

Θεραπεία του υψηλού κινδύνου, μη διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστεως

A. ΖΑΡΚΑΔΟΥΛΙΑΣ¹, Λ. ΡΟΥΣΗΣ²

¹Ειδικευόμενος Ουρολόγος, Ουρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Αμαλία Φλέμινγκ» ²Ειδικευόμενος Ουρολόγος

Ως υψηλού κινδύνου, μη διηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστεως ορίζεται οποιοδήποτε καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως εκ μεταβατικού επιθηλίου, το οποίο είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας (high grade), ανεξάρτητα αν είναι πρωτοπαθές ή υποτροπιάζον. Αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας θηλωματώδεις όγκους σταδίου T_a ή T₁ και οποιονδήποτε ασθενή με καρκίνωμα in situ (CIS) και σε ορισμένες μελέτες αποτελεί το 15-44% των ασθενών με μη διηθητικό καρκίνο. Η πιθανότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο μέσα σε 5 χρόνια από τη διάγνωση είναι μεγαλύτερη σε αυτή την ομάδα ασθενών και ποικίλλει από 25% μέχρι 50%, ενώ η πιθανότητα εξέλιξης για τους ασθενείς με χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου είναι 5-15%. Η εξέλιξη αυτή σχετίζεται σταθερά με ελαττωμένη πιθανότητα επιβίωσης. Έτσι, προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης έλεγχος της νόσου που να έχει διάρκεια και συνεπώς, να εξασφαλιστεί μακροχρόνια επιβίωση, θεωρείται απαραίτητη η ακριβής αναγνώριση του σταδίου και του βαθμού κακοήθειας και ο προσεκτικός σχεδιασμός ενός πλήρους θεραπευτικού αγωγού^{1,2}.

Η ακριβής σταδιοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο σταδίου T₁ και grade 3 (T₁G₃). Ιδιαίτερη σκέψη θα πρέπει να δοθεί στο να ζητηθεί από ένα δεύτερο παθολογοανατόμο να ξαναμελετήσει το δείγμα, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ακρίβεια προσδιορισμού του κλινικού σταδίου και του βαθμού κακοήθειας. Σε ένα ποσοστό μέχρι και 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή, παρατηρείται υποσταδιοποίηση, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ακατάλληλη θεραπεία αν ένας όγκος σταδίου T₂ λανθασμένα αναγνωριστεί ως σταδίου T₁. Συνεπώς η επανεκτομή της κοίτης ενός όγκου T₁G₃ μέσα σε διάστημα 4-6 εβδομάδων από την αρχική διουρηθρική εκτομή είναι βασικό κομμάτι της ορθής σταδιοποίησης. Ιστός από τον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστεως θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο δείγμα, για να εξασφαλιστεί ο ακριβής καθορισμός του σταδίου. Οι μυϊκές δεσμίδες της lamina propria που αποτελούν το muscularis mucosae, μπορεί εσφαλμένα να θεωρηθούν ως διήθηση στο μυϊκό χιτώνα. Εφόσον βρεθεί εκ νέου όγκος T₁G₃, θα πρέπει να δοθεί πολλή σκέψη στην πιθανότητα θεραπείας του καρκίνου με ριζική κυστεκτομή. Η παρουσία λεμφικής ή αγγειακής διήθησης, εφόσον αυτή επιβεβαιωθεί από ένα δεύτερο παθολογοανατόμο, θα πρέπει, επίσης, να προτρέπει στην ριζική κυστεκτομή. Άλλες ενδείξεις για ριζική κυστεκτομή είναι η μικροθηλωματώδης νόσος (μία ιδιαίτερα επιθετική ποικιλία καρκινώματος εκ μεταβατικού επιθηλίου), το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα και το καρκίνωμα από πλάκωδες επιθήλιο, κανένα από τα οποία δεν ανταποκρίνεται στην ενδοκυστεκτική θεραπεία.

Η εμπειρία του ουρολόγου στην κυστεοσκόπηση και η δυνατότητα αναγνώρισης της εμφάνισης του φυσιολογικού βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως είναι σημαντική στην αναγνώριση ασθενών με συνυπάρχον CIS. Και αυτό γιατί ο συνδυασμός CIS με T₁G₃ όγκο σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Ενώ πολλά έχουν γραφτεί για την δυναμική χρησιμότητα της ανώμαλης έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, συμπεριλαμβανομένου του p53 και του ογκοκατασταλτικού γονιδίου του ρετινοβλαστώματος, τέτοιοι βιολογικοί δείκτες δεν επιβεβαιώθηκαν, όπως αναμενόταν, και δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται στην παρούσα χρονική στιγμή για τη διαδικασία λήψης απόφασης για τη θεραπεία των υψηλού κινδύνου μη διηθητικών καρκίνων της ουροδόχου κύστεως. Επίσης, η απεικόνιση του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος είναι σημαντική, κατά την αρχική εκτίμηση, για τη σταδιοποίηση των όγκων. Έτσι, η υδρονέφρωση που παρατηρείται ομόπλευρα με έναν όγκο της ουροδόχου κύστεως είναι μεγάλης σημασίας, καθώς υποδηλώνει την ύπαρξη διηθητικού καρκίνου. Η εξέταση του ανώτερου ουροποιητικού θα πρέπει να συνεχίζεται ετησίως, κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, μιας και έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη όγκων του ανώτερου ουροποιητικού σε ένα ποσοστό περίπου 20-25% των ασθενών, 10 χρόνια μετά από τη διάγνωση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως υψηλού κινδύνου³.

Η θεραπεία εκλογής για το CIS και η προφύλαξη ενός πλήρους εκτομηθέντος υψηλού κινδύνου θηλωματώδους όγκου είναι μια

σειρά ενδοκυστεκτικών εγχύσεων με το βάκιλλο Calmette - Guérin (BCG), διάρκειας 6 εβδομάδων. Η μέγιστη επαγωγή κυτοκινών συμβαίνει περίπου στην τέταρτη συνεδρία και διατηρείται μέχρι την έκτη. Προτείνεται όλοι οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου νόσο να υποβάλλονται σε παθολογοανατομική επιβεβαίωση της απάντησης στη θεραπεία με κυστεοσκόπηση, κυτταρολογική εξέταση ούρων και βιοψίες από το σημείο του όγκου και τις περιοχές CIS, μέσα σε 6 εβδομάδες από την συμπλήρωση της θεραπείας με BCG. Αν τα αποτελέσματα από την κυτταρολογική εξέταση και τις βιοψίες είναι αρνητικά, ο ασθενής θεωρείται ότι είχε μια αρχική πλήρη απάντηση στη θεραπεία και στη συνέχεια, μπορεί να γίνεται εξέταση ελέγχου με κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική εξέταση μόνο. Στη δευτερογενή ανάλυση μιας τυχαίοποιημένης μελέτης του Southwest Oncology Group (SWOG) που σύγκρινε την θεραπεία με BCG, με και χωρίς συντήρηση του BCG, η αποτυχία επίτευξης αρχικής πλήρους θεραπείας μετά από επαγωγή με BCG ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ελαττωμένης επιβίωσης. Χωρίς επιπρόσθετη θεραπεία, οι ασθενείς που είχαν θετική κυτταρολογική εξέταση, αλλαγή αρνητική βιοψία κατά την αρχική εκτίμηση μπορεί να παρουσιάσουν αρνητική κυτταρολογική εξέταση κατά την επόμενη εξέταση, μετά από 3 μήνες⁴. Αυτό υποδεικνύει ότι μερικοί ασθενείς χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να αντιδράσουν στη σειρά θεραπειών με BCG.

Στοιχεία από την μελέτη SWOG υποστηρίζουν τη χρήση της συνέχισης BCG σε ασθενείς με αρχική πλήρη απάντηση. Η θεραπεία συντήρησης αποτελείται από τρεις εβδομαδιαίες εγχύσεις που πραγματοποιούνται στους 3 και 6 μήνες και, μετά από αυτό, σε εξαμηνιαία διαστήματα μέχρι τα 3 έτη. Η μέγιστη επαγωγή κυτοκινών εμφανίζεται νωρίτερα με τη θεραπεία συντήρησης, συνήθως κατά την δεύτερη ή τρίτη δόση. Ενώ η μηνιαία συντήρηση με BCG φάνηκε να είναι ανώτερη από τη μηνιαία συντήρηση με mitomycin C, η επαγωγή των κυτοκινών με μια μόνο δόση BCG μπορεί να μην είναι αρκετή. Για αυτό προτείνεται η θεραπεία συντήρησης τριών εβδομάδων.

Στην μελέτη SWOG μόνο 16% των ασθενών ολοκλήρωσαν τα 3 έτη της θεραπείας συντήρησης. Καθώς δεν επιτράπη μείωση καμιάς δόσης, πολλοί ασθενείς αποσύρθηκαν, λόγω της τοξικότητας. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δείχνουν ότι η δόση του BCG μπορεί να μειωθεί στο ένα εκατοστό της δόσης και να συνεχίσει να διατηρεί μια ικανοποιητική απάντηση κυτοκινών. Αυτό θα μπορούσε να καταστήσει δυνατή μια συνεχιζόμενη χορήγηση του BCG σε ασθενείς με διαρκή πλήρη απάντηση και αρνητική κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική εξέταση. Η μείωση της δόσης και τα εναλλακτικά σχήματα συντήρησης δοκιμάζονται σήμερα σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες⁵.

Η χρήση θεραπείας σωτηρίας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντες υψηλού κινδύνου όγκους είναι ένα από τα πιο σημαντικά κλινικά θέματα για τον ουρολόγο. Η πιο ασφαλή προσέγγιση είναι η ριζική κυστεκτομή, έτσι ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο, ο οποίος σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης⁶. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό ή όταν ο ασθενής υποτροπιάζει με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου νόσο (TaG1, TaG2 ή πολλαπλά θηλωματώδη νόσο που δεν είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας), μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η χρήση του BCG σε συνδυασμό με υπερθερμία ή - α.

Δύο μελέτες στη φάση II και μια μεγάλη συγκριτική μελέτη με τρία σκέλη υπό τον O' Donnell έδειξαν καθαρά ότι μερικοί ασθενείς μπορεί να επιτύχουν μια διαρκή πλήρη απάντηση με αυτό το σχήμα⁷. Τα ποσοστά απάντησης στη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία σωτηρίας ασθενών που απέτυχαν σε δυο προηγούμενα σχήματα με BCG - ή που δεν επέτυχαν πλήρη απάντηση με το BCG - είναι χαμηλά και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν να υποβληθούν σε κυστεκτομή. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση συνδυασμένης ανοσοθεραπείας ως αρχικής θεραπείας σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου νόσο.

Υπάρχουν και άλλες επιλογές ενδοκυστεκτικής θεραπείας σωτηρίας, οι οποίες εκτιμώνται σε κλινικές μελέτες. Η γεμισταμίνη, ένας ενεργός παράγοντας για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου εκ μεταβατικού επιθηλίου, έδειξε δραστηριότητα σε μερικές μελέτες ενδοκυστεκτικής θεραπείας στη φάση II και θα εκτιμηθεί σε ασθενείς που απέτυχαν σε τουλάχιστον μια σειρά με BCG στη μελέτη SWOG^{8,9}. Η μιτομυκίνη σε συνδυασμό με υπερθερμία έδειξαν σημαντική δραστηριότητα σε ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που απέτυχαν στο BCG¹⁰.

Τελικά, η ριζική κυστεκτομή μπορεί να είναι η πρώτη επιλογή στη θεραπεία νέων, υγιών κατά τα άλλα, ασθενών με υψηλού κινδύνου T₁ νόσο, ή σε ασθενείς με πολλαπλά CIS που δεν μπορούν να ανθεκθούν το BCG. Πιθανές ενδείξεις για κυστεκτομή περιλαμβάνουν την πολλαπλάσια νόσο, τη διήθηση της lamina propria και το συνυπάρχον CIS. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης, ελεύθερης από τη νόσο, μετά από ριζική κυστεκτομή είναι περίπου 85% για ασθενείς με όγκους T₁ και αρνητικούς λεμφαδένες και 95% για όγκους με παθολογοανατομικό στάδιο pT₀, pT_a ή pT_{is}, κάνοντας τη ριζική κυστεκτομή μια καταπληκτική αρχική θεραπεία για επιλεγμένους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Βιβλιογραφία

- Oosterlinc W et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002; 41:105-112.
- Millan - Rodriguez F et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000; 163:73-78.
- Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol 1998; 16:1099-1102.
- Lamm DL et al. Maintenance bacillus Calmette - Guerin immunotherapy for recurrent T_a, T₁ and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000; 163:1124-1129.
- Lerner SP. Bladder cancer clinical trials. Urol Oncol 2005; 23:275-279.
- Dinney CP et al. Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T₁ transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1998; 160:1285-1290.
- O'Donnell MA et al. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette - Guerin plus interferon alpha-2b for superficial bladder cancer. J Urol 2004; 172:888-893.
- Dalbagni G et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette - Guerin - refractory transitional - cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2002; 20:3193-3198.
- Bartoletti R et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. Urology 2005; 66:726-731.
- Van der Heijden AG et al. Preliminary European results of a local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2004; 46:65-71.