Clinică, sub redacția I. Sinescu, Ed. Medicală Amaltea, București 1998; 226-239
- [10] Sinescu I., Glück G., Mihai M. - Tumorile vezicale, în Tratat de Urologie (sub redacția I Sinescu, G. Glück), Ed. Medicală, 2008; 1947-2142