

Karcinom mokraćnog mjehura u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom liječenih ciklofosfamidom

**Urinary bladder carcinoma in patients with systemic lupus erythematosus
treated with cyclophosphamide**

Poštovano uredništvo!

Ciklofosfamid je alkilirajući citotoksični lijek koji se nekoliko desetljeća rabi za liječenje teških oblika upalnih reumatskih bolesti. Razmjerno nepovoljan profil toksičnosti ograničava primjenu lijeka na stanja opasna za život ili funkciju organa kao što su lupusni nefritis i sistemski eritemski lupus (SLE) sa zahvaćanjem središnjega živčanog sustava („centralni“ lupus), nekrotizirajući oblici sistemskih vaskulitisa te aktivna intersticijska plućna bolest u sklopu bolesti vezivnog tkiva (najčešće sistemske skleroze) i reumatoidnog artritisa.¹

U bolesnika sa SLE-om i ostalim reumatološkim indikacijama kumulativno liječenje ciklofosfamidom može trajati nekoliko mjeseci, a prema starijim protokolima, i do nekoliko godina, što, pak, bolesnike tijekom duljeg vremena izlaže mogućim toksičnim učincima lijeka. Najvažnije nuspojave primjene ciklofosfamida u bolesnika s reumatskim bolestima jesu infekcije, leukopenija i trombocitopenija, alopecija, gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, proljev), neplodnost, teratogenost i sekundarne hematološke neoplazme. Posebno vrijedi istaknuti toksičan učinak na mokraćni mjehur koji se pripisuje citostatski inaktivnomu metabolitu lijeka što se izlučuje urinom – akroleinu. Toksičnost se tijekom ili netom nakon liječenja očituje hemoragijskim cistitisom, a dugoročno (uobičajeno nakon više godina) i razvojem karcinoma mokraćnog mjehura.²

Na našem Zavodu liječenje teških oblika SLE-a ciklofosfamidom provodi se više od 20 godina. U zavodski registar bolesnika sa SLE-om upisano je više od 1500 bolesnika, a od toga je njih više od 200 liječeno ciklofosfamidom.³ Najčešće su liječeni pulsno intravenski (doza 500 – 1000 mg/m² tjelesne površine po primjeni u razmacima od 2 do 12 tjedana između aplikacija, ovisno o primijenjenom protokolu i fazi protokola), a u izdvojenim slučajevima peroralno (uobičajena dnevna doza do 2 mg/kg), u najvećem postotku zbog lupusnog nefritisa. U bolesnika liječenih intravenskim pulsovima uobičajena je obilna parenteralna hidracija na dan primjene uz intravensku aplikaciju mesne, lijeka kojemu je pripisano svojstvo neutralizacije toksičnog učinka akroleina u mokraćnome mjehuru.⁴

Među bolesnicima sa SLE-om praćenima na Zavodu analizirali smo obilježja bolesnika liječenih ciklofosfamidom kojima je nakon ili tijekom liječenja dokazan karcinom mokraćnog mjehura.

Iz zavodskog registra bolesnika sa SLE-om izdvojeno je četvero bolesnika koji zadovoljavaju prethodno navedene kriterije (3 žene i 1 muškarac). Dijagnoza SLE-a po-

stavljena je klinički, uz ispunjavanje četiriju ili više kriterija Američkoga reumatološkog društva. Indikacija za liječenje ciklofosfamidom u dva bolesnika bio je lupusni nefritis, a u dva bolesnika „centralni“ lupus. Svi su bolesnici liječeni peroralnim ciklofosfamidom (raspon trajanja liječenja 3 – 7 godina), a dva i intravenskim pulsovima (po šest pulsova). Svi su liječeni glukokortikoidima, a troje bolesnika i antimalaricima te azatioprinom. Karcinom mokraćnog mjehura dokazan je u rasponu od 1 do 14 godina nakon posljednje primjene ciklofosfamida. Vodeća tegoba koja je pobudila sumnju na karcinom jest makrohaturija u 3/4 bolesnika, a u 1/4 mikrohematurija utvrđena redovitim probirom urina. U svih je karcinom dokazan cistoskopijom te su liječeni transuretralnom resekcijom. 50% bolesnika je umrlo – 1 nakon 8 godina i 1 za manje od godinu dana nakon dijagnoze tumora. U jedne je bolesnice 11 godina nakon početka liječenja utvrđena monoklonska gamopatija IgG neodređena značenja (MGUS).

