

Η αντιμετώπιση επιφανειακών μη διηθητικών όγκων της ουροδόχου κύστης

Dr Κ. ΧΑΤΖΗΜΠΟΥΣΙΟΣ¹, Α. ΠΑΠΑΛΑΚΗΣ²
¹Ουρολόγος FEBU, Αναπληρωτής Διευθυντής,
²Ουρολόγος FEBU, Επιμελητής Β΄,
 Ουρολογική Κλινική ΓΝΝ Θεσσαλονίκης «Ο Άγιος Δημήτριος»

Εισαγωγή

Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο που δεν διηθούν τον εξωστήρα μυ, δηλαδή σταδίου Ta, T1 και Tis, θεωρούνται ως επιφανειακοί όγκοι αυτής. Σίγουρα είναι επιφανειακοί σε σχέση με τον εξωστήρα μυ, έχουν όμως μεταξύ τους διαφορετική συμπεριφορά όσον αφορά στις υποτροπές τους και στην εξέλιξή τους και γι' αυτό συστήνεται να αναφέρονται ως μη διηθητικοί όγκοι της ουροδόχου κύστης (AUA Bladder Cancer Guidelines Panel).

Ποιοι είναι οι στόχοι της θεραπευτικής αγωγής;

- Πλήρης «εκρίζωση» ορατών όγκων.
 - Μείωση υποτροπών.
 - Μείωση κινδύνου εξέλιξης νόσου.
 - Βελτίωση επιβίωσης ασθενούς.
- Ο κίνδυνος υποτροπής απειλεί το 60% των ασθενών στην 5ετία και περίπου το 90% στα 15 χρόνια (Lamm et al).
- Δύο παράγοντες θεωρούνται προγνωστικοί για την υποτροπή της νόσου
- Ιστορικό προηγηθείσας υποτροπής και κυρίως τους τρεις πρώτους μήνες μετά την αρχική αντιμετώπιση.
 - Υπαρξη πολυεστιακού επιφανειακού καρκίνου.

Οι μονήρεις όγκοι υποτροπιάζουν σε ποσοστό 51% των ασθενών, ενώ αυτοί με πολυεστιακό Ca υποτροπιάζουν σε ποσοστό 91% (Honey 1992). Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν υποτροπή τους τρεις πρώτους μήνες έχουν μόνο 20% πιθανότητες στα πέντε χρόνια.

- Η διήθηση της lamina propria αυξάνει τον κίνδυνο διήθησης του εξωστήρα μυ από 4% σε 30% (Vicente et al).

Οι υψηλού βαθμού κακοήθειας (Grade) όγκοι έχουν σαφώς χειρότερη πρόγνωση. Ασθενείς με όγκους χαμηλού Grade έχουν 2% μόνο πιθανότητα εξέλιξης (Ta Grade I) σε σχέση με το 48% στους όγκους (T1 Grade III).

Η ύπαρξη Cis καθιστά πολύ χειρότερη την πρόγνωση του υψηλού grade όγκου αυξάνοντας τον κίνδυνο εξέλιξης από 10% στο 65% (Bostwick 1992).

- Ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγοντας για θάνατο από επιφανειακό όγκο είναι η παρουσία υψηλού Grade καρκίνου. Θνησιμότητα σε χαμηλού Grade όγκους είναι 6% σε σχέση με το 21% αυτών με υψηλό Grade.

Επιβαρυντικοί παράγοντες

- Πολληπαθής υποτροπές ή πολυεστιακή εντόπιση κατά την αρχική διάγνωση.
- Αρχική διάγνωση T1 ή παρουσία Cis.
- Υψηλό Grade.
- Κυτταρική δυσπλασία ή ατυπία.
- Θετικές κυτταρολογικές ούρων επί απουσίας ορατών βλαβών.
- Θετικές βιοψίες προστατικής ουρήθρας.
- Μεγάλη μάζα όγκου (διαμέτρου >5cm).
- Κάπνισμα.
- Ηλικία.
- Ανδρες – γυναίκες 3:1.

- Γενετικοί παράγοντες (σπάνια η οικογενής επιβάρυνση).
- Περιβαλλοντικοί (επίδραση στο DNA, τροποποίηση P53).

Θεραπευτικές επιλογές

- Εκτομή και ηλεκτροκαυτηρίαση επιφανειακών όγκων.
- Laser.
- Ενδοκυτικές εγχύσεις χημειοθεραπευτικών ουσιών.
- Ενδοκυτικές εγχύσεις ανοσοθεραπευτικών ουσιών.
- Χειρουργική αντιμετώπιση.
 - Η εκτομή και ηλεκτροκαυτηρίαση επιφανειακών όγκων έχει δύο στόχους:
 - Την πλήρη «εκρίζωση» ορατών όγκων.
 - Λήψη ιστού για παθολογοανατομική εκτίμηση.

Ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγοντας για θάνατο από επιφανειακό όγκο είναι η παρουσία υψηλού Grade καρκίνου. Θνησιμότητα σε χαμηλού Grade όγκους είναι 6% σε σχέση με το 21% αυτών με υψηλό Grade.

Η ηλεκτροκαυτηρίαση πρέπει να χρησιμοποιείται για μικρούς όγκους, αν και γι' αυτούς απαιτείται ιστός για παθολογοανατομική εξέταση. Μετά την αφαίρεση του όγκου πρέπει να λαμβάνεται βιοψία χωριστά από τη βάση του, μετά από την οποία πρέπει να φαίνονται υγιείς μυϊκές ίνες. Ύπαρξη νεκρωτικών ιστών μας οδηγεί στη διάγνωση διηθητικού καρκίνου. Η εμφάνιση λίπους σημαίνει έλλειμμα ολικού πάχους του κυστικού τοιχώματος.

2. Το Nd:YAG laser χρησιμοποιείται πιο συχνά για αντιμετώπιση επιφανειακών όγκων (Koch & Smith). Τα αποτελέσματα σε σύγκριση με την ηλεκτροκαυτηρίαση έχουν μικρή διαφορά, κυρίως όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής (Beisland et al). Δεν υπάρχει ιστός για παθολογοανατομική εκτίμηση και βάθος διήθησης αυτού. Συνιστάται σε ασθενείς με χαμηλού grade όγκους ή με ιστορικό χαμηλού σταδίου όγκων (Koch & Smith).

3. Ενδοκυτικές εγχύσεις χημειοθεραπευτικών (ΧΜΘ) ή ανοσοθεραπευτικών (ΑΜΘ) φαρμάκων αποτελούν συμπληρωματική θεραπεία επιφανειακών όγκων με απώτερο στόχο:

- Πρόληψη υποτροπών μετά TUR πρωτοπαθούς επιφανειακού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης και της πιθανής υποτροπής λόγω ιατρογενούς εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων.
- Αντιμετώπιση ασθενών με Cis που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν πλήρως δια εκτομής ή ηλεκτροκαυτηριασμού,

λόγω διάχυτης εντόπισης. Θεωρούνται οι ενδοκυτικές εγχύσεις ως η προτιμώμενη πρωταρχική θεραπεία Cis (Catalona et al).

γ) Προφύλαξη από πιθανή εξέλιξη της νόσου.

δ) Βελτίωση επιβίωσης ασθενών.

Οι ενδοκυτικές εγχύσεις είναι πιο ωφέλιμες σε ασθενείς στους οποίους έχει εξαιρεθεί πλήρως ο όγκος, όπως επίσης και οι ορατές βλάβες σε Cis.

Η συμπεριφορά του όγκου του ασθενούς είναι ένας σπουδαίος παράγων στη λήψη απόφασης για ενδοκυτικές εγχύσεις.

Κατά τη διάγνωση το 74% των ασθενών έχει επιφανειακό όγκο και από αυτούς το 70% είναι σταδίου Ta και το 30% σταδίου T1. Εξέλιξη της νόσου συμβαίνει στο 15% των ασθενών, ενώ υποτροπή στο 60% στα

τη συγκέντρωση του φαρμάκου τοπικά παρά από τη δόση του και από τη διάρκεια επαφής αυτού με το ουροθήλιο. Τα ΧΜΘ δρουν στο DNA των ταχέως διαιρούμενων καρκινικών κυττάρων. Οι Lamm et al έδειξαν ότι η συμπληρωματική ενδοκυτική θεραπεία υπερέρχει της απλής TUR στα 1 έως 3 χρόνια.

Η συντηρητική ΧΜΘ δεν παρέχει επιπλέον πλεονεκτήματα. Οι Osterlink et al αναφέρουν μείωση υποτροπών σε ασθενείς με μονήρες Ta και στους T1 σταδίου με μία μόνο δόση Epirubicin άμεσα μετεγχειρητικά από 41% σε ομάδα ελέγχου στο 29%.

Η ενδοκυτική θεραπεία επί απουσίας καρκινικών κυττάρων δεν είναι ωφέλιμη, διότι δρα απευθείας σ' αυτά και γι' αυτό δεν απαιτείται η θεραπεία συντήρησης. Τα ΧΜΘ δεν μεταβάλλουν την εξέλιξη της νόσου. Στο Cis οι ενδοκυτικές εγχύσεις ΧΜΘ είναι αποτελεσματικές στο 34% έως 42% των ασθενών.

Οι παράγοντες που εμποδίζουν τα ΧΜΘ να δράσουν έναντι υποτροπών αναζητούνται. Πιθανόν να οφείλονται σε:

- Φυσικοχημικούς παράγοντες.
- Αιμοδυναμικούς παράγοντες.
- Ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης.
- Χαμηλό Ph ούρων.
- Αραίωση ΧΜΘ από παραγόμενα ούρα.

Thiotepa

Είναι το παλαιότερο και φθηνότερο ΧΜΘ για ενδοκυτικές εγχύσεις. Είναι ένας αλκυλιωτικός παράγων που δρα με διασταυρούμενη σύνδεση με νουκλεϊνικά οξέα. Χορηγείται σε δόση 30mg σε 30ml φυσιολογικό ορό ή 60mg σε 60ml.

Η μικρότερη δόση φαίνεται να είναι το ίδιο δραστήρια με τη μεγαλύτερη. Το σχήμα χορήγησης είναι 6 έως 8 εβδομαδιαίες εγχύσεις και εν συνεχεία μηνιαίες για ένα χρόνο. Έχει χαμηλό μοριακό βάρος 189 daltons που επιτρέπει τη διείσδυσή του δια του ουροθηλίου με πιθανή συστηματική τοξικότητα – μυελοκαταστολή. Πριν από την έγχυση πρέπει να ελέγχονται τα ηευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.

Mitomycin C

Είναι ένα αντιβιοτικό που δρα εμποδίζοντας τη σύνθεση του DNA. Έχει υψηλό μοριακό βάρος 329 daltons και άρα έχει μικρή πιθανότητα διαπέρασης του ουροθηλίου, ενώ η μυελοκαταστολή είναι σπάνια. Η δόση ποικίλει από 20mg – 60mg σε 40ml φυσιολογικού ορού, σε οκτώ εβδομαδιαίες εγχύσεις και εν συνεχεία για ένα χρόνο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μακροχρόνιες εγχύσεις είναι ελαφρώς καλύτερες από τη μία μόνο δόση που χορηγείται εντός 24 ωρών μετά την TUR (Tolley, Parmar et al).

Doxorubicin (adriamycin)

Η adriamycin είναι ανθρακυκλικό αντιβιοτικό, ικανό να συνδέεται με το DNA και να εμποδίζει τη σύνθεσή του. Δεν είναι ειδικό του κυτταρικού κύκλου, αλλά φαίνεται να είναι πολύ κυτταροτοξικό στην S-φάση αυτού. Έχει

υποξεία και προάγει την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση που συνοδεύεται από ανοσοαπάντηση. Παράλληλα προκαλεί συμπτώματα κυστίτιδας, (post-PDT-syndrom). Η διάρκειά της εξαρτάται από τη δόση της PDT και από την προηγηθείσα βλάβη του εξωστήρα, οξεία φλεγμονή και CIS. Η σημαντικότερη επιπλοκή είναι η μόνιμη σύσπαση της ουροδόχου κύστης σε ποσοστό 4-24%. Η έκθεση στον ήλιο έως 6 εβδομάδες μετά την έγχυση δεν επιτρέπεται.

Συμπέρασμα

Η ενδοκυστική χορήγηση BCG είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία και προφύλαξη σε ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Το BCG μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής, την εξέλιξη της νόσου και παρατείνει την επιβίωση των ασθενών.

Οι ενδοκυστικές εγχύσεις ΧΜΘ αντίθετα, μειώνουν τον κίνδυνο υποτροπής αλλιά δεν έχουν θετική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση των ασθενών. Επίσης, αποτελέσματα μελετών από νεότερα φάρμακα δίνουν ενθαρρυντικά στοιχεία για την αντιμετώπιση ασθενών με επιφανειακό καρκίνο, αλλιά απαιτούνται μακροχρόνιες έρευνες για να αποδειχθεί αυτό.

Ριζική Κυστεκτομή

Υπάρχουν ασθενείς που παρά την προσεκτική παρακολούθηση και τις συμπληρωματικές ενδοκυστικές εγχύσεις, παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου και κίνδυνο θανάτου. Είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου, υποψήφιοι για ριζική κυστεκτομή. Αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν όσον αφορά στο χρόνο εκτέλεσης

της επέμβασης. Ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν ριζική κυστεκτομή σε ασθενείς σταδίου T1G3, αμέσως μετά την αρχική διάγνωση.

50-60%, αν η κυστεκτομή γίνει όταν συμβεί διήθηση του εξωστήρα μυ. Με αυτή την επιθετική προσέγγιση οι μισοί περίπου α-

Άμεση κυστεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με διήθηση του προστάτη, σε ασθενείς σταδίου T1 με συνοδό Cis, πολυεστιακό και μεγάλου μεγέθους (>3cm) σταδίου T1G3. Συνήθως ενδείκνυται ριζική κυστεκτομή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (TaG3, T1G3, Tis) μετά από αποτυχημένη χορήγηση ενδοκυστικής ανοσοθεραπείας. Τον κυριότερο ρόλο παίζει η παρουσία ή απουσία υποτροπής 3 μήνες μετά τη TUR και τη χορήγηση BCG. Εάν δεν υπάρχει υποτροπή στους 3 πρώτους μήνες, συστήνεται συνέχιση χορήγησης BCG σε πρόγραμμα συντήρησης. Σε περιπτώσεις ανεύρεσης υποτροπής με υψηλότερου βαθμού κακοήθεια κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση BCG συστήνεται ριζική κυστεκτομή.

Αυτή η στρατηγική στηρίζεται σε μελέτες που έδειξαν μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου μετά την επέμβαση. Γνωρίζουμε επίσης ότι η πενταετής επιβίωση ασθενών σταδίου T1G3 από 80-90% μειώνεται στο

σθενείς υπερθεραπεύονται, διότι μπορεί να επιβιώσουν χωρίς εξέλιξη της νόσου μετά TUR και BCG.

Η νοσηρότητα και θνητότητα από τη ριζική κυστεκτομή είναι 20% και 1-4% αντίστοιχα. Η

εκτροπή των ούρων σαφώς επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στο 20% των ορθότοπων νεοκύστεων παρατηρούνται επιπλοκές.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν προγνωστικά κριτήρια για να γνωρίζουμε την απάντηση της νόσου στη θεραπεία με BCG πριν ξεκινήσει η αγωγή κι έτσι δεν γνωρίζουμε επακριβώς πότε πρέπει να γίνει επέμβαση.

Άμεση κυστεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με διήθηση του προστάτη, σε ασθενείς σταδίου T1 με συνοδό Cis, πολυεστιακό και μεγάλου μεγέθους (>3cm) σταδίου T1G3. Συνήθως ενδείκνυται ριζική κυστεκτομή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (TaG3, T1G3, Tis) μετά από αποτυχημένη χορήγηση ενδοκυστικής ανοσοθεραπείας. Τον κυριότερο ρόλο παίζει η παρουσία ή απουσία υποτροπής 3 μήνες μετά τη TUR και τη χορήγηση BCG. Εάν δεν υπάρχει υποτροπή στους 3 πρώτους μήνες, συστήνεται συνέχιση χορήγησης BCG σε πρόγραμμα συντήρησης. Σε περιπτώσεις ανεύρεσης υποτροπής με υψηλότερου βαθμού κακοήθεια κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση BCG συστήνεται ριζική κυστεκτομή.

Βιβλιογραφία

1. Δ. Κ. Ραδόπουλος, «Η απαραίτητη γενική ουρολογία».
2. AUA Bladder cancer guide line panel. «Report on the management of non-Muscle-invasive bladder cancer».
3. E. Scenkman, D. Lamm. «Superficial bladder cancer therapy».
4. Marco Babjuk. «Superficial bladder cancer – optimal initial strategy».
5. D. Lamm et al. «Bladder cancer: Current optimal intravesical treatment».
6. Ι. Γρηγορίου. Info-Urology, «BCG ανοσοθεραπεία καρκίνου ουροδόχου κύστεως, νεότερες απόψεις».
7. J.A. Witjes. «Bladder carcinoma in Situ in 2003: State of the art».