

# Καρκίνωμα in situ της ουροδόχου κύστεως

## (Cis – neoplastic intraepithelial flat lesions)

Θ. ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ<sup>1</sup>, Α. ΡΕΜΠΕΛΑΚΟΣ<sup>1</sup>, Θ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>, Α. ΠΑΛΛΑΝΤΖΑΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Αν/τής Διευθυντής, Ουρολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας», <sup>2</sup>Ειδικευόμενος Ουρολογίας, Ουρολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας»

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8ος πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα. Το 75% των καρκίνων αυτών αφορά σε επιφανειακό καρκίνωμα σταδίου Ta, Tis, ή T1. Το καρκίνωμα in situ της ουροδόχου κύστεως μπορεί να εμφανισθεί είτε ως μεμονωμένος όγκος, είτε να συνυπάρχει με κάποιο άλλο θηλωματώδη όγκο. Για τη διάγνυσή του βασικά εργαλεία αποτελούν η κυστεοσκόπηση, η βιοψία και η κυτταρολογική ούρων. Η θεραπεία του απαιτεί μια μακροχρόνια παρακολούθηση λόγω των συχνών υποτροπών, της μεγάλης διηθητικής του ικανότητας και γενικά της απρόβλεπτης εξέλιξης της νόσου. Ακριβώς λόγω αυτών των χαρακτηριστικών του όγκου η ριζική κυστεκτομή υπήρξε, μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 80, η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση. Η εμφάνιση των φάρμακων για ενδοκυστική έγχυση, ιδιαίτερα του BCG, άλλαξε ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτού του καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως. Έτσι, σήμερα, μετά την αρχική διουρηθρική εξαίρεση του όγκου, η ενδοκυστική έγχυση του BCG, θεωρείται η ιδανική θεραπεία. Παρά τη μακροχρόνια εμπειρία στη χρήση του BCG, τα ιδανικά σχήματα χορήγησής του καθώς και η διάρκεια των προγραμμάτων συντήρησης δεν είναι ακόμη ξεκάθαρα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στο θέμα αυτό καθώς και στα νέα θεραπευτικά μέσα που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, προκειμένου να καθορισθεί η ιδανική θεραπεία για το καρκίνωμα in situ της ουροδόχου κύστεως.

**Λέξεις ευρετηρίου:** επιφανειακός καρκίνος της ουροδόχου κύστεως, καρκίνωμα in situ, BCG.

### Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ο 4<sup>ος</sup> πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8<sup>ος</sup> πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα, ενώ αποτελεί την 9<sup>η</sup> πιο συχνή αιτία θανάτου ανάμεσα σε όλα τα νεοπλασμάτα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ περίπου 57.000 νέες περιπτώσεις (32,3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους της Καυκάσιας φυλής) καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, ενώ συμβαίνουν ετησίως 12.500 θάνατοι από αυτόν. Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνου ουροδόχου κύστεως, περίπου 75% εμφανίζουν επιφανειακό καρκίνωμα (σταδίου Ta, T1 ή Cis), ενώ το 20% αφορά σε διηθητικούς καρκίνους και το 5% αφορά σε καρκίνους με μεταστάσεις κατά τη διάγνωση<sup>1</sup>. Μόνο το 10% των περιπτώσεων του Cis εμφανίζονται ως ένα μεμονωμένο εύρημα, ενώ το υπόλοιπο 90% ανευρίσκεται μαζί με κάποιο θηλωματώδη ή λοβωτό όγκο. Σε αυτούς τους ασθενείς η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε διηθητική είναι από 42% έως 83% ενώ η πιθανότητα αυτή στους ασθενείς με μεμονωμένο Cis πέφτει σε 20% έως 34%<sup>2</sup>. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με Cis δε θα αναπτύξουν ποτέ διηθητική νόσο<sup>3</sup>. Οι Riddle και συν. βρήκαν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικής νόσου σε ασθενείς με εντοπισμένο Cis είναι 8%, ενώ σε ασθενείς με διάχυτο Cis η πιθανότητα αυτή αυξάνεται σε 78%<sup>4</sup>.

Άλλα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στον καρκίνου της κύστεως αναφέρουν ότι αυτός εμφανίζεται συνήθως στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Καναδάς, Ευρώπη) και λιγότερο στις χώρες της Ασίας και της Ν. Αμερικής, όπου η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 70% μικρότερη. Επίσης, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι περίπου διπλάσιος σε συχνότητα στους λευκούς από ό,τι στους μαύρους, παρόλο που η μαύρη φυλή εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά διηθητικού καρκίνου από ό,τι η λευκή φυλή<sup>5</sup>. Επίσης, η επίπτωσή του είναι περίπου τριπλάσια στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες<sup>1</sup>.

### Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ένα από τα ελάχιστα νεοπλασμάτα στον άνθρωπο για τα οποία έχουν διερευνηθεί τόσο πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς είναι οι εξής:

#### Επαγγελματικοί παράγοντες

Έχει βρεθεί ότι το 20% των καρκίνων της ουροδόχου κύστεως οφείλονται σε έκθεση σε παράγοντες που έχουν σχέση με την εργασία. Η ανάπτυξη της νόσου κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι πολύ βραδεία (30 - 50 έτη). Έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι αρωματικές αμίνες, οι βαφές ανιλίνης, οι αιθέρια και άλλες χημικές ουσίες, με αποτέλεσμα επαγγέλματα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου να είναι η εργασία σε αυτοκινητοβιομηχανίες, σε καθαριστήρια ρούχων, σε εργοστάσια χάρτου, σε βαφεία, σε βυρσοδεψία και πολλή άλλες κατηγορίες επαγγεμάτων που εκτίθενται σε οργανικά χημικά.

#### Κάπνισμα

Έχει βρεθεί ότι οι καπνιστές έχουν τετραπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος ανάπτυξης όγκου σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, τη διάρκεια του καπνίσματος σε έτη και το ποσό του καπνού που εισπνέεται. Επίσης, οι πρώην καπνιστές

έχουν έναν κάπως μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνου σε σχέση με τους ενεργούς καπνιστές.

#### Ηλικία

Ο καρκίνος της κύστεως είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι συχνότερος στην 6<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> δεκαετία, με μέσο όρο ηλικίας κατά τη διάγνωση τα 69 έτη για τους άνδρες και τα 71 έτη για τις γυναίκες<sup>1,5</sup>.

#### Φύλο-φυλή

Τα σχετικά στοιχεία έχουν αναφερθεί παραπάνω (βλ. εισαγωγή).

#### Χρόνιοι ερεθιστικοί παράγοντες

Η χρόνια κυστίτιδα που προκαλείται από την ύπαρξη καθετήρα καθώς και από την παρουσία λίθων έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου της κύστεως. Επίσης, η κυστίτις που προκαλείται από το Schistosoma haematobium ενοχοποιείται για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως. Τέλος, σε ορισμένες μελέτες έχουν ενοχοποιηθεί οι λοιμώξεις από HPV και άλλους ιούς, αλλά τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα<sup>5</sup>.

