

Καρκίνωμα in Situ της ουροδόχου κύστεως

Θωμάς Αρβανιτάκης

Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής
του ΠΑΟΝΑ, "Άγιος Σάββας"

Περίληψη: Ο καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8ος πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα.

Το 75% των καρκίνων αυτών αφορά επιφανειακό καρκίνωμα σταδίου T_a, T_{is}, ή T₁. Το καρκίνωμα in Situ της Ουροδόχου κύστεως μπορεί να εμφανισθεί είτε ως μεμονωμένος όγκος είτε να συνυπάρχει με κάποιο άλλο θηλωματώδη όγκο. Για τη διάγνωση του βασικά εργαλεία αποτελούν η κυστεοσκόπηση, η βιοψία και η κυτταρολογική ούρων. Η θεραπεία του απαιτεί μια μακροχρόνια παρακολούθηση λόγω των συχνών υποτροπών, της μεγάλης διηθητικής του ικανότητας και γενικά της απρόβλεπτης εξέλιξης της νόσου. Ακριβώς λόγω αυτών των χαρακτηριστικών του όγκου η ριζική κυστεκτομή υπήρξε μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 80 η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση. Η εμφάνιση των φαρμάκων για ενδοκυστική έγχυση και ιδιαίτερα του BCG, άλλαξε ριζικά την θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτού του καρκινώματος της Ουροδόχου κύστεως. Έτσι σήμερα, μετά την αρχική διουρηθρική εξαίρεση του όγκου, η ενδοκυστική έγχυση του BCG, θεωρείται η ιδανική θεραπεία. Παρά τη μακροχρόνια εμπειρία στη χρήση του BCG τα ιδανικά σχήματα χορήγησης του καθώς και η διάρκεια των προγραμμάτων συντήρησης δεν είναι ακόμη ξεκάθαρα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στο θέμα αυτό καθώς και στα νέα θεραπευτικά μέσα που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια προκειμένου να καθορισθεί η ιδανική θεραπεία για το καρκίνωμα in Situ της Ουροδόχου κύστεως.

Λέξεις ευρετηριασμού: επιφανειακός καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως, καρκίνωμα in Situ, BCG

Εισαγωγή-Επιδημιολογία

Ο καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως είναι ο 4^{ος} πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8^{ος} πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα ενώ αποτελεί την 9^η πιο συχνή αιτία θανάτου ανάμεσα σε όλα τα νεοπλάσματα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ περίπου 57.000 νέες περιπτώσεις (32.3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους της καυκάσιας φυλής) καρκίνου της ουροδόχου κύστεως ενώ συμβαίνουν ετησίως 12.500 θάνατοι από αυτόν. Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο Ουροδόχου κύστεως περίπου το 75% αυτών εμφανίζουν επιφανειακό καρκίνωμα (σταδίου Ta, T1 ή Cis), ενώ το 20% αφορά διηθητικούς καρκίνους και το 5% αφορά καρκίνους με μεταστάσεις κατά τη διάγνωση¹. Μόνο το 10% των περιπτώσεων του Cis εμφανίζονται ως ένα μεμονωμένο εύρημα, ενώ το υπόλοιπο 90% ανευρίσκεται μαζί με κάποιο θηλωματώδη ή λοβωτό όγκο. Σε αυτούς τους ασθενείς η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε διηθητική είναι από 42% έως 83% ενώ η πιθανότητα αυτή στους ασθενείς με μεμονωμένο Cis πέφτει σε 20% έως 34%². Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με cis δεν θα αναπτύξουν ποτέ διηθητική νόσο³. Ο Ridle et al βρήκε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικής νόσου σε ασθενείς με εντοπισμένο Cis είναι 8% ενώ σε ασθενείς με διάχυτο Cis η πιθανότητα αυτή αυξάνεται σε 78%⁴.

Αλλά επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τον καρκίνο της κύστεως αναφέρουν ότι αυτός εμφανίζεται συνήθως στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Καναδάς, Ευρώπη) και λιγότερο στις χώρες της Ασίας και της Ν. Αμερικής όπου η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 70% μικρότερη. Επίσης ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι περίπου διπλάσιος σε συχνότητα στους λευκούς από ότι στους μαύρους παρόλο που η μαύρη φυλή εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά διηθητικού καρκίνου από ό,τι η λευκή φυλή⁵. Επίσης, η επίπτωση του είναι περίπου τριπλάσια στους άνδρες από ότι στις γυναίκες¹.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ένα από τα ελάχιστα νεοπλάσματα στον άνθρωπο για τα οποία είναι γνωστοί τόσοι πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς είναι οι εξής:

Επαγγελματικοί παράγοντες

Εχει βρεθεί ότι το 20% των καρκίνων της Ουροδόχου κύστεως οφείλονται σε έκθεση σε παράγοντες που έχουν σχέση με την εργασία. Η ανάπτυξη της νόσου κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι πολύ βραδεία (30- 50 έτη). Έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι αρωματικές αμίνες, οι βαφές ανιλίνης, οι αλδεΐδες και άλλες χημικές ουσίες με

αποτέλεσμα επαγγέλματα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου να είναι εργάτες σε αυτοκινητοβιομηχανίες, σε καθαριστήρια ρούχων, σε εργοστάσια χάρτου, βαφείς, εργάτες σε βυρσοδεψία και πολλές άλλες κατηγορίες επαγγελματιών που εκτίθενται σε οργανικά χημικά.

Κάπνισμα

Εχει βρεθεί ότι οι καπνιστές έχουν τετραπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος ανάπτυξης όγκου σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, τη διάρκεια του καπνίσματος σε έτη, και το ποσό του καπνού που εισπνέετε. Επίσης οι πρώην καπνιστές έχουν ένα κάπως μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο σε σχέση με τους ενεργούς καπνιστές.

Ηλικία

Ο καρκίνος της κύστεως είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε όλες τις ηλικίες αλλά είναι συχνότερος στην 6^η και 7^η δεκαετία με μέσο όρο ηλικίας κατά τη διάγνωση τα 69 έτη για τους άνδρες και τα 71 έτη για τις γυναίκες^{1,5}.

Φύλο-φυλή

Τα σχετικά στοιχεία έχουν αναφερθεί παραπάνω.(βλ. Εισαγωγή).

