

Lek. Aleksander Ślusarczyk

Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Piotr Zapala**

Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021 r.

Słowa kluczowe: nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego, BCG terapia, markery uogólnionego zapalenia, skala ryzyka CUETO, BCG oporność.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, BCG therapy, systemic inflammatory markers, CUETO risk score, BCG failure.

Pracę dedykuję Mojej Żonie oraz Rodzicom.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Aleksander Ślusarczyk, Piotr Zapała, Karolina Garbas, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, Piotr Radziszewski. Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Arch Med Sci. 2021 May 5.

<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

Współczynnik oddziaływania (IF) 3.318; punktacja MNISW 70

2. Aleksander Ślusarczyk, Karolina Garbas, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Piotr Radziszewski. Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians. Int Urol Nephrol. 2021 Apr 26; 1-7.

<https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2>

Współczynnik oddziaływania (IF) 2.370; punktacja MNISW 70

3. Aleksander Ślusarczyk, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Tomasz Piecha, Piotr Radziszewski. Prediction of BCG responses in non-muscle invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. Int Urol Nephrol. 2019 Jul;51(7):1089–99.

<https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>

Współczynnik oddziaływania (IF) 1.843; punktacja MNISW 70

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie w języku polskim	8
Streszczenie w języku angielskim.....	12
Wstęp.....	16
Epidemiologia.....	16
Klasyfikacja	16
Rokowanie	16
Metody leczenia.....	17
Oporność na leczenie BCG terapią.....	18
Alternatywne terapie u pacjentów nieodpowiadających na BCG	18
Schemat leczenia dopęcherzową BCG terapią	20
Rola powtórnej przezcewkowej resekcji guza (reTURBT).....	20
Kalkulacja ryzyka wznowy i progresji	20
Markery uogólnionego zapalenia	21
Problematyka leczenia NMIBC w wieku podeszłym.....	22
Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden zbiór wraz z komentarzem osiągnięcia naukowego	23
Założenia i cel pracy	25
Cele pracy.....	26
Materiały i metody	27
Badanie numer 1	27
Badanie numer 2	28
Kopie opublikowanych prac.....	29
Podsumowanie i wnioski.....	60
Bibliografia.....	63
Opinia Komisji Bioetycznej	72
Oświadczenia współautorów publikacji.....	73

Wykaz skrótów

BCG- atenuowane prątki gruźlicy Bacillus Calmette-Guerin

CUETO- Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico

CI- przedział ufności (ang. confidence interval)

CIS- rak śród nabłonkowy (ang. carcinoma in situ)

EAU- Europejskie Towarzystwo Urologiczne

EORTC- Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka

FDA- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

HG- wysoki stopień złośliwości (ang. high-grade)

HR- współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)

LG- niski stopień złośliwości (ang. low-grade)

LMR- wskaźnik limfocytów do monocytów (ang. lymphocyte-to-monocyte ratio)

MIBC- naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego (ang. muscle invasive bladder cancer)

NER- wskaźnik neutrofilów do erytrocytów (ang. neutrophil-to-erythrocyte ratio)

NLR- wskaźnik neutrofilów do limfocytów (ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio)

NMIBC- nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. non-muscle invasive bladder cancer)

OR- iloraz szans (ang. odds ratio)

PLR- wskaźnik płytek do limfocytów (ang. platelet-to-lymphocyte ratio)

RBC- liczba czerwonych krwinek (ang. red blood cell count)

reTURBT- powtórna przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. repeated transurethral resection of bladder tumor)

SIM- wskaźnik uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Marker)

TURBT- przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. transurethral resection of bladder tumor)

Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego jest dziesiątym pod względem częstości zachorowań wśród nowotworów złośliwych na świecie. Aż 75% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego zgłasza się z nowotworem nienaciekającym mięśniówki pęcherza moczowego. Podstawą leczenia raka nienaciekającego mięśniówki (ang. non-muscle invasive bladder cancer-NMIBC) jest doszczętna, przezcewkowa elektroresekcja guza (ang. transurethral resection of bladder tumor – TURBT). Dopęcherzowa immunoterapia nieswoista z wykorzystaniem atenuowanych prątków gruźlicy *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) jest złotym standardem leczenia uzupełniającego w przypadku raka urotelialnego o wysokim ryzyku progresji. Niestety, nawet 40% pacjentów otrzymujących dopęcherzową BCG terapię nie odpowiada na leczenie, a około 15% pacjentów ulega progresji choroby do stadium nacieku mięśniówki. Pacjenci rozwijający chorobę inwazyjną w trakcie BCG terapii wykazują gorsze rokowanie niż pacjenci z nowotworem pierwotnie naciekającym mięśniówkę. Dlatego też poprawna kwalifikacja do immunoterapii BCG, jak również adekwatna stratyfikacja ryzyka w momencie rozpoczynania leczenia ma kluczowe znaczenie dla długoterminowych wyników onkologicznych. Stosowane obecnie tabele kalkulacji ryzyka wznowy i progresji opracowane przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Raka (EORTC) powstały w oparciu o grupę pacjentów poddanych TURBT z następczą chemioterapią dopęcherzową. Równocześnie, modelem opracowanym na kohorcie pacjentów leczonych TURBT uzupełnionym wlewkami z BCG była stratyfikacja ryzyka opracowana przez Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Dotychczasowa walidacja zewnętrzna obydwu przytoczonych modeli wskazuje jednak na ich niedoskonałość, głównie w kontekście tendencji do przeszacowania ryzyka wznowy i progresji NMIBC w grupie wysokiego ryzyka progresji. Brakuje ponadto modeli, dla których punktem końcowym byłoby samo niepowodzenie immunoterapii BCG. Równocześnie, w ostatnich latach coraz lepiej udokumentowane staje się znaczenie prognostyczne markerów subklinicznej, uogólnionej odpowiedzi zapalnej wyliczanych na podstawie stosunków liczbowych poszczególnych frakcji morfologii krwi obwodowej w rokowaniu nowotworów układu moczowego.

Wiek pacjenta stanowi jeden z najsilniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego. Rak pęcherza moczowego najczęściej występuje u osób starszych, a mediana wieku diagnozy to 73 lata. Zaawansowany wiek jest także związany z upośledzeniem działania układu odpornościowego co może mieć negatywny wpływ na

skuteczność immunoterapii BCG. Nie zbadano dokładnie skuteczności BCG w grupie pacjentów w wieku podeszłym (po 80 roku życia), u których spodziewane pogorszenie jakości życia oraz działania niepożądane terapii mogą mieć istotne znaczenie.

Cel

Celem pracy była identyfikacja czynników predykcyjnych oporności na leczenie BCG terapią w grupie pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem urotelialnym pęcherza o wysokim ryzyku progresji (badanie nr 1) oraz określenie korzyści z zastosowania BCG terapii w grupie pacjentów po 80 roku życia (badanie nr 2).

Materiały i Metody

Do badania numer 1 włączono 183 pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza o wysokim ryzyku progresji, którzy byli leczeni przezcewkową elektroresekcją guza pęcherza moczowego i następczą dopęcherzową BCG terapią. Grupę wysokiego ryzyka progresji zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) 2019 (okres powstawania pracy) i obejmowała ona raka naciekającego warstwę podśluzową (stadium T1), raka śródnabłonkowego (CIS), raka o wysokim stopniu złośliwości (HG; ang. high-grade) oraz duże, wielogniskowe i nawrotowe guzy pęcherza o niskim stopniu złośliwości (TaLG). Badanie miało charakter retrospektywny. Punktem końcowym było wystąpienie niepowodzenia BCG terapii zdefiniowanej jako progresja nowotworu lub nawrót raka o wysokim stopniu złośliwości w trakcie leczenia BCG terapią i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przyjmując taki punkt końcowy zidentyfikowano grupę pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z BCG terapii i u których jedynym leczeniem onkologicznym o udokumentowanej skuteczności jest radykalna cystektomia. Do identyfikacji czynników wpływających na wystąpienie BCG oporności wykorzystano metodę Kaplana-Meiera oraz regresję logistyczną. Na podstawie analizy jednoczynnikowej dokonano selekcji zmiennych do analizy wieloczynnikowej, którą przeprowadzono przy użyciu regresji logistycznej.

Do badania numer 2 włączono 67 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1 o wysokim stopniu złośliwości będących po 80 roku życia w czasie operacji- przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. W analizie dotyczącej efektywności BCG terapii oraz predykcji czasu do wznowy, czasu do progresji, czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia specyficznego dla nowotworu zastosowano krzywe Kaplana-Meiera oraz hazardy proporcjonalne Coxa.

Wyniki

Spośród 183 pacjentów włączonych do badania, 15 uległo progresji (8,2%) a u 40 zanotowano wznowę raka o wysokim stopniu złośliwości (21,9%). U 39 pacjentów rozpoznano BCG oporność (21,3%) zgodnie z przyjętą definicją opartą na wytycznych EAU 2019. W analizie jednoczynnikowej predyktorami wystąpienia BCG oporności były wielogniskowość guza (OR=2,65; 95% CI, 1,28-5,49; P <0,05), punktacja w skali CUETO dla ryzyka nawrotu (OR=1,18; 95% CI, 1,03-1,35; P <0,05) i progresji (OR=1,20; 95% CI 1,01-1,43; P <0,05) oraz szereg markerów uogólnionego stanu zapalnego wyliczonych na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej. Brak obecność rezydualnego guza w powtórnej resekcji (reTURBT) zmniejszał ryzyko wystąpienia BCG oporności (OR=0,32; 95% CI, 0,12-0,87; P <0,05). Pacjenci z przedoperacyjnym wskaźnikiem neutrofilii do limfocytów (NLR) > 2,3, płytek do limfocytów (PLR) > 147, limfocytów do monocytów (LMR) < 2,55 oraz neutrofilii do erytrocytów (NER) > 0,93 charakteryzowali się krótszym czasem do wystąpienia oporności na BCG terapię. Na podstawie skategoryzowanych wartości NLR, PLR i LMR wyliczono punktację w skali uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Marker Score- SIM), która stanowiła kolejny czynnik stratyfikujący pacjentów pod względem czasu do wystąpienia BCG oporności. W modelu analizy wieloczynnikowej oprócz punktacji w skali CUETO dla ryzyka nawrotu, markery zapalne (NLR, PLR, LMR, NER oraz wynik SIM) stanowiły niezależny czynnik prognostyczny.

W drugiej analizie dotyczącej pacjentów po 80 roku życia, porównano wyniki onkologiczne pomiędzy grupą leczonych uzupełniającą BCG terapią (co najmniej serią indukcyjną) a grupą leczonych jedynie poprzez przezcewkową resekcję guza pęcherza (TURBT). Celem wiarygodnego porównania obu grup dokonano sparowania pacjentów pod względem wieku oraz wskaźnika współchorobowości Charlsona (ang. Charlson comorbidity index). Grupa 30 przypadków (leczonych BCG i TURBT) została porównana z grupą 30 kontroli (leczonych samym TURBT). Odsetek pacjentów ze wznową raka (80% vs 53%; P <0,05) oraz zgonów z powodu raka pęcherza (40% vs 10%; P <0,01) był istotnie wyższy w grupie, która nie otrzymywała BCG terapii. Zastosowanie serii indukcyjnej BCG terapii było niezależnie powiązane z dłuższym przeżyciem specyficznym dla nowotworu (HR=0,234; 95% CI, 0,06-0,87; P <0,05).

Wnioski

Narzędzia dedykowane ocenie ryzyka oporności na BCG terapię powinny opierać się na danych kliniczno-patologicznych oraz potencjalnie wartościach hematologicznych markerów zapalnych stanowiących czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie. Identyfikacja pacjentów o wysokim ryzyku oporności na BCG jest konieczna, aby wyprzedzić progresję nowotworu wykonaniem wczesnej radykalnej cystektomii, która pomimo istotnego ryzyka powikłań, daje najlepsze odległe wyniki onkologiczne w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka niepowodzenia BCG terapii. Proste markery uogólnionego zapalenia (NLR, PLR, LMR, NER oraz skala SIM) wyliczane na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej wykazują wartość prognostyczną i mogą stanowić uzupełnienie aktualnie stosowanych modeli kalkulacji ryzyka CUETO. W powyższym badaniu wyprowadzono nowy marker- wskaźnik neutrofilów do erytrocytów (NER) oraz po raz pierwszy pokazano wartość prognostyczną skali uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIM) w kontekście przewidywania niepowodzenia BCG terapii.

BCG terapia powinna być stosowana bez względu na zaawansowany wiek pacjenta, jako leczenie uzupełniające nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza o wysokim ryzyku progresji. W grupie pacjentów po 80 roku życia z guzem w stadium T1HG już otrzymanie serii indukcyjnej BCG terapii zmniejsza ryzyko nawrotu guza i wydłuża przeżycie specyficzne dla nowotworu.

Streszczenie w języku angielskim

Title

Identification of risk factors for BCG failure in patients with non-muscle invasive bladder cancer.

Abstract

Introduction

Bladder cancer (BC) is the tenth most common malignancy worldwide. Approximately 75% of BC patients present with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Complete transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) constitutes a standard treatment for NMIBC. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine instillations are a gold standard adjuvant treatment for urothelial NMIBC stratified as high-risk of progression. Unfortunately up to 40% of patients fail to respond to BCG therapy and around 15% develop tumour progression to muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Patients who experience progression to MIBC confer a worse prognosis compared to those with primary muscle-invasive malignancy. Therefore, correct qualification for BCG immunotherapy and suitable risk stratification at baseline are of utmost significance to achieve best long-term oncological outcomes.

Currently used risk tables released by EORTC were established on patients treated mostly with intravesical chemotherapy and TURBT. Another tool established by Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) is based on data from patients treated with TURBT and adjuvant BCG. Not surprisingly, external validation of EORTC and CUETO models reveals inaccuracy of both risk tables, with a tendency of both tools to overestimate the risk of recurrence and progression in the group of high-risk patients. Moreover, well-established models predicting BCG failure are still lacking. In recent years, the prognostic role of blood-count derived inflammatory markers (calculated as a ratio between cell counts) has been extensively studied in urological cancers.

Age confers one of the strongest single risk factors for developing bladder cancer. The prevalence of bladder cancer is highest in elderly, with 73 years being an average age of diagnosis. Advanced age is associated with impaired immune system function, which might compromise the efficacy of BCG immunotherapy. BCG efficacy was not extensively studied

in elderly (older than 80 years) in whom potential quality of life impairment and serious treatment complications might be of high significance.

Objective

The aim of the study was to identify factors predicting BCG failure in patients with high-risk NMIBC (study no. 1) and to evaluate the benefits from BCG therapy in elderly patients over 80 years of age (study no. 2).

Material and Methods

One hundred and eighty-three consecutive patients with high-risk NMIBC, who underwent transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) and were further treated with BCG instillations were included in the study (No. 1). High-risk NMIBC was defined in accordance with the European Association of Urology clinical guideline (EAU) 2019 (the time when the study was conducted). High-risk NMIBC included urothelial cancer invading the submucosa (T1 stage), carcinoma in situ (CIS), high-grade (HG) cancer and large, multiple and recurrent low-grade bladder tumours (TaLG). The study was performed retrospectively. The study endpoint was BCG failure defined as tumour progression or high-grade tumour recurrence/persistence during BCG and up to 6 months after last BCG exposure. Such endpoint was designed to denote a group of patients who do not obtain any benefit from BCG and for whom only oncological treatment with evidenced long-term efficacy was cystectomy. To identify predictors of BCG failure Kaplan-Meier method and logistic regression were used. Based on univariable analyses, variables were selected for multivariable analysis, performed with logistic regression.

Sixty-seven patients with high-grade T1 bladder cancer who were over 80 years old at the time of TURBT were included in study no. 2. To analyse the efficacy of BCG and predict recurrence-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards were utilized.

Results

Among 183 patients 15 individuals (8,2%) developed tumour progression and 40 experienced high-grade tumour recurrence (21,9%). In 39 cases (21,3%) BCG failure was retrospectively diagnosed based on the definition established using the EAU 2019 clinical guideline. In

univariable analysis tumour multiplicity (OR=2,65; 95% CI, 1,28-5,49; P <0,05), CUETO recurrence risk score (OR=1,18; 95% CI, 1,03-1,35; P <0,05), CUETO progression risk score (OR=1,20; 95% CI 1,01-1,43; P <0,05) and several blood count-derived inflammatory markers were predictive for BCG failure. No residual tumour on re-TURBT was a favourable prognostic factor (OR=0,32; 95% CI, 0,12-0,87; P=0,01).

Patients with high preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR >2.3), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR >147), neutrophil-to-erythrocyte ratio (NER >0.93), higher systemic inflammatory marker (SIM) score and with low lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR <2.55) had a shorter time to BCG failure (P <0,05). Systemic Inflammatory Marker (SIM) score was calculated based on categorized values of NLR, PLR and LMR, and constituted another factor stratifying patients into risk groups for time to BCG failure. In the multivariable model, blood count-derived inflammatory markers (NLR, PLR, LMR, NER and SIM score) and CUETO recurrence risk score were independent prognostic factors.

In the second analysis regarding patients over 80 years of age, oncological outcomes were compared between patients who received at least the induction course of BCG and non-BCG treated individuals matched to each other based on age and Charlson comorbidity index. Thirty case-control pairs (treated with TURBT + BCG vs TURBT alone) were included in the final analysis. Rates of disease recurrence (80% vs 53%) and cancer-specific mortality (40% vs 10%) were significantly higher in the group of patients who did not receive BCG. Already BCG induction constituted independent prognostic factor for cancer-specific survival (HR=0,23; 95% CI, 0,06-0,87; P <0,05).

Conclusions

Tools dedicated to evaluate the risk of BCG failure should base on clinicopathologic features and perhaps values of systemic inflammatory markers, which constitute independent predictors of response to BCG. Identification of patients with an especially high risk of failing BCG could prevent tumour progression and prompt early radical cystectomy, which is associated with serious complication risks but provides superior long-term oncological outcomes in the group of patients being at highest risk for BCG failure. Our study demonstrates the prognostic value of simple blood count-derived inflammatory markers (NLR, PLR, LMR, NER and SIM score), which could be adjunct to currently used CUETO risk scores. In this study, a novel inflammatory marker was derived- neutrophil-to-erythrocyte

ratio (NER) and for the first time, the value of SIM score in predicting BCG failure was demonstrated.

Regardless of advanced age, BCG should be strongly recommended as adjuvant therapy for patients with high-risk NMIBC. Already induction course of BCG reduces the rate of recurrence and improves CSS in T1HG patients over 80 years of age.

Wstęp

Epidemiologia

Nowotwory złośliwe zaraz po chorobach sercowo-naczyniowych stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie (1). Szacuje się że około jeden na cztery zgony w Unii Europejskiej następuje właśnie z powodu choroby nowotworowej (2). Rak pęcherza moczowego jest najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych. Spośród nowotworów złośliwych jest siódmy pod względem liczby nowych przypadków u mężczyzn oraz dziesiąty uwzględniając obie płci (3,4). Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowań na raka pęcherza jest wyższy u mężczyzn (9.5 na 100 tys. osób/lat) niż u kobiet (2.4 na 100 tys. osób/lat) (3).

Klasyfikacja

Aż 75% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego zgłasza się w stadium, w którym nowotwór nie nacieka mięśniówki pęcherza moczowego (NMIBC, ang. non-muscle invasive bladder cancer) (5). W obrębie stadium raka nienaciekającego wyróżnia się raka ograniczonego do warstwy śluzowej (stadium Ta- rak brodawkowaty lub CIS- rak śródnabłonkowy) i warstwy podśluzowej pęcherza moczowego (stadium T1). W 90% przypadków rak pęcherza moczowego jest rakiem urotelialnym (inaczej zwany przejściowokomórkowym, pochodzi z urotelium czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe), znacznie rzadziej występuje jako gruczolakorak lub rak płaskonabłonkowy (6).

Rokowanie

Rak urotelialny pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki stanowi grupę nowotworów o heterogennym rokowaniu (7,8). Ryzyko nawrotów, progresji i przeżycia specyficznego dla choroby zależy przede wszystkim od czynników histopatologicznych charakteryzujących guz pęcherza (8,9). Przez lata bardzo intensywnie poszukiwano nowych rokowniczych czynników pozwalających na dokładniejsze określenie ryzyka progresji raka nienaciekającego celem lepszej stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka i co za tym idzie wyboru najoptymalniejszej metody leczenia (5). Na podstawie danych z dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych obejmujących 1812 pacjentów leczonych BCG terapią skonkludowano, że najbardziej istotnymi czynnikami prognostycznymi dla progresji i przeżycia specyficznego dla nowotworu są stadium T oraz stopień złośliwości nowotworu (7). Wykazano więc, że guz T1 o wysokim stopniu złośliwości (HG, ang. high-grade) jest najgroźniejszy spośród raków nienaciekających i cechuje się 20% ryzykiem 5-letniej progresji oraz 11% ryzykiem zgonu w

przeciągu 5 lat (7). Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z lat 2019-2020 (EAU 2019-2020) do grupy nienaciekającego raka o wysokim ryzyku progresji (ang. high-risk NMIBC) zalicza się każdy urotelialny guz pęcherza o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (HG), każdy guz w stadium T1, raka śródnabłonkowego (CIS) oraz duże (≥ 3 cm), nawrotowe i mnogie guzy w stadium TaLG (10). W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2021) dokonano po raz kolejny modyfikacji kryteriów stratyfikacji do grup ryzyka (3). Stworzono grupę o bardzo wysokim ryzyku progresji (ang. very high-risk) i wprowadzono kryterium wieku >70 lat jako istotnego czynnika ryzyka (3,11).

Metody leczenia

Metodą leczenia raka nienaciekającego mięśniówki jest radykalna przezcewkowa elektroresekcja guza (ang. Transurethral resection of the bladder tumour- TURBT) (3). Celem zabiegu jest doszczętne usunięcie guza wraz z marginesem zdrowych tkanek, w tym co istotne, preparat histopatologiczny powinien zawierać mięśniówkę pęcherza moczowego, aby możliwa była prawidłowa ocena stadium zaawansowania nowotworu (11).

Nienaciekający urotelialny rak pęcherza o pośrednim i wysokim ryzyku progresji oprócz samej przezcewkowej resekcji guza wymaga leczenia uzupełniającego (3,12). Sama resekcja eradykuje całkowicie guz w stadium Ta i T1, lecz nawroty choroby i progresja do stadium nacieku mięśniówki występują często (wznowy dotyczą nawet 70% pacjentów z guzem T1HG) (13). Dopęcherzowa immunoterapia nieswoista z wykorzystaniem atenuowanych prątków gruźlicy *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) jest złotym standardem leczenia adjuwantowego od wielu lat (14,15). Dopęcherzowe wlewki BCG zmniejszają ryzyko nawrotu guza i progresji do stadium nacieku mięśniówki, która wiąże się z koniecznością usunięcia pęcherza moczowego (16,17).

