

Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση του μη διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως υψηλού κινδύνου μετά την αποτυχία της BCG θεραπείας

Κ. ΨΥΛΛΙΑΣ, Π. ΤΣΑΒΑΛΑΣ, Μ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Ουρολογική Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

Η χορήγηση bacillus Calmette-Guérin (BCG) θεωρείται σήμερα η πιο αποτελεσματική διαθέσιμη ενδοκυστική θεραπεία για την αντιμετώπιση του μη διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως (non-muscle invasive bladder cancer-NMIBC)¹. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, η χορήγηση BCG αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής στο NMIBC υψηλού κινδύνου. Σε ενδιάμεσου κινδύνου NMIBC η χορήγηση BCG συνιστάται επί αποτυχίας της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας^{2,3}.

Ορισμός αποτυχίας

Ένας απλός ορισμός αποτυχίας θα μπορούσε να είναι η υποτροπή του όγκου οποιαδήποτε στιγμή. Ωστόσο, αυτός ο ορισμός δεν καλύπτει όλες τις περιπτώσεις. Γενικά, στη βιβλιογραφία αναφέρονται τέσσερις κατηγορίες αποτυχίας του BCG. Ως BCG intolerance ορίζεται η μη ανεκτικότητα στο BCG ή στις παρενέργειες του, ενώ ως BCG resistance ορίζεται η υποτροπή ή παραμονή όγκου μικρότερου μεγέθους, σταδίου, ή βαθμού κακοήθειας, η οποία αντιμετωπίζεται επιτυχώς με επιπλέον χορήγηση BCG. Η νόσος που υποτροπιάζει μετά την αρχική ύφεση με BCG χαρακτηρίζεται ως BCG relapsing, ενώ η νόσος που δεν υφίσταται ή και επιδεινώνεται, παρά τη χορήγηση BCG, ορίζεται ως BCG refractory⁴.

Πρόγνωση αποτυχίας

Η ανεπαρκής δόση, η ύπαρξη λανθάνουσας διηθητικής ή μικρομεταστατικής νόσου λόγω υποσταδιοποίησης, η σταδιακή εξασθένηση της ανοσοποιητικής αντίδρασης, η ανεπαρκής ανοσοποιητική αντίδραση, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και η μη ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία αποτελούν πιθανούς λόγους αποτυχίας του BCG⁵⁻⁸.

Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιος προγνωστικός παράγοντας που από μόνος του να μπορεί να προδικάσει την έκβαση της θεραπείας με BCG. Πολυπαραγοντική ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών (συνολικά 1062 ασθενείς), στις οποίες χορηγήθηκε BCG, έδειξε ότι το γυναικείο φύλο, το ιστορικό υποτροπής, η πολυπλοκότητα του όγκου και η συνύπαρξη in situ καρκινώματος είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής. Η ηλικία, το ιστορικό υποτροπής, το υψηλό grade, το στάδιο T1 και η υποτροπή στην πρώτη κυστεοσκόπηση είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης⁹.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, μετά από αποτυχία BCG σε NMIBC υψηλού κινδύνου συνιστάται ριζική κυστεκτομή². Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών, η καθυστέρηση στην εκτέλεση της ριζικής κυστεκτομής μπορεί να έχει ως συνέπεια τη μείωση της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης¹⁰.

Συντηρητική αντιμετώπιση

Η ριζική κυστεκτομή δεν είναι πάντα εφικτό να εκτελεστεί, είτε λόγω αυξημένης νοσηρότητας, είτε λόγω άρνησης του ασθενούς.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, που απαιτείται περαιτέρω συντηρητική αντιμετώπιση, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να διεκκριστεί αν υπάρχει ικανοποιητικό θεραπευτικό σχήμα.

Χημειοθεραπεία μετά την αποτυχία του BCG

Η δράση της μιτομυκίνης (MMC) έχει συγκριθεί με αυτή του BCG σε μια τυχαιοποιημένη, crossover μελέτη 261 ασθενών με Tis, T1G3, πολλαπλούς/υποτροπιάζοντες T1G1-2 όγκους και με χρόνο παρακολούθησης τα 5 έτη. Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης σε 21 ασθενείς στους οποίους απέτυχε το BCG και χορηγήθηκε MMC, μόνο 4 ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι νόσου¹¹.



Η ανεπαρκής δόση, η ύπαρξη λανθάνουσας διηθητικής ή μικρομεταστατικής νόσου λόγω υποσταδιοποίησης, η σταδιακή εξασθένηση της ανοσοποιητικής αντίδρασης, η ανεπαρκής ανοσοποιητική αντίδραση, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και η μη ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία αποτελούν πιθανούς λόγους αποτυχίας του BCG

Πιο πρόσφατα, η γεμισταβίνη, η οποία είναι πρώτης γραμμής χημειοθεραπευτικός παράγοντας στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, μελετήθηκε για τη μη διηθητική νόσο.

