



Biomed Lublin

Mycobacterium bovis BCG

Immunoterapia BCG
w leczeniu raka
pęcherza moczowego



Opracowała:
dr inż. Monika Wójcik- Żydek
Dział Rozwoju



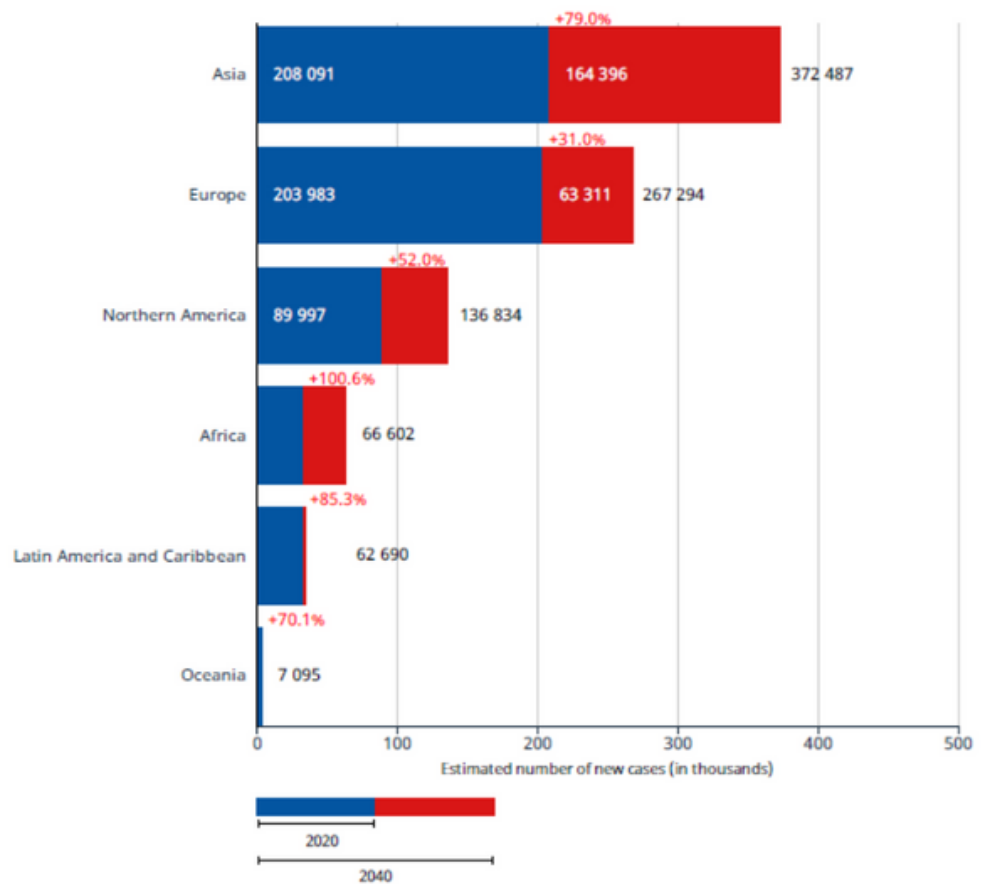
Rak pęcherza moczowego.

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u ludzi. Jest drugim pod względem zapadalności, po raku prostaty, nowotworem złośliwym układu moczowego, a częstość zachorowań wciąż rośnie. Zapadalność na raka pęcherza wzrasta z wiekiem, najczęściej wykrywany jest u osób między 60 a 70 rokiem życia przy średniej 69 lat dla mężczyzn i 71 lat dla kobiet. Trzy-czterokrotnie częściej diagnozowany jest u mężczyzn [1].

U Polaków rak pęcherza jest czwartym nowotworem zaraz po raku płuca, gruczołu krokowego i jelita grubego. W Polsce nowotwory pęcherza moczowego stanowią prawie 7% przypadków nowotworów złośliwych u mężczyzn i około 2% u kobiet. W 2019 roku zdiagnozowano 7333 nowych zachorowań (5482 przypadków u mężczyzn i 1851 u kobiet). W tym samym roku ponad 4000 chorych zmarło z powodu raka pęcherza (3131 mężczyzn i 1017 kobiet) [2]. Pomimo iż w Polsce częstość zachorowań na nowotwory pęcherza moczowego jest niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej, to umieralność na ten rodzaj nowotworów jest w Polsce, wśród mężczyzn, znacznie wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. Z roku na rok wzrasta liczba zachorowań na ten nowotwór oraz zgonów z jego powodu.