#### Καφές και τσάι

Η χρήση καφέ και τσαγιού έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως. Φαίνεται, όμως, ότι η στενή σχέση αυτών των συνθειών με το κάπνισμα δεν μπορεί να επιτρέψει να θεωρηθούν ως αυτόνομοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου.

#### Χρήση αναλγητικών

Η χρήση μεγάλων ποσοτήτων αναλγητικών (5-15kg) σε μια δεκαετία -και κυρίως της φαινακετίνης- έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως.

#### Συνθετικά γλυκαντικά

Σε ζώα, τα συνθετικά γλυκαντικά έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως, κάτι ανάλογο όμως δεν έχει φανεί σε μελέτες με ανθρώπους.

#### Η ακτινοβολία

Η θεραπευτική ακτινοβολία γυναικών με καρκίνου τράχηλου της μήτρας έχει βρεθεί ότι αυξάνει την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκινώματος της κύστεως από 2 έως 4 φορές.

#### Κυκλοφωσφαμίδη

Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη αυξάνει έως και 9 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως.

#### Τρυπτοφάνη

Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, οι οποίοι παλαιότερα αναφέρονταν ως αιτιολογικοί παράγοντες για τον καρκίνου της κύστεως, αποδείχθηκε με πρόσφατες μελέτες ότι δε συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως.

#### Κληρονομικότητα

Όσον αφορά στην κληρονομικότητα, δεν υπάρχουν επιδη-

μιολογικές μελέτες που να δείχνουν ότι αυτή αποτελεί αιτία για την ανάπτυξη του καρκίνου της κύστεως στις περισσότερες περιπτώσεις.

### Φυσική ιστορία του καρκινώματος in situ

Το καρκίνωμα in situ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Melicow το 1952 ως περιοχή υπερπλασίας και αναπλασίας σε ένα φαινομενικά κατά τα άλλα φυσιολογικό υγιή βλεννογόνο της κύστεως, τονίζοντας τη δυνητική διηθητική ικανότητα της βλάβης αυτής<sup>6</sup>.

Το καρκίνωμα in situ χαρακτηρίζεται ως ένα επίπεδο, μη διηθητικό, επιφανειακό νεόπλασμα με δυνητικά υψηλού βαθμού κακοήθεια. Τα κακοήθη κύτταρα διηθούν μόνο το επιθήλιο του βλεννογόνου, σε ολόκληρο το πάχος. Είναι ένας όγκος με απρόβλεπτη συμπεριφορά και με υψηλό ρυθμό προόδου της νόσου (31-83%), ενώ στους ασθενείς με Cis εμφανίζονται πρόωρα μεταστάσεις (50-75%). Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί είτε ως εστιακή (focal), είτε ως διάχυτη (diffused), είτε να συνυπάρχει με κάποια άλλη μορφή καρκίνου του ουροθηλίου. Κατά τους Weinstein και συν., το Cis υπάρχει σε δυο μορφές: έναν επιθητικό τύπο, που έχει την ικανότητα να αναπτύσσεται σε ένα συμπαγή διηθητικό όγκο, και ένα λιγότερο επιθητικό τύπο, (carcinoma paradoxicum), που δεν έχει ικανότητα διήθησης και μετάστασης<sup>7</sup>. Έτσι, έχουν διερευνηθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες για την επιθετικότητα του Cis, ανάμεσα στους οποίους οι σημαντικότεροι είναι οι εξής:

#### Η πλοειδία του DNA

Οι ανευπλοειδικοί όγκοι του Cis εμφανίζουν μια πιο επιθετική κλινική πορεία, ενώ ανευπλοειδία εμφανίζεται και στους διηθητικούς όγκους. Έτσι, ανάλογα με την κυτταρομετρία ροής το Cis έχει ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες: α) Cis με μια ανευπλοειδική σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση, η οποία παραμένει σταθερή κατά το follow up, β) Cis με μια ανευπλοειδική σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση, η οποία αργότερα αυξάνεται σε περισσότερες, και, γ) πολλή ανευπλοειδικές σειρές κύτταρων κατά τη διάγνωση<sup>8</sup>. Έτσι, βρέθηκε ότι ασθενείς με πολλή ανευπλοειδικών κυττάρων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν διηθητικό ή μεταστατικό καρκίνου της κύστεως σε σχέση με αυτούς με μια μόνο σειρά ανευπλοειδικών κύτταρων (76% με 19% αντίστοιχα). Παρόλο αυτά, χρειάζονται περισσότερες μελέτες αυτής της μεθόδου, με περισσότερους ασθενείς με Cis, για να αξιολογηθεί καλύτερα η ανευπλοειδία ως προγνωστικός παράγοντας για την κλινική πορεία του Cis.

#### Κυτταρογενετικές μελέτες

Η ανεύρεση μετάλλαξης του γονιδίου p53 σε ασθενείς με Cis φαίνεται ότι σχετίζεται με την πρόοδο της νόσου<sup>9</sup>. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η έκφραση του p53 είναι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή σε πολυπαραγοντικές μελέτες που σχετίζεται με την πρόοδο του όγκου (p=0,004) και την επιβίωση (p=0,01). Έτσι, οι μεταλλάξεις και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συγκεκριμένων γονιδίων στο μέλλον μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο ως προγνωστικοί παράγοντες για τους ασθενείς με Cis.

Αλλά ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με Cis εί-

⇒ ναι η H-ras μετάλλαξη<sup>10</sup>, το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος<sup>11</sup> και το nm23, ένα ογκοκατασταθμικό γονίδιο<sup>12</sup>.

Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν διερευνηθεί σχετικά με τη διηθητική ικανότητα του όγκου είναι η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα<sup>13</sup>, της παραγωγής της καθεψίνης B<sup>14</sup> και του αυτοκρινή κινητικού παράγοντα<sup>15</sup>. Επίσης, η απώλεια των επιφανειακών αντιγόνων των ομάδων του αίματος ABO σχετίζεται με μεγαλύτερη διηθητική ικανότητα του Cis<sup>16</sup>, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να καθορισθεί αν αυτό το στοιχείο θα φανεί χρήσιμο στην πρόβλεψη της φυσικής πορείας της νόσου.

Μια σειρά από αντιγόνα που εκφράζονται στους επιφανειακούς όγκους της κύστεως, όπως τα M344, 19A211 και T138, έχουν επίσης ερευνηθεί για το ρόλο που μπορεί να παίζουν σε ασθενείς με Cis, αλλά η πιθανή χρησιμότητά τους σε αυτούς τους ασθενείς ως προγνωστικοί παράγοντες χρήζει περαιτέρω έρευνας<sup>13</sup>. Η διήθηση των επιθηλιακών καταδύσεων (φωλιές του Brunh) πρέπει να απασχολούν σοβαρά το θεράποντα διότι είναι κακό προγνωστικό σημείο (ανθεκτική μορφή) για τη θεραπεία με τοπικά χημειοθεραπευτικά, διότι δεν διεισδύουν στη χοριακή στοιβάδα.

