

Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση του μη διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστης ενδιάμεσου κινδύνου

Λ. ΡΟΥΣΗΣ
Χειρουργός Ουρολόγος

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί τον τέταρτο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και ένατο στις γυναίκες στις ΗΠΑ, καταλαμβάνοντας το 6,6% και 2,4% του συνόλου όλων των καρκίνων αντίστοιχα. Στη Μεγάλη Βρετανία παρουσιάζονται 12.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος, ενώ είναι ο 5ος συχνότερος καρκίνος στους άνδρες και ο 11ος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες. Το 80% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου ουροδόχου κύστης αφορά σε μη μμοδιηθητικό καρκίνο (NMIBC) δηλαδή σταδίου Ta-T1 και καρκινώματος *in situ*¹.

Ταξινόμηση

Οι NMIBC διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης (πίνακας 1)².

Στους όγκους χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι pTa, grade 1, μικρότεροι από 3cm μονήρεις όγκοι. Στους όγκους υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι pTa-T1, grade 3 ή/και *in situ*. Όλες οι υπόλοιπες περιπτώσεις, οι οποίες αποτελούν ετερογενή ομάδα, αφορούν τον καρκίνο ενδιάμεσου κινδύνου. Πρακτικά πρόκειται για pTa, grade 1-2, ποληληπιούς ή υποτροπιάζοντες όγκους.

Τρέχουσα θεραπεία

Μετασανάλυση που περιλάμβανε 7 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι μια άμεση μετεχειρητική ενδοκυστική χορήγηση χημειοθεραπευτικού μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με NMIBC TaT1³. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) όσο και της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUA) συστήνουν για όλους τους ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου NMIBC τη χορήγηση μιας δόσης ενδοκυστικής χημειοθεραπείας άμεσα μετεχειρητικά.

Επιπλέον, συμφωνούν στην αναγκαιότητα περαιτέρω θεραπείας, ωστόσο δεν προκύπτει ομοφωνία αναφορικά με το βέλτιστο σχήμα (δόση, διάρκεια, συχνότητα).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU αναφέρεται ότι σε ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου για υποτροπή και ενδιάμεσου κινδύνου για εξέλιξη, η άμεση έγχυση χημειοθεραπευτικού πρέπει να ακολουθείται από ενδοκυστική χημειοθεραπεία ή χορήγηση για τουλάχιστον 1 χρόνο BCG. Αν χορηγηθεί χημειοθεραπεία, το κατάλληλο σχήμα παραμένει αδιευκρίνιστο, αλλά πιθανόν αυτή πρέπει να χορηγείται για 6-12 μήνες⁴. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της AUA, η σύσταση είναι να χορηγούνται 6 εβδομαδιαίες ενδοκυστικές εγχύσεις (induction course) είτε χημειοθεραπείας είτε BCG⁵.

Η εφαρμογή της χημειοθεραπείας συντήρησης βασίζεται στην υπόθεση ότι η μακροχρόνια χρήση μπορεί να μειώσει τα ποσοστά υποτροπής συγκριτικά με τη μια χορήγηση ή το βραχυπρόθεσμο σχήμα των εβδομαδιαίων εγχύσεων, με αποδεκτή νοσηρότητα. Πάντως, ενώ η μακροχρόνια χορήγηση ενδοκυστικής χημειοθεραπείας φαίνεται ότι μειώνει τα ποσοστά υποτροπής, δεν προλαμβάνει την εξέλιξη της νόσου.

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλάμβανε 495 ασθενείς με υποτροπιάζον ή πο-

Η χορήγηση BCG αποτελεί την ενδοκυστική θεραπεία εκλογής για το NMIBC υψηλού κινδύνου και θεωρητικά την πιο καλή θεραπεία για το NMIBC ενδιάμεσου κινδύνου. Η χορήγηση BCG σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, με το 25% των ασθενών να μην ολοκληρώνουν πλήρως το σχήμα συντήρησης

ληυσιακό pTaG1, pTaG2-3 και pT1G1-3 συγκρίθηκαν τα σχήματα: 20mg mitomycin C x 6 εβδομάδες, 20mg mitomycin C x 6 εβδομάδες + 1 ανά μήνα για 3 έτη και BCG x 6 εβδομάδες. Τα ποσοστά χωρίς υποτροπή στην 3ετία ήταν 68,6%, 86,1% και 65,5% αντίστοιχα⁶.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται ειδικότερα τα ποσοστά ελεύθερα υποτροπής για τα στάδια TaG2, T1G2.

Λόγω παρενεργειών μόνο το 8% των ασθενών ολοκλήρωσαν τη χημειοθεραπεία συντήρησης των 3 ετών, το 36,2% συμπλήρωσαν 2 έτη, το 53,5% 1 έτος, ενώ ο μέσος αριθμός εγχύσεων ήταν 21.

Οι παρενέργειες στην ομάδα της χημειοθεραπείας συντήρησης και τα ποσοστά τους ήταν δυσουρία (20,5%), αιματουρία (9,4%) και πυρετός (2,1%).