WHO szacuje, że do 2040 w Polsce wzrośnie liczba diagnozowanych przypadków raka pęcherza o ponad 35% i osiągnie liczbę prawie 16 tysięcy nowych przypadków rocznie [3] z kolei liczba zgonów wzrośnie do 2040 o prawie 60% i wyniesie 8 tysięcy w skali rocznej [4]. W 2020 roku WHO oceniło liczbę nowych przypadków raka pęcherza na poziomie 573 tyś. i prognozuje, że do 2040 ich liczba wzrośnie do 991 tyś. w skali świata [5].

Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]
Bladder



Rysunek 1. Szacowana liczba nowych przypadków raka pęcherza moczowego na świecie, porównanie roku 2020 i prognoz na rok 2040 [6].

Do głównych czynników ryzyka raka pęcherza moczowego należy palenie tytoniu (50-65% przypadków wśród mężczyzn i 20-30% przypadków wśród kobiet), ekspozycja zawodowa na potencjalne czynniki rakotwórcze, takie jak aminy aromatyczne i pył sadzy [7]. Poza tym czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia choroby jest płeć męska, wiek powyżej 65 r.ż., nadwaga, długotrwałe picie wody zanieczyszczonej arsenem lub chlorowanej, nadmierne spożycie alkoholu, rodzinne obciążenie nowotworami oraz narażenie na czynniki chorobotwórcze [8].



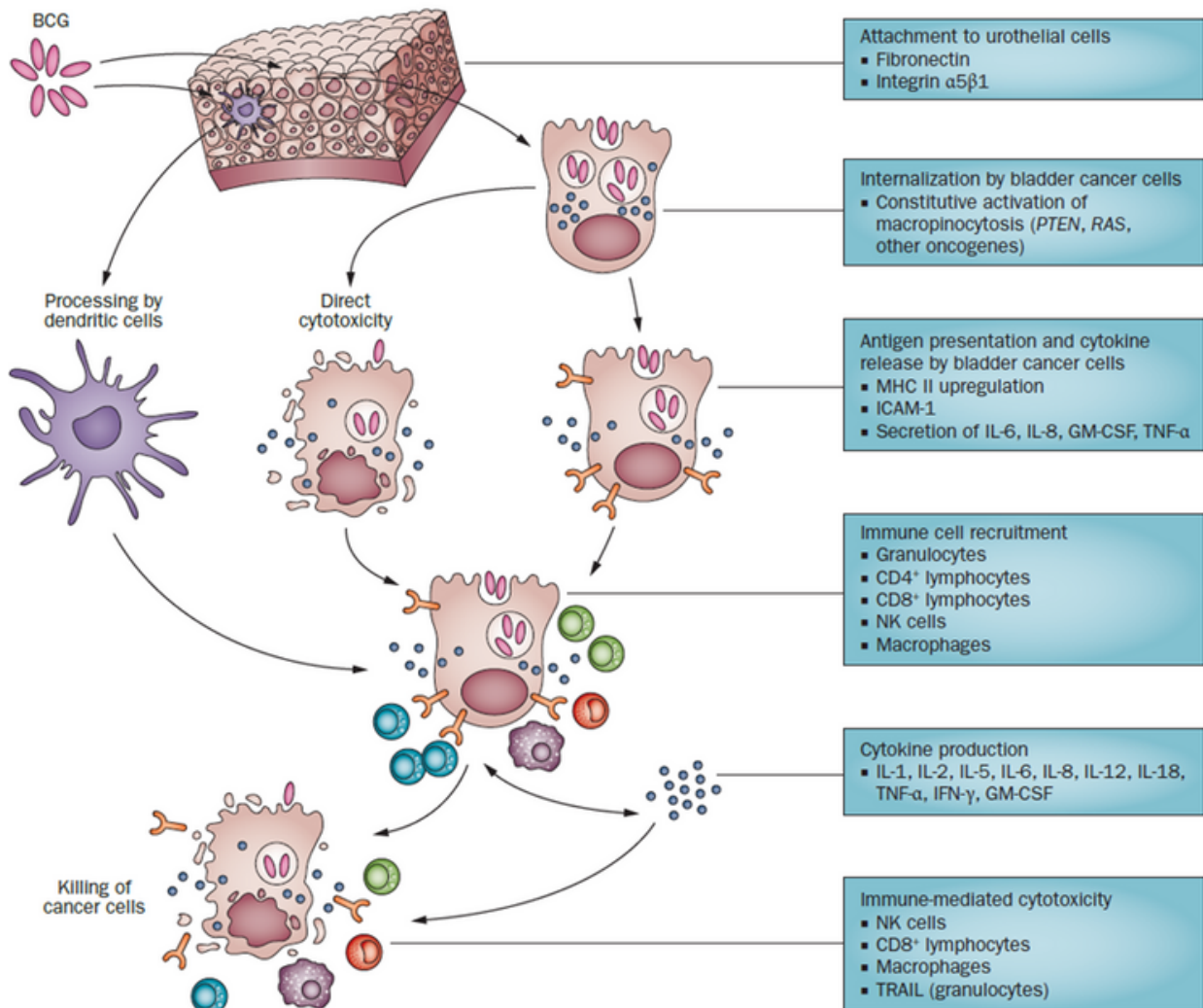
Objawy raka pęcherza moczowego są bardzo podobne do tych, na które skarżą się pacjenci chorujący na zapalenie pęcherza moczowego. Dlatego nigdy nie powinniśmy bagatelizować dolegliwości takich, jak: bóle podbrzusza, trudności przy oddawaniu moczu, uczucie parcia na pęcherz czy obecność krwi w moczu. Wcześniej wykryty guz pęcherza moczowego jest uleczalny, a jego wczesne wykrycie gwarantują regularne konsultacje z urologiem [9].

