

Lekarz Krzysztof Nowakowski

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów immunoterapii BCG w raku pęcherza moczowego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Paradysz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Bryniarski

Klinika Urologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Paradysz

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze 2016 rok

NOWAKOWSKI KRZYSZTOF

Streszczenie:

Wprowadzenie

Powszechnie uznanym jest, iż leczenie BCG rozpoczyna się stosując 6 wlewów dopęcherzowych w odstępach tygodniowych. Jest to tak zwany etap indukujący leczenia. Jak dowodzą jednak badania znacznie wyższą skuteczność terapii osiąga się stosując terapię podtrzymującą po zakończeniu cyklu indukującego. Wiele różnych schematów podawania wlewów podtrzymujących jest stosowanych na świecie. Wciąż jednak nie ustalono, który ze schematów jest najskuteczniejszy w zapobieganiu wznowie i progresji.

Cele pracy

- Porównanie skuteczności dwóch wybranych schematów terapii podtrzymującej BCG w zapobieganiu wznowie i progresji raka pęcherza moczowego
- Porównanie odsetka działań niepożądanych w zależności od wybranego schematu leczenia
- Opracowanie modelu prognostycznego dla skuteczności immunoterapii dopęcherzowej w materiale własnym, w zależności od wybranych parametrów histopatologicznych i klinicznych

Material i metodyka

Badanie ma charakter retrospektywny i wykorzystuje dane uzyskane z dokumentacji medycznej chorych leczonych z powodu raka pęcherza moczowego w Klinice Urologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Zabrze (SPSK nr 1) oraz poddanych następnie leczeniu uzupełniającemu pod postacią immunoterapii dopęcherzowej BCG w przyklinicznej Poradni Urologicznej w latach 2008-2015.

Chorzy włączeni do badania zostali podzieleni na dwie grupy:

- Grupa 1, w której stosowano schemat podtrzymujący wlewów BCG wg Moralesa tzn. 3 cotygodniowe wlewy w 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu terapii – razem 27 wlewek
- Grupa 2, w której stosowano schemat 1 wlewu comiesięcznego przez cały okres

Wyniki

Do badania zakwalifikowano 110 chorych. W skład badanej grupy wchodziło 84 mężczyzn (76,36%) oraz 26 kobiet (23,64%). Wiek chorych wahał się od 34 lat do 86 lat, średnio wynosząc 64,8 lat. Do grupy 1 (schemat „6+3”) włączono 52 chorych, natomiast w skład grupy 2 (schemat 1 co 1 mc) 58 badanych. Łącznie w badanej populacji wznowy nowotworowe w okresie obserwacji stwierdzono u 28 chorych (25,45%). W grupie 1 wznowy wystąpiły u 13 chorych (25,00%), natomiast w grupie 2 u 15 badanych (25,86%). Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w liczbie wznów nowotworowych pomiędzy obiema grupami ($p=0,92$). Łącznie stwierdzono 11 (39,29%) progresji stopnia zróżnicowania histopatologicznego wśród chorych, u których wystąpiły wznowy nowotworowe. W grupie 1 rozpoznano 8 (61,54%) progresji cechy G, natomiast w grupie 2 – 3 (20%) progresje ($p=0,02$). Wykazano zatem znamienne korzyść w zapobieganiu progresji stopnia zróżnicowania histopatologicznego u chorych, u których stosowano schemat 1 wlewu co 1 miesiąc. Progresje zaawansowania miejscowego stwierdzono u 9 (69,23%) badanych w Grupie 1 oraz u 4 (26,67%) w Grupie 2. Testem Chi-kwadrat stwierdzono znamienne różnicę pomiędzy badanymi grupami ($p=0,02$). Uwzględniając podział na grupy badane znamienne wyższy odsetek powikłań miejscowych zaobserwowano w Grupie 1 – 36 (76,60%) obserwacji z objawami niepożądanymi względem 20 (37,04%) obserwacji w Grupie 2 ($p=0,00005$). Spośród ogólnoustrojowych działań niepożądanych w Grupie 1 stwierdzono je u 24 (51,06%) badanych, natomiast w Grupie 2 u 14 (25,93%) badanych. Wykazano znamienne różnicę między odsetkiem działań niepożądanych ogólnych między badanymi grupami z korzyścią dla grupy 2 ($p=0,009$).