Βελτιστοποίηση ενδοκυστικής χημειοθεραπείας

Η βελτίωση της φαρμακοκινητικής του χημειοθεραπευτικού παράγοντα αποτελεί τρόπο βελτίωσης της αποτελεσματικότητας της ενδοκυστικής θεραπείας. Η βελτίωση της φαρμακοκινητικής μπορεί να επιτευχθεί με την πρόληψη της αραίωσης του φαρμάκου, τη ρύθμιση του pH των ούρων, την παραμονή του φαρμάκου εντός της ουροδόχου κύστης για επαρκές χρονικό διάστημα, καθώς και μέσω αύξησης της διαπερατότητας του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πλήρη κένωση της κύστης πριν την έγχυση, ενώ ο περιορισμός της λήψης υγρών για 6 ώρες πριν την έγχυση φαίνεται ότι μπορεί να περιορίσει την αραίωση του φαρμάκου έως και κατά 20%. Σε σχετική τυχαιοποιημένη

Πίνακας 1. Κίνδυνος υποτροπής και εξέλιξης, μετά από ανάλυση 7 μελετών της EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) σε σύνολο 2596 ασθενών

	Μικρού κινδύνου 50%	Ενδιάμεσου κινδύνου 35%	Υψηλού κινδύνου 15%
Υποτροπή (%)			
1ος χρόνος	15-24	24-38	24-61
5ος χρόνος	31-46	46-62	46-78
Εξέλιξη (%)			
1ος χρόνος	< 1	< 1-5	1-17
5ος χρόνος	1-6	1-17	6-45

Πίνακας 2. Ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής για τα στάδια TaG2, T1G2

	pTaG2 (%)	pT1G2 (%)
20mg mitomycin C x 6 εβδομάδες	70	74,2
20mg mitomycin C x 6 εβδομάδες + ανά μήνα για 3 έτη	89,6	81,1
BCG x 6 εβδομάδες	74	64

μελέτη που διερευνούσε τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της mitomycin C, διαπιστώθηκε αυξημένη κυτταρική πρόσληψη του φαρμάκου και αυξημένη διαπερατότητα του μυϊκού τοιχώματος στο φάρμακο όταν αλκαλοποιήθηκε το pH. Η επίτευξη pH πάνω από 7 μπορεί να γίνει με χορήγηση 1,5 gr σόδας το προηγούμενο βράδυ, το πρωί και μισή ώρα πριν την έγχυση. Όσον αφορά την κατάλληλη διάρκεια παραμονής του χημειοθεραπευτικού στην ουροδόχο κύστη, γενικά συστήνεται παραμονή όσο το δυνατό περισσότερο. Οι 1-2 ώρες είναι μια λογική διάρκεια. Παρά την απλότητά τους ωστόσο, αυτές οι τακτικές δε φαίνεται να εφαρμόζονται ευρέως⁷.

Στην αύξηση της διεισδυτικότητας του χημειοθεραπευτικού εντός του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης στοχεύουν και οι υποβοηθούμενες θεραπείες, είτε με τη χρήση υπερθερμίας με μικροκύματα είτε με την EMDA (ElectroMotive Drug Administration). Η τελευταία έχει δοκιμαστεί για τη βελτίωση της δράσης της mitomycin C και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν προηγείται θεραπεία με BCG. Ο μηχανισμός δράσης πιθανόν σχετίζεται με την προκαλούμενη από το BCG φλεγμονή, η οποία αυξάνει τη διεισδυτικότητα της mitomycin C στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Η διαδοχική χορήγηση BCG/EMDA-mitomycin C ενδεχομένως να έχει θέση στον ενδιάμεσου κινδύνου

NMIBC με αυξημένη δυναμική εξέλιξης⁸. Μειονεκτήματα των τεχνικών αυτών είναι ότι αποτελούν χρονοβόρες διαδικασίες, έχουν αυξημένο κόστος και απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό.

BCG: μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών

Η χορήγηση BCG αποτελεί την ενδοκυστική θεραπεία εκλογής για το NMIBC υψηλού κινδύνου και θεωρητικά την πιο καλή θεραπεία για το NMIBC ενδιάμεσου κινδύνου.

Η χορήγηση BCG σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, με το 25% των ασθενών να μην ολοκληρώνουν πλήρως το σχήμα συντήρησης. Στόχος πρόσφατων μελετών είναι η εξεύρεση τρόπων μείωσης της νοσηρότητας των εγχύσεων με διατήρηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Σύμφωνα με αυτές τα 27mg BCG αποτελούν αποτελεσματική δόση και με λιγότερη τοξικότητα από την κλασική δόση των 81mg για το NMIBC ενδιάμεσου κινδύνου^{9,10}.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη της EORTC 30962 με τίτλο "Comparative study of intravesical BCG standard dose long-term maintenance versus BCG 1/3 dose long-term maintenance versus BCG standard dose short-term maintenance versus BCG 1/3 dose short-term maintenance in intermediate and high risk Ta-T1 papillary carcinoma of the urinary bladder" έκλεισε το 2005 και

⇒ αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματά της (www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=30962).

Φωτοδυναμική διάγνωση (PDD)

Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρησιμότητα της φωτοδυναμικής διάγνωσης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη με 191 ασθενείς και μέσο χρόνο παρακολούθησης 7,5 έτη έδειξε ότι η PDD είναι αποτελεσματική στη μείωση των υποτροπών του NMIBC T1 υψηλού βαθμού κακοήθειας σε σχέση με τη χρήση λευκού φωτός (Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: 80% vs 52%), χωρίς όμως επίδραση στην εξέλιξη της νόσου¹¹.

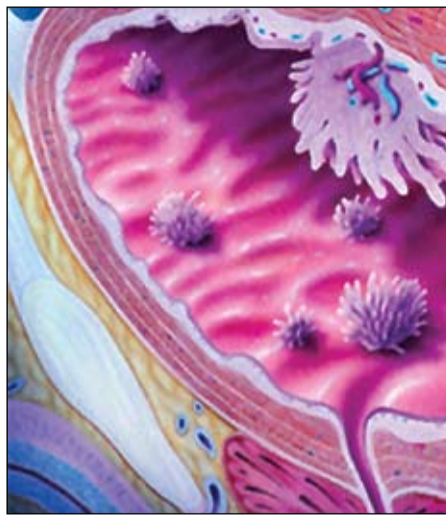
Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη με 300 ασθενείς και μέσο χρόνο παρακολούθησης 12 μήνες δεν έδειξε κάποιο όφελος όσον αφορά τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς υποτροπή και εξέλιξη, από την κυστεοσκόπηση φθορισμού με χρήση 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA) σε σχέση με το λευκό φως, στους ασθενείς με NMIBC, τόσο συνολικά όσο και επιμέρους για τους ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου¹². Τα αποτελέσματα αυτά κατά τους συγγραφείς μπορεί να αποδοθούν: α) στο υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με άλλες μελέτες ύπαρξης όγκων χαμηλού βαθμού κακοήθειας, καθώς η PDD έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε υψηλού βαθμού κακοήθειας και *in situ* καρκινώματα, β) στη μικρότερη εμπειρία των συγγραφέων στην κυστεοσκόπηση φθορισμού σε σχέση με άλλους που οι μελέτες τους έδειξαν πιο ευνοϊκά αποτελέσματα και γ) στο γεγονός ότι το 5-ALA μειονεκτεί του εξαμινολεβου-

Όλοι οι ασθενείς ωφελούνται από την άμεση μετεγχειρητική ενδοκυστική χορήγηση χημειοθεραπείας, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω θεραπεία προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής και εξέλιξης

λινικού (HAL-Hexvix®), καθώς το τελευταίο έχει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα στους όγκους, μικρότερη αποτελεσματική συγκέντρωση, μεγαλύτερη διείσδυση στους ιστούς και απαιτεί μικρότερο χρόνο χορήγησης.

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου μη διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης αποτελούν ετερογενή ομάδα με διαφορετικά ποσοστά υποτροπής και εξέλιξης. Όλοι οι ασθενείς ωφελούνται από την άμεση μετεγχειρητική ενδοκυστική χορήγηση χημειοθεραπείας, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω θεραπεία προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής και εξέλιξης. Δεν υπάρχει ομοφωνία στο ποιος είναι ο καταλληλότερος τύπος, συχνότητα και διάρκεια χορήγησης ενδοκυστικής



χημειοθεραπείας. Επί του παρόντος το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στον προσδιορισμό της καταλληλότερης διάρκειας της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας συντήρησης και στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών του BCG. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιαστούν στη βελτίωση της διάγνωσης με τη χρήση της PDD και στη βελτίωση της χορήγησης της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας. Η χρήση αλγορίθμων, όπως ο πίνακας κατηγοριοποίησης του κινδύνου της EORTC, μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση της θεραπείας κατά περίπτωση.

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
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 7 EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.

3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AR. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186-90.
4. EAU. Guidelines on TaT1 (Non-Muscle Invasive) Bladder Cancer. Available at: <http://www.uroweb.org>.
5. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007; 178:2314-30.
6. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short term-therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma. *Euro Urol* 2007; 52:1123-30.
7. Au FL, Baladent RA, Wienerlis MG, et al. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomised phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:597-604.
8. DiStasi SM, Giannantoni A, Giuriolo A et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:43-51.
9. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Martinez-Pinero L, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin. Multivariate analysis of data from four randomized CUETO Trials. *Eur Urol* 2008; 53: 992-1002.
10. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002; 89:671-80.
11. Denzinger S, Wieland WE, Otto W, et al. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomised study. *BJU Int* 2008; 101:566-69.
12. Schumacher MC, Holmang S, Davidsson T, et al. Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Transitional Cell Cancers With or Without 5-Aminolevulinic Acid Under Visible and Fluorescent Light: Results of a Prospective, Randomised, Multicentre Study *Eur Urol* 2010; 57:293-99.