Metaanalizy potwierdzają przewagę BCG pod względem skuteczności zapobiegania nawrotom i progresji nowotworu w porównaniu do dopęcherzowej chemioterapii mitomycyną C czy też samego TURBT bez terapii adjuwantowej (12,16–18). Jedna z metaanaliz uwzględniająca dane z 24 randomizowanych badań klinicznych zawierających łącznie 4863 pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka wykazała 27% redukcję ryzyka progresji w grupie leczonej BCG w porównaniu do grup leczonych samym TURBT lub TURBT z chemioterapią dopęcherzową lub inną immunoterapią dopęcherzową (12).

Radykalna cystektomia polegająca na usunięciu pęcherza moczowego oraz wykonaniu odprowadzenia moczu jest standardem leczenia raka naciekającego mięśniówkę pęcherza moczowego (ang. MIBC- Muscle invasive bladder cancer) (19). Jednakże, u pacjentów bez nacieku mięśniówki zakwalifikowanych do grupy najwyższego ryzyka progresji również postuluje się zasadność wykonania natychmiastowej cystektomii radykalnej jako alternatywy dla leczenia dopęcherzową BCG terapią, obarczoną w tym przypadku wysokim ryzykiem niepowodzenia (20,21).

Oporność na leczenie BCG terapią

Niestety nawet 40% pacjentów leczonych BCG terapią nie odpowiada na leczenie, a 15% ulega progresji do stadium nacieku mięśniówki (5,22). Należy wspomnieć, że guzy ulegające progresji do stadium nacieku mięśniówki cechują się gorszym rokowaniem (krótsze przeżycie specyficzne dla nowotworu oraz czas do wznowy) niż guzy pierwotnie naciekające mięśniówkę (23,24). Oporność na BCG terapię jest pojęciem o niejednoznacznej definicji zależnej od opracowania i odnosi się do heterogennej grupy obserwowanych scenariuszy klinicznych (14). Najprościej BCG oporność można zdefiniować jako wystąpienie progresji nowotworu lub nawrotu guza o wysokim stopniu złośliwości w trakcie BCG terapii. W nomenklaturze anglosaskiej oprócz pojęcia BCG oporność (ang. BCG failure) figuruje szereg pokrewnych pojęć opisujących odmienne scenariusze kliniczne (ang. BCG-unresponsive, BCG-refractory, BCG-relapsing, BCG intolerant) (14). Brak odpowiedzi na BCG (ang. BCG unresponsive) zdefiniowano jako pojawienie się guza wysokiego stopnia złośliwości w trakcie leczenia BCG lub do 6 miesięcy po jego zakończeniu (do 12 miesięcy w przypadku nawrotu CIS). Obecność przetrwałego CIS (w 3 i 6 miesiącu BCG) należy również zakwalifikować jako „BCG unresponsive”. Grupa chorych opisana pojęciem „BCG unresponsive” zasługuje na szczególną uwagę, gdyż w rzeczywistości są to pacjenci nie odnoszący korzyści z dopęcherzowej BCG terapii (14). W tej grupie chorych kontynuacja leczenia BCG (np. re-indukcja) nie powinna być stosowana. Jedynym leczeniem o udowodnionej skuteczności onkologicznej jest dla tych pacjentów radykalna cystektomia, która daje największe szanse na długotrwałe przeżycie specyficzne dla choroby (25).

Alternatywne terapie u pacjentów nieodpowiadających na BCG

Obecnie prowadzone są prace nad polepszeniem skuteczności BCG terapii oraz prace mające na celu odnalezienie skutecznych metod leczenia oszczędzającego pęcherz u pacjentów BCG-opornych. Jednymi z najbardziej obiecujących są badania nad przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi immunologiczne punkty kontrolne (szlak sygnałowy receptora

programowanej śmierci PD-1/PD-L1) (5,26). Dotychczasowe badania wykazujące skuteczność monoterapii pembrolizumabem (inhibitor PD-1) (41% całkowitych odpowiedzi u pacjentów z CIS) w nienaciekającym raku wysokiego ryzyka opornym na leczenie BCG terapią doprowadziły do pierwszej rejestracji inhibitora osi PD-L1/PD-1 w tym wskazaniu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) (27). Ostatnio wykazano także skuteczność terapii genowej przy pomocy nadofaragene firadenovec (znanego także jako rAd-IFNa/Syn3), która polega na dopęcherzowym podawaniu adenowirusa będącego wektorem dla ludzkiego interferonu alfa-2b, który u pacjentów z CIS nieodpowiadającym na BCG terapię doprowadził do kompletnej remisji w 53% przypadków (28). Istnieją również doniesienia wykazujące skuteczność elektromotorycznego podania mitomycyny C dopęcherzowo u pacjentów z nienaciekającym rakiem wysokiego ryzyka opornym na BCG (2-letnie przeżycie wolne od progresji bliskie 50%) (29,30). Dopęcherzowa chemioterapia z hipertermią stanowi kolejną możliwość leczenia eksperymentalnego, wykazującą umiarkowaną skuteczność (1-roczna skumulowana częstość wznowy/ progresji wynosiła 53%) u pacjentów z nienaciekającym rakiem pośredniego i wysokiego ryzyka nieodpowiadających na BCG (31).

Pomimo tych wysiłków, obecnie u pacjentów opornych na BCG terapię jedynie cystektomia radykalna jest leczeniem o udowodnionej długoterminowej skuteczności onkologicznej (5-letnie przeżycie specyficzne dla nowotworu wynoszące nawet 80%-90% w przypadku raka nienaciekającego) (25,32–34). W związku z tym radykalna cystektomia musi być uważana za metodę z wyboru zapewniającą długotrwałą eradykację choroby nowotworowej u pacjentów BCG-opornych. Z drugiej strony, radykalna cystektomia jest rozległą operacją chirurgiczną o wysokim ryzyku powikłań pooperacyjnych, a więc musi być poprzedzona staranną kwalifikacją z uwzględnieniem stanu ogólnego pacjenta, jego wieku oraz chorób współistniejących (35). Z uwagi na powyższe, wielu pacjentów z rakiem naciekającym mięśniówkę lub nienaciekającym rakiem opornym na BCG terapię nie kwalifikuje się do cystektomii. Wtedy też jedyną możliwością jest leczenie eksperymentalne z zaoszczędzeniem pęcherza moczowego, które w przypadku nienaciekającego raka może uwzględniać dopęcherzową hipertermię z mitomycyną C, elektromotoryczną terapię mitomycyną C, immunoterapię inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych lub terapię genową (36). W przypadku raka naciekającego mięśniówkę alternatywą dla cystektomii jest trójmodalne leczenie z wykorzystaniem chemioterapii systemowej, radioterapii oraz przezcewkowej resekcji guza. (32,37).

Schemat leczenia dopęcherzową BCG terapią

Należy podkreślić, że na przestrzeni ostatnich dwóch dekad badano liczne schematy leczenia dopęcherzowego przy pomocy BCG (3,38,39). Schemat o najwyższej skuteczności zakłada wykonanie 6 cotygodniowych wlewk w serii indukcyjnej, a następnie 7 serii podtrzymujących z których każda zakłada podanie 3 wlewk cotygodniowo (3). Serię indukcyjną BCG należy rozpocząć od 2 do 6 tygodni po przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Następnie w 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 miesiącu podaje się kolejne serie podtrzymujące BCG. Udowodniono, że wykonanie serii podtrzymujących jest niezbędne aby uzyskać najwyższą skuteczność leczenia (18,40). Próby redukcji dawki i częstotliwości podawania BCG (badanie kliniczne NIMBUS) wykazały mniejszą skuteczność takiego schematu w redukcji ryzyka nawrotów (38,40). Metaanaliza 65 badań z udziałem 12 246 pacjentów wykazała także, że skuteczność leczenia nie zależy od stosowanego szczepu BCG (41).

Rola powtórnej przezcewkowej resekcji guza (reTURBT)

Ryzyko obecności rezydualnego guza po pierwotnej resekcji w przypadku guzów Ta i T1 wysokiego stopnia złośliwości jest wysokie (nawet do 50%) (42). U części pacjentów, szczególnie z guzem T1HG, obserwuje się zaniżenie stadium w pierwotnej resekcji (ang. understaging) i wykrycie raka w stadium nacieku mięśniówki przy powtórnej resekcji (43,44). W związku z tym, w przypadku guzów w stadium T1 lub braku mięśniówki w specymencie histopatologicznym bądź też niekompletnej resekcji konieczne jest wykonanie ponownej resekcji łoży po pierwotnym TURBT (3). W tych przypadkach reTURBT powinien być wykonany od 2 do 6 tygodni po TURBT (45). Metaanaliza 6 badań (3257 pacjentów) nie wykazała jednak wpływu reTURBT na przeżycie wolne od wznowy, ani przeżycie specyficzne dla raka u pacjentów z guzami T1 (46).

Kalkulacja ryzyka wznowy i progresji

W 2006 roku stworzono tabele kalkulacji ryzyka wznowy i progresji raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki opracowane w oparciu o badania kliniczne prowadzone przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Raka (EORTC) (8). Powyższe modele kalkulacji ryzyka powstały na grupie pacjentów poddanych TURBT z następczą chemioterapią dopęcherzową. Jako czynniki o istotnym wpływie na rokowanie uznano kategorię guza (Ta, T1 lub Tis), stopień złośliwości histologicznej (1,2 lub 3), rozmiar

guza ($\geq 3\text{cm}$, $< 3\text{cm}$), wieloogniskowość zmian, obecność towarzyszącego carcinoma in situ, nawrotowość (guz pierwotny, nawracający częściej lub rzadziej niż raz na rok) (8).

Kilka lat później towarzystwo naukowe Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) opublikowało swój model kalkulacji ryzyka nawrotu i progresji NMIBC w oparciu o badania przeprowadzone na grupie chorych leczonych m.in. dopęcherzową BCG terapią (9). Dodatkowo wskazano na istotność uwzględnienia płci oraz wieku w tym modelu, natomiast nie uwzględniono rozmiarów guza. Z uwagi na to, że grupa na której opracowano model zawierała pacjentów leczonych BCG, co zgodne jest z obecnymi standardami, wydawałoby się właściwym faworyzowanie klasyfikacji CUETO a nie EORTC. Niektórzy badacze sugerują konieczność uaktualnienia i rekalkulacji obu modeli w kontekście obecnie dostępnych danych odzwierciedlających obecne standardy postępowania (47).

Badanie dokonujące zewnętrznej walidacji powstałych modeli kalkulacji ryzyka wskazały na niedoskonałość obu z nich i wykazało przeszacowanie ryzyka wznowy oraz progresji w grupie o wysokim ryzyku oraz słabe różnicowanie pomiędzy ryzykiem nawrotu a ryzykiem progresji (48). Warto, też zauważyć, że za nawrót przyjmuje się również pojawienie guza o niskim stopniu złośliwości, co w przypadku BCG terapii nie stanowi wskazania do jej przerwania i nie spełnia definicji BCG oporności. Zasadnym byłoby zatem stworzenie osobnych modeli prognostycznych dla grupy leczonej BCG. Opracowanie modeli przewidujących wystąpienie BCG oporności pozwoliłoby na jeszcze lepszą stratyfikację pacjentów o wysokim ryzyku progresji oraz wybór optymalnego leczenia zapewniającego długoterminową skuteczność onkologiczną. Część pacjentów z grupy najwyższego ryzyka, z przewidywaną opornością na BCG mogłaby odnieść korzyści z natychmiastowej radykalnej cystektomii (49).

Markery uogólnionego zapalenia

W ostatnim czasie postuluje się wartość rokowniczą hematologicznych markerów uogólnionego zapalenia wyznaczanych na podstawie liczebności frakcji morfologii krwi obwodowej (5,50–53). Najszerzej przebadanym markerem jest wskaźnik neutrofilów do limfocytów (NLR, ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio) pośrednio odzwierciedlający obecność subklinicznego, przewlekłego stanu zapalnego (54). Metaanaliza podsumowująca sześć badań na 2298 pacjentach wykazała, że wysoki wskaźnik neutrofilowo-limfocytowym jest niezależnie powiązany z ryzykiem wznowy i progresji nienaciekającego raka pęcherza wysokiego ryzyka (55). Inne badanie wykazało związek między NLR a przeżyciem

specyficznym dla nowotworu (56). Istnieją też doniesienia wskazujące, że niższe stężenie hemoglobiny wiąże się z większym ryzykiem nawrotów i progresji raka nienaciekającego oraz krótszym przeżyciem specyficznym dla nowotworu u pacjentów w stadium T1HG (57,58).

Problematyka leczenia NMIBC w wieku podeszłym

Wiek pacjenta stanowi jeden z najsilniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego (59). Rak pęcherza najczęściej występuje u osób starszych, a średnia wieku podczas diagnozy to 73 lata, natomiast najwyższa chorobowość występuje w wieku 85 lat (60,61). Przewiduje się dalszy wzrost chorobowości raka pęcherza moczowego z uwagi na obserwowane starzenie się społeczeństwa (59). Z uwagi na zaawansowany wiek, współistniejące choroby oraz niepełnosprawność pacjenci po 80 r.ż. często nie kwalifikują się do optymalnej metody leczenia lub też nie wyrażają na nią zgody (ang. non-compliance) (62,63). Pacjenci w wieku podeszłym wymagają zindywidualizowanego podejścia oraz wyboru najoptymalniejszej terapii, aby nie obniżyć ich jakości życia. Badania sugerują gorszą skuteczność leczenia dopęcherzową BCG terapią w grupie pacjentów powyżej 70 roku życia w porównaniu do młodszych (64,65). Nie zbadano jednak dokładnie korzyści z leczenia BCG terapią w grupie pacjentów po 80 roku życia, u których ryzyko niepowodzenia leczenia BCG jest dużo wyższe (66). Randomizowane badanie kliniczne wykazujące przewagę BCG nad epirubicyną obejmowało analizą 822 pacjentów, spośród których jedynie 20 pacjentów było po 80 r.ż. (64). Niektórzy badacze postulują, że z uwagi na działania niepożądane BCG terapii nie powinno się stosować jej serii podtrzymujących u pacjentów po 80 roku życia (59,67).

Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden zbiór wraz z komentarzem osiągnięcia naukowego

Publikacja o tytule „**Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics**” (IF 1.84, MNISW 70) stanowi przegląd literatury na temat czynników o postulowanej wartości prognostycznej w kontekście odpowiedzi na BCG terapię. Praca wymienia znane już czynniki kliniczno-histopatologiczne a także dopiero badane czynniki molekularne, które mogą mieć rokownicze znaczenie w raku pęcherza moczowego leczonym BCG terapią. Praca ta podsumowuje też prowadzone obecnie badania kliniczne z udziałem nowoczesnych immunoterapeutyków jawiących się jako potencjalne leczenie mogące wzmacniać efektywność BCG terapii u pacjentów obciążonych największym ryzykiem niepowodzenia terapii jak również terapii oszczędzających pęcherz w przypadku wystąpienia BCG oporności.

Publikacja o tytule „**Blood count-derived inflammatory markers predict time to BCG failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer**” (IF 3.318, MNISW 70) stanowi retrospektywną analizę czynników predykcyjnych dla wystąpienia BCG oporności u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji. Praca pokazuje w jaki sposób proste markery uogólnionej odpowiedzi zapalnej wyliczane na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej mogą udoskonalić stosowane obecnie kalkulatory ryzyka oparte jedynie na czynnikach kliniczno-patologicznych. Nowatorskim aspektem pracy jest przyjęty punkt końcowy- BCG oporność oraz nowy marker odpowiedzi zapalnej postulowany w pracy- stosunek neutrofilii do erytrocytów. Większość prac dokumentujących wartość prognostyczną markerów uogólnionego zapalenia w kontekście raka pęcherza moczowego przyjmowała jako punkt odniesienia wystąpienie nawrotu i progresji choroby, które nie są ekwiwalentem BCG oporności. Inne prace nie dyskryminowały bowiem nawrotów o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Powyższa publikacja wskazuje na przydatność hematologicznych markerów uogólnionego zapalenia oraz punktacji w skali CUETO dla ryzyka nawrotu w predykcji wystąpienia oporności na BCG terapię. Narzędzie uwzględniające wynik punktacji CUETO oraz markery uogólnionego stanu zapalnego (wskaźnik neutrofilii do limfocytów, płytek do limfocytów, limfocytów do monocytów, neutrofilii do erytrocytów oraz skala uogólnionej odpowiedzi zapalnej) może być łatwo zaimplementowane do codziennej praktyki klinicznej.

Publikacja o tytule „**Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians**” (IF 2.370, MNISW 70) stanowi retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne efektywności leczenia raka pęcherza moczowego w stadium T1HG u pacjentów po 80 roku życia. Badanie wykazało, że znacząca część pacjentów nie jest leczona BCG terapią z uwagi na choroby współistniejące oraz brak akceptacji sposobu leczenia (ang. non-compliance). Pacjenci leczeni uzupełniająco BCG terapią znacznie rzadziej doświadczają wznowy guza oraz zgonu z powodu raka pęcherza w porównaniu do grupy pacjentów leczonych jedynie przezcewkową resekcją guza. Badanie wskazuje, że BCG terapia powinna być stosowana jako leczenie uzupełniające także u pacjentów w wieku podeszłym (po 80 r.ż.) i obciążonych chorobami współistniejącymi, gdyż jej zastosowanie znacznie poprawia wyniki onkologiczne. Badanie podkreśla problem suboptymalnego leczenia uzupełniającego u znaczącego odsetka osiemdziesięciolatków, co ma znaczące implikacje kliniczne. Do tej pory nie prowadzono badań określających rzeczywiste korzyści z BCG terapii u najstarszych pacjentów, a jest to grupa coraz liczniejsza z uwagi na wydłużenie średniej długości życia.

Założenia i cel pracy

Stworzone dotychczas modele kalkulacji ryzyka nawrotów i progresji nienaciekającego raka pęcherza moczowego opierają się na danych klinicznych i histopatologicznych (8,9). Modele te pozwalają na oszacowanie ryzyka nawrotu i progresji lecz nie uwzględniają one ryzyka oporności na BCG terapię, co mogłoby mieć implikacje przy wyborze optymalnej metody leczenia u pacjentów z nienaciekającym rakiem o wysokim ryzyku progresji. Większość powstałych modeli nie różnicuje również nawrotów wysokiego i niskiego stopnia złośliwości (ang. high-grade i low-grade). Jednocześnie należy wspomnieć, że nawrót niskiego stopnia złośliwości nie spełnia kryterium BCG oporności i terapia może być kontynuowana (14). Zbiorcza ocena ryzyka nawrotów bez powyższego rozgraniczenia utrudnia realne oszacowanie ryzyka niepowodzenia BCG terapii. Brakuje też modeli dla których punktem końcowym byłaby oporność na BCG terapię. Dlatego też celem poniższych badań była identyfikacja czynników prognostycznych dla wystąpienia BCG oporności definiowanej jako progresja do raka naciekającego mięśniówkę lub nawrót raka nienaciekającego o wysokim stopniu złośliwości w trakcie BCG terapii i do 6 miesięcy po jej zakończeniu. Analizę przeprowadzono w grupie pacjentów z rakiem nienaciekającym mięśniówki o wysokim ryzyku progresji. W analizie uwzględniono czynniki histopatologiczne, kliniczne, rutynowo oznaczane parametry krwi obwodowej oraz hematologiczne markery zapalne wyznaczone na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej (68).

Leczenie uzupełniającą BCG terapią jest rekomendowane u pacjentów z nienaciekającym rakiem o wysokim ryzyku progresji bez względu na wiek (3). Randomizowane badania kliniczne wykazujące korzyści z zastosowania adjuwantowej BCG terapii wskazują jednak gorsze wyniki leczenia w grupie pacjentów starszych (64–66). Wyniki badań potwierdzających skuteczność leczenia BCG terapią w populacji ogólnej są w dużej mierze ekstrapolowane na grupę pacjentów w wieku podeszłym (powyżej 80 r.ż.), których układ immunologiczny jest mniej sprawny niż u osób młodszych (69). Niektórzy badacze podkreślają też że tolerancja działań niepożądanych BCG terapii jest niższa u osób starszych, którzy cechują się gorszą wydolnością sercowo-naczyniową, oddechową oraz immunologiczną (59). W badaniu kliniczno-kontrolnym porównano więc wyniki onkologiczne pacjentów powyżej 80 roku życia leczonych poprzez samą przezcewkową resekcję guza oraz pacjentów którzy dodatkowo otrzymywali uzupełniającą BCG terapię (63).

Cele pracy

Głównym celem projektu badawczego była więc:

1. Identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia oporności na BCG terapię u pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji.
2. Ocena wyników onkologicznych stosowania uzupełniającej BCG terapii u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG.

Celem pobocznym projektu badawczego było:

1. Określenie czy markery uogólnionego zapalenia wyznaczone na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej mają znaczenie prognostyczne w kontekście odpowiedzi na BCG terapię.
2. Ocena jaką wartość predykcyjną dla niepowodzenia BCG terapii mają tabele ryzyka CUETO dedykowane do szacowania ryzyka nawrotów i progresji raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki.
3. Identyfikacja czynników predykcyjnych dłuższego przeżycia specyficznego dla nowotworu u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG.

Materiały i metody

Badania zostały przeprowadzone w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przeprowadzone badania miały charakter retrospektywny. Do badania wykorzystano dane kliniczne oraz wyniki badań histopatologicznych i laboratoryjnych pacjentów operowanych z powodu raka pęcherza moczowego w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010-2018. Dane importowano do programu SAS wersja 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA), w którym przeprowadzono szereg analiz statystycznych.

Badanie numer 1

Do badania nr 1 włączono 183 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego leczonych przezcewkową resekcją guza pęcherza moczowego oraz następczą dopęcherzową BCG terapią. Kryterium wyłączenia z badania stanowiła obecność przerzutów nowotworowych, nieukończenie serii indukcyjnej BCG terapii z powodu nietolerancji, BCG terapia z powodu raka pęcherza moczowego pośredniego ryzyka progresji. Wszyscy pacjenci włączeni do badania chorowali na raka urotelialnego pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji (stadium T1 lub guzy Ta o wysokim stopniu złośliwości lub CIS lub duże, nawrotowe i mnogie guzy TaLG) zdefiniowanym na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku (okres przeprowadzenia badania) (10).