Σε 116 ασθενείς με NMIBC ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου χορηγήθηκε γεμισταβίνη 2000mg σε 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις. Από αυτούς, 24 ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου και 16 υψηλού κινδύνου είχαν ιστορικό αποτυχίας του BCG. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες. Συνολικά 25% των ασθενών εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της μελέτης υποτροπή (μέσος όρος εμφάνισης: 7 μήνες). Εκ των 24 ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπή εμφάνισε το 25%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους 16 ασθενείς υψηλού κινδύνου ήταν 56%. Γενικά η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή¹².

Σε άλλη μελέτη 35 ασθενών με NMIBC και αποτυχία BCG χορηγήθηκαν 2000mg σε 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις. Με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 18 μήνες, εμφανίστηκε υποτροπή στο 60% των ασθενών. Το 31% δεν είχε υποτροπή, ενώ στο 9% υπήρξε εξέλιξη της νόσου¹³.

Ένας άλλος χημειοθεραπευτικός παράγοντας, η δοσεταξέλη, μελετήθηκε σε 13 ασθενείς με NMIBC και αποτυχία BCG. Χορηγήθηκαν 75mg του φαρμάκου σε 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις και επί πλήρους ανταπόκρισης 9 μηνιαίες εγχύσεις. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 13 μήνες. Οι 10

από τους 13 ασθενείς είχαν πλήρη ανταπόκριση μετά την εισαγωγική θεραπεία, και 6 από τους 10 έμειναν ελεύθεροι νόσου κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή¹⁴.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών έχει επίσης μελετηθεί σε αποτυχία του BCG. Σε 10 ασθενείς με NMIBC και αποτυχία BCG (refractory/intolerant) χορηγήθηκαν ενδοκυστικά 1000mg γεμισταβίνης + 40mg MMC για 6

εβδομάδες, και στη συνέχεια μηνιαίως για 12 μήνες. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 26,5 μηνών, το 60% των ασθενών δεν εμφάνισε υποτροπή, ενώ η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή¹⁵.

Ανοσοθεραπεία μετά την αποτυχία του BCG

Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) είναι η περισσότερο μελετημένη κυτοκίνη. Ο συνδυασμός IFN-α και BCG έχει μελετηθεί σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσης II σε ασθενείς με αποτυχία του BCG. Σε 231 ασθενείς χορηγήθηκε εισαγωγικό σχήμα 6 εβδομάδων IFN-α 50εκ IU και μειωμένης δόσης BCG, ακολουθούμενο από 3 εβδομαδιαίες εγχύσεις μετά 3, 9 και 15 μήνες. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 24 μηνών το 48% των ασθενών παρέμεινε ελεύθερο υποτροπής¹⁶.

Σε άλλη μελέτη με ασθενείς όπου χορηγήθηκε ο συνδυασμός IFN-α και BCG, οι συγγραφείς προτείνουν ως εναλλακτική θεραπεία το συνδυασμό, εφόσον η αποτυχία του BCG διαπιστώνεται τουλάχιστον μετά ένα χρόνο από την έναρξη της θεραπείας¹⁷.

Υποβοηθούμενη θεραπεία μετά την αποτυχία του BCG

Παραδείγματα υποβοηθούμενης θεραπείας είναι η μέθοδος EMDA και η θερμoθεραπεία.

⇒ Ο όρος EMDA (ElectroMotive Drug Administration) περιγράφει τη μεταφορά των υδροδιαλυτών φαρμάκων κάτω από την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου. Βασίζεται στην ιοντοφόρηση και σε ηλεκτροωσμωτικά φαινόμενα. Ο βαθμός μεταφοράς των φαρμάκων είναι ανάλογος της έντασης του εφαρμοζόμενου ρεύματος. Φαίνεται ότι αυξάνει τη μεταφορά του φαρμάκου δια μέσου των βιολογικών μεμβρανών κατά 3-4 φορές και αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με την παθητική χορήγηση.

Το σύστημα περιλαμβάνει έναν ειδικό καθετήρα, ο οποίος περιέχει ένα σπειροειδές ηλεκτρόδιο, το οποίο αποτελεί την άνοδο, 2 ηλεκτρόδια τα οποία εφαρμόζονται υπερηβικά και αποτελούν την κάθοδο, και μια γεννήτρια ηλεκτρικού ρεύματος. Τα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι το κόστος, η ανάγκη ύπαρξης εκπαιδευμένου νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού, και η μεγάλη διάρκεια κάθε συνεδρίας.

Τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση MMC με τη μέθοδο EMDA είναι ισοδύναμη του BCG, όσον αφορά στα ποσοστά υποτροπής σε υψηλού κινδύνου NMIBC και σημαντικά καλύτερη της παθητικής χορήγησης MMC. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί μετά από αποτυχία του BCG¹⁸.

Η χορήγηση MMC σε συνδυασμό με ενδοκυστική υπερθερμία (Synergo® system) είναι μια άλλη μέθοδος που έχει εφαρμοστεί με σκοπό την καλύτερη αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Το σύστημα περιλαμβάνει έναν ειδικό καθετήρα, μέσα από τον οποίο διέρχονται μικροκύματα, δια των οποίων προκαλείται τοπική υπερθερμία. Μέσα από τον ειδικό καθετήρα διέρχονται και ανιχνευτές που μετρούν την θερμοκρασία σε διάφορα σημεία της κύστεως, ώστε αυτή να διατηρείται στους 42°C. Το χημειοθεραπευτικό χορηγείται μέσα από ένα κλειστό κύκλωμα δια μέσου του ίδιου καθετήρα με τη βοήθεια μιας αντλίας. Τα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι ουσιαστικά τα ίδια με αυτά της προηγούμενης, δηλαδή το υψηλό κόστος, η ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό και η μεγάλη διάρκεια κάθε συνεδρίας.

Σε 111 ασθενείς με NMIBC και αποτυχία BCG, χορηγήθηκε MMC με τη μέθοδο της υπερθερμίας σε 6 εβδομαδιαίες συνεδρίες, και εν συνεχεία σε άλλες 6 συνοδικά συνεδρίες,

ανά 6-8 εβδομάδες. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου στη διετία ήταν 56%, ενώ τα ποσοστά υποτροπής και εξέλιξης ήταν 61% και 3% αντίστοιχα¹⁹.

Τέλος, έχει μελετηθεί και η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία βασίζεται στην καταστροφή με ερεθισμό από το ερυθρό laser των καρκινικών κυττάρων, που έχουν προηγουμένως καταστεί φωτοευαίσθητα λόγω πρόσληψης ουσιών, όπως το 5-αμινολεβουλιλικό οξύ. Σε φωτοδυναμική θεραπεία υποβλήθηκαν 24 ασθενείς με υψηλού κινδύνου NMIBC (συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με in situ καρκίνωμα) και αποτυχία BCG, μετά από του στόματος χορήγηση 5-αμινολεβουλιλικού οξέος. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 36 μηνών, 3 από τους 5 ασθενείς με καρκίνωμα in situ και 4 από τους 19 ασθενείς με θηλώδεις όγκους ήταν ελεύθεροι υποτροπής. Σε 4 ασθενείς υπήρξε εξέλιξη της νόσου²⁰.

Συμπεράσματα

Η ριζική κυστεκτομή αποτελεί την πρώτη επιλογή στο μη διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστεως υψηλού κινδύνου μετά από αποτυχία του BCG.

Νέες ενδοκυστικές μέθοδοι και ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων φαίνεται να είναι η πιο υποσχόμενη συντηρητική θεραπευτική οδός, η οποία χρήζει διερεύνησης.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, οι οποίες να έχουν δείξει μακροχρόνιο θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μετά από αποτυχία του BCG. Ως εκ τούτου, απαιτούνται καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964-70.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology web site: <http://www.uroweb.org>. Updated 2009.
3. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from 7 EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.

4. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, et al. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guérin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urology* 2006; 67:737-41.
5. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37:470-7.
6. Decobert M, LaRue H, Harel F, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin in high-risk nonmuscle invasive ladder cancer: how much is enough? *Cancer* 2008; 113:710-6.
7. Decobert M, Larue H, Bergeron A, et al. Polymorphisms of the human NRAMP1 gene are associated with response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2006; 175:1506-11.
8. Saint F, Salomon L, Quintela R, et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy exist? analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003; 43:351-60.
9. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, 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; 53:992-1001.
10. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; 177:1283-6.
11. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, et al. 5-year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161:1124-7.
12. Bartoletti R, Cai T, Gacci M et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66:726-31.
13. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, Arora RP. Intravesical gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol* 2008; 26:616-9.
14. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacilli Calmette-Guérin therapy. *BJU Int* 2009; 104: 1098-102.
15. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:510-4.
16. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004;172:888-93.
17. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacilli Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008; 71: 297-301.
18. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777-82.
19. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2009; 182: 1313-7.
20. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; 165: 1904-7.