

Διηθητικός καρκίνος ουροδόχου κύστεως σε ηλικιωμένους ασθενείς: αποτελεί η ριζική κυστεκτομή ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή;

Γ. ΣΤΑΘΟΥΡΟΣ, Σ. ΜΠΟΛΟΜΥΤΗΣ
Ουρολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στις δυτικές κοινωνίες έχει ως αποτέλεσμα τη διάγνωση διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως σε όλο και περισσότερους ασθενείς ηλικίας > 70 ή 80 ετών. Στο τελευταίο έχει συμβάλει και η επιβεβαιωμένη επιβράδυνση της εξέλιξης του επιφανειακού όγκου της ουροδόχου κύστεως με το συνδυασμό TURB και ενδοκυστεικών εγχύσεων. Αν και η ριζική κυστεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για το διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, υπήρχε μια τάση να αποφεύγεται σε ηλικιωμένους ασθενείς επειδή θεωρούταν υψηλού κινδύνου. Νεότερα δεδομένα τείνουν να καταρρίψουν την παραπάνω θεώρηση.

Η ριζική κυστεκτομή μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με εναλλακτικές μορφές θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Πράγματι, σε ένα σύνολο 13.976 ασθενών με διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστεως, από τους οποίους το 24% ήταν >80 ετών, οι Hollenbeck και συν. διαπίστωσαν ότι, αν και η τελευταία ομάδα είχε μικρότερες πιθανότητες να υποβληθεί σε ριζική θεραπεία σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς, εντούτοις για το ίδιο grade και stage της νόσου, επιθετική θεραπεία με ριζική ή μερική κυστεκτομή συνοδευόταν από μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για θάνατο από καρκίνο ουροδόχου κύστεως⁴. Προεγχειρητική χημειοθεραπεία με σχήμα που βασίζεται στην cisplatin μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βελτιωθεί η ειδική της νόσου επιβίωση⁵, αν και η ανταπόκριση του οργανισμού ηλικιωμένων ασθενών σε συστηματική ΧΜΘ δεν έχει διεκρινιστεί και μπορεί να υπονομευτεί έτσι η όλη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Όσον αφορά στην ασφάλεια της ριζικής κυστεκτομής, οι Clark και συν. ταξινόμησαν 1.056 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή σε 4 ηλικιακές ομάδες και δεν παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στη διεγχειρητική θνητότητα μεταξύ των ομάδων αυτών¹. Βέβαια, η συνολική επιβίωση και η χρονική περίοδος χωρίς υποτροπή ήταν ελαττωμένες σε ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που πιθανώς αποδίδεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζονται με νόσο υψηλότερου stage αλλά και στο ότι έχουν μικρότερη πιθανότητα να λάβουν συμπληρωματική θεραπεία για λόγους που αναφέρθηκαν και παραπάνω². Είναι, επίσης, σημαντικό να αναφερθεί ότι, σύμφωνα με την εργασία αυτή, ασθενείς <70 ετών είχαν μεγαλύτερο ποσοστό απώτερων επιπλοκών, ενώ ασθενείς >70 ετών είχαν μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμων επιπλοκών. Τα παραπάνω στοιχεία για την ασφάλεια της ριζικής κυστεκτομής σε ηλικιωμένους ασθενείς επιβεβαιώνουν και οι Chang και συν. οι οποίοι σε 44 ασθενείς >75 ετών με συνοδές συστηματικές παθήσεις, δεν παρατήρησαν θάνατους κατά την άμεση περιεγχειρητική περίοδο, το δε ποσοστό των επιπλοκών ήταν 30%, όσο δηλαδή και στους υπόλοιπους ασθενείς³.

Από την παράθεση των παραπάνω στοιχείων, η ριζική κυστεκτομή προβάλλει ως μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση του διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η μερική κυστεκτομή αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή, με πλεονεκτήματα που απορούν τόσο στη διατήρηση του οργάνου -επομένως στην αποφυγή εκτροπής των ούρων με τις γνωστές επιπλοκές και επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής-, όσο και στο μικρότερο χρόνο επέμβασης και ελάχιστη απώλεια αίματος. Οι Holzweiler και συν. ανέφεραν 5ετή επιβίωση 69% σε 58 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μερική κυστεκτομή. Το ποσοστό της τοπικής υποτροπής ήταν 19% ενώ το 21% ανέπτυξε μεταστατική νόσο. Από τους ασθενείς με τοπική υποτροπή, οι περισσότεροι αντιμετώπιστηκαν με TURBT με

ή χωρίς ενδοκυστεικές εγχύσεις BCG. Το καρκίνωμα in situ και η πολυεστιακότητα σχετίστηκαν με τοπική υποτροπή, ενώ οι θετικοί λεμφαδένες και τα θετικά χειρουργικά όρια σχετίστηκαν με γενικευμένη υποτροπή^{8,9}.