BCG oporność zdefiniowano jako wystąpienie progresji nowotworu lub nawrotu raka o wysokim stopniu złośliwości w trakcie lub do 6 miesięcy od zakończenia leczenia BCG terapią. Definicja ta obejmowała zatem pacjentów ulegających progresji do raka naciekającego mięśniówkę (stadium T2) oraz pacjentów nieodpowiadających na BCG (ang. BCG unresponsive) zgodnie z wytycznymi EAU 2019 (10).

Do analizy czasu do wystąpienia BCG oporności użyto metody Kaplana-Meiera, a istotność obserwowanych różnic oceniono w teście log-rank. W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano czynniki predykcyjne dla BCG oporności, które posłużyły do dalszej analizy w modelu wieloczynnikowym. Zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej użyto regresji logistycznej. Używając metody Spearmana określono korelację między zmiennymi celem odpowiedniego doboru zmiennych objaśniających do modelu analizy wieloczynnikowej. Ilorazy szans oraz 95% przedziały ufności wyznaczano podczas regresji logistycznej. Na podstawie statystyki Youdena wybrano punkty odcięcia dla zmiennych

ilościowych celem ich użycia do analizy czasu do wystąpienia BCG oporności oraz do analizy poszczególnych podgrup metodą Kaplana-Meiera.

Badanie numer 2

Do badania numer 2 włączono 67 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG będących po 80 roku życia w czasie przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Z badania wyłączono pacjentów z rakiem naciekającym mięśniówkę w powtórnej resekcji (rak w stadium T2 w reTURBT), z brakiem dalszej obserwacji oraz z niekompletną makroskopową resekcją guza podczas TURBT.

W analizie dotyczącej efektywności BCG terapii u pacjentów po 80 roku życia zastosowano krzywe Kaplana-Meiera oraz test log-rank do oceny istotności obserwowanych różnic. W analizie czynników predykcyjnych dla czasu do wznowy, czasu do progresji, czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia specyficznego dla nowotworu zastosowano hazardy proporcjonalne Coxa. Wybrane zmienne istotne w analizie jednoczynnikowej zostały wykorzystane do analizy wieloczynnikowej. Metodą Spearmana określono korelację między zmiennymi celem odpowiedniego doboru zmiennych objaśniających do modelu analizy wieloczynnikowej. Ilorazy hazardu (ang. hazard ratio) oraz 95% przedziały ufności wyznaczano stosując modele proporcjonalnych hazardów Coxa.

Zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany wraz z rozstępem międzykwartkowym, natomiast zmienne jakościowe przedstawiono jako liczbę wraz z odsetkiem procentowym. Do oceny różnic pomiędzy grupami zastosowano test U-Manna Whitneya dla zmiennych ilościowych. W przypadku zmiennych jakościowych stosowano test Fishera lub test Chi-kwadrat. Jako poziom istotności statystycznej zawsze przyjmowano $P < 0.05$.

Kopie opublikowanych prac

1. Ślusarczyk A, Piotr Z, Garbas K, Zapała Ł, Borkowski T, Radziszewski P. Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Arch Med Sci. 2021 May 5. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/130303>
2. Ślusarczyk A, Garbas K, Zapała P, Zapała Ł, Radziszewski P. Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians. Int Urol Nephrol. 2021 Apr 26; 1-7. doi: 10.1007/s11255-021-02870-2.
3. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. Int Urol Nephrol. 2019 Jul;51(7):1089–99. doi: 10.1007/s11255-019-02183-5.

Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer

Aleksander Ślusarczyk, Piotr Zapala, Karolina Garbas, Łukasz Zapala, Tomasz Borkowski, Piotr Radziszewski

Department of General, Oncological and Functional Urology, Medical University of Warsaw, Poland

Submitted: 1 September 2020

Accepted: 8 November 2020

Arch Med Sci

DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

Copyright © 2021 Termedia & Banach

Corresponding author:

Piotr Zapala
Department of General,
Oncological and Functional
Urology
Medical University of Warsaw
4 Linleya St.
02-005 Warsaw, Poland
E-mail:
zapala.piotrek@gmail.com

Abstract

Introduction: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment failure remains a significant clinical problem in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) risk scores remain the most commonly used models in the prediction of NMIBC recurrence and progression. On the other hand, well-established predictors of BCG failure are still lacking. Our aim was to evaluate the utility of blood count-derived inflammatory markers for BCG failure prediction in patients with high-risk NMIBC.

Material and methods: One hundred and eighty-three consecutive patients with high-risk NMIBC, who underwent transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) and were further treated with BCG instillations were included in the study. Bacillus Calmette-Guérin failure was retrospectively determined based on European Association of Urology 2019 guidelines. Differences in BCG failure-free survival were assessed using the log-rank test. Logistic regression was utilized for uni- and multivariate analysis.

Results: Kaplan-Meier analysis revealed that patients with a high preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR > 2.3), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR > 147), neutrophil-to-erythrocyte ratio (NER > 0.93), higher systemic inflammatory marker (SIM) score and with a low lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR < 2.55) had shorter time to BCG failure ($p < 0.05$). In the multivariate model, all markers except for LMR remained a significant adjunct to the CUETO recurrence risk score when predicting BCG failure.

Conclusions: Our study demonstrates the utility of blood count-derived inflammatory markers in the prediction of BCG failure in high-risk NMIBC. Implementation of NLR, PLR, NER and SIM score might be of clinical value especially when combined with the CUETO scoring system.

Key words: neutrophil-to-lymphocyte ratio, non-muscle-invasive bladder cancer, BCG failure, BCG unresponsive, systemic inflammatory markers.

Introduction

Bladder cancer is the 11th most commonly diagnosed cancer worldwide [1]. Approximately 75% of patients present with a malignancy confined to the mucosa (stage Ta, CIS) or submucosa (T1) [1]. Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) represents a heterogeneous group

of tumours with different risks of recurrence and progression [2, 3]. T1 tumours, high-grade (HG) tumours, carcinoma in situ (CIS) and multiple, recurrent and large (≥ 3 cm) low-grade (LG) tumours are considered to be at high risk of progression to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [1]. Conservative treatment of high-risk NMIBC includes complete transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) followed by intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for 1 to 3 years, which constitutes a safe therapeutic standard [4, 5]. However, BCG therapy has been found to be unsuccessful within a certain group of patients due to either severe side effects (approximately 20% experience BCG intolerance) or no response to treatment (BCG failure) [6–9]. Bacillus Calmette-Guérin instillations are associated with local (cystitis, haematuria, frequency, granulomatous prostatitis, epididymo-orchitis, ureteral obstruction, contracted bladder) or systemic side effects (fever, general malaise, sepsis, allergy, arthritis) related to infection or hypersensitivity [10, 11]. The majority of side effects occur at the beginning of the treatment (induction and early maintenance) and further maintenance schedule continuation does not increase the risk of BCG toxicity [9, 10]. Serious side effects occur in $< 5\%$ of patients and can be managed effectively in almost all cases [9]. The most common side effects include chemical or bacterial cystitis, which can be treated with analgesics, spasmolytics or alternative therapies (e.g. hyaluronic acid instillations) [10, 12]. Unfortunately, BCG failure is observed in up to 40% of cases [7, 13]. The recommended option for the treatment of these individuals is immediate radical cystectomy (RC). Ongoing trials evaluating the efficacy of immune checkpoint inhibitors in combination with BCG might become an alternative bladder-preserving strategy for patients who failed intravesical BCG [14]. Nonetheless, patients who experience progression to MIBC have worse cancer-specific survival compared with those primarily diagnosed with an invasive malignancy [15, 16]. Predicting disease recurrence and progression is, thus, vital in order to separate the patients most likely to benefit from the BCG therapy from those in whom immediate RC should be indicated. To date several predictive tools to facilitate the risk stratification have been proposed based on standard clinicopathological features [2, 17]. Although Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) scoring model and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tables are now part of routine clinical practice, their implementation in predicting BCG failure is questionable, whereas the accuracy of the novel tools remains insufficient [3]. Recent studies sug-

gest that neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic inflammatory markers and preoperative anaemia may serve as promising predictors of recurrence and progression in patients with NMIBC [18–20]. The aim of our study was to re-evaluate the blood count-derived inflammatory markers and standard clinicopathological features as BCG failure risk factors.

Material and methods

Study design and inclusion criteria

This is a retrospective, single tertiary centre study. Medical records of 201 consecutive patients with high-risk NMIBC, who underwent TURBT between 2011 and 2018 and were further treated with BCG instillations, were reviewed. Patients with BCG for intermediate-risk NMIBC ($n = 9$), upfront metastases ($n = 1$) as well as patients who had not completed the full induction course due to intolerance ($n = 8$) were excluded.

Treatment

The procedures were carried out according to the protocol recommended by the European Association of Urology (EAU) clinical guidelines [1]. Surgical specimens were reviewed by a genitourinary pathologist, graded according to the 1973 and 2004 WHO grading system and staged according to the 2009 TNM classification.

Patients with high-risk NMIBC defined as high-grade tumour or T1 stage or CIS or multiple, recurrent and large (≥ 3 cm) low-grade Ta tumours were qualified for BCG in a standard schedule. All patients received an induction course of 6 weekly instillations. The maintenance schedule included 3 instillations of intravesical BCG each week at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months.

Follow-up and endpoint

Follow-up included cystoscopy and urine cytology performed on a regular basis (every 3 months for the first 2 years and every 6 months from the 2nd to the 5th year). Suspicion of recurrence or progression raised based on follow-up was each time verified with TURBT or transurethral bladder biopsy.

The endpoint of the study was defined as histopathologically confirmed BCG failure. Bacillus Calmette-Guérin failure was defined as progression to MIBC or presence of BCG unresponsive disease (BCG refractory or early relapse within 6 months of last BCG exposure) according to the EAU 2019 guidelines [1]. Therefore, patients for whom further BCG re-induction remained a treatment option were not classified as failures. The endpoint defined as described was evaluated retrospectively.

Eight patients were not classified as BCG failures despite high-grade disease presence after the induction course. Out of these, 3 patients experienced CIS and 5 patients TaHG persistence after the induction course. With further BCG maintenance therapy, all of them achieved disease eradication. Consequently, in accordance with current EAU guidelines the above individuals did not meet the criteria for BCG failure [1].

Descriptive variables and statistical analysis

Descriptive variables included clinical, histopathological and laboratory data. Histopathological data included primary staging and grading. Clinical data included tumour size and multifocality, age, gender, previous history of bladder cancer and comorbidities. Laboratory data included pre-treatment blood parameters – blood cell counts and haemoglobin level collected from preoperative laboratory evaluation. Derived ratios between different parameters were calculated. The optimal cut-off value for each parameter was determined by the receiver operating characteristic (ROC) curve with J statistic. The systemic inflammatory marker (SIM) score was calculated based on categorized values of NLR, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), as reported previously [19].

Continuous variables are presented as median values accompanied by values of the lower and upper quartile. For prediction analysis univariable and multivariable logistic regression was implemented. The differences in time to BCG failure were evaluated with the log-rank test and illustrated with Kaplan-Meier curves in the entire cohort and in predefined subgroups. To aid choice of variables for multivariate model development Spearman correlation was implemented. Differences between groups were evaluated with the Mann-Whitney *U* test for continuous variables and with Fisher's exact test for categorical variables. For all statistical analyses, a two-sided *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the SAS System (version 9.4).

Results

Among 183 patients with high-risk NMIBC included in the study, 39 individuals (21.3%) developed BCG failure. In total, 15 patients (8.2%) progressed to muscle-invasive disease and 40 patients (21.9%) developed high-grade tumour recurrence, including 8 (4.4%) with high-grade persistent disease after the induction course. In 8 other individuals (4.4%) high-grade recurrence was followed by progression to MIBC. Baseline characteristics of the cohort are presented in Table I.

Overall, 72 patients (39.3%) completed the 1-year BCG maintenance schedule. Median cancer-free follow-up in BCG responders was 11.3 months (range between quartiles 6–19.9 months). Median time to treatment failure in BCG non-responders was 6.5 months (range between quartiles 3–10.5 months).

Uni- and multivariate analysis

Kaplan-Meier analysis for the whole cohort revealed that patients with preoperative NLR > 2.3 ($p < 0.05$), PLR > 147 ($p < 0.01$), LMR < 2.55 ($p < 0.05$) and higher SIM score ($p < 0.01$) had significantly shorter time to BCG failure (Figure 1 A).

As univariate analysis and Kaplan-Meier curves revealed an association between low red blood cell count ($< 4.2 \times 10^{12}/l$) and BCG failure ($p < 0.01$) (Fig. 1 A), we derived the neutrophil-to-erythrocyte (NER) ratio as a new marker of systemic inflammation. Patients with higher preoperative NER (> 0.93) had shorter time to BCG failure compared to individuals with lower NER ($p < 0.05$) (Fig. 1 A).

In univariate logistic regression analysis systemic inflammatory markers as well as CUETO recurrence and progression risk scores, tumour multiplicity, and presence of residual tumour on reTURBT were associated with BCG failure (Table II A). Multivariate models based on the CUETO recurrence risk score are presented in Table II B. The CUETO progression risk score was not utilized to develop a multivariate model as it showed a significant correlation with NLR ($r = 0.17$, $p < 0.05$) and SIM score ($r = 0.22$, $p < 0.05$).

Subgroups with NLR significance

For subgroup analysis validation we chose NLR as the most conservative and extensively analysed previously (Fig. 1 B). Patients with NLR > 2.3 had shorter time to BCG failure in the subgroup of high CUETO progression risk score (10–14) ($p < 0.01$). Moreover, NLR > 2.3 remained significantly associated with time to BCG failure in patients with papillary tumour (T1 and Ta) ($p < 0.05$) and in the subgroups of patients with recurrent tumour ($p < 0.001$), single tumour ($p < 0.05$) and tumour size < 3 cm ($p < 0.001$).

Since red blood cell count revealed a significant association with BCG failure (Fig. 1 A), we also investigated whether stratification based on RBC influences the prognostic value of NLR. Kaplan-Meier analysis demonstrated that patients with NLR > 2.3 had shorter time to BCG failure only in the subgroup with normal RBC ($\geq 4.2 \times 10^{12}/l$) ($p < 0.01$).

Inflammatory markers (including NLR, PLR, LMR, SIM score) remained significant predictors of BCG failure in the subgroup of patients without com-

Table I. Clinicopathologic features of the entire cohort (183 patients)

Factor	n (%)	Median (range)
Gender		
Male	140 (77)	–
Female	43 (23)	–
Age	–	72 (64–79)
Tumour category		
T1	121 (66)	–
Ta	34 (19)	–
CIS	28 (15)	–
Grade		
Low	11 (6)	–
High	172 (94)	–
Concomitant CIS		
No	148 (81)	–
Yes	35 (19)	–
Recurrence rate		
Primary	127 (69)	–
Recurrent	56 (31)	–
Multiplicity		
Solitary	126 (69)	–
Multiple	57 (31)	–
Size		
< 3 cm	134 (73)	–
≥ 3 cm	49 (27)	–
re-TURBT status		
No re-TURBT	52 (28)	–
No tumour	66 (36)	–
Residual tumour	65 (36)	–
Muscle in TURBT		
Yes	148 (81)	–
No	35 (19)	–
Diabetes mellitus	42 (23)	–
CUETO recurrence risk score	–	7 (5–9)
CUETO progression risk score	–	9 (8–10)
Neutrophil count [10^3 /ml]	–	4.57 (3.6–5.87)
Lymphocyte count [10^3 /ml]	–	1.81 (1.40–2.36)
Platelet count [10^3 /ml]	–	218 (177–261)

Table I. Cont.

Factor	n (%)	Median (range)
Monocyte count [10^3 /ml]	–	0.66 (0.54–0.79)
RBC [10^6 /ml]	–	4.49 (4.09–4.88)
Haemoglobin [g/dl]	–	13.7 (12.3–14.6)
NLR	–	2.56 (1.82–3.44)
PLR	–	118 (91–160)
LMR	–	2.73 (2.06–3.80)
NER	–	1.01 (0.80–1.34)
SIM score		
0	65 (36)	–
1	39 (21)	–
2	41 (22)	–
3	38 (21)	–

NLR – neutrophil count/lymphocyte count, NER – neutrophil count/red blood cell count, PLR – platelet count/lymphocyte count, LMR – lymphocyte count/monocyte count, SIM score = NLR + PLR + LMR

mon systemic diseases such as diabetes mellitus or metabolic syndrome (Supplementary Table I and Supplementary Figure 1).

To determine potential confounders, patients' baseline characteristics according to NLR status were evaluated (for details see Supplementary Table II). There were no significant differences in terms of tumour stage, grade, recurrence rate, multiplicity, tumour size, presence of concomitant CIS, gender or median age between groups with high NLR (> 2.3) and low NLR (\leq 2.3).

Discussion

Development of dedicated BCG failure predictive models remains an unmet clinical necessity [14, 21]. In fact, BCG failure prediction might become even more significant in the light of awaited results of clinical trials evaluating the efficacy of BCG and immune checkpoint inhibitors in high-risk NMIBC [14]. Defining individuals at higher risk of BCG failure provides a possibility to avoid unsuccessful BCG treatment and instead performance of radical cystectomy in the highest-risk patients, reducing unnecessary delay [15, 16].

In this study, we retrospectively evaluated the utility of preoperative NLR and other blood count-derived inflammatory markers in prediction of BCG failure in the population of high-risk NMIBC patients. Unlike in previous studies, retrospective definition of BCG failure as the endpoint was determined based on the updated EAU 2019 guidelines [1, 22, 23]. We hypothesized that a systemic inflammatory response might negatively im-

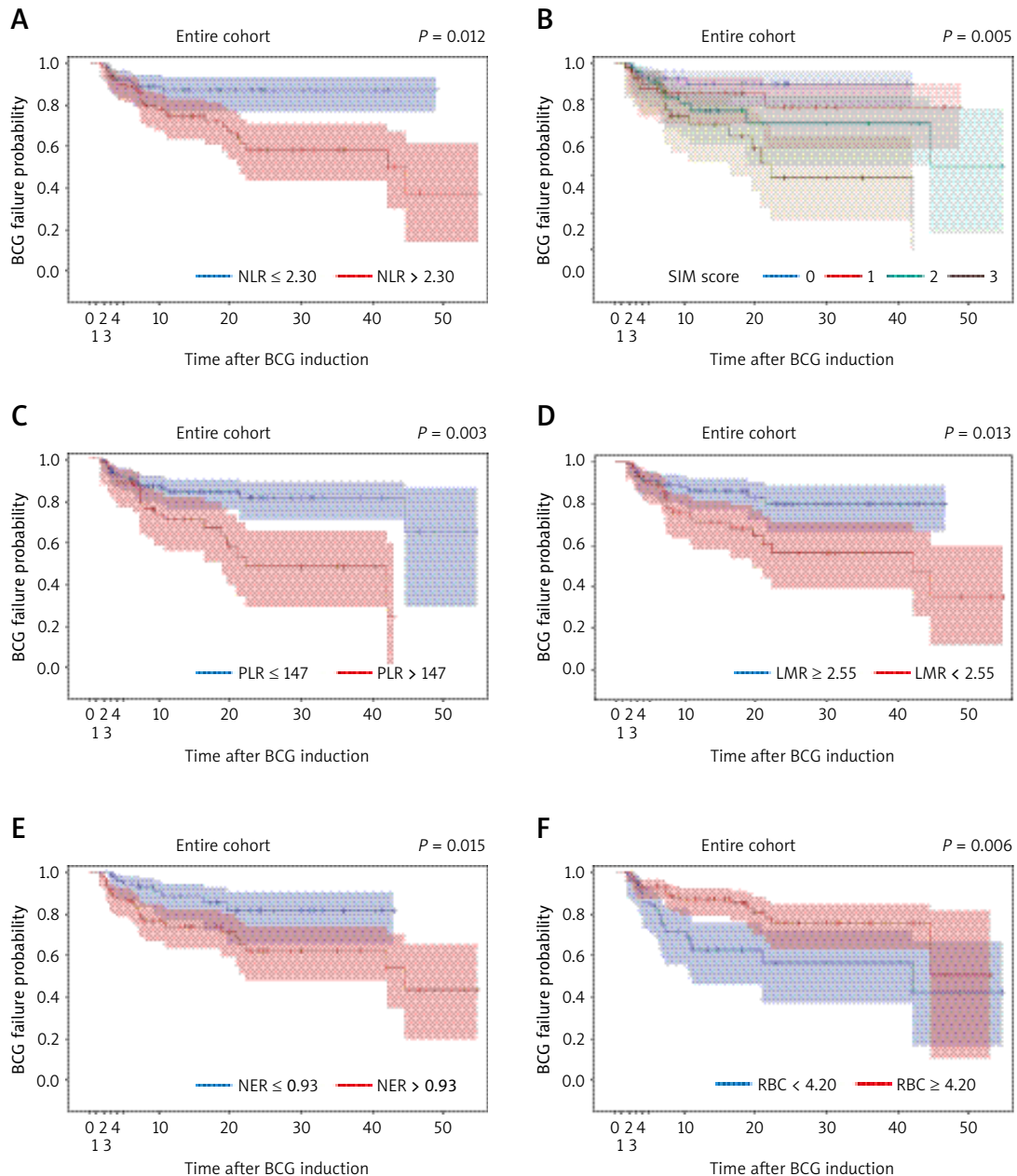


Figure 1 A. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) failure-free survival stratified by blood count-derived inflammatory markers (A – neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR, B – systemic inflammatory marker score – SIM score, C – platelet-to-lymphocyte ratio – PLR, D – lymphocyte-to-monocyte ratio – LMR, E – neutrophil-to-erythrocyte – NER) and F – red blood cell count – entire cohort

pact the local response to BCG antigens, which is inevitable to obtain the desired cancer eradication.

Our study demonstrates that high preoperative NLR (> 2.3) and systemic inflammatory marker score are associated with shorter time to BCG failure. Importantly, we identified subgroups in which NLR implementation into risk-stratification tools might be especially relevant. Since high NLR values helped to further sub-stratify patients with the highest CUETO progression score, it might serve as an adjunct to currently used risk scores, especially when immediate radical cystectomy is

being considered. Obviously in such scenarios, abnormal values of inflammatory markers must always be contextualized within the patient's clinical characteristics and histopathologic tumour features and cannot be used as single decisive factor.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio marks time to BCG failure in papillary tumours (Ta and T1) and tended to mark it in solitary CIS, which indicates its universal implementation regardless of staging. Furthermore, high preoperative NLR (> 2.3) appeared to be a negative prognostic

Table II. Predictors of BCG failure. Univariate (A) and multivariate (B) analysis – logistic regression

A			B		
Variable	OR (95%CI)	P-value	Variable	OR (95%CI)	P-value
Male	0.62 (0.28–1.36)	NS	NLR-based model		
Age	1.02 (0.98–1.06)	NS	CUETO recurrence risk score	1.19 (1.04–1.37)	0.014
Tumour category			NLR	1.24 (1.01–1.53)	0.038
Ta	–	–	PLR-based model		
T1	1.34 (0.50–3.57)	NS	CUETO recurrence risk score	1.18 (1.03–1.35)	0.014
CIS	1.27 (0.36–4.50)	NS	PLR	1.01 (1.001–1.014)	0.023
Concomitant CIS	1.87 (0.82–4.25)	NS	NER-based model		
Grade (high-grade vs. low-grade)	2.84 (0.35–22.85)	NS	CUETO recurrence risk score	1.20 (1.04–1.38)	0.014
Multiplicity	2.65 (1.28–5.49)	0.009	NER	2.08 (1.02–4.23)	0.039
Tumour size (\geq 3 cm vs. < 3 cm)	1.29 (0.60–2.79)	NS	LMR-based model		
Recurrent tumour	1.36 (0.65–2.87)	NS	CUETO recurrence risk score	1.18 (1.03–1.36)	0.014
re-TURBT status			LMR	0.83 (0.61–1.12)	0.22
No re-TURBT	–	–	SIM score-based model		
No tumour	0.32 (0.12–0.87)	0.011	CUETO recurrence risk score	1.18 (1.02–1.37)	0.020
Residual tumour	1.04 (0.46–2.36)	0.107	SIM score		
Diabetes mellitus	1.21 (0.53–2.74)	NS	1	2.07 (0.63–6.79)	0.003
CUETO recurrence risk score	1.18 (1.03–1.35)	0.016	2	3.72 (1.23–11.22)	
CUETO progression risk score	1.20 (1.01–1.43)	0.041	3	6.24 (2.12–18.34)	
Concomitant upper tract urothelial cancer	1.97 (0.63–6.15)	0.098	0	1	
RBC	0.56 (0.31–1.02)	0.056			
NLR	1.22 (1.00–1.50)	0.056			
PLR	1.01 (1.001–1.015)	0.02			
NER	1.87 (0.94–3.72)	0.074			
NLR > 2.3	3.33 (1.48–7.52)	0.004			
PLR > 147	3.16 (1.52–6.57)	0.002			
LMR < 2.55	2.75 (1.33–5.70)	0.007			
NER > 0.93	3.07 (1.36–6.92)	0.007			
Systemic inflammatory markers score					
1 vs. 0	2.15 (0.67–6.94)	0.004			
2 vs. 0	3.61 (1.22–10.69)				
3 vs. 0	6.41 (2.22–18.55)				

NLR – neutrophil count/lymphocyte count, NER – neutrophil count/red blood cell count, PLR – platelet count/lymphocyte count, LMR – lymphocyte count/monocyte count, SIM score = NLR + PLR + LMR

factor, especially in patients with recurrent tumour, single tumour, when tumour size < 3 cm and when RBC $\geq 4.2 \times 10^{12}/l$. Neutrophil-to-lymphocyte ratio remains a predictor of BCG failure in the subgroup of patients without diabetes mellitus or metabolic syndrome, which indicates that common systemic diseases such as diabetes do not constitute a confounder in the analysis. Identification of specific subgroups in which NLR might be especially efficient requires further studies on a larger cohort of patients.

In the multivariate model, NLR remained a significant adjunct to the CUETO recurrence risk score when predicting BCG failure. Similarly to other studies we propose NLR incorporation into risk stratification tools for high-risk NMIBC to improve their accuracy [18, 24–26]. Importantly, several studies have investigated the prognostic role of high preoperative NLR in the cohort

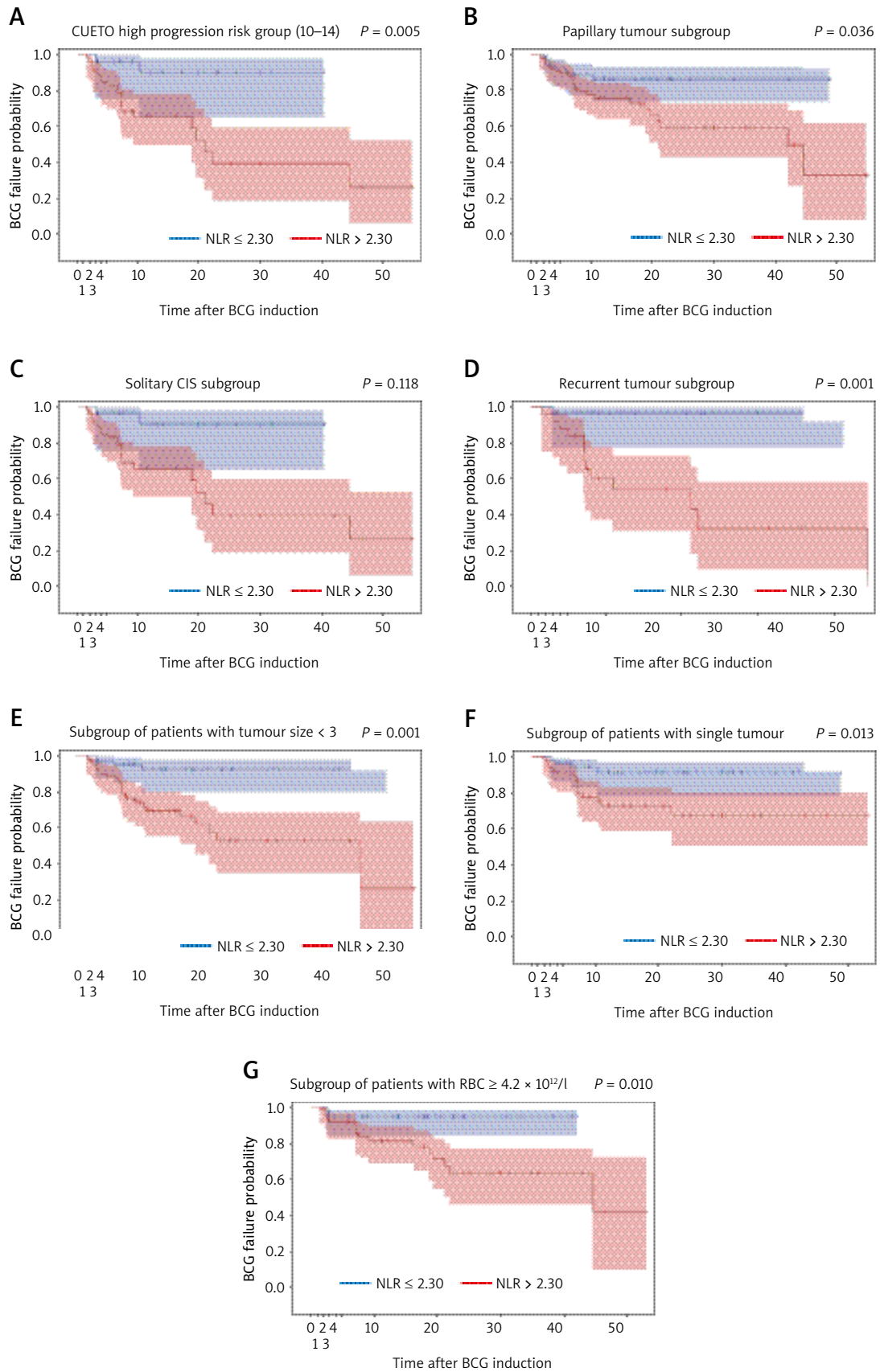


Figure 1 B. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) failure-free survival stratified by NLR – subgroup analysis

of BCG treated NMIBC, but they focused only on recurrence and progression risk [24, 25, 27, 28]. Only one study focused on its value in BCG failure prediction [22]. Notably, patients without tumour progression to MIBC are also classified as BCG failures when high-grade recurrence is diagnosed [1]. Therefore, prediction of disease progression might not always be the equivalent of BCG failure prediction, which covers wider spectra of clinical situations (high-grade recurrence). Of note, aforementioned studies reporting the value of NLR in recurrence prediction [24, 25, 27, 28] do not discriminate high and low-grade recurrence, which is of utmost significance to diagnose BCG immunotherapy failure and implement a new treatment strategy. Therefore NLR association with tumour recurrence and progression demonstrates only partial utility of this marker. In our study, we focused particularly on BCG failure defined as BCG unresponsive or progression to MIBC. Using such a definition we attempted to denote a group of patients for whom BCG does not provide any benefit. For such patients only radical cystectomy remains a true option [1, 6]. Therefore, we believe that our detailed analysis offers a more precise view of NLR utility in the stratification of patients who are at high risk of not benefiting from BCG immunotherapy.

Association of residual tumour presence in re-TURBT and BCG failure was not significant ($p = 0.11$) and was not included in the final multivariate model. However, such a potential association underlies the pivotal role of re-TURBT in NMIBC management [17, 21, 29]. It has been recently reported that re-TURBT pathology constitutes an independent prognostic factor for NMIBC recurrence and progression [30]. Further evaluation of the impact of re-TURBT pathology on prognosis in high-risk BCG-treated patients is warranted.

We have also attempted to determine an association between other blood cell count-derived parameters and BCG failure. High PLR (> 147) and low LMR (< 2.55) were associated with shorter time to BCG failure. Recently, it has been shown that PLR and LMR provide additional information to NLR when combined together in the SIM score [19]. Association of high SIM score with recurrence and progression in T1HG NMIBC was reported [19]. In our analysis, SIM score remained a significant predictor of BCG failure in the uni- and multivariable model. Consequently, SIM score constitutes a promising parameter, which mirrors the level of systemic inflammation and has predictive value for time to BCG failure.

We found that patients with a low RBC count ($< 4.2 \times 10^{12}/l$) had a shorter time to BCG failure. It can be suspected that the predictive value of

erythropoietic parameters is related to their ability to mirror the state of chronic inflammation, which is known to impair erythropoiesis and shorten the erythrocyte half-life [31]. This corresponds with the hypothesis that systemic inflammation is associated with a poorer BCG response. To the best of our knowledge, this is the first report on the association of red blood cell count and neutrophil-to-erythrocyte ratio with BCG failure. Incorporation of erythrocyte and neutrophil counts into one derived index might combine the advantages of both parameters in terms of their predictive values. On the other hand, the impact of preoperative (pre-TURBT) anaemia on cancer-specific and overall survival in NMIBC patients has been previously reported [20, 32, 33].

Study limitations including selection bias result from its retrospective design. Due to methodological issues, the follow-up time was limited to 6 months from the last exposure to BCG. Therapy interruption due to multiple factors (age, comorbidities, intolerance, non-compliance) led to suboptimal maintenance in a significant number of cases. The probability of missing a small tumour during the initial TURBT and its further identification as recurrence during BCG is limited due to re-TURBT performance (71.5% patients) and strict cystoscopic follow-up.

In conclusion, prediction of BCG immunotherapy outcomes remains a challenge, which should be overcome in order to achieve durable cancer control in patients with high-risk NMIBC. We found that simple blood count-derived markers – NLR, PLR, NER, LMR and SIM score – might be utilized to predict BCG immunotherapy failure. Since NLR, PLR, NER and SIM score predict BCG failure independently from the CUETO scoring system, they can be easily implemented in everyday practice and aid clinical decision-making.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Babjuk M, Burger M, Comperat EM, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) – 2019 update. *Eur Urol* 2019; 76: 639-57.
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-5; discussion 75-7.
3. Xylinas E, Kent M, Kluth L, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013; 109: 1460-6.
4. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized

- phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 766-73.
5. Poletajew S, Krajewski W, Gajewska D, et al. Prediction of the risk of surgical complications in patients undergoing monopolar transurethral resection of bladder tumour – a prospective multicentre observational study. *Arch Med Sci* 2020; 16: 863-70.
 6. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1935-44.
 7. Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2011; 18: 113-20.
 8. Poletajew S, Zapala P, Radziszewski P. Safety and efficacy of intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer presenting with asymptomatic bacteriuria: a systematic review. *Urol Int* 2017; 99: 1-5.
 9. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, Group EG-UTC. 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: 429-34.
 10. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014; 65: 69-76.
 11. Gheorghe GCG, Gheorghe F, Bratu OG, Bacalbasa N, Bungau S, Diaconu C. Fever of unknown origin. *Rom J Mil Med* 2020; 123: 213-8.
 12. Scarneciuc I, Bungau S, Lupu AM, et al. Efficacy of instillation treatment with hyaluronic acid in relieving symptoms in patients with BPS/IC and uncomplicated recurrent urinary tract infections – long-term results of a multicenter study. *Eur J Pharm Sci* 2019; 139: 105067.
 13. Zuiverloon TC, Zwarthoff EC. Predicting response to intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: are we moving forward? *Eur Urol* 2016; 69: 201-2.
 14. Slusarczyk A, Zapala P, Zapala L, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1089-99.
 15. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004; 45: 292-6.
 16. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016; 117: 604-10.
 17. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182: 2195-203.
 18. Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2018; 36: 389-99.
 19. Cantiello F, Russo GI, Vartolomei MD, et al. Systemic inflammatory markers and oncologic outcomes in patients with high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2018; 1: 403-10.
 20. Soria F, Moschini M, Abufaraj M, et al. Preoperative anemia is associated with disease recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2017; 35: 113.e9-e14.
 21. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage ta-t1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2016; 69: 60-9.
 22. Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. Can Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predict the response to BCG in high-risk non muscle invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol* 2019; 45: 315-24.
 23. Gual Frau J, Palou J, Rodríguez O, Parada R, Breda A, Villavicencio H. Failure of bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder cancer: definition and treatment options. *Arch Esp Urol* 2016; 69: 423-33.
 24. Vartolomei MD, Ferro M, Cantiello F, et al. Validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in a multi-institutional cohort of patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16: 445-52.
 25. D'Andrea D, Moschini M, Gust K, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: e755-e64.
 26. Getzler I, Bahouth Z, Nativ O, Rubinstein J, Halachmi S. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio improves recurrence prediction of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Urol* 2018; 18: 90.
 27. Mano R, Baniel J, Shoshany O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2015; 33: 67.e1-7.
 28. Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2016; 34: 483.e17-e24.
 29. Zapala P, Dybowski B, Poletajew S, Bialek L, Niewczas A, Radziszewski P. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 6.
 30. Zhang G, Steinbach D, Grimm MO, Horstmann M. Utility of the EORTC risk tables and CUETO scoring model for predicting recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with routine second transurethral resection. *World J Urol* 2019; 37: 2699-705.
 31. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133: 40-50.
 32. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget* 2017; 8: 12891-901.
 33. Tang G, Zhen Y, Xie W, et al. Preoperative hemoglobin-platelet ratio can significantly predict progression and mortality outcomes in patients with T1G3 bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget* 2018; 9: 18627-36.

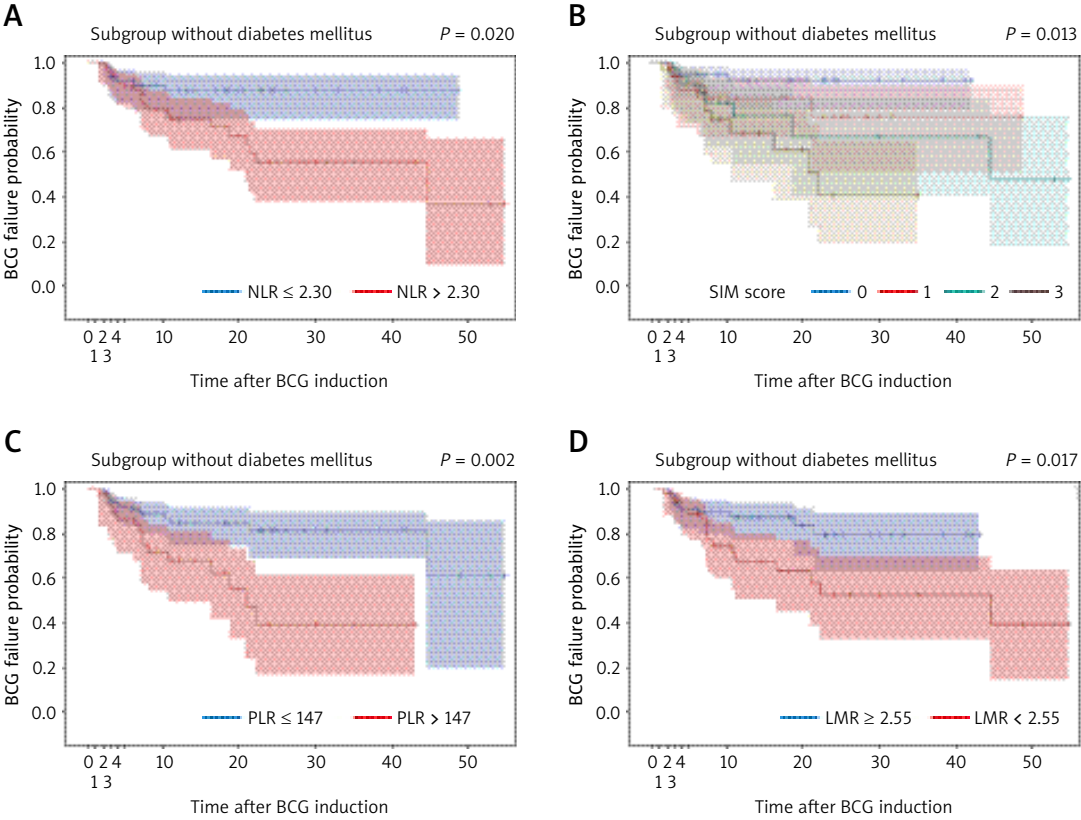
Supplementary Table I. Predictors of BCG failure. Multivariate analysis in the subgroup of patients without diabetes mellitus or metabolic syndrome – logistic regression

Variable	OR (95% CI)	P-value
NLR-based model		
CUETO recurrence risk score	1.20 (1.03–1.41)	0.020
NLR > 2.3	3.23 (1.26–8.30)	0.006
PLR-based model		
CUETO recurrence risk score	1.21 (1.03–1.42)	0.016
PLR > 147	3.57 (1.49–8.56)	0.002
NER-based model		
CUETO recurrence risk score	1.20 (1.03–1.40)	0.009
NER > 0.93	2.96 (1.15–7.62)	0.021
LMR-based model		
CUETO recurrence risk score	1.22 (1.04–1.43)	0.009
LMR < 2.55	2.93 (1.23–6.97)	0.013
SIM score-based model		
CUETO recurrence risk score	1.21 (1.03–1.43)	0.020
SIM score		
1	2.81 (0.71–11.18)	0.007
2	5.12 (1.35–19.41)	
3	6.91 (1.90–25.06)	
0	1	

NLR – neutrophil count/lymphocyte count, NER – neutrophil count* 10⁹/red blood cell count, PLR – platelet count/lymphocyte count, LMR – lymphocyte count/monocyte count, SIM score = NLR + PLR + LMR

Supplementary Table II. Clinicopathologic features based on NLR value

Parameter	Association of clinicopathologic features based on NLR value				P-value
	Number of patients (%) ≤ 2.30	Median (range)	Number of patients (%) > 2.30	Median (range)	
Gender					
Male	64 (79)	–	76 (75)	–	NS
Female	17 (21)	–	26 (25)	–	
Age	–	70 (63–79)	–	72 (64–79)	NS
Tumour category					
T1	51 (63)	–	70 (69)	–	NS
Ta	17 (21)	–	17 (17)	–	
CIS	13 (16)	–	15 (15)	–	
Grade					
Low	7 (9)	–	4 (4)	–	NS
High	74 (91)	–	98 (96)	–	
Concomitant CIS					
No	65 (80)	–	83 (81)	–	NS
Yes	16 (20)	–	19 (19)	–	
Recurrence rate					
Primary	51 (63)	–	76 (75)	–	0.11
Recurrent	30 (37)	–	26 (25)	–	
Multiplicity					
Solitary	59 (73)	–	67 (66)	–	NS
Multiple	22 (27)	–	35 (34)	–	
Size					
< 3 cm	63 (78)	–	71 (70)	–	NS
≥ 3 cm	18 (22)	–	31 (30)	–	
Re-TURBT status					
No re-TURBT	27 (33)	–	39 (38)	–	NS
No tumour	27 (33)	–	25 (25)	–	
Residual tumour	27 (33)	–	38 (37)	–	
Muscle in TURBT					
Yes	65 (80)	–	83 (81)	–	NS
No	16 (20)	–	19 (19)	–	
Diabetes mellitus					
Yes	15 (19)	–	27 (26)	–	NS
No	66 (81)	–	75 (74)	–	
CUETO recurrence risk score	–	6 (4–8)	–	7 (5–9)	NS
CUETO progression risk score	–	8 (8–10)	–	10 (8–10)	0.006
RBC [10^6 /ml]	–	4.57 (4.06–5.01)	–	4.46 (4.11–4.84)	NS
Haemoglobin [g/l]	–	139 (125–150)	–	135 (122–144)	0.096
Platelet count [10^3 /ml]	–	220 (184–263)	–	216 (176–260)	NS



Supplementary Figure 1. BCG failure-free survival stratified by NLR – subgroup of patients without diabetes mellitus or metabolic syndrome (N = 141)



Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians

Aleksander Ślusarczyk¹ · Karolina Garbas¹ · Piotr Zapala¹ · Łukasz Zapala¹ · Piotr Radziszewski¹

Received: 29 January 2021 / Accepted: 20 April 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose To evaluate the outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment (NMIBC) in elderly patients over 80 years of age.

Methods This is a retrospective single tertiary-centre study. Medical records of patients with T1 high-grade NMIBC treated with transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) were reviewed. Among 269 patients with high-grade T1 NMIBC, 74 individuals were over 80 years of age at the time of surgery. Finally, 67 patients met the inclusion criteria.

Results Only 47.8% of patients ($N=32$) received at least five of the six instillations of the BCG immunotherapy induction course. Oncological outcomes were compared between patients who received at least the induction course of BCG and non-BCG-treated patients matched to each other based on age and Charlson comorbidity index. Thirty case–control pairs were included in the final analysis. Rates of disease recurrence (80% vs. 53%) and cancer-specific mortality (40% vs. 10%) were significantly higher in the group of patients who did not receive BCG. BCG therapy, Charlson comorbidity index, haemoglobin concentration and the number of tumours > 3 in TURBT constituted independent prognostic factors for cancer-specific survival (CSS).

Conclusion BCG should be strongly recommended to patients with T1HG NMIBC despite advanced age and comorbidities. Already BCG induction improves CSS and reduces the recurrence rate in octogenarians with T1HG bladder cancer.