Χρόνιοι ερεθιστικοί παράγοντες

Η χρόνια κυστίτιδα που προκαλείται από την ύπαρξη καθετήρα καθώς και από την παρουσία λίθων έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου της κύστεως . Επίσης η κυστίτις που προκαλείται από το *Schistosoma haematobium* ενοχοποιείται για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως . Τέλος, σε ορισμένες μελέτες έχουν ενοχοποιηθεί οι λοιμώξεις από HPV και άλλους ιούς αλλά τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα⁵.

Καφές και τσαϊ

Η χρήση καφέ και τσαγιού έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως . Φαίνεται όμως ότι η στενή σχέση αυτών των συνηθειών με το κάπνισμα δεν μπορεί να επιτρέψει να θεωρηθούν ως αυτόνομοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου.

Χρήση Αναλγητικών

Η χρήση μεγάλων ποσοτήτων αναλγητικών(5-15kg) σε μια δεκαετία και κυρίως της φαινακετίνης έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως

Συνθετικά γλυκαντικά

Σε ζώα, τα συνθετικά γλυκαντικά έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστες, κάτι ανάλογο όμως δεν έχει φανεί σε μελέτες με ανθρώπους .

Η Ακτινοβολία

Η θεραπευτική ακτινοβολία γυναικών με καρκίνο τράχηλου της μήτρας έχει βρεθεί ότι αυξάνει την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκινώματος της κύστης από 2 έως 4 φορές.

Κυκλοφωσφαμίδη

Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη αυξάνει έως και 9 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως .

Η Τρυπτοφάνη

Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, οι οποίοι παλαιότερα αναφέρονταν ως αιτιολογικοί παράγοντες για τον καρκίνο της κύστες, αποδείχθηκε με πρόσφατες μελέτες ότι δεν συμβάλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως.

Κληρονομικότητα

Όσον αφορά την κληρονομικότητα, δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που να δείχνουν ότι αυτή αποτελεί αιτία για την ανάπτυξη του καρκίνου της κύστεως στις περισσότερες περιπτώσεις .

Φυσική ιστορία του καρκινώματος in situ

Το καρκίνωμα in Situ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Melicow το 1952 ως περιοχές υπερπλασίας και αναπλασίας σε ένα φαινομενικά κατά τα άλλα φυσιολογικό υγιή βλεννογόνο της κύστεως και τονίζοντας τη δυναμική διηθητική ικανότητα της βλάβης αυτής⁶.

Το καρκίνωμα in Situ χαρακτηρίζεται ως ένα επίπεδο, μη διηθητικό, επιφανειακό νεόπλασμα με δυναμικά υψηλού βαθμού κακοήθεια. Τα κακοήθη κύτταρα διηθούν μόνο το επιθήλιο του βλεννογόνου και σε ολόκληρο το πάχος. Είναι ένας όγκος με απρόβλεπτη συμπεριφορά και με υψηλό ρυθμό πρόοδου της νόσου (31-83%) ενώ στους ασθενείς με cis εμφανίζονται πρόωρα μεταστάσεις (50-75%). Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί είτε ως εστιακή (focal), είτε ως διάχυτη (diffused) είτε να συνυπάρχει με κάποια άλλη μορφή καρκίνου του ουροθηλίου. Κατά τον Weinstein et al το Cis υπάρχει σε δυο μορφές: σε ένα επιθητικό τύπο που έχει την ικανότητα να αναπτύσσεται σε ένα συμπαγή διηθητικό όγκο και σε ένα λιγότερο επιθητικό τύπο (carcinoma paradoxicum) που δεν έχει ικανότητα διήθησης και μετάστασης⁷. Ετσι έχουν διερευνηθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες για την επιθετικότητα του Cis, ανάμεσα στους οποίους οι σημαντικότεροι είναι οι εξής:

Η Πλοειδία του DNA

Οι ανευπλοειδικοί όγκοι του Cis εμφανίζουν μια πιο επιθετική κλινική πορεία ενώ ανευπλοειδία εμφανίζεται και στους διηθητικούς όγκους . Ετσι ανάλογα με την κυτταρομετρία ροής το cis έχει ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες: α). Cis με μια ανευπλοειδική σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση η οποία παραμένει σταθερή κατά το follow up β). Cis με μια ανευπλοειδική σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση η οποία αργότερα αυξάνεται σε περισσότερες και γ). πολλές ανευπλοειδικές σειρές κύτταρων κατά την διάγνωση⁸. Ετσι βρέθηκε ότι ασθενείς με πολλαπλές σειρές ανευπλοειδικών κύτταρων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν διηθητικό η μεταστατικό καρκίνο της κύστεως σε σχέση με αυτούς με μια μόνο σειρά ανευπλοειδικών κύτταρων (76% με 19% αντίστοιχα). Παρόλα αυτά χρειάζονται περισσότερες μελέτες αυτής της μεθόδου, με περισσότερους ασθενείς με Cis για να αξιολογηθεί καλύτερα η ανευπλοειδία ως προγνωστικός παράγοντας για την κλινική πορεία του Cis.

Κυτταρογενετικές μελέτες

Η ανεύρεση μετάλλαξης του γονιδίου p53 σε ασθενείς με cis φαίνεται ότι σχετίζεται με την πρόοδο της νόσου⁹. Επίσης έχει βρεθεί ότι η έκφραση του p53 είναι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή σε πολυπαραγοντικές μελέτες που σχετίζεται με την πρόοδο του όγκου($p=0,004$) και την επιβίωση($p=0,01$). Ετσι οι μεταλλάξεις και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συγκεκριμένων γονιδίων εμφανίζονται ότι στο μέλλον μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο ως προγνωστικοί παράγοντες για τους ασθενείς με Cis.

Αλλά ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την πρόοδο της νόσου σε ασθενείς

με Cis είναι η H-ras μετάλλαξη(10), το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (11) και το nm23, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο¹².

Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν διερευνηθεί σχετικά με την διηθητική ικανότητα του όγκου είναι η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα¹³, της παραγωγής της καθεψίνης B¹⁴ και του αυτοκρινή κινητικού παράγοντα¹⁵. Επίσης η απώλεια των επιφανειακών αντιγόνων των ομάδων του αίματος ABO σχετίζεται με μεγαλύτερη διηθητική ικανότητα του Cis¹⁶, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να καθορισθεί αν αυτό το στοιχείο θα φανεί χρήσιμο στην πρόβλεψη της φυσικής πορείας της νόσου.

Μια σειρά από αντιγόνα που εκφράζονται στους επιφανειακούς όγκους της κύστεως, όπως τα M344, 19A211, και το T138, έχουν επίσης ερευνηθεί για το ρόλο που μπορεί να παίζουν σε ασθενείς με Cis αλλά η πιθανή χρησιμότητά τους σε αυτούς τους ασθενείς ως προγνωστικοί παράγοντες χρήζει περαιτέρω έρευνας¹³.

Η διήθηση των επιθηλιακών καταδύσεων (φωλές του Brunh) πρέπει να απασχολούν σοβαρά τον θεράποντα διότι είναι κακό προγνωστικό σημείο (ανθεκτική μορφή) για την θεραπεία με τοπικά χημειοθεραπευτικά διότι δεν διεισδύουν στη χοριακή στοιβάδα.

Το Cis μπορεί να βρεθεί σε όλες τις περιοχές όπου υπάρχει ουροθήλιο συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων, της κύστεως και της προστατικής ουρήθρας όπου και μπορεί να επεκταθεί αθόρυβα σε ποσοστό 45% και για το λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες και από την προστατική ουρήθρα¹⁸. Τέλος σπάνια εντοπίζεται στις σπερματοδόχους κύστες, στο εκσπερματικό επιθήλιο, την βαλανική ουρήθρα και τους περιουρηθραίους αδένες⁵.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το πρώτο και σπουδαιότερο σύμπτωμα είναι η ανώδυνος περιοδική αιματουρία. Το 25% των ασθενών με cis είναι ασυμπτωματικοί ενώ το 85% αυτών εμφανίζει μικροσκοπική ανώδυνη αιματουρία. Το δεύτερο από τα συμπτώματα είναι συνήθως τα έντονα κυστικά ενοχλήματα (δυσουρία, καύσος κατά την ούρηση, επιτακτική ούρηση), που πολλές φορές μπορεί να δημιουργήσουν σύγχυση υποδύμενα κυστίτιδα, διάμεση κυστίτιδα ή προστατική συνδρομή. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με επίμονα κυστικά ενοχλήματα και με στείρα καλλιέργεια ούρων πρέπει να υποβάλλονται σε κυτταρολογική εξέταση ούρων, κυστεοσκόπηση και βιοψίες από τις ύποπτες περιοχές της ουροδόχου κύστεως⁵.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του Cis εί-

ναι η κυστεοσκόπηση και η κυτταρολογική εξέταση των ούρων.

ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση είναι η κυστεοσκόπηση και η λήψη βιοψιών. Στην κυστεοσκόπηση είναι δυνατόν να υπάρχει μια κύστη με φυσιολογικό βλεννογόνο ή με εξέρυθρες και εξελκωμένες περιοχές ή με το χαρακτηριστικό βελούδο. Η εντόπιση του Cis είναι συνήθως στο τρίγωνο της κύστεως, στην περιοχή γύρω από τα ουρητηρικά στόμια, στον αυχένα, στα πλάγια και σπάνια στο πρόσθιο τοίχωμα και στο θόλο της κύστεως⁵.

Η μέθοδος της κυστεοσκόπησης με φθορισμό αξιοποιεί την ιδιότητα φθορισμού των καρκινικών κύτταρων της κύστεως εξαιτίας της ύπαρξης της πρωτοπορφυρίνης IX. Η ενδοκυστική έγχυση του 5-αμινολεβουλικού οξέως (5-ALA) επάγει τη συσσώρευση της φθορίζουσας πρωτοπορφυρίνης IX στα καρκινικά κύτταρα, η οποία γίνεται ορατή ως κόκκινος φθορισμός κάτω από μπλε φωτισμό, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία δεν φθορίζουν αλλά είναι ορατά με ένα μπλε υπόστρωμα. Η διάγνωση των επιφανειακών όγκων της κύστεως με κυστεοσκόπηση με φθορισμό με τη βοήθεια της χρήσης του 5-αμινολεβουλικού οξέως είναι μια πολύ ευαίσθητη μέθοδος (95%) και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση του Cis και τις υπότροπες των όγκων. Στην παρούσα φάση χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική μέθοδος για τη συνήθη κυστεοσκόπηση¹⁷.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ

Η κυτταρολογική ούρων είναι από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του cis και η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλει από 65% έως και 90% ανάλογα με το Grade του όγκου. Για να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου η κυτταρολογική ούρων μπορεί να συνδυασθεί και με άλλες μεθόδους όπως η χρήση καρκινικών δεικτών καθώς και χρήση τεχνικών φθορισμού²⁰.

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής, που σε αυτή χρησιμοποιούνται δείγματα ούρων που λαμβάνονται με έκπλυση της κύστεως, είναι πιο ευαίσθητη από την κυτταρολογική εξέταση και η ευαισθησία της φθάνει το 95%.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου *in situ* καθορίζεται από

την κλινική μορφή του. Υπάρχουν 3 κλινικές μορφές:

- 1) Το ασυμπτωματικό εστιακό Ca in-situ(focal)
- 2) Το συμπτωματικό διάχυτο πρωτοπαθές(diffused)
- 3) Το καρκίνωμα in situ που συνδυάζεται με επιφανειακούς όγκουςΤα-Τ1.

Η θεραπεία εκλογής για την πρώτη ομάδα ασθενών είναι η ενδοκυστική χημειοθεραπεία.

Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας συνιστάται η εφαρμογή χημειοθεραπευτικών εγχύσεων και επί μη ανταποκρίσεως η ριζική κυστεκτομή.

Τέλος στους ασθενείς της τρίτης ομάδας η αντιμετώπιση είναι ανάλογη με το αν το in Situ είναι εστιακό ή διάχυτο.

Θεραπεία της πρώτης ομάδας

Στο εστιακό καρκίνωμα in Situ η θεραπεία εκλογής είναι η TUR με ηλεκτροπηξία γύρω από τη βάση του σε απόσταση 1-1,5 cm και μετά από 4 εβδομάδες η εφαρμογή των ενδοκυστικών εγχύσεων.

Θεραπεία δεύτερης ομάδας

Στο διάχυτο καρκίνωμα in Situ η θεραπεία εκλογής είναι να δοκιμασθεί κατ'αρχήν η ενδοκυστική θεραπεία και επί μη ανταπόκρισης η ριζική κυστεκτομή

TUR

Η αρχική θεραπεία του cis είναι η διουρηθρική εκτομή

του όγκου (TUR) και η ηλεκτροκαυτηρίαση των ορατών βλαβών καθώς και των θηλωματωδών όγκων που μπορεί να συνυπάρχουν. Ωστόσο επειδή το cis μπορεί να μην είναι ορατό ενδοσκοπικά ή μπορεί να είναι πολύ εκτεταμένο για να αφαιρεθεί εξ ολόκληρου ή επειδή οι ορατές βλάβες μπορεί να έχουν ασαφή όρια η TUR του cis σπάνια είναι η οριστική θεραπεία του. Έτσι ο UTZ et al βρήκε σε μια σειρά ασθενών με cis που έγινε μόνο TUR ότι το 87% θα υποτροπιάσει, το 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό (που αυξάνεται σε 80% όταν συνυπάρχει και όγκος T1), και το 39% θα καταλήξει στα 5 έτη¹⁹. Τα παραπάνω δεδομένα κάνουν σαφή την ανάγκη χρήσης συμπληρωματικής θεραπείας μετά την TUR στους ασθενείς με Cis.

ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Εξαιτίας της μεγάλης διηθητικής δυνατότητας του Cis, η ριζική κυστεκτομή υπήρξε από τη δεκαετία του 60 έως τα μέσα του 80 η πιο συχνή θεραπεία. Μετά την εισαγωγή της χρήσης φαρμάκων ενδοκυστικής εγχύσης, έγιναν πολλές μελέτες που απέδειξαν ότι η πρόωρη κυστεκτομή σε ασθενείς με cis δε φάνηκε να προσφέρει στην επιβίωση²¹ ούτε τα αποτελέσματα της άμεσης κυστεκτομής είναι ευνοϊκότερα από το να γίνει κυστεκτομή μετά από μια αρχική αποτυχημένη προσπάθεια ενδοκυστικής θεραπείας.

Έτσι η άποψη που επικρατεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ότι η πρόωρη κυστεκτομή δεν θεραπεύει όλους τους ασθενείς με cis, ούτε φαίνεται ότι η δοκιμή ενός σχήματος ενδοκυστικής θεραπείας έχει αρνητική επίδραση στην επιβίωση και η κυστεκτομή μπορεί να καθυστερήσει μέχρι να σημειωθεί αντικειμενική πρόοδος της

Πίνακας 1

Προσαρμοσμένος από *Onkologe* 2002, 8:929-939

ΕΤΟΣ	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ
1961	ΤΗΙΟΤΕΡΑ
1965	5-ΦΛΟΥΟ-ΟΥΡΑΚΙΛΗ
1966	ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ
1970	ΚΥΚΛΟΦΩΣΜΑΜΙΔΗ
1970	N-LOST
1971	ΕΡΟΔΥΛ
1972	ΔΟΞΥΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ
1973	ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ
1975	ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ

νόσου²².

Υπάρχουν αρκετοί που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με *cis* χαμηλού κίνδυνου μπορούν να υποβληθούν και σε ένα δεύτερο κύκλο ενδοκυστικών εγχύσεων με BCG ή άλλο ενδοκυστικό θεραπευτικό παράγοντα ενώ αντίθετα στους ασθενείς με *cis* υψηλού κίνδυνου η αποτυχία του πρώτου κύκλου με ενδοκυστική θεραπεία θέτει σοβαρά το ενδεχόμενο της ριζικής κυστεκτομής.

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρόλο που η ενδοκυστική χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς τα προηγούμενα χρόνια για τη θεραπεία των επιφανειακών όγκων της κύστεως και του *Cis* (πίνακας 1), τα αποτελέσματα δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς λιγότεροι από 20% των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδοκυστική χημειοθεραπεία θα παραμείνουν ελεύθεροι νόσου για 5 χρόνια²³.

Ετσι από την εφαρμογή του πρώτου χημειοθεραπευτικού παράγοντα, του Thiotera με ποσοστό ανταπόκρισης για 5 χρόνια λιγότερο του 15% μέχρι και της Μιτομυκίνης (Mitomycin C), με ποσοστό ανταπόκρισης από 30-60%, της Υδροχλωρικής Δοξορουμισίνης με ποσοστό ανταπόκρισης από 25-60% της Επιρουμισίνης (Epirubicin)⁴⁸ με ποσοστό ανταπόκρισης από περίπου 36% για τρία χρόνια και τέλος της Μιτοξαντρόνης (Mitoxantrone) με ποσοστό 37-47% δεν έχει υπάρξει πρόοδος που να εξασφαλίζει στον ασθενή υψηλά θεραπευτικά ποσοστά ίασης.

Επίσης σε ορισμένες μελέτες που έγινε σύγκριση μεταξύ θεραπειάς μόνο με TUR και θεραπείας με TUR και ενδοκυστική χημειοθεραπεία φάνηκε ότι ο μέσος ρυθμός προόδου της νόσου δεν καθυστέρησε με την εφαρμογή της χημειοθεραπείας²⁴. Ακόμα ο Lamn et al αξιολόγησε 3899 ασθενείς σε 22 μελέτες και δεν ανευρέθηκε μείωση της επίπτωσης των υπότροπων στην 5ετη παρακολούθηση²⁵. Πιθανή εξήγηση για αυτά τα απογοητευτικά αποτελέσματα είναι ίσως το γεγονός ότι η κυτταροτοξικότητα των ενδοκυστικών ΧΜΘ είναι ενεργή μόνο όταν υπάρχει νόσος και επομένως η έννοια της προφυλακτικής ΧΜΘ δεν έχει θέση. Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι ένας αριθμός ασθενών που έλαβαν ενδοκυστική ΧΜΘ μετά από κάποιο χειρουργικό χειρισμό είχαν χειρότερα αποτελέσματα από αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου (TUR)²⁵.