Karcinom mokraćnog mjehura rijetka je pojava u bolesnika sa SLE-om liječenih ciklofosfamidom, ali je klinički važna. Troje bolesnika iz našeg Zavoda prezentiralo se bezbolnom makrohaturijom koja je sama po sebi indikacija za obradu radi isključenja postojanja karcinoma mokraćnog mjehura. Potrebno ju je također razlučiti od makrohaturije zbog koagulopatije, bubrežne afekcije u sklopu SLE-a ili drugog oblika glomerulonefritisa (najčešće IgA nefropatije), tuberkuloze bubrega, nefrolitijaze, hemoragijskog cistitisa i karcinoma gornjih dijelova urinarnog trakta (mokračovoda i bubrega) te ostalih uzroka.⁵

Iako u bolesnika sa SLE-om zbog slabosti postojećih dokaza nije potvrđena direktna povezanost između peroralnoga dnevnog liječenja ciklofosfamidom i razvoja karcinoma mokraćnog mjehura, rizik od nastanka karcinoma potvrđen je u bolesnika liječenih sličnim peroralnim dozama pri reumatološkim indikacijama (Wegenerova granulomatoza i reumatoidni artritis). U bolesnika u kojih se razvije hemoragijski cistitis utvrđen je povišen rizik od kasnijeg razvoja karcinoma mokraćnog mjehura. Rizik od nastanka karcinoma, kao i hemoragijskog cistitisa, čini se nižim u bolesnika liječenih intravenskim pulsovima, što je vjerojatno posljedica niže kumulativne doze u odnosu prema bolesnicima liječenim peroralnom formulacijom lijeka. Unatoč nedostatku izravnih dokaza da se primjenom mesne preveniraju hemoragijski cistitis i karcinom mokraćnog mjehura (postoje dokazi o njezinu učinku u onkoloških bolesnika liječenih ifosfamidom), riječ je o lijeku koji nije štetan i čija se primjena uobičajeno preporučuje. Iako se u nas mesna primjenjuje samo u intravenskoj formulaciji, njezina peroralna primjena (u uvjetima

kada je dostupna) može imati i bolje opravdanje s obzirom na višu kumulativnu dozu postignutu primjenom peroralnog u odnosu prema intravenskom ciklofosfamid. ⁶

Zaključno, u bolesnika sa SLE-om i upalnim reumatskim bolestima liječenih ciklofosfamidom postoji povišen rizik od razvoja hemoragijskog cistitisa i karcinoma mokraćnog mjehura. Oba se stanja često očituju (makro)hematurijom, pri čemu je, između ostaloga, potrebno provesti temeljitu slikovnu i endoskopsku urološku obradu.

Autori izjavljuju da vezano uz ovaj rad nemaju nikakav potencijalni sukob interesa.

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Branimir Anić
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

LITERATURA

1. *van Laar JM.* Immunosuppressive Drugs. U: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, ur. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017, str. 983–98.
2. *Thomas SS, Clements PJ, Furst DE.* Immunosuppressives: cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 6. izd. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2015, str. 459–67.
3. *Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N.* Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J* 2012;53:149–154.
4. *Houssiau FA.* Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Res Ther* 2012;14:202.
5. *Mazhari R, Kimmel PL.* Hematuria: an algorithmic approach to finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2002;69:870, 872–4, 876 passim.
6. *Monach PA, Arnold LM, Merkel PA.* Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62:9–21.