Το Cis μπορεί να βρεθεί σε όλες τις περιοχές όπου υπάρχει ουροθήλιο, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων, της κύστεως και της προστατικής ουρήθρας, όπου και μπορεί να επεκταθεί αθόρυβα σε ποσοστό 45% και για το λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες και από την προστατική ουρήθρα<sup>18</sup>. Τέλος, σπάνια εντοπίζεται στις σπερματοδόχους κύστες, στο εκσπερματικό επιθήλιο, στη βαλανική ουρήθρα και στους περιουρηθραίους αδένες<sup>5</sup>.

### Συμπτωματολογία

Το πρώτο και σπουδαιότερο σύμπτωμα είναι η ανώδυνος περιοδική αιματουρία. Το 25% των ασθενών με Cis είναι ασυμπτωματικοί, ενώ το 85% αυτών εμφανίζει μικροσκοπική ανώδυνη αιματουρία. Το δεύτερο από τα συμπτώματα είναι συνήθως τα έντονα κυστικά ενοχλήματα (δυσουρία, καύσος κατά την ούρηση, επιτακτική ούρηση), που πολλές φορές μπορεί να δημιουργήσουν σύγχυση υποδύομενα κυστίτιδα, διάμεση κυστίτιδα ή προστατική συνδρομή. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με επίμονα κυστικά ενοχλήματα και με στείρα καλλιέργεια ούρων πρέπει να υποβάλλονται σε κυτταρολογική εξέταση ούρων, κυστεοσκόπηση και βιοψίες από τις ύποπτες περιοχές της ουροδόχου κύστεως<sup>5</sup>.

### Διάγνωση

Τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του Cis είναι η κυστεοσκόπηση και η κυτταρολογική εξέταση των ούρων.

### Κυστεοσκόπηση

Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση είναι η κυστεοσκόπηση και η λήψη βιοψιών. Στην κυστεοσκόπηση είναι δυνατόν να υπάρχει μια κύστη με φυσιολογικό βλεννογόνο, με εξέρυθρες και εξελεκωμένες περιοχές ή με το χαρακτηριστικό βελούδο. Η εντόπιση του Cis είναι συνήθως στο τρίγωνο της κύστεως, στην περιοχή γύρω από τα ουρητηρικά στόμια, στον αυχένα, στα πλάγια και, σπάνια, στο πρόσθιο τοίχωμα και στο θόλο της κύστεως<sup>5</sup>.

Η μέθοδος της κυστεοσκόπησης με φθορισμό αξιοποιεί την ιδιότητα φθορισμού των καρκινικών κύτταρων της κύστεως εξαιτίας της ύπαρξης της πρωτοπορφυρίνης IX. Η ενδοκυτική έγχυση του 5-αμινολεβουλινικού οξέως (5-ALA) επάγει τη συσσώρευση της φθορίζουσας πρωτοπορφυρίνης IX στα καρκινικά κύτταρα, η οποία γίνεται ορατή ως κόκκινος φθορισμός κάτω από μπλε φωτισμό, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία δε φθορίζουν αλλά είναι ορατά με ένα μπλε υπόστρωμα. Η διάγνωση των επιφανειακών όγκων της κύστεως με κυστεοσκόπηση με φθορισμό με τη βοήθεια της χρήσης του 5-αμινολεβουλινικού οξέως είναι μια πολύ ευαίσθητη μέθοδος (95%) και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση του Cis και τις υπότροπες των όγκων. Στην παρούσα φάση χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική μέθοδος για τη συνήθη κυστεοσκόπηση<sup>17</sup>.

### Κυτταρολογική ούρων

Η κυτταρολογική ούρων είναι από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του Cis και η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλλει από 65% έως και 90%, ανάλογα με το Grade του όγκου. Για να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου, η κυτταρολογική ούρων μπορεί να συνδυασθεί και με άλλες μεθόδους, όπως η χρήση καρκινικών δεικτών καθώς και χρήση τεχνικών φθορισμού<sup>20</sup>.

### Κυτταρομετρία ροής

Η κυτταρομετρία ροής, στην οποία χρησιμοποιούνται δείγ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	
ΕΤΟΣ	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ
1961	ΘΙΟΤΕΡΑ
1965	5-ΦΛΟΥΟ-ΟΥΡΑΚΙΛΗ
1966	ΜΕΘΟΤΡΕΪΑΤΗ
1970	ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ
1970	N-LOST
1971	ΕΡΟΔΥΛ
1972	ΔΟΞΕΥΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ
1973	ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ
1975	ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ

Προσαρμοσμένος από *Onkologe* 2002; 8:929-939.

ματα ούρων που λαμβάνονται με έκπλυση της κύστεως, είναι πιο ευαίσθητη από την κυτταρολογική εξέταση και η ευαισθησία της φθάνει το 95%.

### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση του καρκίνου in situ καθορίζεται από την κλινική μορφή του. Υπάρχουν 3 κλινικές μορφές:

1. Το ασυμπτωματικό εστιακό Ca in-situ (focal)
2. Το συμπτωματικό διάχυτο πρωτοπαθές (diffused)
3. Το καρκίνωμα in situ που συνδυάζεται με επιφανειακούς όγκους Tα-T1.

Η θεραπεία εκλογής για την πρώτη ομάδα ασθενών είναι η ενδοκυτική χημειοθεραπεία. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας συνιστάται η εφαρμογή χημειοθεραπευτικών εγχύσεων και, επί μη ανταπόκρισας, η ριζική κυστεκτομή. Τέλος, στους ασθενείς της τρίτης ομάδας η αντιμετώπιση είναι ανάλογη με το αν το in situ είναι εστιακό ή διάχυτο.

### Θεραπεία της πρώτης ομάδας

Στο εστιακό καρκίνωμα in situ η θεραπεία εκλογής είναι η TUR με ηλεκτροπηξία γύρω από τη βάση του σε απόσταση 1-1,5 cm και, μετά από 4 εβδομάδες, η εφαρμογή των ενδοκυστικών εγχύσεων.

### Θεραπεία δεύτερης ομάδας

Στο διάχυτο καρκίνωμα in situ η θεραπεία εκλογής είναι να δοκιμασθεί καταρχήν η ενδοκυτική θεραπεία και επί μη ανταπόκρισης η ριζική κυστεκτομή.