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το 1976 όταν ο Morales et al παρουσίασε την πρώτη εργασία με χρήση του BCG για τον επιφανειακό καρκίνο της κύστεως με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης κοντά στο 70% έως σήμερα η ενδοκυστική έγχυση του

BCG έχει καθιερωθεί ως η ιδανική θεραπεία για το πρωτοπαθές *Cis* και θεωρείται από το The American Urological Association Clinical Guidelines Panel ως η πρώτη αντιμετώπιση για το *Cis* στην προσπάθεια να αποφευχθεί η ριζική κυστεκτομή ή ως ο πρώτος θεραπευτικός χειρισμός μετά από TUR θηλωμάτων σταδίου T1και Tα όταν αυτά συνυπάρχουν με *Cis*²⁷. Επίσης από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του BCG μειώνει την υποτροπή, την πρόοδο της νόσου και αυξάνει την επιβίωση²⁶.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ BCG

Το BCG παραμένει ο πιο σημαντικός τροποποιητής της βιολογικής ανταπόκρισης για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Έχει τη δυνατότητα να δρα ως μη ειδικός ανοσοενισχυτής, όχι με ένα μόνο μηχανισμό, αλλά με πολλές δράσεις που περιλαμβάνουν σειρά κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των T και B λεμφοκυττάρων, των κυττάρων K (Φονικά κύτταρα) και NK (φυσικά φονικά κύτταρα). Έχουν προταθεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης:

1) Ο ζωντανός ιός BCG προκαλεί αμέσως φλεγμονώδη αντίδραση κατά την οποία τα μακροφάγα, που είναι κύτταρα-δράστες, μπορεί να ενεργοποιηθούν με τον BCG χωρίς τη συμμετοχή των κυττάρων T.

2) Μια καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαίσθησίας κατά την οποία τα μακροφάγα προσλαμβάνουν μέσω της πέψης τον ιό BCG και διεγείρουν επιπλέον τα κύτταρα T που έχουν ευαισθητοποιηθεί από τον ιό BCG για να παραχθούν λεμφοκίνες, με αποτέλεσμα μια εξακολουθητική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

3) Προκαλείται ανοσία ειδική για τον όγκο, στην οποία τα διεγερμένα από τον BCG υπερπλαστικά κύτταρα T μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα μακροφάγα, τα οποία έχουν προσλάβει μέσω της πέψης τόσο τον ιό BCG όσο και τα κυτταρικά θραύσματα των κυττάρων του όγκου. Σε πειραματικούς και αυτόματους όγκους πειραματόζων, έχει αποδειχθεί μετά βεβαιότητας ότι ο BCG έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει την αύξηση του όγκου και ακόμη να εκριζώνει πλήρως όγκους. Η τοπική παρουσία του BCG και η πρόκληση μιας κοκκιωματώδους φλεγμονής, μαζί με ενεργοποίηση του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος θεωρούνται σημαντικές.

Κριτήρια επιλογής ασθενών για θεραπεία με BCG

Οι υποψήφιοι ασθενείς για θεραπεία με BCG πρέπει να τηρούν τα εξής κριτήρια:

1. Ο όγκος να έχει περιορισμένη έκταση.
2. Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε προηγούμενη थे-

ραπεία με άλλο χημειοθεραπευτικό παράγοντα δεν σημαίνει ότι θα αποτύχει με το BCG.

3. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή εστιακού καρκινώματος in Situ και εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής.

4. Ασθενείς που εμφανίζουν διάχυτο καρκίνωμα in Situ

Εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας με BCG

1. Αρνητική καλλιέργεια ούρων
2. Να μην υπάρχει μακροσκοπική αιματουρία.
3. Ο ασθενής να μην έχει ερεθιστικά ενοχλήματα
4. Να μην υπάρχει υπόλειμμα ούρων.
5. Έλεγχος του PSA.

Αντενδείξεις έναρξης θεραπείας με BCG

Η έναρξη της θεραπείας με BCG θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 με 3 εβδομάδες μετά την TUR (κατά άλλους μετά 3 με 4 εβδομάδες). Αντένδειξη αποτελεί η έναρξη θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση, ενώ πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με πυρετό, η με ενεργό αιμορραγία, ή με λοίμωξη που απαιτεί τη λήψη αντιβιοτικών.

Θεραπευτικά σχήματα με BCG

Το 1990 το FDA ενέκρινε το BCG για τη θεραπεία του in situ καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως βασιζόμενο σε μια μελέτη που έδειξε διάστημα ελεύθερο νόσου 45% σε ασθενείς με in Situ που είχε γίνει ενδοκυστική έγχυση του BCG έναντι 18% σε ασθενείς με Δοξυρουμπικίνη²⁸. Σε επόμενες μελέτες του Lamn et al και σε ένα αριθμό 1354 ασθενών φάνηκε πλήρης ανταπόκριση σε ένα ποσοστό 72% των ασθενών με in Situ μετά την ενδοκυστική χορήγηση του BCG²⁹. Τόσο η πρόοδος της νόσου, όσο και ο χρόνος της υπότροπής αλλά και η επιβίωση μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά με την ενδοκυστική έγχυση BCG που ακολουθεί ένα TUR ενός όγκου in Situ^{30, 26}.

Η αποτελεσματικότητα του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες³¹. Ετσι σε μια μελέτη των Sarosdy and Lamn σε 120 ασθενείς φάνηκε ότι η πλήρης ανταπόκριση στο αρχικό σχήμα των 6 εβδομάδων ήταν 79% και ανέβαινε στο 89% αν γινόταν επαναθεραπεία με BCG σε κάποιες αρχικές αποτυχίες³². Παρόλα αυτά και παρά την αρχική πλήρη ανταπόκριση υπάρχει πάντα η πιθανότητα υποτροπής σε κάποιο απώ-

τερο χρόνο, κάτι που έχει οδηγήσει στην χρήση σχημάτων συντήρησης με BCG χωρίς όμως να είναι ακόμη ξεκάθαρα η διάρκεια των δόσεων αυτών και το θεραπευτικό σχήμα που πρέπει να ακολουθηθεί.

Κατά την παρούσα φάση πολλοί Ουρολόγοι επί αποτυχίας του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων κάνουν ένα δεύτερο σχήμα 6 εβδομάδων. Ένα σχήμα όμως που από μελέτες φάνηκε ότι δεν προσφέρει επαρκή θεραπεία³³. Επίσης, από άλλες μελέτες αποδείχθηκε ότι ένα σχήμα συντήρησης με 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, μετά τη δόση εφόδου των 6 εβδομάδων, κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια δεν υπερέρχει του σχήματος χορήγησης μόνο 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου³⁴. Αντίθετα και σύμφωνα με μια μελέτη του γκρουπ SWOG³³ φαίνεται ότι τα καλύτερα αποτελέσματα δίνει το σχήμα των 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου και 3 εβδομαδιαίων δόσεων στα χρονικά διαστήματα όπως φαίνεται στον πίνακα (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Η μέγιστη απέκκριση των κυττοκινών στα ούρα, παρατηρείται μετά την αρχική 6^η εβδομαδιαία έγχυση του BCG αλλά οι ασθενείς που έχουν πάρει ήδη ένα κύκλο BCG, εμφανίζουν μέγιστη ανοσολογική διέγερση την 3^η εβδομάδα του δεύτερου σχήματος, ενώ η συνέχιση εγχύσεων πέραν της 3^{ης} εβδομάδας, δηλαδή το σχήμα 6+6, φαίνεται ότι προκαλεί το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή καταστέλλει την ανοσολογική διέγερση που προκαλεί το BCG και αυξάνει την τοξικότητα του φαρμάκου³⁵.

Σύμφωνα λοιπόν με το σχήμα που προτείνει το γκρουπ SWOG επί υποτροπής της νόσου κατά τον πρώτο έλεγχο που γίνεται στο τρίμηνο με κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική ούρων μπορεί να γίνει προσπάθεια επανέναρξης του σχήματος των 6+3 εβδομάδων ή να εξετασθεί το ενδεχόμενο ριζικής κυστεκτομής. Σε πιθανή όμως νόσο σε επόμενο έλεγχο πέραν του πρώτου σταματάει η θεραπεία συντήρησης και γίνεται ριζική κυστεκτομή. Όμως, παρά την καλοσχεδιασμένη αυτή μελέτη του SWOG υπάρχουν 3 κλινικές μελέτες που τα ευρήματά τους αμφισβητούν τη χρησιμότητα των σχημάτων συντήρησης και σύμφωνα με αυτές ο ρυθμός απάντησης στη θεραπεία είναι ανεξάρτητος από τη διάρκεια και την ένταση της θεραπείας με BCG³⁶.

Επίσης επί αποτυχίας του BCG πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και το ενδεχόμενο νόσου in situ και στην προστατική ουρήθρα κάτι που συμβαίνει σε ποσοστό από 19% έως και 60% των περιπτώσεων του καρκινώματος in situ της ουροδόχου κύστεως και θεωρείται σημαντικός παράγοντας αποτυχίας της θεραπείας με BCG³⁸. Η συμμετοχή του προστάτη μπορεί να είναι σε πολλά επίπεδα (της κάψας του, των αδενίων ή του στρώματος)(39). Φαίνεται ότι στους ασθενείς που δεν υπάρχει διήθηση του στρώματος ή εκτεταμένη διήθηση των αδενίων μπορεί να γίνει αρχικά διουρηθρική εκτομή της νόσου από την προστατική ουρήθρα και στη συνέχεια να χορηγηθεί

Πίνακας 2

Θεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστεως με BCG στα στάδια pT_a, pT_{is}, pT₁ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟΣ ΑΠΟ: LAMN, D.L et al The Journal of Urology, 163: 1124-1129)

TUR			
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ			
3-4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ TUR			
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ			ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΔΟΣΗ ΕΦΟΔΟΥ 6	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	1	● ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG
ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΝΕΡΞΗ ΕΓΧΥΣΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		2	●
1ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		3	●
		4	●
2ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	5	●
		6	○
		7	○
		8	○
3ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	9	○
		10	○
		11	○
		12	○
ΤΗ 12 ^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟ FOLLOW UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ			Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣΟΥ
4ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	13	● ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡ- ΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ*/ ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΒΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
3 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ BCG		14	●
		15	●
		16	○
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ			Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ 1-3 ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ			ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ BCG
6ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	2ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
12ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	3ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
18ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	4ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
24ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	5ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
30ός ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	6ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
36ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	7ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
	ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		

* pT₁G3pT_{is}-ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

- ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG
- ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG

BCG και επί αποτυχίας του σχήματος πρέπει να γίνει άμεση κυστεοπροστατεκτομή. Αντίθετα ασθενείς με διήθηση του στρώματος του προστάτη ή εκτεταμένη διήθηση των αδένων είναι υποψήφιοι για άμεση κυστεοπροστατεκτομή όπως επίσης και σε αυτούς που υπάρχει πρόοδος της νόσου στο στρώμα του προστάτη μετά από μια αρχική θεραπεία με BCG^{39, 40}.

Επιπλοκές του BCG

Το ποσοστό των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία από τις επιπλοκές είναι μικρό (2 -6%). Γενικώς το φάρμακο είναι καλώς ανεκτό στους περισσότερους ασθενείς. Είναι όμως δυνατόν στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας να υπάρξουν επιπλοκές μέτριες ως αρκετά σοβαρές.

Οι πιο συνήθεις επιπλοκές είναι οι εξής:

- 1) Γριπώδης συνδρομή (μετά την 2η έγχυση)
- 2) Κυστίτιδα στο 80% των ασθενών (δυσουρία, συχνουρία)
- 3) Πυρετική κίνηση. Είναι η πιο συχνή παρενέργεια και συνήθως ο πυρετός ανέρχεται μέχρι 38°C και υποχωρεί με αντιπυρετικά και ενυδάτωση του ασθενούς. Είναι όμως δύσκολο να διακρίνει κανείς εάν ο πυρετός οφείλεται σε απλή υπερπυρεξία ή σε συστηματική λοίμωξη.

Συνήθως, εάν ο πυρετός επιμένει περισσότερο από 2-3 μέρες, ο ασθενής χρειάζεται Νοσοκομειακή περίθαλψη, διακοπή της θεραπείας και χορήγηση Ισονιαζίδης 300 mg και ριφαμπικίνης ημερησίως.

- 4.) Κοκκιωματώδης προστατίτιδα
- 5.) Πνευμονία, ηπατίτιδα
- 6.) Σηψαιμία
- 7.) Αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων και δερματικά εξανθήματα(26)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥ ΣΤΟ BCG ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ IN SITU

Υπάρχουν πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση του ανθεκτικού στο BCG in situ (refractory BCG carcinoma) οι οποίες προτείνουν πριν τη ριζική κυστεκτομή να χρησιμοποιηθούν άλλες εναλλακτικές λύσεις όπως διάφορα ανοσολογικά και χημειοθεραπευτικά σχήματα που αναφέρονται παρακάτω^{37, 41, 42}.

Χρήση της Βαλρουμπικίνης

Η Βαλρουμπικίνη είναι μια νέα, λιποδιαλυτή ανθρακωκίνη παρόμοια με τη Δοξουριμπικίνη και είναι το μόνο

φάρμακο που έχει εκρίθη από το FDA για το ανθεκτικό στο BCG in Situ⁴¹. Η Βαλρουμπικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρά την προηγούμενη αποτυχία άλλων ενδοκυστικών παραγόντων και η καθυστέρηση της επιλογής της ριζικής κυστεκτομής για να χορηγηθεί Βαλρουμπικίνη μπορεί να δικαιολογηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ιδιαίτερο ρίσκο για τους ασθενείς. Παρόλα αυτά πιθανή αποτυχία αυτής είναι απόλυτη ένδειξη για ριζική κυστεκτομή.

Χρήση της Βρωπυριμίνης

Η Βρωπυριμίνη είναι ένας προ χορηγούμενος ανοσοδιεγέρτης με αντι-ογκική δράση για τον καρκίνο της κύστεως και ιδιαίτερα για το Cis⁴². Έχουν γίνει μελέτες που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα αυτής ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχει προηγουμένως αποτύχει η χρήση του BCG. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών αυτών, λόγω της καρδιοτοξικότητας και των άλλων παρενεργειών του φαρμάκου(πονοκέφαλος, ναυτία, αδυναμία)⁴⁵ το φάρμακο τελικά δεν πήρε έγκριση από το FDA. Επίσης έχει δειχθεί και συνεργική δράση του φαρμάκου με το BCG αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες⁴³.

Χρήση της Ιντερφερόνης α-2b

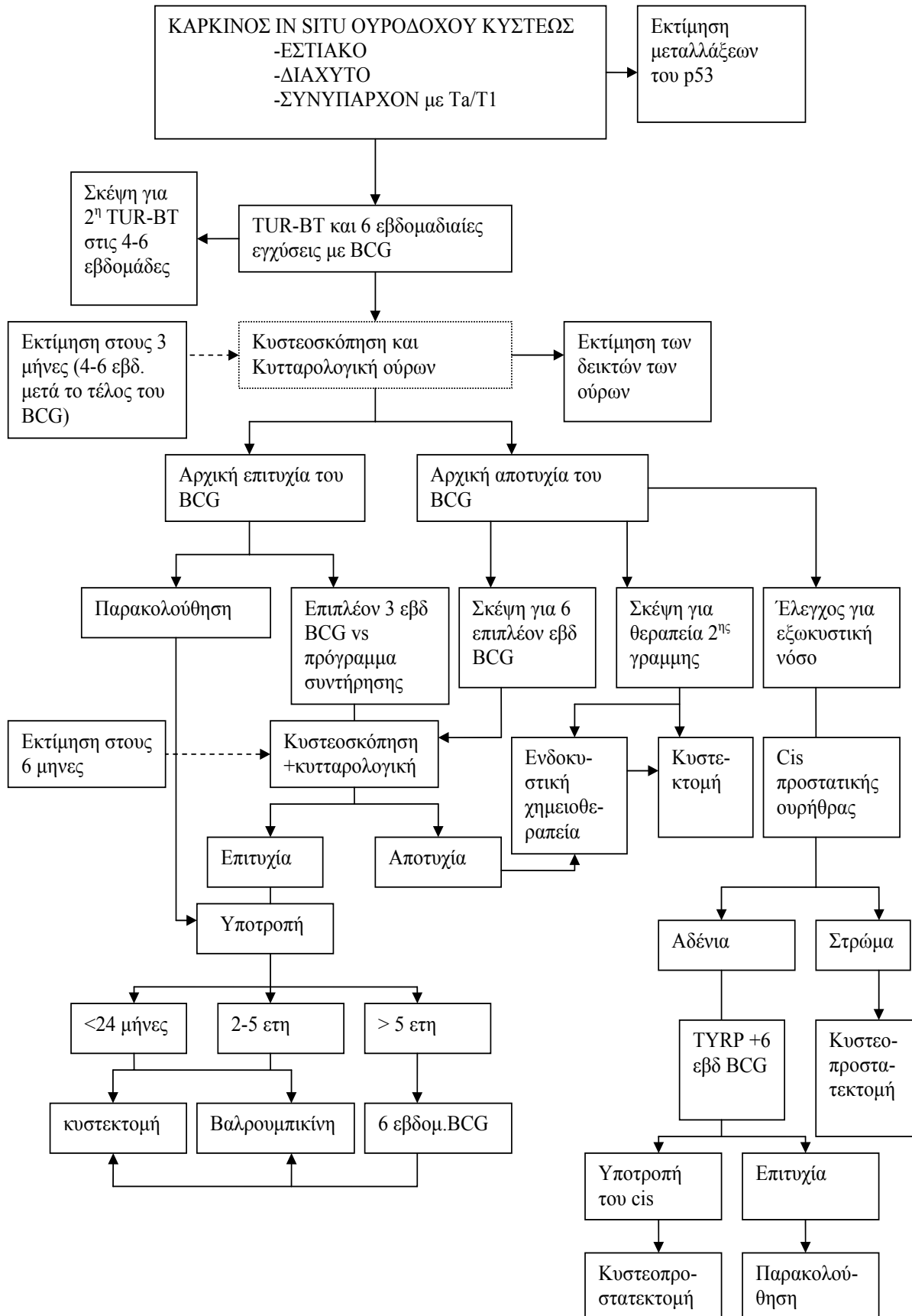
Η Ιντερφερόνη α-2b έχει χρησιμοποιηθεί για τον επιφανειακό καρκίνο της κύστεως⁴⁴. Ομως σε μια μελέτη των Williams et al⁴³ φάνηκε ότι η δράση της Ιντερφερόνης α-2b έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια το οποίο σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της, δεν την καθιστά χρήσιμο φάρμακο για τον Cis. Παρόλα αυτά έχει μελετηθεί η συγχορήγηση της με BCG με το οποίο φαίνεται να εμφανίζει συνεργική δράση(46) και φαίνεται ότι ο συνδυασμός της με χαμηλότερες δόσεις του BCG μειώνει την τοξικότητα του αλλά διατηρεί ή και μπορεί να αυξάνει την ανταπόκριση στο BCG.

Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)

Η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιεί ένα φωτοευαισθητοποιητή σε συνδυασμό με ένα laser κόκκινης ακτίνας που καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Ο φωτοευαισθητοποιητής δίνεται ενδοφλέβια και πηγαίνει και ενσωματώνεται στα καρκινικά κύτταρα. Όταν το laser στοχεύσει τον καρκίνο, ο φωτοευαισθητοποιητής στα καρκινικά κύτταρα, συλλαμβάνει την ακτίνα από το laser η οποία και σκοτώνει το κύτταρο. Η θεραπεία δοκιμάστηκε σε μια μελέτη των Nseyo et al σε 35 ασθενείς με

Σχήμα 1

Θεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστεως με BCG στα στάδια pTa, PTis, PT1 (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟΣ ΑΠΟ: LAMN, D. L et al The Journal of Urology, 163: 1124-1129)



ανθεκτικό Cis. Με μια μόνο θεραπεία, επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 52% των ασθενών και 58% απέφυγαν την ριζική κυστεκτομή. Η PDT φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για το ανθεκτικό Cis της κυστεως. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να αποφασισθεί αν αυτή η θεραπεία είναι ανώτερη από την θεραπεία με BCG ή την χημειοθεραπεία⁴⁷.

Ενα προτεινόμενο σχήμα από την διεθνή βιβλιογραφία για την συνολική, μακροχρόνια αντιμετώπιση του Cis είναι το παρακάτω: (ΣΧΗΜΑ 1).

Συμπεράσματα

1. Το Cis της Ουροδόχου κύστεως είναι μια ύπουλη και απρόβλεπτη νόσος με μακροχρόνια υποτροπιάζουσα πορεία και εξέλιξη

2. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διάγνωση

3. Τα στάνταρ στη διάγνωση είναι η κυστεοσκόπηση, η κυτταρολογική ούρων και η βιοψία

4. Η αποδεκτή από όλους θεραπεία για το Cis είναι το TUR των ορατών βλαβών και η ενδοκυστική έγχυση BCG για 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, 3-4 εβδομάδες μετά το TUR.

5. Αν γίνει μόνο TUR σε ασθενείς με cis το 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό και το 30% αυτών θα καταλήξει μέσα σε 5 χρόνια

6. Η προφυλακτική έγχυση του BCG μετά την εκτομή και την ηλεκτροπηξία των ορατών βλαβών του Cis και των συνυπαρχόντων όγκων μειώνει σημαντικά τις υποτροπές, την πρόοδο της νόσου και παρατείνει το ελεύθερο νόσου διάστημα

7. Τα σχήματα συντήρησης, αν και προτείνονται από πολλούς συγγραφείς ως ενδεδειγμένα για την πρόληψη των υποτροπών, την αύξηση της επιβίωσης και του ελεύθερου νόσου διαστήματος δεν έχουν καθιερωθεί ακόμη ως στάνταρ διαδικασία

8. Για το ανθεκτικό στο BCG καρκίνωμα in Situ υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες, οι οποίες όμως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες

9. Η πρόωρη κυστεκτομή δεν φαίνεται να προσφέρει περισσότερη επιβίωση σε ασθενείς με Cis

summary

Carcinoma in situ of the urinary bladder

Th. Arvanitakis

The cancer of the urinary bladder is the 4th more common cancer in the man and the 8th more common cancer in the woman. 75% of these cancers concerns superficial

carcinoma of stage, Ta, Tis or T1. Carcinoma in situ of the urinary bladder can present itself as an isolated pathological finding or coexist with some other superficial tumor. For its diagnosis basic tools constitute cystoscopy, biopsy and cytological examination of the urine. Its treatment requires a long-lasting follow-up because of the frequent relapses, the invasive potential and generally the unanticipated progress of the disease. Precisely because of these characteristics of Cis radical cystectomy was up to the mid 80s the ideal therapeutic approach. The appearance of medicines for intravesical infusion and particularly of the BCG, changed radically the therapeutic approach for the confrontation of Cis. Thus afterwards the initial transurethral resection of the tumor, intravesical infusion of BCG, is today considered the ideal treatment. Despite the long-lasting experience in the use of BCG its ideal forms of issuing as well as the duration of programs of maintenance are not still evident and further studies are needed on this subject as well as on the new therapeutic means that have been developed the last years in order to determine the ideal treatment for the carcinoma in situ of the urinary bladder.

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
2. Lamm, D. L.: Carcinoma in situ. *Urol. Clin. N. Amer.*, 19: 499, 1992
3. Farrow, G. M., Utz, D. C. and Rife, C. C.: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res.*, 36: 2495, 1976
4. Ridle, P. R., Chisholm, G. D., Trott, P. A and Pygh, R. C. B.: Flat carcinoma in situ of the bladder. *Brit. J. Urol.*, 47: 829, 1976
5. Messing, E.: Urothelial tumors of the urinary tract. Chapter 76, *Campbells Urology 3rd Edition* 1997, 2327-2390
6. Melicow, M. M. and Hollowel, J. W.: Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen disease of the urinary system: discussion of thirty cases. *Urology.*, 68:763, 1952
7. Weinstein, R. S., Miller, A. W., III and Pauli, B. U.: Carcinoma in situ: comments on the pathobiology of a paradox. *Urol. Clin. N. Amer.*, 7:523, 1980
8. Norming, U., Tribukait, B., Gustafson, H., Nyman, C. R., Wang, N. and Wijkstrom, H.: Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients

- with grade 3 lesions. *J. Urol.*, 147: 11, 1992.
9. Sarkis, A. S., Dalbagni, G., Cordon-Cardo, C., Melamed, J., Zhang, Z. F., Sheinfeld, J., Fair, W. R., Herr, H. W. and Reuter, V. E.: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma *in situ* of the bladder. *J. Urol.*, 152: 388, 1994.
 10. Czerniak, B., Deitch, D., Simmons, H., Etkind, P., Herz, F. and Koss, L. G.: Ha-ras gene codon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. *Brit. J. Cancer*, 62: 762, 1990.
 11. Fradet, Y.: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. *Sem. Urol.*, 10: 28, 1992
 12. Presti, J. C., Jr., Reuter, V. E., Galan, T., Fair, W. R. and Cordon-Cardo, C.: Molecular alternations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res.*, 51: 5405, 1991.
 13. Fradet, Y.: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. *Sem. Urol.*, 10: 28, 1992.
 14. Redwood, S. M., Liu, B. C., Weiss, R. E., Hodge, D. E. and Droller, M. J.: Abrogation of the invasion of human bladder tumor cells by using protease inhibitor(s). *Cancer*, 69: 1212, 1992.
 15. