

Streszczenie w języku polskim – lek. Aleksander Ślusarczyk

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

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 mięśniówką. 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 1,011,43; 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, 0,060,87; $P < 0,05$).

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.