Wnioski:

1. Żaden z zastosowanych schematów terapii podtrzymującej BCG nie ma znamiennej wyższej skuteczności w zapobieganiu wznowie raka pęcherza moczowego
2. W badanym materiale schemat 1 wlewu co 1 miesiąc okazał się znamienne skuteczniejszy w zapobieganiu progresji stopnia zaawansowania miejscowego i zróżnicowania histopatologicznego guza

3. Protokół 1 wlewu co 1 miesiąc wykazuje znamienne niższy odsetek działań niepożądanych miejscowych i ogólnych w stosunku do schematu „6+3”
4. Opracowano kalkulator prognostyczny ryzyka wznowy podczas terapii BCG z uwzględnieniem takich zmiennych jak: mnogość guzów, nawrotowość guza, stopień zaawansowania miejscowego oraz stopień zaawansowania histopatologicznego

Abstract:

Background

It is widely recognized that the BCG treatment is initiated using 6 intravesical administrations at weekly intervals. This is called the inducing step of the treatment. As studies show, however, a much higher efficacy is achieved by using maintenance therapy after induction cycle. Many different regimens are being used in the world. Still, it is not determined what scheme is most effective in preventing recurrence and progression.

Objectives

- Comparison of the two selected schemes of BCG maintenance therapy to prevent recurrence and progression of the bladder cancer
- Comparison of the percentage of side effects depending on the regimen
- Development of a predictive model for the effectiveness of intravesical immunotherapy in own material, depending on the selected histopathological and clinical parameters

Materials and Methods

The study is retrospective in nature and uses data obtained from the medical records of patients treated for bladder cancer in the Department of Urology of the Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny No. 1 in Zabrze (SPSK 1) and undergone subsequently adjuvant treatment in the form of immunotherapy with intravesical BCG in years 2008-2015.

Patients enrolled in the study were divided into two groups:

- Group 1, in which the infusion regimen were 3 weekly infusions at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 month treatment
- Group 2, wherein one monthly infusion was performed

Results:

The study included 110 patients. The study group consisted of 84 men (76.36%) and 26 women (23.64%). The age of patients ranged from 34 years to 86 years, with an average of 64.8 years. Group 1 (scheme "6 + 3) included 52 patients, while group 2 (1 monthly instillation) 58 patients. In total, recurrence of cancer during follow-up was observed in 28

patients (25.45%). In group 1, recurrence occurred in 13 patients (25.00%), while in Group 2 in 15 patients (25.86%). There were no statistically significant differences in the number of tumor recurrence between the two groups ($p = 0.92$). A total of 11 (39.29%) progressions in histopathological grading was found. In group 1, it was diagnosed in 8 (61,54%) patients, while in group 2 - 3 (20%) ($p = 0.02$), it has thus been shown a significant benefit in preventing the progression of histopathological grading in patients whose 1 monthly regimen was used. Progressions in local advancement were observed in 9 (69.23%) patients in Group 1 and in 4 patients (26.67%) in Group 2. Chi-square test revealed a significant difference between the groups ($p = 0.02$). Taking into account the division into groups, significantly higher rate of local complications were observed in Group 1 - 36 (76.60%) observations of adverse reactions in relation to 20 (37.04%) in the observation group 2 ($p = 0.00005$). Among the systemic side effects in Group 1 they were found in 24 (51.06%) of respondents, while in Group 2 in 14 (25.93%) patients. A significant difference between the percentage of overall adverse events between the groups for the benefit of group 2 ($p = 0.009$) was observed.

Conclusions:

1. None of the protocols used for maintenance therapy with BCG is significantly better regarding the effectiveness in preventing recurrence of bladder cancer
2. The regimen consisting of 1 infusion every 1 month was significantly more effective in preventing the progression of the local tumor advancement and histological differentiation
3. Protocol with 1 monthly infusion has a significantly lower percentage of local and general side effects compared to the "6 + 3" regimen
4. Calculator predicting the risk of recurrence during therapy with BCG was developed, taking into account variables such as the multitude of tumors, tumor recurrence, local and histopathological advancement

Słowa kluczowe (keywords):

Rak pęcherza moczowego, Mycobacterium bovis, Immunoterapia

Urinary bladder neoplasms, Mycobacterium bovis, Immunotherapy