Leczenie chorych na raka pęcherza zależy od stopnia zaawansowania choroby. W przypadkach nowotworów zaawansowanych niezbędna jest radykalna cystektomia czyli chirurgiczne całkowite usunięcie pęcherza moczowego z ewentualną chemioterapią. W mniej zaawansowanych stadiach (powierzchnowych, nabłonkowych, nieinwazyjnych guzach pęcherza moczowego - carcinoma urotheliale Ta, Tis, T1) stosuje się przezcewkową elektroresekcję (transurethral resection of the bladder tumor - TURB) z uzupełniającym leczeniem dopęcherzowym chemioterapią i/lub immunoterapią BCG [10].

Immunoterapia BCG

Immunoterapia BCG (Bacillus Calmette-Guérin) jest obecnie najskuteczniejszą terapią adiuwantową stosowaną w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego efektywniejszą niż radioterapia lub chemioterapia. Do terapii BCG kwalifikowane są zmiany nowotworowe nienaciekające mięśniówki (stadia Ta, Tis oraz T1). Terapia BCG polega na dopęcherzowym podaniu serii wlewek zawierających atenuowany szczep bakterii *Mycobacterium bovis* po około 2-4 tygodniach po zabiegu TURB.

W przypadku większości osób z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza wysokiego ryzyka po początkowym cyklu sześciu terapii BCG następuje tak zwany cykl podtrzymujący. Leczenie podtrzymujące BCG zmniejsza ryzyko nawrotu lub rozprzestrzeniania się choroby. Leczenie podtrzymujące może trwać 1-3 lata, ale sesje lecznicze stają się znacznie rzadsze (np. jedna dawka w miesiącu) [10]. Efektywność leczenia BCG w nieinwazyjnym raku pęcherza wynosi 70% 5-letnich przeżyć bez wznowy nowotworu. Leczenie prątkami gruźlicy zmniejsza masę resztkowej guza, ale także opóźnia i/lub zapobiega nawrotowi oraz progresji choroby. Stosowanie preparatu BCG w podaniach dopęcherzowych jest dobrze tolerowane [11].



Rysunek 2. Mechanizm działania BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego [14].

Udowodniono, że w mechanizmie działania BCG zasadnicze znaczenie ma uruchomienie miejscowej reakcji immunologicznej poprzez wywołanie sztucznego zapalenia pęcherza moczowego indukowanego przez bakterie. Prątki gruźlicze, po wnikięciu do światła zdrowych komórek nabłonka, jak i komórek nowotworowych, poprzez bezpośredni kontakt indukują reakcję zapalną. Efektem jest wzmożona aktywność komórek układu immunologicznego i wydzielanie przez nie szeregu czynników prozapalnych, które odgrywają istotną rolę w niszczeniu komórek nowotworowych. Wiele eksperymentów *in vitro* dowodzi także, że bezpośrednie działanie BCG na niektóre linie komórkowe raka pęcherza moczowego prowadzi do zahamowania proliferacji i/lub śmierci komórek rakowych [12,13].

Biomed Lublin od 1999 r. wykorzystuje żywe, atenuowane, prątki BCG podszczepu Moreau do wytwarzania leku onkologicznego stosownego w immunoterapii powierzchniowych, nabłonkowych, nieinwazyjnych guzów pęcherza moczowego

Literatura

- [1] Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 Mar;6(3):135-44. doi: 10.1038/ncpuro1315. PMID: 19265855; PMCID: PMC2957872.
- [2] Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, dos Santos FC, Michatek I, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie PIB, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2021
- [3] https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=30&populations=616
- [4] https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=30&populations=616&types=1
- [5] https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=30&populations=900&types=0
- [6] <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=30>
- [7] Wołącewicz M, Hryniewicz R, Grywalska E, Suchojad T, Leksowski T, Roliński J, Niedźwiedzka-Rystwej P. Immunotherapy in Bladder Cancer: Current Methods and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 May 7;12(5):1181. doi: 10.3390/cancers12051181. PMID: 32392774; PMCID: PMC7281703.
- [8] Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 Mar 13;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015. PMID: 32183076; PMCID: PMC7151633.
- [9] Jabtonowski, Z. Rak pęcherza moczowego–epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. *Folia Medica Lodziensia*, 2013. 1(40), 31-52.
- [10] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chang S, Downs TM, Efstathiou JA, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Guzzo T, Herr HW, Hoffman-Censits J, Hoimes C, Inman BA, Jimbo M, Kader AK, Lele SM, Michalski J, Montgomery JS, Nandagopal L, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Preston MA, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Tward J, Wright JL, Gurski LA, Johnson-Chilla A. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar;18(3):329-354. doi: 10.6004/jnccn.2020.0011. PMID: 32135513.
- [11] Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF Jr, Oettgen HF. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1404-8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.6.1404. PMID: 7751885.
- [12] Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110393. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110393. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32559616.
- [13] Lamm DL, Morales A. A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment. *Vaccine*. 2021 Dec 8;39(50):7308-7318. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.026. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34417051.
- [14] Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nat Rev Urol*. 2014 Mar;11(3):153-62. doi: 10.1038/nrurol.2014.15. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24492433.



Niniejszy artykuł został opracowany na podstawie dostępnych publikacji naukowych. Intencją autorów jest zwrócenie uwagi czytelników na najważniejsze aspekty związane ze szczepem szczepionkowym M. bovis BCG celem podniesienia ich wiedzy i świadomości w tematach ochrony zdrowia i życia ludzi.

Treść w nim zawarta ma charakter edukacyjny i informacyjny, nie może ono być traktowane jako forma doradztwa czy konsultacji i jako takie nie może zastępować porady lekarza lub z farmaceuty.

Źródła będące podstawą wybranych cytatów lub szerszych wątków zostały podane w końcowej części materiału.

Wszelkie odesłania do leków i wyrobów medycznych mają charakter jedynie ilustracyjny, nie stanowią oferty w rozumieniu przepisów Kodeksu Cywilnego, w żadnym wypadku nie mogą być wykorzystywane do stwierdzenia jakie leki/wyroby medyczne powinny być przyjmowane przez daną osobę.

Publikacja może zawierać opinie ekspertów z dziedzin związanych z działalnością Spółki lub wyciągi z artykułów prasowych.

Wszystkie takie informacje stanowią wyłącznie opinie ekspertów, którzy je wyrazili lub są publikacjami osób trzecich, w związku z czym nie muszą stanowić poglądów Spółki. Opinie ekspertów odzwierciedlają ich osobiste poglądy i nigdy nie należy interpretować ich jako opinii lub zobowiązań Spółki.

Publikacja może zawierać odnośniki (linki) do stron internetowych osób trzecich. Z odnośników tych użytkownik korzysta na własne ryzyko.

Spółka nie odpowiada za informacje znajdujące się na stronach internetowych osób trzecich.

„BIOMED-LUBLIN” WSiSz S.A. oświadcza, że dokłada wszelkich starań, aby publikowane materiały były rzetelne i oparte na kompetentnych źródłach, jednak nie gwarantuje ich dokładności, aktualności czy też kompletności.

„BIOMED-LUBLIN” WSiSz S.A. nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek szkody czy straty powstałe w związku z korzystaniem z publikacji ani też za słuszność decyzji podjętych w oparciu o udostępniane informację (medyczne lub inne). Materiał nie ma charakteru komercyjnego i nie stanowi oferty handlowej.