Διατήρηση του οργάνου μπορεί να επιτευχθεί και με εξωτερική ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία, αφού έχει προηγηθεί διουρηθρική αφαίρεση του όγκου. Η προσέγγιση αυτή προσφέρει μακροχρόνια επιβίωση παρόμοια με αυτή της ριζικής κυστεκτομής. Αν δεν έχει προηγηθεί διουρηθρική αφαίρεση του όγκου και ο ασθενής υποβάλλεται μόνο σε ακτινοθεραπεία, η πιθανότητα να χρειαστεί salvage κυστεκτομή είναι μεγαλύτερη, χωρίς να επηρεάζει η τελευταία την ειδική της νόσου επιβίωση⁷. Σε μια σειρά ασθενών με κλινικό στάδιο T2-T4a, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με διουρηθρική εκτομή του όγκου και συμπληρωματική χημειο-ακτινοθεραπεία, οι Shipley και συν. παρατήρησαν ότι salvage κυστεκτομή χρειάστηκε στο 35% των ασθενών. Η 10ετής ειδική της νόσου επιβίωση ήταν 59% για το σύνολο των ασθενών και 45% γι' αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή⁶.

Επαναλαμβανόμενες διουρηθρικές εκτομές επί υποτροπής μπορεί να δράσουν παρηγορικά, αλλά και να προσφέρουν επιπλέον επιβίωση σε επιλεγμένους ασθενείς. Έχει αναφερθεί 10ετής ειδική της νόσου επιβίωση 76% σε τέτοιες σειρές ασθενών, επιβίωση που είναι συγκρίσιμη με αυτή που προκύπτει από σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε άμεση κυστεκτομή¹⁰. Χωρίς, λοιπόν, να μπορεί να υποστηριχθεί ότι η διουρηθρική εκτομή αποτελεί εναλλακτική θεραπεία αντί της ριζικής κυστεκτομής για το διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, γίνεται φανερό ότι μπορεί να προσφέρει επιπλέον επιβίωση σε ασθενείς που δε θέλουν ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε ριζική κυστεκτομή.

Από τα στοιχεία που παρατέθηκαν, προκύπτει επιπλέον και η μεγάλη σημασία που έχει η σωστή επιλογή ασθενών για τη θεραπεία του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δυστυχώς, όμως, δεν έχουν ακόμα καθοριστεί σαφή κριτήρια για την επιλογή ηλικιωμένων ασθενών που μπορεί να είναι υποψήφιοι για ριζική κυστεκτομή. Οι Miller και συν. μελέτησαν τη χρήση του δείκτη Charlson για την πρόβλεψη του παθολογοανατομικού σταδίου και της επιβίωσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή και τον βρήκαν να σχετίζεται με μειωμένη ειδική της νόσου επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο εξωκυστεικής επέκτασης της νόσου¹¹.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες κλίμακες εκτίμησης της κατάστασης ηλικιωμένων ασθενών για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία¹², αλλά αυτές οι κλίμακες δεν έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάποια άλλη μορφή θεραπείας. Σε μια σειρά 152 ασθενών >70 ετών με μη μεταστατικό διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστεως που μελέτησαν οι Weizer και συν., το 56% υποβλήθηκε σε ριζική κυστεκτομή, το 10% σε χημειοθεραπεία, το 19% σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία και κυστεκτομή και

το 15% σε επαναλαμβανόμενες διουρηθρικές εκτομές. Οι ασθενείς αυτοί μελετήθηκαν ως προς διάφορες δημογραφικές και υγειονομικές παραμέτρους (συνοδά νοσήματα, απώλεια βάρους, επάγγελμα, κατοικία, οικογενειακή κατάσταση, ψυχιατρικά νοσήματα, Karnofsky performance status). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή είχαν μεγαλύτερη ειδική της νόσου επιβίωση σε σχέση με τους υπολοίπους. Επίσης, ασθενείς με Karnofsky performance status <80 είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 2-5 φορές σε σχέση με αυτούς με Karnofsky performance status 100. Γίνεται, λοιπόν, φανερό ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς με καλό performance status η ριζική κυστεκτομή προσφέρει καλύτερο έλεγχο της νόσου. Αντιθέτως, αυτοί με μη ικανοποιητικό performance status πρέπει να ενημερωθούν για τους κινδύνους και τα οφέλη της κάθε θεραπείας.

Συμπερασματικά, μπορεί να ειπωθεί ότι η ριζική κυστεκτομή αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία του διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά και οι υπόλοιπες μέθοδοι με διατήρηση του οργάνου αποτελούν εναλλακτικές επιλογές. Δεδομένου μάλιστα και του πιθανού οφέλους της ριζικής κυστεκτομής στην επιβίωση, θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς. Αντιθέτως, ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορούν να υποβληθούν σε TURBT. Η εκτίμηση του performance status μπορεί να οδηγήσει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας με γνώμονα την καλή πρόγνωση του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

- Hollenbeck BK et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology* 2004; 64:292-297.
- Kent E et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2540-2545.
- Clark PE et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005; 104:36-43.
- Clark PE et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of survival between younger and older patients. *Cancer* 2005; 103:546-552.
- Chang SS et al. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol* 2001; 166:938-941.
- Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859-866.
- Holzweiler JM et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* 2004; 172:878-881.
- Coen JJ et al. An update of selective bladder preservation using combined modality treatment in invasive bladder cancer: long term outcomes reveals a low risk of invasive recurrence and high probability of bladder preservation. American Urological Association Annual Meeting, May 8-13, 2004, San Francisco, CA, USA.
- Shipley WU et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62-67.
- Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19:89-93.
- Miller DC et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003; 169:105-109.
- Extermann M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control* 2003; 10:463-468.