Keywords Non-muscle-invasive bladder cancer · BCG therapy · Elderly patients · Survival · Advanced age

Introduction

Bladder cancer is the eleventh most common malignancy worldwide [1]. In general, most patients present with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) regarded as tumour confined to the mucosa (Ta or carcinoma in situ) or the submucous layer of the urinary bladder wall (T1), which might be effectively managed with transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) [1]. However, in NMIBC characterized as high-risk of progression (high-grade tumour, T1 category tumour or CIS), adjuvant treatment with intravesical Bacillus Calmette–Guerin (BCG) vaccine instillations is necessary to improve recurrence- (RFS) and progression-free survival (PFS) [2, 3]. High-grade T1 bladder tumour

constitutes the most aggressive form of NMIBC with the highest risk for recurrence and progression [4, 5].

Patients' age represents one of the greatest single risk factors for bladder cancer (BC) development [6]. The prevalence of bladder cancer is highest in an elderly population, with 73 years being an average age of diagnosis and peak incidence reported at 85 years old [7, 8]. The burden of BC in elderlies might be expected to grow as further ageing of the population is being observed [6]. BC patients over 80 years of age often present with several comorbidities, with cardiovascular diseases being the most frequent. Elderly patients require more individualized strategies to prevent disease progression without causing serious treatment complications and compromising their quality of life. Due to advanced age, comorbidities and disability, these patients are not always fitting or eager to obtain optimal recommended oncological treatment.

Relatively little is known regarding the efficacy of NMIBC treatment in elderly patients [9]. Several studies report a measurable impact of ageing on the efficacy of

✉ Karolina Garbas
kgarbas98@gmail.com

¹ Department of General, Oncological and Functional Urology, Medical University of Warsaw, Lindleya 4, 02-005 Warsaw, Poland

intravesical BCG therapy [10–12]. Results of recent reports suggest that the BCG therapy for NMIBC is less effective in patients > 70 years of age compared to younger ones [11]. More importantly, the study included only 20 patients aged 80 years and more, which was previously depicted as a threshold of particular BCG failure risk [10].

The potential complications of intravesical therapy might not be as well-tolerated in elderly individuals whose urinary, cardiovascular and immunological functions, as well as a pulmonary reserve, are decreased [6]. Some investigators caution against intravesical therapy in the elderly and suggest that due to complications, BCG maintenance should be avoided in the population > 80 years [6, 13].

Available studies encompassing a larger cohort of elderly NMIBC patients are lacking and guidelines do not recommend any treatment modification in that group. To date, subcohorts of large clinical trials provide limited insight into outcomes of BCG administration in patients older than 80 years [11].

In this study, we aimed to evaluate the results of T1HG bladder cancer treatment in patients over 80 years of age and assess the impact of intravesical BCG therapy on oncological outcomes.

Methods

This is a single tertiary-centre case–control study. Medical records of patients who underwent transurethral resection of the bladder tumour in our department between 2010 and 2018 were retrospectively reviewed. Patients with T1 high-grade tumour in TURBT specimen and at least 80 years of age at the time of surgery were identified.

The surgeries were carried out according to the protocol recommended by the European Association of Urology (EAU) clinical guideline [1]. Surgical specimens were reviewed by a genitourinary pathologist, graded according to the 1973 and 2004 WHO grading system and staged according to the 2009 TNM classification.

Consecutive patients were treated with adjuvant BCG immunotherapy in accordance with EAU guidelines [1]. BCG induction included 6 weekly instillations, whereas the maintenance course consisted of 3 weekly instillations administered at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months. Ninety-seven percent of patients ($N=31$) were treated with RIVM BCG strain, with each dose including at least 2×10^8 and no more than 3×10^9 BCG. One patient (3%) was managed with Moreau strain, with each dose containing at least 3×10^8 BCG. Patients always received a full dose of BCG.

Baseline characteristics including clinical, histopathological and laboratory data were collected. Histopathological data included staging and grading of each specimen. Clinical data included age, gender, previous history of bladder

cancer, tumour size, multifocality and comorbidities. Each patient was retrospectively classified using Charlson comorbidity index (CCI) [14] and NMIBC dedicated prognostic tools (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tables and Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) scoring model). Laboratory data included preoperative blood parameters—blood cell counts and haemoglobin concentration collected from pretreatment laboratory test.

Differences between groups were evaluated with the *U* Mann–Whitney test for continuous variables and Fischer's exact test or chi-square test for categorical variables. Continuous variables are presented as median values accompanied by the interquartile range (IQR). For prediction analysis, univariable and multivariable Cox proportional hazard was used. The differences in time to event were evaluated with log-rank test and illustrated with Kaplan–Meier curves. Correlations between variables were checked using the Spearman test. For all statistical analyses, a two-sided *p* value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with the SAS System (version 9.4).

Results

Among 269 patients with high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer, 74 individuals were over 80 years of age at the time of surgery. Patients with T2HG at restaging TURBT (re-TURBT) ($N=4$), patients without complete macroscopic resection ($N=2$) and lack of follow-up ($N=1$) were excluded from the analysis. Finally, sixty-seven patients met the inclusion criteria.

During a median of 29-month follow-up, 44 patients recurred and 26 patients developed progression. Only 47.8% of patients ($N=32$) received at least five of six instillations of BCG immunotherapy induction course, whereas 29.9% of patients ($N=20$) were treated with at least one maintenance BCG course. In the remaining 52.2% of patients ($N=35$) who did not receive BCG, the most common causes were patient's non-compliance (34.3%), presence of comorbidities including uncontrolled systemic diseases (17.1%), and guidelines non-adherence due to suspected non-compliance (14.3%). Other less frequent causes were BCG intolerance (5.7%), dementia (5.7%), mobility impairment (5.7%), delay in BCG initiation (2.9%) and unknown reason (8.6%).

Oncological outcomes were compared between patients who received at least the induction course of BCG and non-BCG-treated patients matched to each other based on age and Charlson comorbidity index. Patients selected after case–control matching included 30 BCG-treated and 30 non-treated individuals, as presented in Table 1. Further analysis

Table 1 Descriptive characteristics of patients with T1HG bladder cancer over 80 years at the time of surgery

Characteristics	Overall		Non-BCG group		BCG group		<i>p</i> value
	No. Pts./ Median	%/IQR	No. Pts./Median	%/IQR	No. Pts./ Median	%/IQR	
Characteristics							
Male gender	50	83.3	22	73.3	28	86.7	NS
Grade 3	50	83.3	22	73.3	28	93.3	0.08
Concomitant CIS	7	11.7	1	3.3	6	20	0.047
Recurrent tumour	24	40	11	36.7	13	43.3	NS
Multiple tumours	35	58.3	20	66.7	15	50	NS
More than three tumours	19	31.7	9	30	10	33.3	NS
Big tumour ≥ 3 cm	27	45	16	53.3	11	36.7	NS
No muscle in TURBT specimen	9	15	5	16.7	4	13.3	NS
HG tumour history	15	25	9	30	6	20	NS
ReTURBT performance	43	71.7	20	66.7	23	76.7	NS
Tumour in reTURBT	22	36.7	8	40	14	60.9	0.18
HG tumour in reTURBT	25	41.7	8	25	17	56.5	0.037
Comorbidities							
Hypertension	49	81.7	26	86.7	23	76.7	NS
Coronary artery disease	39	65	15	50	24	80	0.014
Myocardial infarction	12	20	4	13.3	8	26.7	NS
COPD	6	10	3	10	3	10	NS
Diabetes mellitus type 2	17	28.3	10	33.3	7	23.3	NS
Dementia	2	3.3	2	6.7	0	0	0.15
History of other cancer	11	18.3	2	6.7	9	30	0.020
Stroke	17	28.3	9	30.5	8	25.4	NS
Atrial fibrillation	14	23.3	6	20	8	26.7	NS
Heart failure	17	28.3	8	26.7	9	30	NS
UTUC	3	5	2	6.7	1	3.3	NS
Other							
Age	85	82–89	85	81–89.5	85	82.5–88	NS
Charlson comorbidity index	7	6–8	7	6–8	7	6–8	NS
ASA	3	3–3	3	3–3	3	3–3	NS
Haemoglobin (g/L)	128	116–141.5	129.5	113–143	127	119–139	NS
CUETO recurrence score	8	5–10	7.5	5–10	8	5–11	NS
CUETO progression score	9	8–10	8	8–10	9	8–10	0.09
EORTC recurrence score	8	5–9	8	6–9	7	5–8	NS
EORTC progression score	14	9.5–15	14	9–15	14	11–15	NS
Outcomes							
Recurrence	40	66.7	24	80	16	53.3	0.029
Progression	24	40	15	50	9	30	0.11
All-cause death	33	55	20	66.7	13	43.3	0.07
Cancer-specific death	15	25	12	40	3	10	0.007

Comparison between BCG-treated ($N=30$) and non-treated groups ($N=30$)

CIS carcinoma in situ, *HG* high-grade, *reTURBT* restaging transurethral resection of bladder tumour, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *ASA* American Society of Anesthesiologists Score, *IQR* interquartile range, The bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$ level

was performed on a cohort of 60 case–control matched patients, in whom 40 recurrences and 24 progressions were observed.

The presence of concomitant CIS ($p=0.047$), residual high-grade tumour in re-TURBT ($p=0.037$), history of other cancer ($p=0.020$) and coronary artery disease

($p=0.014$) were more frequent in the BCG-treated cohort. Both groups did not differ significantly in terms of other major factors that could influence oncological outcomes and overall survival.

Rates of disease recurrence (80% vs 53%) and cancer-specific mortality (40% vs 10%) were significantly higher in the group of patients who did not receive BCG compared to BCG-treated ones.

In Kaplan–Meier analysis, BCG induction was associated with favourable cancer-specific survival (CSS) (Fig. 1). We did not observe the association between BCG induction course and the time to recurrence or progression, though (Fig. 1). However, the higher number of received BCG courses was associated with better RFS in multivariate analysis. EORTC or CUETO risk scores did not predict the RFS or PFS in our study population. Univariate analysis for CSS was performed (see Table 2 for details). Cox proportional hazards were utilized to investigate which factors are independently associated with RFS, PFS, CSS and overall survival (OS) (see Table 3 for details). There were no correlations between the variables included in each model.

Clinically significant side effects of BCG administration were observed in 32% of patients ($N=11$). This included sudden cardiac arrest ($N=1$), systemic side effects such as inflammatory response ($N=2$) and local side effects ($N=8$). BCG intolerance, regarded as withdrawal due to severe side effects, occurred in six patients.

Discussion

In our study, we analysed the oncological outcomes of T1HG NMIBC in patients older than 80 years at the time of TURBT. We aimed to identify factors associated with compromised cancer-specific survival in the geriatric population of T1HG patients. Cases were matched to controls based on age and comorbidities, leading to the inclusion of 30 BCG-treated and 30 non-treated patients into the final analysis.

Intravesical BCG therapy, low Charlson comorbidity index, higher haemoglobin concentration and three or fewer tumours in TURBT were associated with better cancer-specific survival. Haemoglobin was previously reported as OS

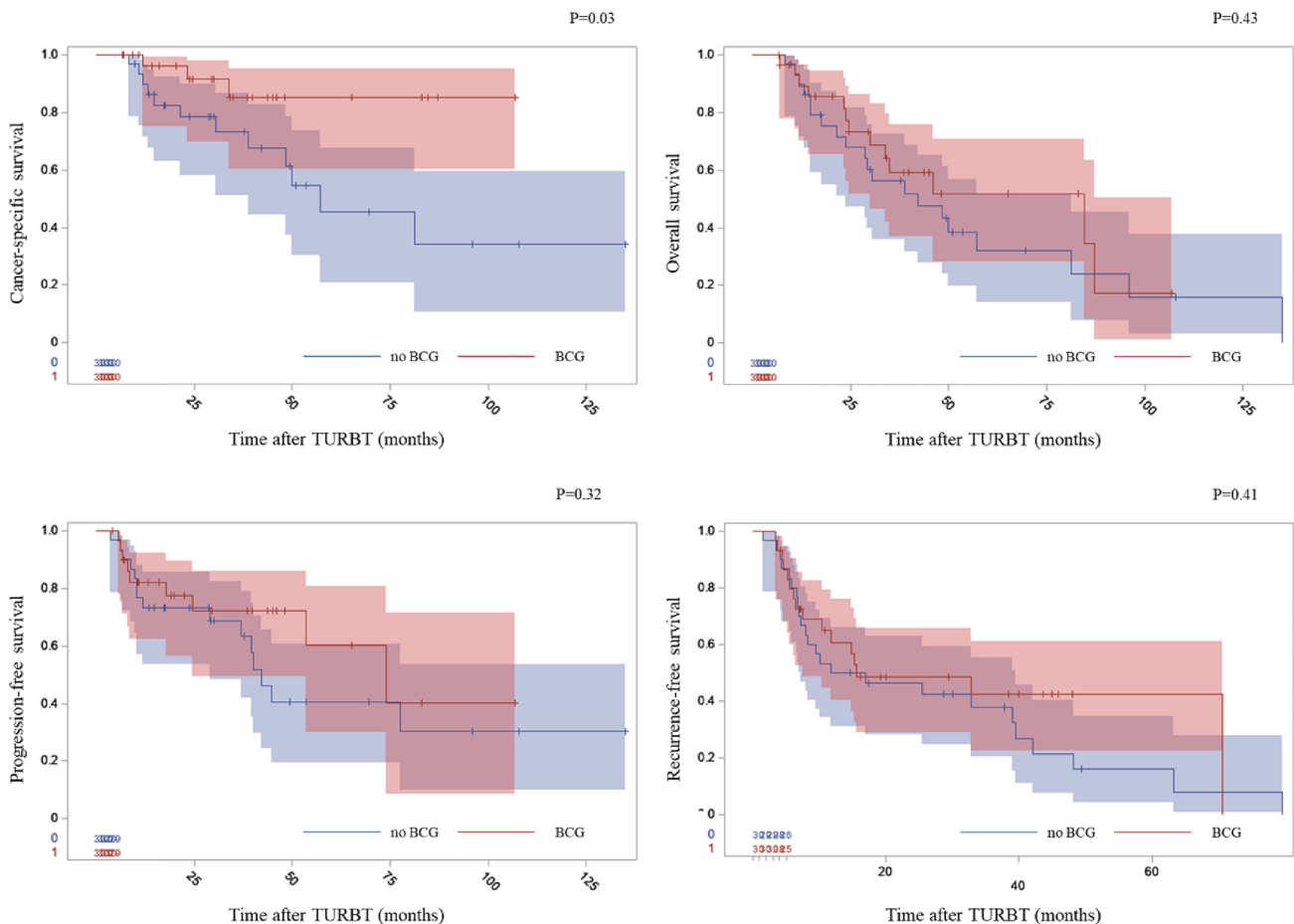


Fig. 1 Kaplan–Meier curves representing the influence of induction BCG therapy on oncological outcomes and overall survival

Table 2 Univariate Cox proportional hazard regression analysis for prediction of cancer-specific survival in T1HG patients > 80 years

Clinicopathological features	HR	95% CI	p
Age	1.046	0.92–1.19	NS
BCG induction (Yes vs no)	0.271	0.08–0.96	0.044
Number of BCG courses	0.514	0.26–1.04	0.062
Male gender (Yes vs no)	0.350	0.12–1.03	0.057
Grade (yes vs no) (3 vs 2)	4.389	0.56–34.08	0.16
Concomitant CIS (Yes vs no)	0.602	0.08–4.73	NS
Recurrent tumour (Yes vs no)	0.994	0.35–2.85	NS
Multiple tumours (Yes vs no)	1.724	0.59–5.08	NS
Tumour size ≥ 3 cm (Yes vs no)	2.240	0.79–6.34	0.13
Muscle in TURBT specimen (No vs yes)	2.998	0.95–9.48	0.062
No. of tumours (> 3 vs ≤ 3)	2.409	0.81–7.14	0.11
HG tumour history (Yes vs no)	1.381	0.47–4.07	NS
reTURBT (Yes vs no)	0.635	0.22–1.87	NS
Tumour in reTURBT (Yes vs no)	1.757	0.48–6.48	NS
HG tumour in reTURBT (Yes vs no)	2.031	0.57–7.23	NS
Comorbidities			
Hypertension (Yes vs no)	5.445	0.70–42.11	0.10
Coronary artery disease (Yes vs no)	0.661	0.24–1.84	NS
Myocardial infarction (Yes vs no)	1.188	0.33–4.25	NS
COPD (Yes vs no)	1.765	0.60–5.18	NS
Diabetes mellitus type 2 (Yes vs no)	0.833	0.27–2.62	NS
History of other cancer (Yes vs no)	1.020	0.29–3.63	NS
Atrial fibrillation (Yes vs no)	0.631	0.18–2.24	NS
Heart failure (Yes vs no)	1.765	0.60–5.12	NS
UTUC (Yes vs no)	5.445	0.70–42.11	0.10
Other			
Charlson comorbidity index	1.514	0.98–2.35	0.064
ASA	1.104	0.56–2.18	NS
Haemoglobin	0.976	0.95–1.00	0.089
NLR	1.080	0.88–1.33	NS
CUETO recurrence score	1.119	0.95–1.31	0.17
CUETO progression score	1.186	0.86–1.63	NS
EORTC recurrence score	1.207	1.00–1.46	0.051
EORTC progression score	1.095	0.96–1.25	NS

HR hazard ratio, CI confidence interval, CIS carcinoma in situ, reTURBT restaging transurethral resection of bladder tumour, COPD chronic obstructive pulmonary disease, UTUC upper tract urothelial cancer, ASA American Society of Anaesthesiologists Score, NLR neutrophil-to-lymphocyte ratio, The bold values indicate $p < 0.1$ values

and CSS predictor in the cohort of NMIBC patients [15, 16], and our study validates its prognostic role in elderly T1HG individuals. Our observations underline the pivotal role of BCG treatment and provide evidence that BCG administration is associated with prolonged CSS in the group of elderly > 80 years. Suboptimal BCG use in elderly patients remains a significant problem observed not only in our study

Table 3 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis for prediction of (1) cancer-specific survival, (2) overall survival, (3) progression-free survival and (4) recurrence-free survival in T1HG patients > 80 years

	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p
CSS			
BCG induction therapy	0.234	0.06–0.87	0.030
No BCG therapy	Reference		
Charlson comorbidity index	1.711	1.04–2.82	0.035
Haemoglobin	0.962	0.96–0.93	0.014
No. of tumours > 3	3.173	1.00–10.09	0.050
No. of tumours ≤ 3	Reference		
OS			
Multiple tumours	2.979	1.32–6.75	0.009
Single tumour	Reference		
Charlson comorbidity index	1.380	0.97–1.96	0.074
Haemoglobin	0.964	0.94–0.98	0.0004
PFS			
Tumour size ≥ 3 cm	2.387	1.03–5.53	0.042
Tumour size < 3 cm	Reference		
Charlson comorbidity index	1.579	1.09–2.28	0.015
RFS			
BCG—number of courses	0.776	0.61–0.99	0.038
reTURBT			
Not performed	3.720	1.52–9.09	0.004
Residual tumour	2.829	6.54–1.23	0.015
No residual tumour	Reference		

HR hazard ratio, CI confidence interval, reTURBT restaging transurethral resection of bladder tumour

[17, 18]. It has been already reported that in the large cohort of 23,932 eligible NMIBC patients above 65 years, only 22% received adjuvant BCG [17]. In the same study, only 39% of patients with stage CIS or T1 received BCG. In a Swedish cohort of patients with T1 pathology, only 24% were treated with BCG [19]. Moreover, another study demonstrated that among 1590 patients who underwent a single resection of high-grade tumour 59.6% did not receive any BCG therapy, whereas 25.8% received only partial induction. Multiple resections and younger chronological age, but not the presence of comorbidities, were associated with BCG initiation [18]. In several studies, age > 80 years was found to increase the risk of not receiving BCG [17, 18]. Unexpectedly, in our study encompassing only patients older than 80 years, neither age nor the presence of comorbidities were related to BCG administration. Residual high-grade tumour at restaging TURBT and concomitant carcinoma in situ were associated with receiving at least BCG induction course.

BCG immunotherapy remains a gold standard therapy, which prevents tumour recurrence and progression [2, 3]. Although some evidence suggested a lower efficacy

of BCG in an older subgroup of patients [10–12], guidelines strongly recommend BCG initiation regardless of age and comorbidities [1]. Till date, the survival benefit from BCG therapy is not as well evidenced as its efficacy in preventing recurrence and progression [2, 3, 20]. Our analysis confirms the CSS benefit from receiving at least BCG induction, which underlies the importance of BCG initiation in high-risk patients regardless of age. Moreover, in our study, patients treated with BCG compared to the control group presented more frequently with concomitant CIS and had higher rates of residual high-grade tumour in re-TURBT and still achieved better CSS.

The recurrence rate was significantly lower (80% vs 53%; $p=0.03$) and the rate of progression (50% vs 30%; $p=0.11$) seemed to be lower in the BCG-treated group, as the relationship tended to statistical significance. Residual tumour at re-TURBT, lack of re-TURBT performance and number of received BCG courses constituted independent predictors of RFS, whereas tumour size ≥ 3 cm and presence of comorbidities (assessed using the Charlson comorbidity index) were associated with PFS. This emphasizes the fundamental role of BCG administration in preventing disease recurrence and indicates that big tumours (≥ 3 cm) are characterized by the increased potential to infiltrate the muscle layer of the urinary bladder wall. Big tumour size was already shown as an independent prognostic factor for PFS in the T1HG BC population [21]. Inclusion of re-TURBT performance as an independent predictor of RFS underlies its substantial role in high-risk NMIBC treatment, even though it was not associated with CSS benefit. Re-TURBT is therefore a crucial procedure for therapeutic and staging purposes [22, 23].

Notably, 79% of patients who progressed to muscle-invasive disease and were dead at the last follow-up died from bladder cancer. Such observation might be attributed to the frequent presence of cardiovascular diseases and other comorbidities in the studied population, which were the actual causes of death in the remaining 21% of patients. Independent factors associated with overall survival were the following: Charlson comorbidity index, haemoglobin concentration and the presence of multiple tumours. In the Kaplan–Meier analysis, we did not observe overall survival benefit related to BCG use, but this might result from a small sample size. On the other hand, a small but significant survival advantage associated with BCG in the elderlies was reported by Spencer et al. [17].

As there was no correlation between the Charlson comorbidity index and BCG administration, CCI appeared to be an independent prognostic factor for oncological outcomes (PFS and CSS) and, unsurprisingly, for overall survival. Therefore, routine CCI estimation might be of clinical use in geriatric bladder cancer patients to guide suitable individualized therapy and follow-up. It has been already reported that

CCI might be utilized as a predictor of radical cystectomy outcomes [24]. The impact of comorbidities on treatment effectiveness and compromised compliance among cancer patients has already been summarized by Sjøgaard et al. [25].

In the present study, we observed suboptimal BCG use with less than half of patients receiving at least induction BCG therapy. Efforts should be made to increase the rate of BCG receivers among elderlies with high-risk NMIBC and improve patient's compliance without the quality of life impairment, which might be even a greater challenge in the era of Covid-19 pandemic.

Conclusion

In our study, we confirm the utmost importance of BCG therapy initiation in elderly high-risk NMIBC patients. To conclude, BCG should be strongly recommended to patients with T1HG despite advanced age and comorbidities. Already BCG induction improves cancer-specific survival and reduces the recurrence rate in T1HG patients over 80 years of age.

Study limitations

Limitations of the study result from its retrospective design. The follow-up was inconsistent among patients and the sample size was small. Lack of significant association between RFS, PFS and BCG use might be attributed to the cohort size and relatively short, inconsistent follow-up in many cases. Censored data at the time of the last follow-up and a wide 95% confidence interval might also contribute to the lack of statistically significant PFS differences.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed during the study were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in

the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Professionals S-O. EAU guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer [Internet]. Uroweb. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>. Accessed 28 Dec 2020
2. Böhle A, Jocham D, Bock PR (2003) Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 169(1):90–95
3. Böhle A, Bock PR (2004) Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 63(4):682–686 (**discussion 686–687**)
4. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Piecha T, Radziszewski P (2019) Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *Int Urol Nephrol* 51(7):1089–1099
5. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G et al (2016) EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1–3 years of maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 69(1):60–69
6. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH (2010) The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 105(3):300–308
7. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR (2008) Late age (≥ 85 years) peak incidence of urinary bladder cancer. *J Urol* 179(4):1302–1306
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69(1):7–34
9. Taylor JA, Kuchel GA (2009) Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction. *Nat Clin Pract Urol* 6(3):135–144
10. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR (2006) The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol* 175(5):1634–1639 (**discussion 1639–1640**)
11. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G et al (2014) The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 66(4):694–701
12. Herr HW (2007) Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology* 70(1):65–68
13. Heiner JG, Terris MK (2008) Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Oncol* 26(2):137–140
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373–383
15. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH (2016) Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget* 8(8):12891–12901
16. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH (2018) Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in non-muscle invasive bladder cancer patients: initial intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment after transurethral resection of bladder tumor setting. *Front Oncol* 8:642
17. Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, Buono D, Herr HW, Benson MC et al (2013) Adjuvant intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 9(2):92–98
18. Lenis AT, Donin NM, Litwin MS, Saigal CS, Lai J, Hanley JM et al (2017) Association between number of endoscopic resections and utilization of Bacillus Calmette-Guérin therapy for patients with high-grade, non-muscle invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 15(1):e25-31
19. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A, Liedberg F, Ljungberg B, Malmström P-U et al (2015) Use of bacillus Calmette-Guérin in stage T1 bladder cancer: long-term observation of a population-based cohort. *Scand J Urol* 49(2):127–132
20. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH et al (2010) Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 57(5):766–773
21. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeck K, Serretta V et al (2015) Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 67(1):74–82
22. Naselli A, Hurler R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G et al (2018) Role of restaging transurethral resection for T1 non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 4(4):558–567
23. Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Białek Ł, Niewczas A, Radziszewski P (2018) Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Surg Oncol* 16(1):6
24. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, Froehner M, Wirth MP, Wiklund PN et al (2018) Systematic review of comorbidity and competing-risks assessments for bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 1(2):91–100
25. Sogaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M (2013) The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 5(Suppl 1):3–29

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics

Aleksander Ślusarczyk¹ · Piotr Zapala¹ · Łukasz Zapala¹ · Tomasz Piecha¹ · Piotr Radziszewski¹

Received: 21 March 2019 / Accepted: 26 May 2019 / Published online: 1 June 2019
© Springer Nature B.V. 2019

Abstract

Bacillus Calmette–Guerin (BCG) instillations are considered as a gold standard of therapy in high- and intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Unfortunately, up to 40% of patients might experience treatment failure and even 15% of patients initially diagnosed with NMIBC will progress to muscle-invasive disease. Since patients, who fail to respond to BCG, are at particular risk of progression, immediate radical cystectomy (RC) is currently recommended to provide cancer control. However, immunotherapy in NMIBC management still evolves. Immune checkpoint inhibitors emerge as new immunotherapeutics, which in the future might be combined with BCG and may serve as an alternative to radical cystectomy in patients, who failed to respond to BCG alone or are at particular a priori risk of BCG failure, especially if RC is not a safe option. Therefore, there is an urgent need to identify NMIBC patients that will not benefit from BCG therapy and demand radical cystectomy. In the following review, we attempt to focus on several clinical and molecular factors and demonstrate the efforts directed to unravel their significance in BCG-failure risk assessment.

Keywords BCG response · High-risk non-muscle-invasive bladder cancer · BCG failure · BCG-refractory bladder cancer

Introduction

Bladder cancer is the eleventh most commonly diagnosed cancer worldwide. Up to 75% of patients with bladder cancer present with the tumour not invading the muscle layer. Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) comprises cancer confined to mucosa (Ta and Tis) or to submucosa (T1). Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) and subsequent Bacillus Calmette–Guerin (BCG) instillations are considered as a gold standard of therapy in high- and intermediate-risk NMIBC (Fig. 1) [1, 2]. Unfortunately, clinical utility and oncological outcomes of BCG are diminished by the fact that up to 40% of patients might experience treatment failure and even 15% of patients initially diagnosed with NMIBC will progress to muscle-invasive disease [3, 4]. Patients with BCG failure can be assigned to relapse, refractory, resistant or intolerant group that are not prognostically equal [5]. BCG failure can be defined as progression

to muscle-invasive disease (T2), recurrence of high-grade tumour, persistence of high-grade T1 tumour at 3 months or persistent presence of Tis or high-grade Ta in consecutive biopsies. Since patients, who fail to respond to BCG, are at particular risk of progression, immediate radical cystectomy (RC) is recommended to provide cancer control (Fig. 2). Radical cystectomy might be, however, associated with severe complications; thus, it can be considered as over-treatment in some individuals. Multiple efforts have been undertaken to avoid RC after BCG failure; however, none of them provided long-term disease control [6–9]. Although intravesical gemcitabine, taxanes and thermo-chemotherapy and combination of mitomycin C (MMC) with gemcitabine yielded with some promising responses, RC should be still regarded as the treatment of choice providing durable remission [10]. Also, a novel simulation model using platform for a virtual randomized trial demonstrated RC superiority to intravesical MMC in BCG refractory patients. In such in silico trial, RC has been shown to be more cost-effective and improve survival when compared to MMC [11]. Nevertheless, trials to implement electromotive drug administration of mitomycin C in BCG-refractory individuals demonstrated promising results and in particular groups (TaG3, T1G3) disease-free rates at 3-year follow-up reached over 70% [12].

✉ Piotr Zapala
zapala.piotrek@gmail.com

¹ Department of General, Oncological and Functional Urology, Medical University of Warsaw, Lindleya 4, 02-005 Warsaw, Poland

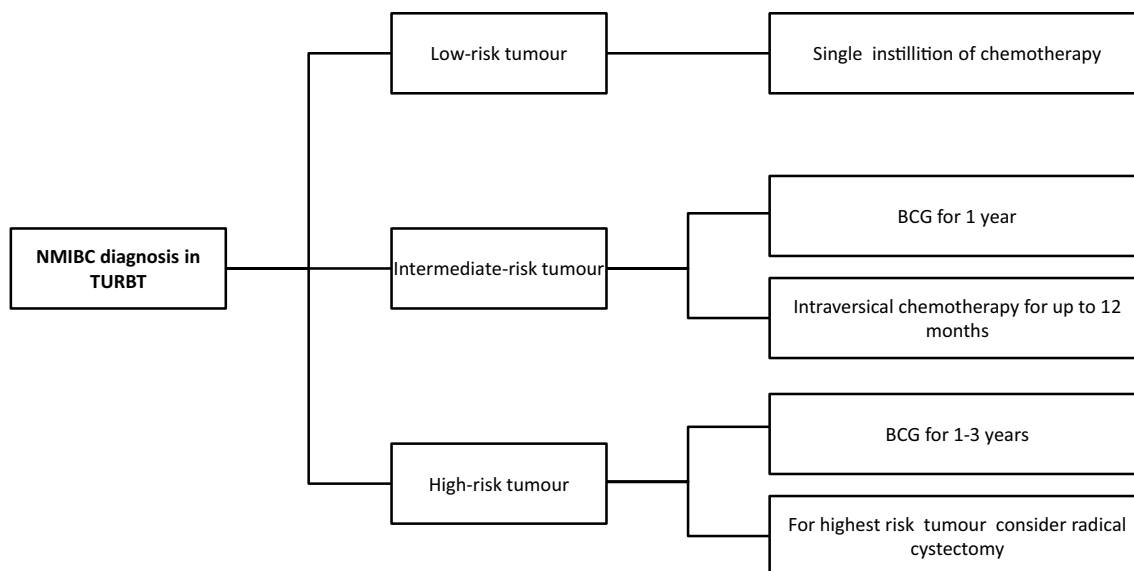


Fig. 1 Decision tree for non-muscle-invasive bladder cancer treatment. Asterisk: low-risk TaLG, high-risk T1 or CIS or HG tumour or multiple, recurrent and > 3 cm TaLG, intermediate-risk not included into low- and high-risk groups

Taking all of these into consideration, clinical decision on immediate RC must be patient-tailored. There is an urgent need to identify NMIBC patients that will not benefit from BCG therapy and demand radical cystectomy.

Immunotherapies under investigation in NMIBC

Importantly, immunotherapy in NMIBC management still evolves. Immune checkpoint inhibitors (ICI) emerge as new immunotherapeutics exhibiting efficacy in bladder cancer. Atezolizumab, durvalumab, avelumab, nivolumab and pembrolizumab have recently been FDA-approved for patients with metastatic and locally advanced bladder cancer. Aforementioned ICI are monoclonal antibodies, which block the interaction of PD-L1 with PD-1, which normally hampers anti-tumour T-cell response. Promising results of first clinical trials on checkpoint inhibitors in advanced bladder cancer delivered rationale to evaluate its efficacy in NMIBC. Multiple clinical trials are currently ongoing (Table 1). Atezolizumab, durvalumab, avelumab, nivolumab and pembrolizumab are investigated in the BCG-failure cohort (NCT03759496, NCT02625961, NCT02901548, NCT02792192, NCT03519256, NCT03892642, NCT02844816, NCT03711032). Noteworthy, atezolizumab and durvalumab are also evaluated in combination with BCG in the cohort of BCG-naïve patients (NCT03799835, NCT03528694). In the future, BCG combined with ICI may serve as an alternative to radical cystectomy in patients, who failed to respond to BCG alone or are at particular a priori risk of BCG failure, especially if RC is not a safe option. Therefore, clinical predictors, as well as easily available

biomarkers of BCG failure, should be investigated to identify patients in whom intravesical BCG immunotherapy might not be sufficient in further cancer control.

Besides immune checkpoint inhibitors, a selection of vaccines, oncolytic viruses and exogenous cytokines have been recently investigated in NMIBC. PANVAC-VF is a cancer vaccine that contains virus producing carcinoembryonic antigen and mucin-1 (overexpressed in bladder cancer cells) and co-stimulatory molecules for T cells (NCT02015104). ALT-801 is a unique fusion protein that mediates interleukin-2 activation of T cells to cells with aberrant p53 (NCT01625260). Another emerging agent is a fusion protein known as ALT-803, which displays interleukin-15 superagonistic activity and leads to CD8+ T cells and effector NK cells activation (NCT03022825). Intravesical viral applications have also been introduced with CG0070 virus and adenovirus carrying interferon- α 2b (rAd-IFN/Syn3) (NCT02365818, NCT02773849). The former one can enter tumour cell, induce its death and spread into adjacent cells, whereas the latter is responsible for IFN α -2b production, which in turn enhances immune response.

Current scoring systems in NMIBC outcome prediction

EORTC scoring system was developed to predict short- and long-term recurrence and progression of bladder cancer after analysis of 2596 patients data, who were diagnosed with superficial bladder cancer [13]. Since EORTC model was established on patients treated mostly with intravesical chemotherapy, it reveals inaccuracy of BCG-failure

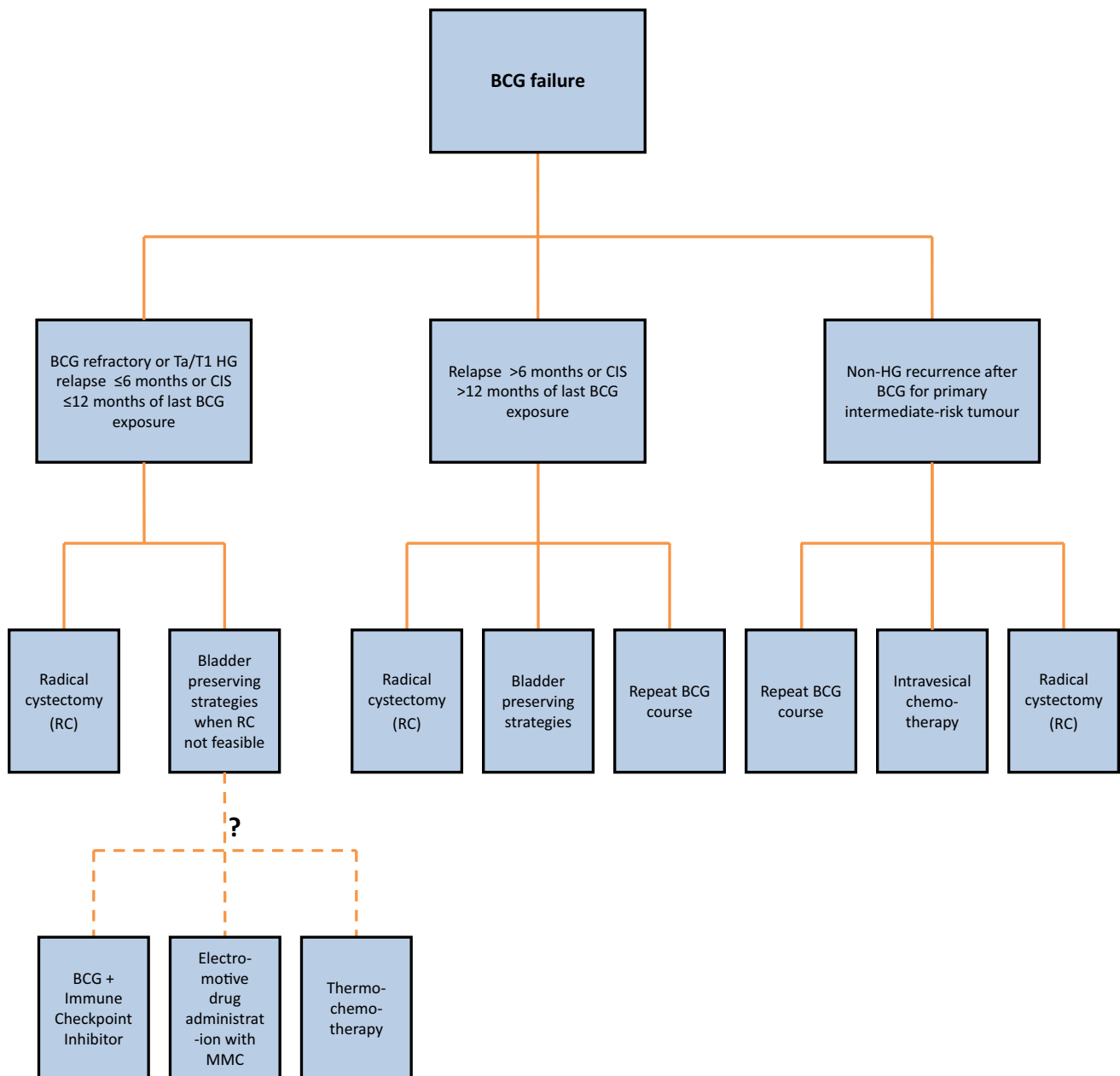


Fig. 2 Treatment decision tree for BCG-failure NMIBC. *HG* high grade, *MMC* mitomycin C, BCG refractory: T1G3/HG, non-muscle-invasive papillary tumour presence at 3 months or CIS or TaG3/HG presence at both 3 and 6 months or high-grade tumour appearance during BCG

prediction. Another tool used for NMIBC prognosis was established by CUETO, based on data from 1062 individuals treated with BCG [14]. Factors incorporated into EORTC and CUETO scoring models are summarized in Table 2. Not surprisingly, external validation of EORTC and CUETO models in BCG-treated cohort reveals noticeable accuracy advantage of CUETO tables; however, both tools tend to overestimate the risk of recurrence and progression in high-risk patients [15–17]. In the retrospective multicenter analysis, it was also reported that both EORTC

and CUETO models reveal poor discrimination power for both disease recurrence and progression [15]. It can be partially explained by the different treatment guidelines at the time of both EORTC and CUETO studies when compared to current guidelines. Although CUETO was performed on patients managed with BCG instillations, the majority of patients received maximum 1-year maintenance. Thus, it is not created to predict response in high-risk patients treated with 3-year BCG maintenance, which is currently the treatment of choice [15].

Table 1 Ongoing clinical trials for high-risk NMIBC

Trial name	Description	End point	Status	Study population
NCT03759496 ^a	Durvalumab intravesical	Maximum tolerated dose 6-month HGFR	Phase 2	BCG refractory
NCT02625961 ^a (MK-3475-057/KEY-NOTE-057)	Pembrolizumab	3-year CRR and DFS	Phase 2	BCG-unresponsive
NCT03711032 (MK-3475-057/KEY-NOTE-057)	Pembrolizumab + BCG vs BCG	3.5-year CRR	Phase 3	High-risk NMIBC persistent or recurrent after BCG induction
NCT02901548 ^a	Durvalumab	6-month CRR	Phase 2	BCG-refractory CIS
NCT03528694 POTOMAC	Durvalumab + BCG vs BCG	4-year DFS	Phase 3	BCG-naïve HG NMIBC
NCT03799835 ALBAN	Atezolizumab + BCG vs BCG	2-year RFS	Phase 3	BCG-naïve HG NMIBC
NCT02792192 ^a	Atezolizumab + BCG vs BCG	Tolerability 6-month CRR	Phase 1 and 2	BCG-unresponsive
NCT03167151 PemBla	Pembrolizumab	Safety and tolerability	Phase 1 and 2	Recurrent intermediate-risk NMIBC
NCT03519256 ^a CheckMate 9UT	Nivolumab + BMS-986205 ± BCG vs Nivolumab + BCG vs Nivolumab	5-year CRR	Phase 2	BCG-unresponsive
NCT03892642 ^a	Avelumab + BCG	Freedom from DLT	Phase 1 and 2	BCG-unresponsive
NCT02844816 ^a	Atezolizumab	18-month EFS	Phase 2	BCG-unresponsive
NCT03274284 ^a	Cisplatin + conformal radiotherapy 55GY/20 fractions	2-year follow-up	Phase 4	BCG-failure T1HG NMIBC
NCT03636256	NanoDoce injection into tumour resection site + NanoDoce intravesical instillation	Safety and tolerability 6-month RFS	Phase 1 and 2	High-risk NMIBC and MIBC
NCT02982395 ^a	Nanoxel [®] M vs MMC	1-year RFS	Phase 3	BCG refractory
NCT02009332 ^a	Albumin-bound rapamycin nanoparticles (Nab-rapamycin, ABI-009)	Safety and tolerability	Phase 1 and 2	BCG- refractory or recurrent
NCT02773849 ^a	INSTILADRIN	12-month CRR	Phase 3	BCG -unresponsive
NCT03335059 ^a	Synergo [®] Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect and MMC	3-month CRR	Phase 3	BCG -unresponsive CIS
NCT02015104 ^a	BCG + PANVAC vs BCG alone	4–5-year DFS	Phase 3	At least one BCG course failure
NCT03022825 ^a	BCG + ALT-803	2-year CRR, DFS	Phase 2	BCG-unresponsive
NCT01625260 ^a	ALT-801 + gemcitabine	Safety and tolerability	Phase 1 and 2	BCG failure

^aOngoing trials in BCG failure; *BMS-986205* IDO-1 inhibitor, *MMC* mitomycin C, *NanoDoce* submicron particle docetaxel, *Nanoxel[®]M* ethanol-free docetaxel, *INSTILADRIN* non-replicating adenovirus vector harbouring the human IFN alpha2b gene, *PANVAC* recombinant virus vector vaccine, *ALT-803* interleukin-15 superagonist, *ALT-801* recombinant humanized TCR-IL-2 fusion protein, *HGRF* high-grade relapse free, *CRR* complete response rate, *DFS* disease-free survival, *RFS* recurrence-free survival, *PFS* progression-free survival, *DLT* dose-limiting toxicity, *EFS* event-free survival, *HG* high-grade, *MIBC* muscle-invasive bladder cancer

Data of 1812 BCG-treated patients from two EORTC randomized phase 3 trials revealed heterogeneity of high-risk NMIBC suggesting a need for an update of previous EORTC nomograms. Most crucial conclusion of the study is the fact that tumour stage and grade constitute strong progression and cancer-specific survival (CSS) predictors with T1HG representing most dangerous tumour type [18].

Histopathological factors serving as predictors of recurrence or progression have been extensively

researched till date. What remains a challenge is further evaluation of clinical and molecular characteristics that can stratify risk in BCG-treated NMIBC. In the following review, we attempt to focus on the novel NMIBC prognostic factors and demonstrate the efforts directed to unravel their significance in BCG-failure risk assessment.

Table 2 Factors incorporated into EORTC and CUETO prediction model

EORTC scoring system	CUETO scoring system
T category (Ta, T1)	T category (Ta, T1)
Grade (G1, G2, G3)	Grade (G1, G2, G3)
Number of tumours (single, 2–7, ≥ 8)	Number of tumours (≤ 3, > 3)
Concomitant CIS (yes, no)	Concomitant CIS (yes, no)
Prior recurrence rate (primary, ≤ 1/year, > 1/year)	Recurrent tumour (yes, no)
Tumour size (< 3 cm, ≥ 3 cm)	Age (< 60, 60–70, > 70)
	Gender

Clinical factors

Gender

After initial denial of sex impact on BCG outcomes, several studies revealed female gender as associated with higher risk of disease recurrence in BCG-treated patients with high-grade T1 [19–21]. Female sex was confirmed as a significant predictor of NMIBC recurrence in the CUETO model [14, 22]. It has been proposed that carcinogenesis in the bladder may depend on sexual hormone receptors [23, 24]. Impact of sex-dependent immunomodulatory patterns cannot be ruled out since pathological specimens from NMIBC patients revealed higher T regulatory cells' counts in females [25]. A meta-analysis of 15,215 patients with high-grade T1 bladder cancer demonstrated that female sex was associated with higher risk of progression, but not with the risk of recurrence and disease-specific survival [26]. Explanation of gender disparity in bladder cancer epidemiology and response to treatment still remains elusive.

Age

It has been suggested that age over 70 years constitutes a negative prognostic factor of disease progression and overall survival in patients treated with BCG maintenance. It should be, however, noted that although diminished, BCG response remains still more effective than chemotherapy instillations in a subgroup of older patients [27]. Probably, older patients fail to respond to BCG due to attenuation of immune reactions, which progresses with age [28]. Another study demonstrated that despite similar initial response to BCG therapy in the cohort of patient over 70 years, late response on 5-year follow-up decreases with age [29]. At 2-year follow-up, the percentage of cancer-free patients was similar in different age groups; however, at 5-year follow-up, 27% of individuals over 70 years were cancer-free in comparison with 37% of younger than 70 years [29].

Overweight and obesity

It was retrospectively proven that overweight (HR 2.52) and obese (HR 2.52) patients with high-grade NMIBC (T1G3) are at higher risk of progression compared to patients with normal body mass [30]. Moreover, overweight (HR 4.00) and obesity (HR 5.33) were significantly associated with an increased risk of recurrence [30]. Such observations can be partially justified by higher levels of inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) and lower level of adiponectin in patients with abundant adipose tissue [31]. Addition of BMI to the model comprising standard clinicopathological features increased its accuracy by 9.9 and 1.9 for recurrence and progression prediction, respectively [30]. Previous studies yielded observations that in general, obese patients with high-grade T1 bladder cancer are at higher risk of a worse outcome than non-obese counterparts [32]. Meta-analysis including 7193 patients showed that elevation of BMI by 1 kg/m² is associated with a 1.3% increased risk of bladder cancer recurrence (HR 1.01; 95% CI 1.01–1.02) [33].

Neutrophil to lymphocyte ratio

Prospective study on the cohort of 113 patients reported that preoperative neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is related to recurrence, especially in BCG-treated patients. In univariate Cox regression, NLR over 2.5 was associated with increased risk of recurrence in BCG group (HR 3.7). Moreover, addition of NLR to the EORTC scoring model might improve its predictive accuracy [34]. It was found that NLR is associated with shorter recurrence-free survival in both pre-stratified cohort of NMIBC patients and in the subset of BCG-treated ones (HR for recurrence 2.0 vs. 3.7, respectively). Interestingly, after stratification according to the treatment type, high prognostic significance of NLR has been maintained only in the BCG group [34]. Such observations may indicate that higher level of lymphocytes is indispensable to respond to BCG course. Lack of lymphocytes might lead to lesser infiltration of the bladder mucosa and poor response to BCG antigens [35]. Neutrophils, on the other hand, produce cytokines and proangiogenic factors (VEGF) which may support tumour growth [34]. NLR was also retrospectively evaluated in the cohort of patients with high-grade T1 bladder cancer. High preoperative NLR (> 3.0) was associated with female gender and residual T1HG/G3 on re-TURBT. NLR was independently associated with disease recurrence (HR 3.34), progression (HR 2.18) and cancer-specific survival (HR 1.65) [36]. The addition of NLR to a multivariable model that included age, gender, smoking status, tumour size, tumour multifocality, concomitant Tis and stage on re-TURBT improved its discrimination for RFS, PFS and CSS (accuracy benefit 6.9%, 1.8% and 1.7%, respectively) [36]. Another retrospective

study evaluating markers of systemic inflammatory response demonstrated that in the NMIBC baseline cohort as well as in the BCG-treated subgroup, both NLR over 2.5 and CRP over 5 mg/L were significantly associated with disease progression [37]. In the meta-analysis, the data collected from four studies, encompassing 599 patients, indicated that high preoperative NLR constitutes independent predictor of recurrence (four studies, pooled HR 2.31) and progression (three studies, pooled HR 2.54) in patients with T1 high-grade NMIBC [38].

Re-TURBT performance

In large multicenter retrospective study, it was reported that re-TURBT in patients with T1 HG and muscle layer in the specimen from primary TURBT does not improve recurrence, progression rate or overall survival [39]. Conversely, in patients with high-grade tumour without muscular layer in the specimen, re-TURBT revealed benefit in RFS, PFS and OS prolongation [39]. Moreover, due to significant percentage of residual disease in second resection in high-risk tumours, re-TURBT facilitates accurate staging in selected cases [40, 41].

Smoking status

Smoking intensity of more than 60 pack-years increased the risk of recurrence in the retrospective evaluation of 80 patients with NMIBC treated with BCG [42]. Moreover, continued smokers during the NMIBC treatment had 2.2 greater risk of recurrences than ex-smokers, who ceased smoking not more than a year before and not later than 3 month after diagnosis [43]. However, due to limited BCG-treated subgroup size, the influence of smoking on BCG response remains unclear [43]. Another retrospective study based on data from 623 patients failed to show any association between smoking status (current, ex-, never-smoker) and recurrence during BCG therapy. Ex-smokers were further stratified to those that ceased smoking 10 years before diagnosis, 0.1–10 years before and at diagnosis, but the subgroup analysis remained inconclusive concerning relation between smoking status and BCG outcome [44]. Another study indicated that risk of recurrence during BCG was higher in subgroup of current smokers (≥ 20 cigarettes per day) when compared to never and former smokers [45]. In the multivariable competing-risk analysis adjusted for major factors already proven to affect BCG response, such relationship was confirmed for current smokers (HR 1.44; 95% CI 1.01–2.04) [45]. It is suspected that immune responses are compromised by smoke, possibly due to reduced cytokine activity, impaired B-cell and T-cell responses [46]. Hypothesis that BCG efficacy is limited due to smoking remains

controversial; thus, none particular recommendations for BCG protocol modification in smokers can be suggested.

Statins and anticoagulants

Evaluation of concomitant use of medication has not been evidenced to confound anti-tumour response during BCG therapy. Statins use was the subject of a large debate yielding controversial results [47]. In final conclusion based on large cohort studies, statins do not impair response to BCG therapy [48]. Another subject of discussion is the role of anticoagulants, which affect not only fibrin clot formation, but also fibronectin/BCG interaction. Importantly, fibronectin/BCG binding is necessary for BCG endocytosis to bladder cancer cells. Subsequently, BCG is recognized by immune cells infiltrating the tumour. In contrary to experimental studies in *in vitro* setting, clinical retrospective studies reveal no significant impact of anticoagulants on BCG failure [49]. On the cohort of 343 high-risk NMIBC patients, it has been found that antihypertensive, but not antidiabetic therapy, was associated with increased risk of tumour recurrence on BCG therapy (HR 1.45; 95% CI 1.069–1.962) [50].

Molecular factors

Urinary and blood cytokines

Cytokines mediate intercellular communication and due to their pleiotropic functions may reflect immune responses, inflammation or tumour invasion. It has been shown that the change of inducible cytokines in urine after BCG instillation might be used in identifying individuals with suboptimal response to the therapy. Based on the cohort of 130 patients, the nomogram was constructed using urinary cytokine levels (IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1ra, TRAIL, IFN- γ , IL-12 [p70] and TNF- α) [51]. Final model reached 85.5% accuracy in prediction of the recurrence likelihood. However, multiple factors can confound cytokine profile assessment. This comprises lower urinary infection, systemic disease and intake of medication (e.g. immunomodulators) [51]. A number of studies evaluated the role of interleukin-2 in BCG response prediction. Earliest indicated that IL-2 mRNA level in peripheral blood mononuclear cells yielded a predictive value of 97% for remission [52]. Further studies demonstrated that patients with urinary IL-2 less than 27 pg/micromole creatinine measured after 5 BCG instillations were at significantly higher risk of recurrence than those with higher values. Collected evidence from multiple studies suggests that among cytokines urinary IL-2 levels might have the highest potency to become a biomarker of BCG response [53]. Another study demonstrated that high baseline urinary IL-8 predicts shorter time to tumour recurrence in

BCG-treated patients. Consequently, IL-8 level assessed in peripheral blood leukocytes can be associated with tumour recurrence in similar pattern [54]. The percentage change of IL-18 binding protein a, IL-23, IL-8 and CXCL10 measured after BCG initiation can be utilized in prediction of BCG failure [55]. Urinary IL-8 and IL-18 levels have shown association with disease-free survival (DFS) after BCG instillation [56].

In general, BCG therapy induces robust immunological response, which can be potentially assessed with the use of urinary cytokine levels. However, a pitfall may be the predictive value of cytokines' level, which might be diminished by false positive results caused by other pathologies, for instance asymptomatic bacteriuria, which is frequent, but does not constitute a contraindication to BCG instillation [57]. More efforts should be undertaken in order to optimize the time from BCG initiation (week of therapy) and last BCG instillation to urine collection and cytokine assessment. Studies often demonstrate own schedules of urinary cytokine measurement and divergent results due to the fact that cytokines' level changes over time after BCG instillation. Unfortunately, creation of reasonable prediction model based on cytokine profiles will remain a challenge, until the detailed mechanism of immune response towards BCG becomes clear.

FISH from urine cytology

Fluorescent in situ hybridization (FISH) can be successfully utilized to detect chromosomal anomalies in tumour cells obtained from urine samples. UroVysion FISH positivity (4 or more cells with polysomy on at least 2 chromosomes (3, 7, or 17) and/or at least 12 cells with a homozygous deletion for 9p21) predicts recurrence and progression on BCG therapy which has already been suggested as decision-aid in selection of individuals in whom alternative therapy should be considered [58]. The pre-BCG FISH test revealed a pooled sensitivity of 70%, specificity of 41% and area under the curve (AUC) of 0.60 for predicting recurrence [59]. Another multicenter prospective study demonstrated that FISH positivity at 3 months following BCG initiation is associated with 4.6 greater risk of recurrence. FISH sensitivity, specificity and accuracy in this series were 59, 84 and 77%, respectively [60].

Lymphocyte subsets and immunohistochemical biomarkers

Involvement of certain types and classes of lymphocytes is of major significance in the immunotherapy response. In series of 70 BCG-treated patients, abundance of both T regulatory cells (Tregs) and tumour-associated macrophages in resection specimen correlated with recurrence-free survival

[25]. Immunosuppressive properties of tumour microenvironment attenuate adaptive response towards BCG antigens presented by cancer cells [25, 61]. High density of CD4+ and GATA3+ T cells, which are major population responsible for antigen recognition and stimulation of effector cells, has been demonstrated to associate with prolonged recurrence-free survival [62]. It has been also found that responders presented an increased productive Th1 immunity compared to non-responders [63]. Conversely, preexisting (before first BCG) Th2 intratumoural dominance predicted response to BCG as BCG intends to create Th1 response and therefore, only patients, who are yet to generate Th1 response may benefit. Immunohistochemistry markers demonstrated that the preexisting Th1 immunologic environment within the tumour was on the other hand associated with BCG failure [64]. Consequently, CD4+/CD8+ lymphocyte ratio in the primary specimen was suggested to predict BCG response [62]. Th1 and Th2 polarization can be reflected by the level of urinary cytokine levels. Namely, the former one associates with IL-2 excretion (its predictive value has been already summarized above) and the latter one with IL-10 production. Consequently, the ratio between IL-2 and IL-10 was found to have 83% sensitivity and 76% specificity in the recurrence prediction [65, 66].

Cell-cycle proteins including p53, RB and Ki-67 have also been suggested as potential immunohistochemical biomarkers. Although p53 and Ki67 relevance in disease progression has been already evidenced in meta-analysis [67, 68], their impact on recurrence and BCG response remains unclear [53]. RB expression was associated with decreased PFS and DFS, but the evidence is still limited [69]. In pT1 NMIBC, cytokeratin 20 expression was significantly associated with RFS in multivariate analysis (HR 5.89; 95% CI 1.44–24.15), whereas Ki-67 correlated significantly with PFS (HR 2.80; 95% CI 1.45–5.43). Furthermore, both CK20 and Ki-67 were significantly related to CSS in multivariate analysis [70]. Another immunohistochemical candidate marker is NEDD9 protein presenting 84.1% sensitivity and 80.9% specificity in predicting complete response to BCG [71]. Finally, PD-L1, which constitutes itself a therapeutic aim of targeted immunotherapy described before, can also be used in predicting BCG outcomes. In 334 pT1 NMIBC patients, PD-L1 mRNA levels have been associated with RFS (HR 0.48; 95% CI 0.31–0.72), PFS (HR 0.45; 95% CI 0.24–0.80) and CSS (HR 0.31; 95% CI, 0.13–0.67) [72]. High PD-L1 mRNA expression (≥ 33.8) constitutes a favourable prognostic factor and might be utilized to stratify patients to treatment groups (RC or immunotherapy) [72].

Molecular subtypes

Based on urothelial differentiation signature expression, bladder cancer might be divided into classes with

luminal- and basal-like characteristics [73, 74]. Small number of relevant studies indicates that the majority of NMIBC is luminal-like [73, 75, 76]. Based on the clustering of gene expression values, classification distinguishing three molecular classes was obtained. (About 9074 genes were analysed.) Classes 1 and 2 tumours revealed luminal features, whereas class 3 resembled basal phenotype. Moreover, tumours of high grade and stage, concomitant CIS and progression to muscle-invasive disease were more frequently observed in classes 2 and 3 than in class 1 [73]. Importantly, no significant difference in response to BCG was noticed between classes suggesting that tumour's transcriptional profile does not determine BCG response [73]. It has been also evidenced that in course of CIS progressing to muscle-invasive bladder cancer, expression of luminal markers decreased, whereas basal marker expression was enriched [77]. Prognostic value of molecular subtypes was initially evaluated in muscle-invasive bladder cancer, and its significance in NMIBC still remains uncertain and requires further investigation.

Conclusion

BCG failure in high-risk NMIBC remains enigmatic clinical phenomenon and significant therapeutic problem. Simultaneously, with advances in understanding of tumour microenvironment, emergence of novel therapies targeting immune response is observed. Early identification of individuals who are at particular risk of developing BCG resistance might aid selecting patients who could benefit most from combined treatment. Potentiation of BCG instillations with immune checkpoint inhibition might contribute to reducing overtreatment with radical cystectomy. Clinical trials evaluating such combination therapies are underway, but their exact clinical implementation in NMIBC remains unclear. Although histopathological features are currently the best predictors of recurrence and progression, an urgent need for new predictors of response to BCG remains apparent. Better understanding of BCG resistance pathophysiology might bring development of novel predictive models that can be easily utilized in planning patient-adjusted therapy.

Author contributions All authors listed on the manuscript have contributed significantly to the study. All authors have been involved in the writing of the manuscript at draft and any revision stages and contributed to the final version of the manuscript. All authors have read and approved the final version.

Funding The study was a non-profit, zero cost project. No funding has been obtained.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Tomasz Piecha and Piotr Radziszewski declare that they participate in clinical trial assessing efficacy and safety of durvalumab and receive fees as clinical investigators from AstraZeneca on that account.

References

- Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krega S, Rintala E et al (2009) An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 56(2):247–256
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Da Silva CF, Powell PH et al (2010) Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guerin, and bacillus Calmette–Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 57(5):766–773
- Zuiverloon TC, Zwarthoff EC (2016) Predicting response to intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy: are we moving forward? *Eur Urol* 69(2):201–202
- Peyromaure M, Guerin F, Amsellem-Ouazana D, Saighi D, Debre B, Zerbib M (2003) Intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. *J Urol* 169(6):2110–2112
- Herr HW, Milan TN, Dalbagni G (2015) BCG-refractory vs BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol* 33(3):108 e1–108 e4
- Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M (2009) A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette–Guerin therapy. *BJU Int* 104(8):1098–1102
- Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, Karnes RJ (2016) Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 117(3):456–462
- Di Lorenzo G, Perdoni S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S et al (2010) Gemcitabine versus bacille Calmette–Guerin after initial bacille Calmette–Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 116(8):1893–1900
- Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A et al (2009) Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette–Guerin. *J Urol* 182(4):1313–1317
- Yates DR, Brausi MA, Catto JW, Dalbagni G, Roupret M, Shariat SF et al (2012) Treatment options available for bacillus Calmette–Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 62(6):1088–1096
- Patel S, Dinh T, Noah-Vanhoucke J, Rengarajan B, Mayo K, Clark PE et al (2015) Novel simulation model of non-muscle invasive bladder cancer: a platform for a virtual randomized trial of conservative therapy vs. cystectomy in BCG refractory patients. *Bladder Cancer* 1(2):143–150
- Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF (2018) ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer* 18(1):1224

13. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L et al (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(3):466–475 (**discussion 75–77**)
14. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M et al (2009) Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 182(5):2195–2203
15. Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS et al (2013) Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 109(6):1460–1466
16. Soukup V, Capoun O, Cohen D, Hernandez V, Burger M, Comperat E et al (2018) Risk stratification tools and prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer: a critical assessment from the European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer guidelines panel. *Eur Urol Focus*. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.005>
17. Holz S, Albisinni S, Gilsoul J, Pirson M, Duthie V, Quackels T et al (2017) Risk factor assessment in high-risk, bacillus Calmette–Guerin-treated, non-muscle-invasive bladder cancer. *Res Rep Urol* 9:195–202
18. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G et al (2016) EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1–3 years of maintenance bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 69(1):60–69
19. Boorjian SA, Zhu F, Herr HW (2010) The effect of gender on response to bacillus Calmette–Guerin therapy for patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 106(3):357–361
20. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F et al (2012) Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 62(1):118–125
21. Kluth LA, Fajkovic H, Xylinas E, Crivelli JJ, Passoni N, Roupert M et al (2013) Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 31(5):1029–1036
22. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R et al (2008) Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 53(5):992–1001
23. Gakis G, Stenzl A (2013) Gender-specific differences in muscle-invasive bladder cancer: the concept of sex steroid sensitivity. *World J Urol* 31(5):1059–1064
24. Tuygun C, Kankaya D, Imamoglu A, Sertcelik A, Zengin K, Oktay M et al (2011) Sex-specific hormone receptors in urothelial carcinomas of the human urinary bladder: a comparative analysis of clinicopathological features and survival outcomes according to receptor expression. *Urol Oncol* 29(1):43–51
25. Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, Ohnishi S, Owari T, Iida K et al (2017) Regulatory T cells and tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment in non-muscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacille Calmette–Guerin: a long-term follow-up study of a Japanese cohort. *Int J Mol Sci* 18:E2186. <https://doi.org/10.3390/ijms18102186>
26. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J (2015) Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 33(6):643–650
27. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G et al (2014) The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette–Guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 66(4):694–701
28. Nikolich-Zugich J (2018) The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol* 19(1):10–19
29. Herr HW (2007) Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette–Guerin therapy. *Urology* 70(1):65–68
30. Ferro M, Vartolomei MD, Russo GI, Cantiello F, Farhan ARA, Terracciano D et al (2019) An increased body mass index is associated with a worse prognosis in patients administered BCG immunotherapy for T1 bladder cancer. *World J Urol* 37(3):507–514
31. Borges MD, Franca EL, Fujimori M, Silva SMC, de Marchi PGF, Deluque AL et al (2018) Relationship between proinflammatory cytokines/chemokines and adipokines in serum of young adults with obesity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 18(3):260–267
32. Kluth LA, Xylinas E, Crivelli JJ, Passoni N, Comploj E, Pycha A et al (2013) Obesity is associated with worse outcomes in patients with T1 high grade urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 190(2):480–486
33. Lin Y, Wang Y, Wu Q, Jin H, Ma G, Liu H et al (2018) Association between obesity and bladder cancer recurrence: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 480:41–46
34. Getzler I, Bahouth Z, Nativ O, Rubinstein J, Halachmi S (2018) Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio improves recurrence prediction of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Urol* 18(1):90
35. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J (2012) The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 12(4):298–306
36. Vartolomei MD, Ferro M, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi S, Hurle R et al (2018) Validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in a multi-institutional cohort of patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 16(6):445–452
37. Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C et al (2016) Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 34(11):483 e17–483 e24
38. Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, Mathieu R, Abufaraj M, Foerster B et al (2018) Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 36(9):389–399
39. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Oderda M, Serretta V et al (2016) The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette–Guerin. *BJU Int* 118(1):44–52
40. Zapala P, Dybowski B, Poletajew S, Bialek L, Niewczas A, Radziszewski P (2018) Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Surg Oncol* 16(1):6
41. Vasdev N, Dominguez-Escrig J, Paez E, Johnson MI, Durkan GC, Thorpe AC (2012) The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecan-termedscience* 6:269

42. Ajili F, Kourda N, Karay S, Darouiche A, Chebil M, Boubaker S (2013) Impact of smoking intensity on outcomes of patients with non muscle invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* 37(4):273–277
43. Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ et al (2007) Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 100(2):281–286 (**discussion 6**)
44. Sfakianos JP, Shariat SF, Favaretto RL, Rioja J, Herr HW (2011) Impact of smoking on outcomes after intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for urothelial carcinoma not invading muscle of the bladder. *BJU Int* 108(4):526–530
45. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Karakiewicz PI, Novara G et al (2012) Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 62(6):1204–1206
46. Sopori M (2002) Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2(5):372–377
47. Hoffmann P, Roumequere T, Schulman C, van Velthoven R (2006) Use of statins and outcome of BCG treatment for bladder cancer. *N Engl J Med* 355(25):2705–2707
48. Kamat AM, Wu X (2007) Statins and the effect of BCG on bladder cancer. *N Engl J Med* 356(12):1276 (**author reply-7**)
49. Lipsky MJ, Badalato GM, Motamedinia P, Hruby GW, McKiernan JM (2013) The effect of fibrin clot inhibitors on the immunomodulatory efficacy of bacillus Calmette–Guerin therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 81(6):1273–1278
50. Dal Moro F, Bovo A, Crestani A, Vettor R, Gardiman MP, Zattoni F (2015) Effect of hypertension on outcomes of high-risk patients after BCG-treated bladder cancer: a single-institution long follow-up cohort study. *Medicine (Baltimore)* 94(9):e589
51. Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, Svatek R, Nogueras Gonzalez GM, Anderson R et al (2016) Cytokine panel for response to intravesical therapy (CyPRIT): nomogram of changes in urinary cytokine levels predicts patient response to bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 69(2):197–200
52. Kaempfer R, Gerez L, Farbstein H, Madar L, Hirschman O, Nussinovich R et al (1996) Prediction of response to treatment in superficial bladder carcinoma through pattern of interleukin-2 gene expression. *J Clin Oncol* 14(6):1778–1786
53. Zuiverloon TC, Nieuweboer AJ, Vekony H, Kirkels WJ, Bangma CH, Zwarthoff EC (2012) Markers predicting response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol* 61(1):128–145
54. Qu K, Gu J, Ye Y, Williams SB, Dinney CP, Wu X et al (2017) High baseline levels of interleukin-8 in leukocytes and urine predict tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer patients receiving bacillus Calmette–Guerin therapy: a long-term survival analysis. *Oncoimmunology* 6(2):e1265719
55. Salmasi A, Elashoff DA, Guo R, Uppill-Brown A, Rosser CJ, Rose JM et al (2018) Urinary cytokine profile to predict response to intravesical BCG with or without HS-410 therapy in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0893>
56. Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Mohrle K, Cecchini MG, Studer UE (2000) Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette–Guerin. *J Urol* 164(6):2129–2133
57. Poletajew S, Zapala P, Radziszewski P (2017) Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer presenting with asymptomatic bacteriuria: a systematic review. *Urol Int* 99(1):1–5
58. Kamat AM, Willis DL, Dickstein RJ, Anderson R, Nogueras-Gonzalez G, Katz RL et al (2016) Novel fluorescence in situ hybridization-based definition of bacille Calmette–Guerin (BCG) failure for use in enhancing recruitment into clinical trials of intravesical therapies. *BJU Int* 117(5):754–760
59. Bao Y, Tu X, Chang T, Qiu S, Yang L, Geng J et al (2018) The role of fluorescence in situ hybridization to predict patient response to intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 97(36):e12227
60. Liem E, Baard J, Cauberg ECC, Bus MTJ, de Bruin DM, Laguna Pes MP et al (2017) Fluorescence in situ hybridization as prognostic predictor of tumor recurrence during treatment with bacillus Calmette–Guerin therapy for intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 34(10):172
61. Ayari C, LaRue H, Hovington H, Decobert M, Harel F, Bergeron A et al (2009) Bladder tumor infiltrating mature dendritic cells and macrophages as predictors of response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Eur Urol* 55(6):1386–1395
62. Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schafer G, Culig Z, Brunner A (2016) Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy in bladder cancer. *Oncotarget* 7(26):39916–39930
63. Pichler R, Gruenbacher G, Culig Z, Brunner A, Fuchs D, Fritz J et al (2017) Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 66(4):427–440
64. Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, Stanton ML, Ocal TI, Ferrigni EN et al (2014) Predicting response to bacillus Calmette–Guerin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol* 32(1):e23–e30
65. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Tinacci G, Nesi G, Zini E et al (2007) Interleukin-6/10 ratio as a prognostic marker of recurrence in patients with intermediate risk urothelial bladder carcinoma. *J Urol* 178(5):1906–1911 (**discussion 11–12**)
66. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Tinacci G, Luciani LG et al (2012) Prediction of response to bacillus Calmette–Guerin treatment in non-muscle invasive bladder cancer patients through interleukin-6 and interleukin-10 ratio. *Exp Ther Med* 4(3):459–464
67. Du J, Wang SH, Yang Q, Chen QQ, Yao X (2016) p53 status correlates with the risk of progression in stage T1 bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 14:137
68. He Y, Wang N, Zhou X, Wang J, Ding Z, Chen X et al (2018) Prognostic value of ki67 in BCG-treated non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 8(4):e019635
69. Cormio L, Tolve I, Annesse P, Saracino A, Zamparese R, Sanguedolce F et al (2009) Altered p53 and pRb expression is predictive of response to BCG treatment in T1G3 bladder cancer. *Anticancer Res* 29(10):4201–4204
70. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stohr R et al (2014) Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 65(1):218–226
71. El-Babouly IM, Desoky EAE, El Sayed D, Ali MM, Harb OA, Ragab A et al (2018) The role of neural precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 9 in predicting bacillus Calmette–Guerin response in nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 36(5):242 e9–242 e14
72. Breyer J, Wirtz RM, Otto W, Erben P, Worst TS, Stoehr R et al (2018) High PDL1 mRNA expression predicts better survival of stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) patients. *Cancer Immunol Immunother* 67(3):403–412
73. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Hoyer S, Ulhoi BP et al (2016) Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 30(1):27–42
74. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE et al (2014) Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer

- reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(8):3110–3115
75. Hurst CD, Alder O, Platt FM, Droop A, Stead LF, Burns JE et al (2017) Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in KDM6A mutation frequency. *Cancer Cell* 32(5):701 e7–715 e7
76. Kim D, Choi Y, Ireland J, Foreman O, Tam RN, Patel R et al (2016) Development and application of a microfluidics-based panel in the basal/luminal transcriptional characterization of archival bladder cancers. *PLoS One* 11(11):e0165856
77. Barth I, Schneider U, Grimm T, Karl A, Horst D, Gaisa NT et al (2018) Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. *Virchows Arch* 472(5):749–758

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Podsumowanie i wnioski

W badaniu wykazano, że w grupie pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza o wysokim ryzyku progresji czynnikami prognostycznymi dla wystąpienia BCG oporności są przede wszystkim wynik punktowy w skali CUETO dla ryzyka nawrotu oraz dla ryzyka progresji, wieloogniskowość guza, wysokie wartości hematologicznych markerów uogólnionego zapalenia (wskaźnik neutrofilii do limfocytów (NLR), płytek do limfocytów (PLR), neutrofilii do erytrocytów (NER), skala uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIM) oraz niskie wartości wskaźnika limfocytów do monocytów (LMR). Brak rezydualnego guza podczas powtórnej przezcewkowej resekcji (reTURBT) stanowi natomiast korzystny czynnik prognostyczny.

W toku działania badawczego stworzono pięć niezależnych modeli wieloczynnikowych uwzględniających wynik punktowy w skali CUETO dla ryzyka nawrotu oraz pojedynczy marker uogólnionego zapalenia- wskaźnik neutrofilii do limfocytów, płytek do limfocytów, limfocytów do monocytów oraz neutrofilii do erytrocytów. Ostatni z wyżej wymienionych parametrów (wskaźnik neutrofilii do erytrocytów) nigdy dotąd nie był opisywany w kontekście raka pęcherza moczowego i według powyższego badania stanowi również wartościowy czynnik predykcyjny jak NLR uznany już wielokrotnie za rokowniczy w wielu nowotworach (w tym również pęcherza moczowego). Po raz pierwszy także wykazano przydatność skali uogólnionej odpowiedzi zapalnej- SIM (skala SIM ang. systemic inflammatory marker score) oraz liczby krwinek czerwonych (RBC) w predykcji oporności na BCG terapię. Wykazano, że pacjenci z niższym RBC charakteryzują się krótszym czasem do wystąpienia BCG oporności. Prawdopodobnie niska wartość RBC może także odzwierciedlać obecność uogólnionego, przewlekłego stanu zapalnego, który upośledza hematopoezę. Podsumowując, liczne przedoperacyjne markery uogólnionego zapalenia mogą znaleźć zastosowanie w predykcji oporności na BCG terapię w nienaciekającym raku pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji.

Opracowanie wskazuje na istotną częstość występowania oporności na BCG terapię (21,3%). Oporność na BCG terapię najczęściej stwierdza się, gdy dochodzi do nawrotu guza o wysokim stopniu złośliwości lub też rzadziej gdy następuje progresja raka do stadium naciekania mięśniówki pomimo zastosowania BCG.

Wraz ze wzrostem punktacji w skali CUETO dla ryzyka nawrotu o jeden punkt, ryzyko BCG oporności rośnie o 19%. Punktacja w skali CUETO dla ryzyka progresji wykazuje korelację z

markerami zapalnymi NLR oraz skalą SIM i w związku z tym nie została użyta do analizy wieloczynnikowej. Punktacja w skali CUETO dla ryzyka nawrotu stanowi niezależny czynnik prognostyczny i w połączeniu z wartościami markerów uogólnionego zapalenia może stanowić wiarygodne narzędzie do oceny ryzyka oporności na BCG terapię. Zatem, punktacja w skali CUETO dla ryzyka nawrotu jest przydatna klinicznie i może służyć do stratyfikacji ryzyka u pacjentów leczonych BCG z powodu raka nienaciekającego mięśniówki o wysokim ryzyku progresji.

W analizie podgrup wykazano, że niekorzystna wartość rokownicza wysokiego NLR jest obserwowana również w grupie pacjentów o najwyższej punktacji w skali CUETO dla progresji (10-14), w grupie z guzem w stadium Ta i T1 oraz w grupie z izolowanym rakiem śródnałonkowym (CIS). W poszczególnych podgrupach pacjenci z NLR > 2,3 cechują się krótszym czasem do wystąpienia BCG oporności.

Podsumowując, zastosowanie narzędzia prognostycznego uwzględniającego wynik punktacji w skali CUETO dla ryzyka nawrotu oraz wartości hematologicznych parametrów uogólnionego zapalenia może być przydatne w przewidywaniu wystąpienia BCG oporności u pacjentów z nienaciekającym rakiem wysokiego ryzyka progresji. Takie narzędzie może być łatwo zaimplementowane do praktyki klinicznej, lecz wciąż wymaga prospektywnej walidacji.

Badanie potwierdza skuteczność i zasadność stosowania leczenia uzupełniającego wlewkami BCG u pacjentów z guzami T1HG w podeszłym wieku. Uzupełniająca BCG terapia u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG zmniejsza ryzyko wznowy (53% vs 80%), progresji (30% vs 50%) oraz zgonu z powodu nowotworu (10% vs 40%) w porównaniu do zastosowania jedynie przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Istotne klinicznie działania niepożądane występują u 32% pacjentów leczonych BCG. Niestety, pacjenci z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego T1HG w wieku podeszłym (po 80 r.ż.) bardzo często (52,2% pacjentów) nie otrzymują leczenia uzupełniającego BCG terapią z uwagi na współistniejące choroby przewlekłe, spodziewane działania niepożądane, brak akceptacji sposobu leczenia oraz potencjalne pogorszenie jakości życia.

Zastosowanie serii indukcyjnej BCG terapii, niższy wskaźnik współchorobowości Charlsona, wyższe stężenie hemoglobiny oraz liczba guzów ≤ 3 podczas resekcji są istotnymi czynnikami predykcyjnymi dla dłuższego przeżycia specyficznego dla nowotworu. Powyższe

czynniki powinny być brane pod uwagę podczas stratyfikacji ryzyka oraz przy wyborze optymalnej terapii u pacjentów z guzami T1HG w wieku po 80 roku życia.

Dotychczasowe badania wskazywały na istotne korzyści z zastosowania terapii BCG jako leczenia uzupełniającego w populacji ogólnej pacjentów z rakiem pęcherza o wysokim ryzyku progresji. W powyższej pracy wykazano, że BCG terapia znacząco poprawia skuteczność leczenia onkologicznego również w grupie najstarszych pacjentów. Zastosowanie uzupełniającej BCG terapii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu nawrotom guza i przede wszystkim przyczynia się do wydłużenia przeżycia specyficznego dla choroby u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza w stadium T1HG. Terapia BCG powinna być zatem stosowana niezależnie od zaawansowanego wieku pacjenta.

Bibliografia

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459–544.
2. Cancer statistics [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics
3. Professionals S-O. EAU 2021 Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
4. Cancer today [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jul;51(7):1089–99.
6. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S193–8.
7. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):60–9.
8. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466–465; discussion 475-477.

9. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2195–203.
10. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 Nov;76(5):639–57.
11. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021 Apr;79(4):480–8.
12. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, 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 Nov;168(5):1964–70.
13. Nepple KG, O'Donnell MA. The optimal management of T1 high-grade bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S188-192.
14. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1935–44.
15. Morales A. BCG: A throwback from the stone age of vaccines opened the path for bladder cancer immunotherapy. *Can J Urol*. 2017 Jun;24(3):8788–93.
16. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):247–56.

17. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):86–91; discussion 91-92.
18. Böhle A, Jocham 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 Jan;169(1):90–5.
19. Professionals S-O. EAU Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
20. Fritsche H-M, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300–9.
21. Pang KH, Noon AP. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2019 Feb;8(1):101–7.
22. Zuiverloon TCM, Zwarthoff EC. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We Moving Forward? *European Urology*. 2016 Feb 1;69(2):201–2.
23. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BWG, Kiemeny LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):292–6.
24. Moschini M, Sharma V, Dell’oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):604–10.
25. Yates DR, Brausi MA, Catto JWF, Dalbagni G, Rouprêt M, Shariat SF, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1088–96.

26. Nykopp TK, Batista da Costa J, Mannas M, Black PC. Current Clinical Trials in Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 24;19(12):101.
27. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 May 26;
28. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1;22(1):107–17.
29. Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*. 2018 Dec 6;18(1):1224.
30. Juvet T, Mari A, Lajkosz K, Wallis CJ, Kuk C, Erlich A, et al. Sequential administration of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Electromotive Drug Administration (EMDA) of mitomycin C (MMC) for the treatment of high-grade nonmuscle invasive bladder cancer after BCG failure. *Urol Oncol*. 2020 Nov;38(11):850.e9-850.e15.
31. de Jong JJ, Hendricksen K, Rosier M, Mostafid H, Boormans JL. Hyperthermic Intravesical Chemotherapy for BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. *Bladder Cancer*. 2018 Oct 29;4(4):395–401.
32. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol*. 2017 Apr;14(4):244–55.
33. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*. 2001 Oct;166(4):1296–9.
34. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S199–205.

35. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int.* 2014 Jul;114(1):46–55.
36. Li R, Sundi D, Zhang J, Kim Y, Sylvester RJ, Spiess PE, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non–muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *European Urology.* 2020 Sep 1;78(3):387–99.
37. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):120–37.
38. Grimm M-O, van der Heijden AG, Colombel M, Muilwijk T, Martínez-Piñero L, Babjuk MM, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS.” *Eur Urol.* 2020 Nov;78(5):690–8.
39. Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, Konety B, Lamm D, O’Donnell MA, et al. Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2015 Apr;12(4):225–35.
40. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):462–72.
41. Boehm BE, Cornell JE, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RS. Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Strains for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A systematic review and network meta-analysis. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):503–10.
42. 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 May;41(5):523–31.
43. Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Białek Ł, Niewczas A, Radziszewski P. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Surg Oncol.* 2018 Jan 15;16(1):6.
 44. Soria F, Giordano A, Gontero P. Transurethral resection of bladder tumor and the need for re-transurethral resection of bladder tumor: time to change our practice? *Curr Opin Urol.* 2020 May;30(3):370–6.
 45. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe Mİ, Tinay İ, Aslan G, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2015 Nov;116(5):721–6.
 46. Krajewski W, Nowak Ł, Poletajew S, Tukiendorf A, Moschini M, Mari A, et al. The Impact of Restaging Transurethral Resection of Bladder Tumor on Survival Parameters in T1 Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2020 Aug;34(8):795–804.
 47. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Burger M, Compérat E, et al. Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol Focus.* 2020 May 15;6(3):479–89.
 48. Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer.* 2013 Sep 17;109(6):1460–6.
 49. Cogorno Wasylkowski L, Ríos-González E, Linares Espinós E, Leibar Tamayo A, Martínez-Piñero Lorenzo L. Indication for early cystectomy in nonmuscle-invasive bladder cancer. Literature review. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2018 Feb;42(1):17–24.

50. Vartolomei MD, Ferro M, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi S, Hurle R, et al. Validation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in a Multi-institutional Cohort of Patients With T1G3 Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Dec;16(6):445–52.
51. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients: Initial Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Treatment After Transurethral Resection of Bladder Tumor Setting. *Front Oncol*. 2018;8:642.
52. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):67.e1-7.
53. Cantiello F, Russo GI, Vartolomei MD, Farhan ARA, Terracciano D, Musi G, et al. Systemic Inflammatory Markers and Oncologic Outcomes in Patients with High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018 Oct;1(5):403–10.
54. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine*. 2020 Nov 20;18(1):360.
55. Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, Mathieu R, Abufaraj M, Foerster B, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2018 Sep;36(9):389–99.
56. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget*. 2016 Dec 26;8(8):12891–901.
57. Soria F, Moschini M, Abufaraj M, Wirth GJ, Foerster B, Gust KM, et al. Preoperative anemia is associated with disease recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2017 Mar;35(3):113.e9-113.e14.

58. Tang G, Zhen Y, Xie W, Wang Y, Chen F, Qin C, et al. Preoperative hemoglobin-platelet ratio can significantly predict progression and mortality outcomes in patients with T1G3 bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget*. 2018 Apr 6;9(26):18627–36.
59. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int*. 2010 Feb;105(3):300–8.
60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34.
61. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR. Late Age (≥ 85 Years) Peak Incidence of Urinary Bladder Cancer. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1302–6.
62. Theofilou P, Panagiotaki H. A literature review to investigate the link between psychosocial characteristics and treatment adherence in cancer patients. *Oncol Rev* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2021 Jun 16];6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419635/>
63. Ślusarczyk A, Garbas K, Zapala P, Zapala Ł, Radziszewski P. Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians. *Int Urol Nephrol*. 2021 Apr 26;
64. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):694–701.
65. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology*. 2007 Jul;70(1):65–8.
66. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol*. 2006 May;175(5):1634–9; discussion 1639-1640.

67. Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Oncol*. 2008 Apr;26(2):137–40.
68. Ślusarczyk A, Piotr Z, Garbas K, Zapała Ł, Borkowski T, Radziszewski P. Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Arch Med Sci* [Internet]. 2021 May 5 [cited 2021 Jun 15]; Available from: <https://www.archivesofmedicallscience.com/Blood-count-derived-inflammatory-markers-predict-time-to-Bacillus-Calmette-Guerin,130303,0,2.html>
69. Taylor JA, 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.



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 30 lipca 2021r.

AKBE/ 127/ 2021

Lek. Aleksandra Ślusarczyk
Katedra i Klinika Urologii Ogólnej
Onkologicznej i Czynnościowej,
ul. Lindleya 4,
02-005 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 30 lipca 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: „ Identyfikacja czynnika ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki.”

Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Warszawa, 01.12.2021

Aleksander Ślusarczyk

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako autor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 54%.

Jako autor pracy pt. „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2019) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 54%.

Jako autor pracy pt. „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2021) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń pracy, zaplanowanie pracy, analizę materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.

Aleksander Ślusarczyk

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 01.12.2021

Piotr Zapala

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie badania, interpretacja uzyskanych wyników, pisanie oraz edycja manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

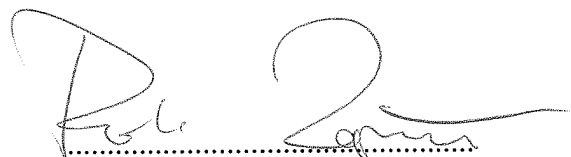
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Karolina Garbas

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie materiałów źródłowych, pisanie oraz edycja manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 11 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Karolina Garbas
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Łukasz Zapła

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń badania, pisanie oraz edycję manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

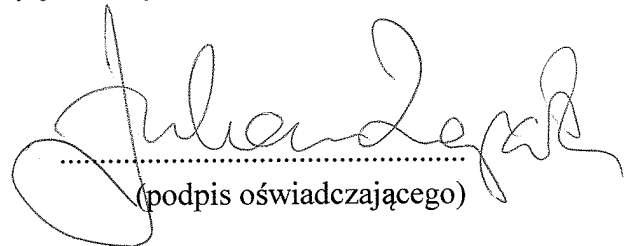
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Tomasz Borkowski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie badania, edycję manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

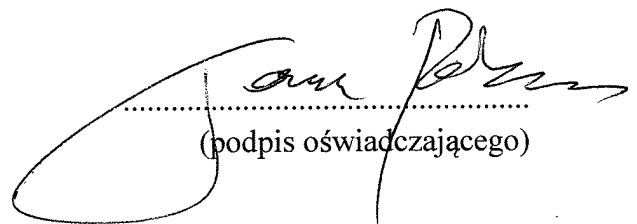
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” opublikowanej w Archives of Medical Science (2021) o numerze DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms/130303>

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie badania, interpretację uzyskanych wyników, edycję manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Karolina Garbas

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2019) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie materiałów źródłowych, pisanie oraz edycja manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 26 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)
obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
Karolina Garbas
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Piotr Zapała

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2019) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: interpretacja uzyskanych wyników, pisanie oraz edycja manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

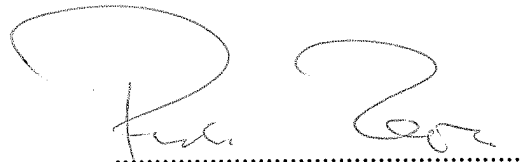
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Łukasz Zapala

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2019) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń badania, pisanie oraz edycję manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

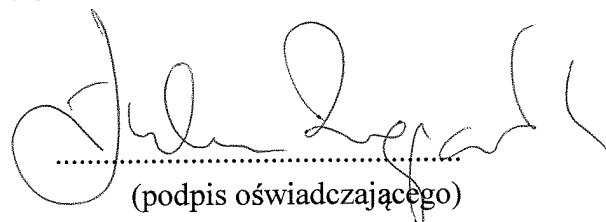
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2019) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie założeń badania, edycję manuskryptu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 54%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń badania, zaplanowanie badania, zebranie materiałów źródłowych, analizę danych, interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Piotr Zapała

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2021) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie pracy, analiza materiałów źródłowych, pisanie oraz edycja manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 70%,

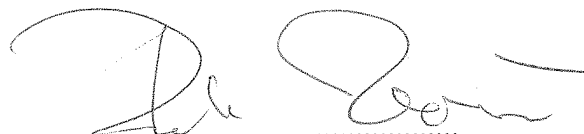
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń pracy, zaplanowanie pracy, analizę materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Łukasz Zapała

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2021) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

analiza materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 70%,

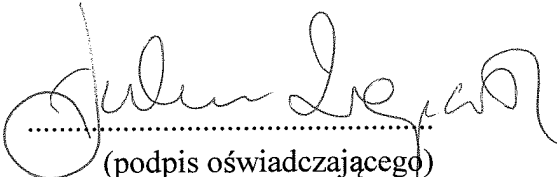
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń pracy, zaplanowanie pracy, analizę materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Tomasz Piecha

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2021) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zebranie materiałów źródłowych, edycja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

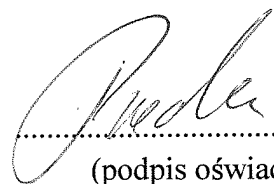
Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń pracy, zaplanowanie pracy, analizę materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.12.2021

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” opublikowanej w International Urology & Nephrology (2021) o numerze DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

analiza materiałów źródłowych, edycja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Aleksandra Ślusarczyka w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie założeń pracy, zaplanowanie pracy, analizę materiałów źródłowych, pisanie manuskryptu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandra Ślusarczyka.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników