

BCG – historie, mechanismus účinku, indikace, účinnost, dávkování

MUDr. Petr Hušek, FEBU, MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D., prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravezikální instilační terapie se stala standardní léčbou high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS) v běžné klinické praxi s dobrými výsledky. Mnoho otázek stran této léčebné modalitě však zůstává nezodpovězeno nebo není obecně příliš známo. Cílem článku je komplexní shrnutí problematiky BCG léčby, včetně zajímavého historického vývoje této léčby.

Klíčová slova: BCG, uroteliální karcinom.

BCG – history, method principle, indication, effectivity, dosage

Bacillus Calmette –Guérine intravesical therapy has become a standard treatment of high grade non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1) and cancer in situ (CIS) in clinical practice with acceptable results. A lot of questions are still unclear. Goal of an article is the summary BCG treatment and description of interesting historical evolution.

Key words: BCG, urothelial cancer.

Úvod

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravezikální instilační terapie se stala standardní léčbou high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS). Mechanismus účinku není doposud zcela objasněn. Není ani zcela ujasněno dávkovací schéma. Léčba touto intravezikální vakcínou signifikantně snižuje frekvenci recidivy a možnost progresu tumoru v invazivní nádor močového měchýře.

Historie BCG

BCG vakcína byla vyvinuta v roce 1921 bakteriologem Albertem Calmettem a veterinářem Camillem Guérinem, kteří společně pracovali v Pasteurově Institutu v Lille (obrázek 1). Očkování proti tuberkulóze (kalmetizace) vedlo k dramatickému poklesu výskytu tuberkulózy celosvětově a dodnes se řadí k největším objevům 20. století. Objevu předcházelo 13 let pěstování živého, oslabeného kmene *Mycobacterium*

bovis, na živné půdě tvořené brambory se žlučí a glycerinem. Postupně bylo provedeno 231 pasáží, než došlo k takovému oslabení virulence, že bylo možno využít preparát v lidské medicíně. K významnému rozšíření očkování proti tuberkulóze došlo až po druhé světové válce. Plošné očkování novorozenců v ČR bylo zahájeno v roce 1953. V roce 2010 bylo v ČR plošné očkování proti tuberkulóze po 57 letech ukončeno. Nyní se týká pouze rizikových novorozenců (1).

Původní kultura *M. bovis* byla uchovávána v Paříži. Postupně byla subkultivována a distribuována do několika laboratoří po celém světě, kdy vznikly odlišnými kultivačními technikami nové BCG subtypy (2). Kmeny využívané pro intravezikální aplikace jsou uvedeny v tabulce 1, včetně místa kultivace a komerčního názvu. Metaanalýza studií ohledně efektivity jednotlivých kmenů BCG vakcín neprokázala významnějších rozdílů mezi jednotlivými kmeny užívanými v běžné klinické praxi (3).

Obr. 1. Camille Guérin (vlevo) a Albert Calmette (vpravo)



Americký biostatistik Raymond Pearl v roce 1929 jako první popsal nižší výskyt maligních onemocnění u pacientů postižených tuberkulózou.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Hušek, FEBU, petr.husek@fnhk.cz

Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(4): 157–160

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 9. 7. 2019

Tab. 1. Přehled celosvětově využívaných BCG kmenů pro intravezikální aplikaci (zdroj: Hugh Mostafid, Royal Surrey County NHS Foundation Trust)

Kmen	n	Průměrná hladina kompletní odpovědi %	Název komerčního produktu	Hmotnost (mg)	Doporučená dávka (cfu)	Vylučování virulentních lipidových faktorů	Vylučování MPB64/MPB70 a MPB83
Moscow	103	90,5	SII-ONCO-BCG® (Indie)	120	3–57×10 ⁸	ano	přítomné/vysoké
Moreau RdJ	100	90	ImmunoBCG (Brazílie)	80	0,04×10 ⁸	ne	přítomné/vysoké
Connaught	450	79 (70–92)	Immunocyst® (Francie)	81	1,8–15,9×10 ⁸	---	---
Tokyo	111	77 (63–84)	Tokyo 172 (Thajsko)	80	0,4–0,5×10 ⁸	ne	přítomné/vysoké
Pasteur	230	74 (40–80)	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
Tice	277	71 (56–82)	OncoTice® (USA)	12,5	2–8×10 ⁸	ano	nepřítomné/přítomné
Glaxo	180	65(53–88)	---	---	---	ne	nepřítomné/přítomné
E. Frappier	145	60 (39–100)	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
S. African	13	69	---	---	---	---	---
Copenhagen	42	67	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
Romanian	33	64	---	---	---	---	---
RIVM/1	15	60	BCG-Medac® (Německo)	80	2–30×10 ⁸	---	---

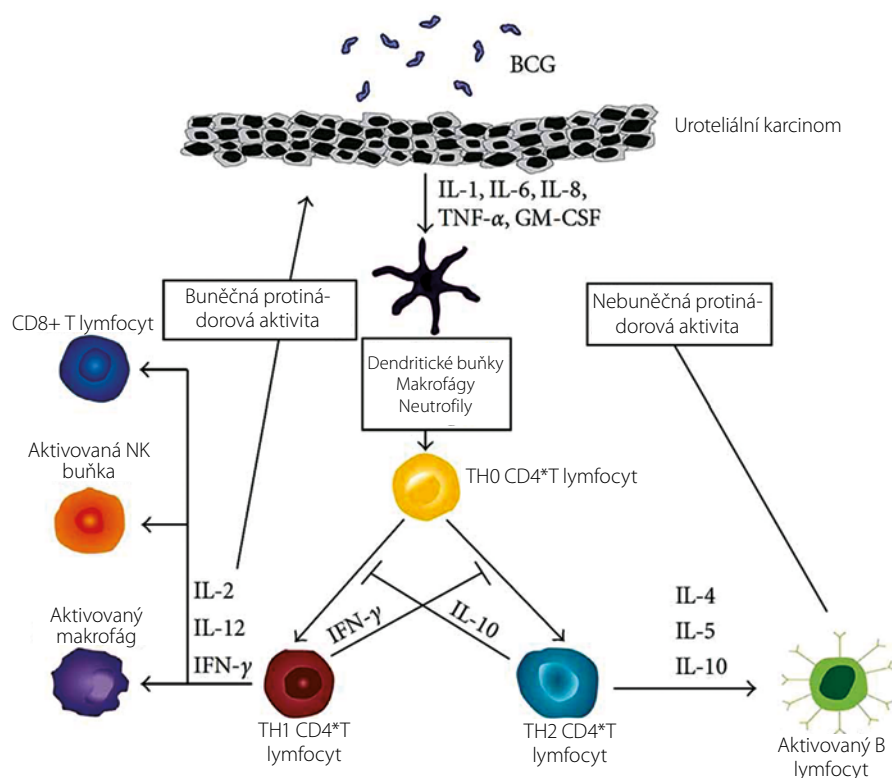
Obr. 2. Alvaro Morales



Obdobně pozoroval i fakt, že pacienti, kteří přežili nádorová onemocnění v minulosti, prodělali častěji tuberkulózu (4). Výzkum protinádorového efektu BCG vakcíny následně však zpomalila tragická událost v Německu v letech 1929 a 1930, kdy zemřelo 72 dětí po aplikaci kontaminované BCG vakcíny, tzv. Luebecká tragédie, která vedla k dočasnému odporu proti plošnému využívání BCG vakcíny. Další výzkum pak pokračoval až od 50. let 20. století s rozvojem oboru imunologie. Na zvířecích modelech, jako myši či morčata, byla prokázána protinádorová imunologická odpověď na mykobakteriální agens obsažený v BCG vakcíně v pracích Zbara a dalších (5). Výzkum byl nejprve zaměřen na kožní nádory. Coe a Feldman

při výzkumu na morčatech v roce 1966 prokázali silnou pozdní hypersenzitivní reakci močového měchýře po intravezikální aplikaci BCG vakcíny (6). Obdobného efektu dosáhl i Bloomberg při pozdějších pokusech na psech (7). V roce 1972 kanadský urolog Alvaro Morales (obrázek 2) navázal na předchozí výzkum a poprvé vyzkoušel intravezikální aplikaci BCG vakcíny na prvních 7 pacientech. Vakcína byla připravena a podána v Armand Frappier Institutu v Montrealu. Bylo podáno 6 dávek v týdenních rozestupech, jednalo se o pacienty s recidivujícím povrchovým karcinomem močového měchýře. U všech sedmi pacientů byla v následné biopsii prokázána pozdní hypersenzitivní reakce s rozvojem granulomatózního zánětu, bez průkazu recidivy malignity. Výsledky byly zveřejněny a publikovány až v roce 1976 (8). Teprve Lamm v roce 1980 v randomizované prospektivní studii potvrdil Moralesovo pozorování a zároveň navrhl optimální protokol intravezikální aplikace BCG vakcíny (9). Dalším výzkumem Moralese, Herra, Lamma a dalších byl prokázán efekt BCG vakcíny v eradikaci CIS (10). V následných 40 letech došlo k širokému rozšíření této léčebné metody a stala se standardem léčby high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a CIS. Nicméně problematika dávkování, frekvence podávání a délka trvání léčby není dodnes zcela vyjasněna. Intravezikální aplikace BCG vakcíny se stala obecně jednou z neúspěšnějších imunoterapií v protinádorové léčbě (11, 12).

Obr. 3. Mechanismus účinku BCG vakcíny (15)



Mechanismus účinku BCG vakcíny

Základní mechanismus účinku BCG vakcíny na lidský imunitní systém je znám. Nicméně mnoho otázek stran mechanismu účinku BCG

Tab. 2. EORT (European Organization for Research and Treatment of Cancer) nomogram k určení rizika recidivy/progrese nádoru měchýře (zdroj: zdravi.euro.cz)

Factor	Recidivy	Progrese
Počet		
solitární	0	0
2 až 7	3	3
více než 8	6	3
Velikost		
do 3 cm	0	0
nad 3 cm	3	3
Primo/rec		
primozáchyt	0	0
do roku	4	2
po roce	2	2
Invasivita		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
ne	0	0
ano	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Celkové skóre	0–17	0–23

Skupina	Skóre recidiv	1 rok	5 let
I	0	15 % (10–19 %)	31 % (24–37 %)
II	1–4	24 % (21–26 %)	46 % (42–49 %)
III	5–9	38 % (35–41 %)	62 % (58–65 %)
IV	10–17	61 % (55–67 %)	78 % (73–84 %)
Skupina	Skóre progrese	1 rok	5 let
I	0	0,2 % (0–0,7 %)	0,8 % (0–1,7 %)
II	2–6	1 % (0,4–1,6 %)	6 % (5–8 %)
III	7–13	5 % (4–7 %)	17 % (14–20 %)
IV	14–23	17 % (10–24 %)	45 % (35–84 %)

zůstává dále nezodpovězeno. BCG aktivace imunitního systému probíhá v několika krocích. Důležitou roli v průniku BCG do nádorových i nenádorových buněk hraje fibronectin (extracelulární glykoprotein). Následně dojde v buňkách k vyvolání zánětlivé odpovědi (13). Lokální imunitní odpověď je aktivována prezentací BCG antigenu buňkami retikuloendoteliálního systému (granulocyty, makrofágy, Th lymfocyty) následované aktivací cytokinu (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF alfa a interferonu gama) do moče (14). Imunologická kaskáda vede k imu-

nitní protinádorové aktivitě zprostředkované cytotoxickými T lymfocyty, NK (natural killer) buňky, neutrofilů a makrofágy (obrázek 3).

Indikace, účinnost a dávkování BCG vakcíny

BCG intravezikální instilační terapie se stala standardní léčbou u pacientů s high grade neinvazivním karcinomem močového měchýře (Ta, T1) a CIS. Metaanalýzy studií potvrdily lepší klinické výsledky kombinovaná terapie transuretrální resekce tumoru (TUR) a BCG instilace než TUR samostatně či v kombinaci s intravezikální chemoterapií (mitomycin C) u této skupiny pacientů (16–19). BCG instilační terapie snižuje pravděpodobnost progrese tumoru do invazivní formy o 27 % (20). U pacientů s karcinoma in situ bez léčby dochází k progresi do invazivního karcinomu až u 54 % pacientů (3). Selhání BCG instilační terapie u této skupiny pacientů je jednoznačnou indikací k radikální cystektomii.

Optimální dávkovací schéma není zcela ujasněno. Obecně je široká shoda na úvodní indukční terapii BCG vakcínou, kdy dochází k aplikaci 6 dávek po jednom týdnu ve shodě s původním doporučením Moralese (8). Stran frekvence a délky trvání navazující udržovací terapie BCG již taková shoda není (21). Z posledních doporučení EAU Guidelines má nejlepší dlouhodobé výsledky 3 roky trvající udržovací léčba. Schéma léčby zahrnuje vždy 3 dávky v intervalu jednoho týdne, a to v 3., 6., 12., 18., 24., 30. a 36. měsíci (22–23).

Přes obecně dobré klinické výsledky BCG instilační terapie zůstává stále nemalá část pacientů, kde tato terapie selhává. Pomocí tabulek EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) lze odhadnout určitou pravděpodobnost rekurence výskytu neinvazivního karcinomu močového měchýře nebo jeho progresi do invazivní formy (24) (tab. 2). Jednoznačný biochemický či laboratorní marker, který by dokázal predikovat selhání této léčby, však zatím neexistuje. Jako nadějný se jeví výzkum epigenetických metylačních změn nádorových buněk, který prokázal odlišné metylační změny ve skupině pacientů s odpovědí a selháním BCG terapie (25). U pacientů s očekávaným BCG selháním by mohla být radikální chirurgická léčba indikována časněji. Neztrácel by se drahocenný čas neúspěšnou BCG terapií, který má pro jejich onkologickou prognózu zá-

sadní vliv (26). Dále by nebyli zbytečně vystaveni komplikacím, které jsou s BCG léčbou spojeny. Může se vyskytnout celá řada nežádoucích efektů jako cystitida, hematurie, prostatitida, orchoepididymitida, bolesti kloubů, teploty, septický stav, alergická reakce. Naštěstí vážnější vedlejší účinky jsou popsány méně než u 5 % pacientů (27).

Neúspěch BCG léčby

Neúspěch BCG instilační intravezikální léčby může mít dva základní důvody, BCG intolerance léčby a BCG selhání. BCG intolerance je nutnost přerušení BCG intravezikální léčby před jejím kompletním dokončením pro závažné vedlejší účinky léčby. BCG selhání je poněkud širší pojem s několika podskupinami. Obecně lze tento pojem zjednodušit na výskyt invazivního karcinomu, (Ta, T1) high grade karcinomu a karcinomu in situ (CIS), v průběhu či po dokončení léčby BCG vakcínou. V rámci BCG selhání se můžeme setkat s pojmy jako BCG refrakterní nádor, kdy se objeví časná recidiva (Ta, T1) high grade karcinomu či CIS po 3 měsících od zahájení léčby. Relabující nádor je high grade tumor, který se objeví po kompletním dokončení BCG léčby, navzdory předchozí dobré onkologické odpovědi. BCG neodpovídající (unresponsive) nádor je refrakterní či relabující (Ta, T1) high grade tumor vyskytující se do 6 měsíců nebo CIS do 12 měsíců od poslední BCG dávky. Horší onkologická prognóza je spojena s BCG refrakterním tumorem ve srovnání s relabujícími tumory (28). Výskyt low grade tumoru během sledování po BCG instilaci není považováno za BCG selhání.

Zlatým standardem léčby BCG selhání zůstává radikální cystektomie (LE1a). Ostatní alternativní způsoby mají onkologicky výrazně horší výsledky a pacient by měl být o této skutečnosti plně informován (29–31). Informací, eventuálně klinických studií stran alternativní léčby, je minimálně. Je několik studií, kde bylo dosaženo relativně dobrého efektu při pokračování BCG udržovací terapie či opakování indukční terapie přes BCG selhání (32, 33). V současné době probíhá klinická studie s užitím sunitinibu u pacientů s BCG refrakterním high grade invazivním karcinomem močového měchýře (34). Více než 50% úspěšnost léčby byla pozorována u pacientů s výskytem CIS po třech měsících od zahájení léčby, kde byla BCG léčba opakována (35).

Závěr

BCG intravezikální instalační léčba se stala standardem v léčbě high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinoma in situ (CIS). Využívání BCG vakcín v běžné urologické praxi je výrazným úspěchem výzkumné činnosti několika generací

imunologů a urologů. Přestože se jedná o účinnou léčebnou modalitu u nemocných s tímto život ohrožujícím onemocněním, má své limity. Jedním z nich je nízká efektivita u určité skupiny nemocných vedoucí k selhání léčby. Dalším nezanedbatelným limitem jsou vedlejší účinky léčby, které mohou být velmi závažné, dokonce

i život ohrožující. V této oblasti se otevírají nové výzkumné úkoly pro nové generace urologů a imunologů, a to především ve zpřesnění indikace BCG terapie s ohledem na možnost predikce selhání léčby.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Svobodová J. Vakcinační kmen *Mycobacterium bovis* BCG a očkování proti tuberkulóze. Zprávy Centra Epidemiologie a Mikrobiologie (SZÚ, Praha): 2014; 23(5).
2. Behr MA, Small PM. A history and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999; 17: 915–922.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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: 1964.
4. Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hygiene* 1929; 9: 97–159.
5. Zbar B, Bernstein ID, Bartlett GL, Hanna MG, Jr, Rapp HJ. Immunotherapy of cancer: regression of intradermal tumours and prevention of growth of lymph node metastases after intralesional injection of living *Mycobacterium bovis*. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 119–130.
6. Coe JE, Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in guinea pig bladder. *Immunology* 1966; 10: 127–136.
7. Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A, Battenberg JD. The effects of BCG on the dog bladder. *Invest Urol* 1975; 12(6): 423–427.
8. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary *Bacillus Calmette-Guérin* in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1976; 116(2): 180–183.
9. Lamm DL, Thor DE, Harris CS, Reyna JA, Stogill VD, Radwin HM. *Bacillus Calmette-Guérin* immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 124(1): 38–40.
10. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 499–508.
11. Drake T, Hicks J. BCG in bladder cancer: The morales of the story. *Eur Urol* 2014; Suppl: 13.
12. Herr HW, Morales A. History of *Bacillus Calmette-Guérin* and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. *J Urol* 2007; 178: 122.
13. Kavoussi R, Brown JE, Ritchey JK, et al. Fibrinectin-mediated *Calmette-Guérin* bacillus attachment to bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response. *J Clin Invest* 1990; 85(1): 62–67.
14. Luo Y, Chen X, O'Donnell MA. Role of Th1 and Th2 cytokines in BCG-induced IFN production: cytokine promotion and stimulation of BCG effect. *Cytokine* 2003; 21(1): 17–26.
15. Matoušková M. Imunoterapie urotheliálního karcinomu

- močového měchýře od BCG vakcín k cílené imunoterapii. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 4595–4602.
16. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala H. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcomes of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus *Calmette-Guérin* for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56(2): 247–256.
17. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus *Calmette-Guérin* reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6): 1216–1223.
18. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles J, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus *Calmette-Guérin* 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): 485–490.
19. Böhle A, Jocham D, Bock RP. Intravesical bacillus *Calmette-Guérin* versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–95.
20. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus *Calmette-Guérin* reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970.
21. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decock M, Pirson M. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37(4): 470–477.
22. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek, et al. Final result of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus *Calmette-Guérin* in intermediate and high risk T1, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462.
23. Martinez-Pineiro L, Portillo JA, Fernandez JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance Therapy with 3-monthly *Bacillus Calmette-Guérin* for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol* 2015; 68: 256.
24. Sylvester, et al. Prediction Recurrence and Progression in

- Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Table: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven OERCT Trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–477.
25. Husek P, Pacovsky J, Chmelarova M, Podhola M, Brodak M. Methylation status as a predictor of intravesical *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) immunotherapy response of high grade non-muscle invasive bladder tumor. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017 Jun; 161(2): 2102016.
26. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57(1): 60–70.
27. Witjes JA, Paulo J, Soloway M, Lamm D, Kamat AM, Brausi M. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct; 7(10): 667–676.
28. Herr WH, et al. BCG – refractory vs. BCG – relapsing non-muscle invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol* 2015; 33: 108.
29. Takenaka A, et al. Clinical outcomes of bacillus *Calmette-Guérin* instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008; 12: 309.
30. Kaasinen E, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordis study. *Eur Urol* 2003; 43: 637.
31. Solsona E, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 1996; 155: 895.
32. Daniels MJ, Barry E, Schoenberg M, Lamm DL, Kates M. Contemporary oncologic outcomes of second induction course BCG in patient with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2019 Jun; doi: 10.1016/j.urolonc. 2019.05.018.
33. Herr HW, et al. Defining bacillus *Calmette-Guérin* refractory superficial bladder tumor. *J Urol* 2003; 169: 1706.
34. Zahoor H, Mir MC, Barata PC, Stephenson AJ, Garcia JA. Phase II trial of continuous treatment with sunitinib in patients with high-risk (BCG- refractory) non-muscle invasive bladder cancer. *Invest New Drugs* 2019 Jun; doi.org/10.1007/s10637-018-00716-w.
35. Mangrud OM, et al. Reproducibility and prognostic value of WHO 1973 and WHO 2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One* 2014; 9: e83192.