### Διουρηθρική εκτομή του όγκου (TUR)

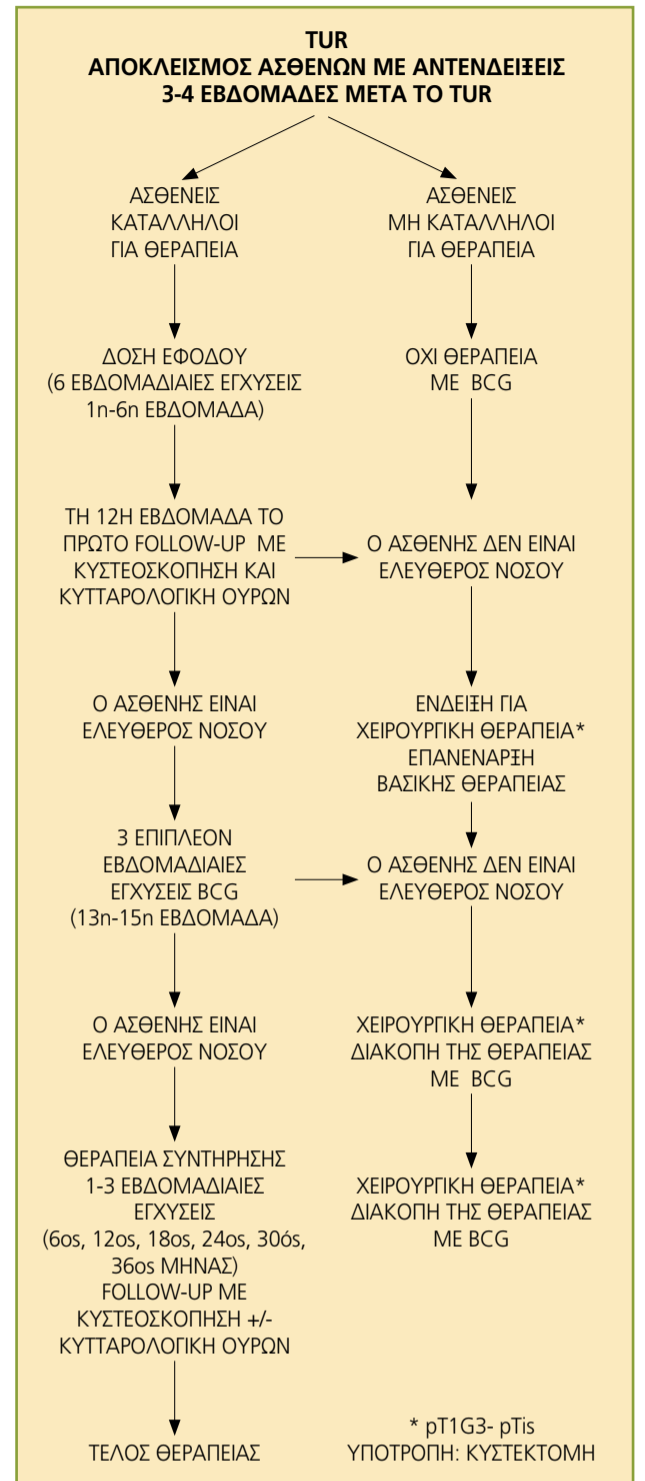
Η αρχική θεραπεία του Cis είναι η διουρηθρική εκτομή του όγκου (TUR) και η ηλεκτροκαυτηρίαση των ορατών βλαβών καθώς και των θηλωματωδών όγκων που μπορεί να συνυπάρχουν. Ωστόσο, επειδή το Cis μπορεί να μην είναι ορατό ενδοσκοπικά, μπορεί να είναι πολύ εκτεταμένο για να αφαιρεθεί εξ ολικήρου ή επειδή οι ορατές βλάβες μπορεί να έχουν ασαφή όρια, η TUR του Cis σπάνια είναι η οριστική θεραπεία του. Έτσι, οι Utz και συν. βρήκαν σε μια σειρά ασθενών με Cis που έγινε μόνο TUR ότι 87% θα υποτροπιάσει, 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό (που αυξάνεται σε 80% όταν συνυπάρχει και όγκος T1) και 39% θα καταλήξει στα 5 έτη<sup>19</sup>. Τα παραπάνω δεδομένα κάνουν σαφή την ανάγκη χρήσης συμπληρωματικής θεραπείας μετά την TUR στους ασθενείς με Cis.

### Ριζική κυστεκτομή

Εξαιτίας της μεγάλης διηθητικής δυνατότητας του Cis, η ριζική κυστεκτομή υπήρξε, από τη δεκαετία του '60 έως τα μέσα του '80, η πιο συχνή θεραπεία. Μετά την εισαγωγή της χρήσης φαρμάκων ενδοκυστικής έγχυσης έγιναν πολλές μελέτες που απέδειξαν ότι η πρόωρη κυστεκτομή σε ασθενείς με Cis δε φάνηκε να προσφέρει στην επιβίωση<sup>21</sup>, ούτε τα αποτελέσματα της άμεσης κυστεκτομής είναι ευνοϊκότερα από το να γίνει κυστεκτομή μετά από μια αρχική αποτυχημένη προσπάθεια ενδοκυστικής θεραπείας.

Έτσι, η άποψη που επικρατεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ότι η πρόωρη κυστεκτομή δε θεραπεύει όλους τους ασθενείς με Cis, ούτε φαίνεται ότι η δοκιμή ενός σχήματος ενδοκυστικής θεραπείας έχει αρνητική επίδραση στην επιβίωση και η κυστεκτομή μπορεί να καθυστερήσει μέχρι να σημειωθεί αντικειμενική πρόοδος της νόσου<sup>22</sup>.

Υπάρχουν αρκετοί που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με Cis χαμηλού κίνδυνου μπορούν να υποβληθούν και σε ένα δεύτερο κύκλο ενδοκυστικών εγχύσεων με BCG ή άλλο ενδοκυστικό θεραπευτικό παράγοντα, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με Cis υψηλού κίνδυνου η αποτυχία του πρώτου κύκλου με ενδοκυστική θεραπεία θέτει σοβαρά το ενδεχόμενο της ριζικής κυστεκτομής.



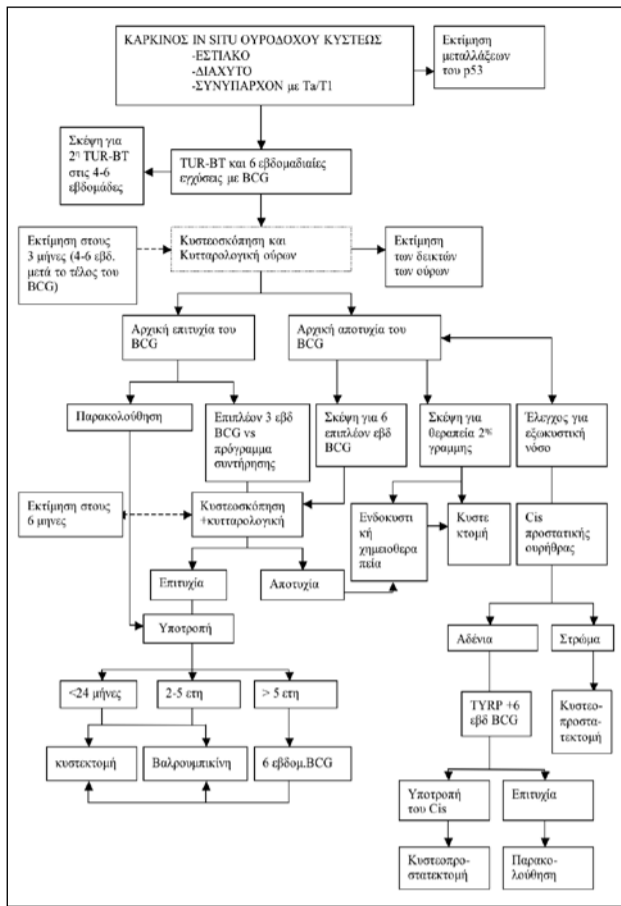
Σχήμα 1. Προσαρμοσμένο από: Lamn DL et al. *The Journal of Urology* 163:1.124-1.129.

### Ενδοκυστική χημειοθεραπεία

Παρόλο που η ενδοκυστική χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς τα προηγούμενα χρόνια για τη θεραπεία των επιφανειακών όγκων της κύστεως και του Cis (πίνακας 1), τα αποτελέσματα δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς λιγότεροι από 20% των ασθενών που θα υποβλήθουν σε ενδοκυστική χημειοθεραπεία θα παραμείνουν ελεύθεροι νόσου για 5 χρόνια<sup>23</sup>.

Έτσι, από την εφαρμογή του πρώτου χημειοθεραπευτικού παράγοντα, του Thiotera, με ποσοστό ανταπόκρισης για 5 χρόνια λιγότερο του 15%, μέχρι και της Μιτομυκίνης (Mitomycin C) με ποσοστό ανταπόκρισης από 30-60%, της Υδροχλωρικής Δοξορουμπισίνης με ποσοστό ανταπόκρισης από 25-60%, της Επιδουρομπισίνης (Epirubicin)<sup>48</sup> με ποσοστό ανταπόκρισης από περίπου 36%, για τρία χρόνια, και τέλος της Μιτοξαντρονής (Mitoxantrone) με ποσοστό 37-47%, δεν έχει υπάρξει πρόοδος που να εξασφαλίζει στον ασθενή υψηλά θεραπευτικά ποσοστά ίασης.

Επίσης, σε ορισμένες μελέτες που έγινε σύγκριση μεταξύ θεραπειών μόνο με TUR και θεραπειών με TUR και ενδοκυστική χημειοθεραπεία φάνηκε ότι ο μέσος ρυθμός πρόοδος της νόσου δεν καθυστέρησε με την εφαρμογή της χημειοθεραπείας<sup>24</sup>. Ακόμα οι Lamn και συν. αξιολόγησαν 3.899 ασθενείς σε 22 μελέτες και δεν ανεβρέθηκε μείωση της επίπτωσης των υποτροπών στην 5ετη παρακολούθηση<sup>25</sup>. Πιθανή εξήγηση για αυτά τα απογοητευτικά αποτελέσματα είναι ίσως το γεγονός ότι η κυτταροτοξικότητα των ενδοκυστικών χημειοθεραπευτικών είναι ενεργή μόνο όταν υπάρχει νόσος και, επομένως, η έννοια της προφυλακτικής χημειοθεραπείας δεν έχει θέση. Ακόμη, έχει



**Σχήμα 2.** Θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστεως με BCG στα στάδια pTa, pTis, pT1. Προσαρμοσμένο από: James C. Kim and Gary D. Steinberg, *The Journal Of Urology* 2001; 163:745-756.

παρατηρηθεί ότι ένας αριθμός ασθενών που έλαβαν ενδοκυστική χημειοθεραπεία, μετά από κάποιο χειρουργικό χειρισμό είχαν χειρότερα αποτελέσματα από αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου (TUR)<sup>25</sup>.

**Ενδοκυστική ανοσοθεραπεία**

Από το 1976, όταν οι Morales και συν. παρουσίασαν την πρώτη εργασία με χρήση του BCG για τον επιφανειακό καρκίνο της κύστεως με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης κοντά στο 70%, έως σήμερα η ενδοκυστική έγχυση του BCG έχει καθιερωθεί ως η ιδανική θεραπεία για το πρωτοπαθές Cis και θεωρείται από το The American Urological Association Clinical Guidelines Panel ως η πρώτη αντιμετώπιση για το Cis, στην προσπάθεια να αποφευχθεί η ριζική κυστεκτομή ή ως ο πρώτος θεραπευτικός χειρισμός μετά από TUR θηλωμάτων σταδίου T1 και Ta, όταν αυτά συνυπάρχουν με Cis<sup>27</sup>. Επίσης, από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του BCG μειώνει την υποτροπή, την πρόοδο της νόσου και αυξάνει την επιβίωση<sup>26</sup>.

**Μηχανισμός δράσης του BCG**

Το BCG παραμένει ο πιο σημαντικός τροποποιητής της βιολογικής ανταπόκρισης για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Έχει τη δυνατότητα να δρα ως μη ειδικός ανοσοενισχυτής, όχι με ένα μόνο μηχανισμό, αλλά με πολλούς δράσεις που περιλαμβάνουν σειρά κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των T και B λεμφοκυττάρων, των κυττάρων K (φονικά κύτταρα) και NK (φυσικά φονικά κύτταρα). Έχουν προταθεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης:

1. Ο ζωντανός ιός BCG προκαλεί άμεσα φλεγμονώδη αντίδραση κατά την οποία τα μακροφάγα, που είναι κύτταρα-δράστες, μπορούν να ενεργοποιηθούν, χωρίς τη συμμετοχή των κυττάρων T.
2. Μια καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαίσθησης κατά την οποία τα μακροφάγα προσλαμβάνουν, μέσω της πέψης, τον ιό BCG και διεγείρουν επιπλέον τα κύτταρα T, που έχουν ευαισθητοποιηθεί από τον ιό BCG για να παραχθούν λεμφοκίνες, με αποτέλεσμα μια εξακολουθητική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.
3. Προκαλείται ανοσία ειδική για τον όγκο, στην οποία τα διεγερμένα από τον BCG υπερηλιαστικά κύτταρα T μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα μακροφάγα, τα οποία έχουν προσλάβει, μέσω της πέψης, τόσο τον ιό BCG, όσο και τα κυτταρικά θραύσματα των κυττάρων του όγκου. Σε πειραματικούς και αυτόματους όγκους πειραματόζωων έχει αποδειχθεί μετά βεβαιότητας ότι ο BCG έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει την αύξηση του όγκου και, ακόμη, να εκριζώνει πλήρως όγκους. Η τοπική παρουσία του BCG και η πρόκληση μιας κοκκιωματώδους φλεγμονής μαζί με ενεργοποίηση του μονοκύτταρου

φαγοκυτταρικού συστήματος θεωρούνται σημαντικές.

**• Κριτήρια επιλογής ασθενών για θεραπεία με BCG**

Οι υποψήφιοι ασθενείς για θεραπεία με BCG πρέπει να τηρούν τα εξής κριτήρια:

1. Ο όγκος να έχει περιορισμένη έκταση.
2. Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με άλλο χημειοθεραπευτικό παράγοντα δε σημαίνει ότι θα αποτύχει με το BCG.
3. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή εστιακού καρκινώματος in situ και εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής.
4. Ασθενείς που εμφανίζουν διάχυτο καρκίνωμα in situ.

**• Εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας με BCG**

1. Αρνητική καλλιέργεια ούρων.
2. Να μην υπάρχει μακροσκοπική αιματουρία.
3. Ο ασθενής να μην έχει ερεθιστικά εννοχλήματα.
4. Να μην υπάρχει υπόλειμμα ούρων.
5. Έλεγχος του PSA.

**• Αντενδείξεις έναρξης θεραπείας με BCG**

Η έναρξη της θεραπείας με BCG θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 με 3 εβδομάδες μετά την TUR (κατά άλλους μετά 3 με 4 εβδομάδες). Αντένδειξη αποτελεί η έναρξη θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση, ενώ πρέπει να αναβληθεί σε ασθενείς με πυρετό ή με ενεργό αιμορραγία ή με λοίμωξη που απαιτεί τη λήψη αντιβιοτικών.

**Θεραπευτικά σχήματα με BCG**

Το 1990 το FDA ενέκρινε το BCG για τη θεραπεία του in situ καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως, βασισμένο σε μια μελέτη που έδειξε διάστημα ελεύθερο νόσου 45% σε ασθενείς με in situ που είχε γίνει ενδοκυστική έγχυση του BCG έναντι 18% σε ασθενείς με Δοξυουμικίνη<sup>28</sup>. Σε επόμενες μελέτες των Lamn και συν. και σε έναν αριθμό 1.354 ασθενών, φάνηκε πλήρης ανταπόκριση σε ένα ποσοστό 72% των ασθενών με in situ μετά την ενδοκυστική χορήγηση του BCG<sup>29</sup>. Τόσο η πρόοδος της νόσου, όσο και ο χρόνος της υποτροπής αηλά και η επιβίωση μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά με την ενδοκυστική έγχυση BCG που ακολουθεί ένα TUR ενός όγκου in situ<sup>30,26</sup>.

Η αποτελεσματικότητα του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες<sup>31</sup>. Έτσι, σε μια μελέτη των Sarosdy and Lamn σε 120 ασθενείς, φάνηκε ότι η πλήρης ανταπόκριση στο αρχικό σχήμα των 6 εβδομάδων ήταν 79% και ανέβαινε στο 89% αν γινόταν επαναθεραπεία με BCG σε κάποιες αρχικές αποτυχίες<sup>32</sup>. Παρόλα αυτά και παρά την αρχική πλήρη ανταπόκριση, υπάρχει πάντα η πιθανότητα υποτροπής σε κάποιο απώτερο χρόνο, κάτι που έχει οδηγήσει στη χρήση σχημάτων συντήρησης με BCG, χωρίς όμως να είναι ακόμη ξεκάθαρη η διάρκεια των δόσεων αυτών και το θεραπευτικό σχήμα που πρέπει να ακολουθηθεί.

Κατά την παρούσα φάση πολλοί ουρολόγοι, επί αποτυχίας του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων, κάνουν ένα δεύτερο σχήμα 6 εβδομάδων. Ένα σχήμα, όμως, που από μελέτες φάνηκε ότι δεν προσφέρει επαρκή θεραπεία<sup>33</sup>. Επίσης, από άλλες μελέτες αποδείχθηκε ότι ένα σχήμα συντήρησης με 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, μετά τη δόση εφόδου των 6 εβδομάδων, κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια δεν υπερέρχει του σχήματος χορήγησης μόνο 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου<sup>34</sup>. Αντίθετα και σύμφωνα με μια μελέτη του γκρουπ SWOG<sup>33</sup>, φαίνεται ότι τα καλύτερα αποτελέσματα δίνει το σχήμα των 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου και 3 εβδομαδιαίων δόσεων στα χρονικά διαστήματα όπως φαίνεται στον πίνακα (σχήμα 1). Η μέγιστη απέκκριση των κυττοκινών στα ούρα παρατηρείται μετά την αρχική 6<sup>η</sup> εβδομαδιαία έγχυση του BCG, αλλά οι ασθενείς που έχουν πάρει ήδη ένα κύκλο BCG εμφανίζουν μέγιστη ανοσολογική διέγερση την 3<sup>η</sup> εβδομάδα του δεύτερου σχήματος, ενώ η συνέχιση εγχύσεων πέραν της 3<sup>ης</sup> εβδομάδας, δηλαδή το σχήμα 6+6, φαίνεται ότι προκαλεί το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή καταστέλλει την ανοσολογική διέγερση που προκαλεί το BCG και αυξάνει την τοξικότητα του φαρμάκου<sup>35</sup>.

Σύμφωνα, λοιπόν, με το σχήμα που προτείνει το γκρουπ SWOG, επί υποτροπής της νόσου κατά τον πρώτο έλεγχο, που γίνεται στο τρίμηνο με κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική ούρων, μπορεί να γίνει προσπάθεια επανέναρξης του σχήματος των 6+3 εβδομάδων ή να εξετασθεί το ενδεχόμενο ριζικής κυστεκτομής. Σε πιθανή όμως νόσο, σε επόμενο έλεγχο πέραν του πρώτου, σταματάει η θεραπεία συντήρησης και γίνεται ριζική κυστεκτομή. Όμως, παρά την καθοσχεδιασμένη αυτή μελέτη του SWOG, υπάρχουν 3 κλινικές μελέτες των οποίων τα ευρήματα αμφισβητούν τη χρησιμότητα των σχημάτων συντήρησης και, σύμφωνα με αυτές, ο ρυθμός από-

πνοης στη θεραπεία είναι ανεξάρτητος από τη διάρκεια και την ένταση της θεραπείας με BCG<sup>36</sup>.

Επίσης, επί αποτυχίας του BCG, πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και το ενδεχόμενο νόσου in situ και στην προστατική ουρήθρα, κάτι που συμβαίνει σε ποσοστό από 19% έως και 60% των περιπτώσεων του καρκινώματος in situ της ουροδόχου κύστεως και θεωρείται σημαντικός παράγοντας αποτυχίας της θεραπείας με BCG<sup>38</sup>.

Η συμμετοχή του προστάτη μπορεί να είναι σε πολλή επίπεδα (της κάψας του, των αδενίων ή του στρώματος)<sup>39</sup>. Φαίνεται ότι στους ασθενείς που δεν υπάρχει διήθηση του στρώματος ή εκτεταμένη διήθηση των αδενίων μπορεί να γίνει αρχικά διουρηθρική εκτομή της νόσου από την προστατική ουρήθρα και, στη συνέχεια, να χορηγηθεί BCG και επί αποτυχίας του σχήματος πρέπει να γίνει άμεση κυστεοπροστατεκτομή. Αντίθετα, ασθενείς με διήθηση του στρώματος του προστάτη ή εκτεταμένη διήθηση των αδενίων είναι υποψήφιοι για άμεση κυστεοπροστατεκτομή, όπως επίσης και σε αυτούς που υπάρχει πρόοδος της νόσου στο στρώμα του προστάτη μετά από μια αρχική θεραπεία με BCG<sup>39,40</sup>.

**Επιπλοκές του BCG**

Το ποσοστό των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία από τις επιπλοκές είναι μικρό (2-6%). Γενικώς, το φάρμακο είναι καλώς ανεκτό στους περισσότερους ασθενείς. Είναι, όμως, δυνατόν στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας να υπάρξουν επιπλοκές μέτριες ως αρκετά σοβαρές. Οι πιο συνήθεις επιπλοκές είναι οι εξής:

1. Γριππώδης συνδρομή (μετά την 2η έγχυση).
2. Κυστίτιδα στο 80% των ασθενών (δυσουρία, συχνουρία).
3. Πυρετική κίνηση. Είναι η πιο συχνή παρενέργεια και συνήθως ο πυρετός ανέρχεται μέχρι 38°C και υποχωρεί με αντιπυρετικά και ενυδάτωση του ασθενούς. Είναι, όμως, δύσκολο να διακρίνει κανείς εάν ο πυρετός οφείλεται σε απλή υπερπυρεξία ή σε συστηματική λοίμωξη. Συνήθως, εάν ο πυρετός επιμένει περισσότερο από 2-3 μέρες, ο ασθενής χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη, διακοπή της θεραπείας και χορήγηση ισονιαζίδης 300mg και ριφαμπικίνης ημερησίως.
4. Κοκκιωματώδης προστατίτιδα.
5. Πνευμονία, ηπατίτιδα.
6. Σηψαιμία.
7. Αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων και δερματικά εξανθήματα<sup>26</sup>.

**Θεραπεία του ανθεκτικού στο BCG καρκινώματος in situ**

Υπάρχουν πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση του ανθεκτικού στο BCG in situ (refractory BCG carcinoma), οι οποίες προτείνουν πριν τη ριζική κυστεκτομή να χρησιμοποιηθούν άλλες εναλλακτικές λύσεις, όπως διάφορα ανοσοβιολογικά και χημειοθεραπευτικά σχήματα, που αναφέρονται παρακάτω<sup>37,41,42</sup>.

**Χρήση της βαθρουμικίνης**

Η βαθρουμικίνη είναι μια νέα, λιποδιαλυτή ανθρακυκλίνη, παρόμοια με τη δοξουμικίνη και είναι το μόνο φάρμακο που έχει εγκριθεί από το FDA για το ανθεκτικό στο BCG in situ<sup>41</sup>. Η βαθρουμικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρά την προηγούμενη αποτυχία άλλων ενδοκυστικών παραγόντων και η καθυστέρηση της επιλογής της ριζικής κυστεκτομής για να χορηγηθεί βαθρουμικίνη μπορεί να δικαιολογηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς ιδιαίτερο ρίσκο για τους ασθενείς. Παρόλα αυτά, πιθανή αποτυχία αυτής είναι απόλυτη ένδειξη για ριζική κυστεκτομή.

**Χρήση της θρωπιμίνης**

Η θρωπιμίνη είναι ένας χορηγούμενος ανοσοδιεγέρτης με αντι-ογκική δράση για τον καρκίνο της κύστεως και ιδιαίτερα για το Cis<sup>42</sup>. Έχουν γίνει μελέτες που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα αυτής, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχει προηγουμένως αποτύχει η χρήση του BCG. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών αυτών, λόγω της καρδιοτοξικότητας και των άλλων παρενεργειών του φαρμάκου (πονοκέφαλος, ναυτία, αδυναμία)<sup>45</sup> το φάρμακο τελικά δεν πήρε έγκριση από το FDA. Επίσης, έχει δείξει και συνεργική δράση του φαρμάκου με το BCG, αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες<sup>43</sup>.

**Χρήση της ιντερφερόνης α-2b**

Η Ιντερφερόνη α-2b έχει χρησιμοποιηθεί για τον επιφανειακό καρκίνο της κύστεως<sup>44</sup>. Όμως, σε μια μελέτη των Williams et al<sup>43</sup> φάνηκε ότι η δράση της ιντερφερόνης α-2b έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια, γεγονός το οποίο, σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της, δεν την καθιστά χρήσιμο φάρμακο για τον Cis. Παρόλα αυτά, έχει μελετηθεί η συγχορήγηση της με BCG, με το οποίο φαίνεται να εμφανίζει συνεργική δράση<sup>46</sup> και φαίνεται ότι ο συνδυασμός της με χαμηλότερες δόσεις του

⇒ BCG μειώνει την τοξικότητά του, αλλά διατηρεί ή και μπορεί να αυξάνει την ανταπόκριση στο BCG.

### Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)

Η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιεί ένα φωτοευαισθητοποιητή σε συνδυασμό με ένα laser κόκκινης ακτίνας που καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Ο φωτοευαισθητοποιητής δίνεται ενδοφλέβια και πηγαίνει και ενσωματώνεται στα καρκινικά κύτταρα. Όταν το laser στοχεύσει τον καρκίνο, ο φωτοευαισθητοποιητής στα καρκινικά κύτταρα συλλογισμένη την ακτίνα από το laser, η οποία και σκοτώνει το κύτταρο. Η θεραπεία δοκιμάστηκε σε μια μελέτη των Nseyo και συν. σε 35 ασθενείς με ανθεκτικό Cis. Με μια μόνο θεραπεία επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 52% των ασθενών και 58% απέφυγαν τη ριζική κυστεκτομή. Η PDT φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για το ανθεκτικό Cis της κύστεως. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να αποφασισθεί αν αυτή η θεραπεία είναι ανώτερη από τη θεραπεία με BCG ή τη χημειοθεραπεία<sup>47</sup>.

Ένα προτεινόμενο σχήμα από τη διεθνή βιβλιογραφία για τη συνολική, μακροχρόνια αντιμετώπιση του Cis δίνεται στο σχήμα 2.

### Συμπεράσματα

1. Το Cis της ουροδόχου κύστεως είναι μια ύπουλη και απρόβλεπτη νόσος με μακροχρόνια υποτροπιάζουσα πορεία και εξέλιξη.
2. Το Cis χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διάγνωση.
3. Τα στάντα στη διάγνωση είναι η κυστεοσκόπηση, η κυταρολογική ούρων και η βιοψία.
4. Η αποδεκτή από όλους θεραπεία για το Cis είναι το TUR των ορατών βλαβών και η ενδοκυτική έγχυση BCG για 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, 3-4 εβδομάδες μετά το TUR.
5. Αν γίνει μόνο TUR σε ασθενείς με Cis, το 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό και το 30% αυτών θα καταλήξει μέσα σε 5 χρόνια.
6. Η προφυλακτική έγχυση του BCG μετά την εκτομή και την ηλεκτροπηξία των ορατών βλαβών του Cis και των συνηπάρχοντων όγκων μειώνει σημαντικά τις υποτροπές, την πρόοδο της νόσου και παρατείνει το ελεύθερο νόσου διάστημα.
7. Τα σχήματα συντήρησης, αν και προτείνονται από πολλούς συγγραφείς ως ενδεδειγμένα για την πρόληψη των υποτροπών, την αύξηση της επιβίωσης και του ελεύθερου νόσου διαστήματος, δεν έχουν καθιερωθεί ακόμη ως στάντα διαδικασία.
8. Για το ανθεκτικό στο BCG καρκίνωμα in situ υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες, οι οποίες, όμως, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.
9. Η πρόωρη κυστεκτομή δε φαίνεται να προσφέρει περισσότερη επιβίωση σε ασθενείς με Cis.

### Summary

Carcinoma in situ of the urinary bladder  
T. ARVANITAKIS, A. REMPELAKOS, T. KALOGEROPOULOS, A. PALLANTZAS  
Urologic Department of St. Savas Hospital

The cancer of the urinary bladder is the 4th more common cancer in the man and the 8th more common cancer in the woman. Of these cancers 75% concerns superficial carcinoma

of stage Ta, Tis or T1. Carcinoma in situ of the urinary bladder can present itself as an isolated pathological finding or coexist with some other superficial tumor. For its diagnosis, basic tools are cystoscopy, biopsy and cytological examination of the urine. Its treatment requires a long-lasting follow-up because of the frequent relapses, the invasive potential and generally the unanticipated progress of the disease. Precisely because of these characteristics of Cis, radical cystectomy was up to the mid 80s the ideal therapeutic approach. The appearance of medicines for intravesical infusion and particularly of the BCG changed radically the therapeutic approach for the confrontation of Cis. Thus after the initial transurethral resection of the tumor, intravesical infusion of BCG is nowadays considered the ideal treatment. Despite the long-lasting experience in the use of BCG, its ideal forms of issuing as well as the duration of programs of maintenance are not still evident and further studies are needed on this subject, as well as on the new therapeutic means that have been developed the last years in order to determine the ideal treatment for the carcinoma in situ of the urinary bladder.

**Key words:** superficial urinary bladder cancer, carcinoma in situ, BCG.

### Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52:23-47.
2. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin N Amer 1992; 19:499.
3. Farrow GM, Utz DC and Rife CC. Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. Cancer Res 1976; 36:2495.
4. Ridle, PR, Chisholm, GD, Trott, PA and Pygh RCB. Flat carcinoma in situ of the bladder. Brit J Urol 1976; 47:829.
5. Messing, E. Urothelial tumors of the urinary tract. Chapter 76, Campbells Urology 3rd Edition 1997; 2:327-2:390.
6. Melicow MM and Hollowel JW. Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen disease of the urinary system: discussion of thirty cases. Urology 1952; 68:763.
7. Weinstein RS, Miller AW III and Pauli BU. Carcinoma in situ: comments on the pathobiology of a paradox. Urol Clin Amer 1980; 7:523.
8. Norming U, Tribukait B, Gustafson H, Nyman CR, Wang N and Wijkstrom H. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. J Urol 1992; 147:11.
9. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Melamed J, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, Herr HW and Reuter VE. Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1994; 152:388.
10. Czerniak B, Deitch D, Simmons H, Etkind P, Herz F and Koss LG. Ha-ras gene codon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. Brit J Cancer 1990; 62:762.
11. Fradet Y. Markers of prognosis in superficial bladder cancer. Sem Urol 1992; 10:28.
12. Presti JC Jr, Reuter VE, Galan T, Fair WR and Cordon-Cardo C. Molecular alternations in superficial and locally advanced human bladder cancer. Cancer Res 1991; 51:5405.
13. Fradet Y. Markers of prognosis in superficial bladder cancer. Sem Urol 1992; 10:28.
14. Redwood SM, Liu BC, Weiss RE, Hodge DE and Droller MJ. Abrogation of the invasion of human bladder tumor cells by using protease inhibitor(s). Cancer 1992; 69:1212.
15. Guirguis R, Schiffmann E, Liu B, Birkbeck D, Engel J and Liotta L. Detection of autocrine motility factor in urine as a marker of bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1988; 80:1:203.
16. Yamada T, Fukui I, Kobayashi T, Sekine H, Yokogawa M, Yamada T and Oshima H. The relationship of ABH(O) blood group antigen expression in intraepithelial dysplastic lesions to clinicopathologic properties of associated transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1991; 64:1661.
17. Tauber S, Liedl B, Schneede P, Ließmann F, Waidelich R, Hofstetter A. Fluorescence cytology of the urinary bladder. Der Urologe 2001; 40:217-221.
18. Ro JY, Ayala AG and El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. Amer J Surg Path 1987; 11:668.
19. Utz DC, Hanash KA and Farrow GM. The plight of the patient with carcinoma

- in situ of the bladder. J Urol 1970; 103:160.
20. ReferenceDurek, Rödel, Jocham. Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Onkologe 2002; (8)929-939.
21. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer 1999; 85:2469.
22. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1994; 151:31.
23. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA et al. Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 1994; 152:367.
24. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19:573.
25. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1995; 153:1444.
26. Böhle A, Jocham D. Intravesical Immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin, facts, figures and results. Urban & Fischer Verlag, München, Jena 1998/2000.
27. Smith JA, Labasky RF, Cockett ATK et al. Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel Summary Report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). J Urol 1999; 162:1697.
28. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED et al. A randomized trial of Intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1991; 325:1:205.
29. Lamm DL. BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in situ of the bladder. Oncology (Huntingt) 1995; 9:947.
30. Jakse G, Hall R, Bono A et al. BCG treatment in Tis of the urinary bladder, results of the EORTC protocol 30861. In: Recent Progress in Bladder and Kidney Cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 11. New York: Alan R. Liss 1992; p. 69.
31. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1988; 6:1:450.
32. Sarosdy MF and Lamm DL. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol 1989; 142:719.
33. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000; 163:1124.
34. Palou J, Laguna P, Algaba F et al. High grade superficial transitional cell carcinoma of the bladder and/or CIS treated with BCG: Control vs. maintenance treatment. Br J Urol 1997; 80(Suppl):32.
35. DeBoer EC, De Jong WH, Steerenberg PA et al. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. Cancer Immunol Immunother 1992; 34:306.
36. Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP et al. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. J Urol 1987; 138:295.
37. Greenberg RE, Bahnsen RR, Wood D et al. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1997; 49:471.
38. Herr HW, Waringer DD, Fair WR et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. J Urol 1992; 147:1020.
39. Hudson MA. When intravesical measures fail. Indications for cystectomy in superficial disease. Urol Clin North Am 1992; 19:601.
40. Bretton PR, Herr HW, Whitmore WF Jr et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. J Urol 1989; 141:853.
41. Sweatman TW, Parker RF, Israel M. Pharmacologic rationale for intravesical N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate (AD 32): a preclinical study. Cancer Chemother Pharmacol 1991; 28:1.
42. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S et al. Efficacy and safety of valrubicin in the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. Valrubicin Study Group. J Urol 2000; 163:761.
43. Williams RD, Gleason DM, Smith AY et al. Pilot study of Intravesical alfa-2b interferon for treatment of bladder carcinoma in situ following BCG failure. J Urol 1996; 155(Suppl):494A, abstract 735.
44. Prout GR Jr, Lin CW, Benson R Jr et al. Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1987; 317:1:251.
45. Sarosdy MF and Kierum CA. Combination immunotherapy of murine transitional cell carcinoma using BCG and an interferon-inducing pyrimidinone. J Urol 1989; 142:1376.
46. Pryor K, Stricker P, Russell P et al. Antiproliferative effects of bacillus Calmette-Guerin and interferon alpha 2b on human bladder cancer cells in vitro. Cancer Immunol Immunother 1995; 41:309.
47. Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA et al. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1998; 160: 39.
48. 15 Melekos MD, Zarakovitis IE, Fokefs ED et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and/or multiple superficial bladder tumours. Oncology 1996; 53:281-288.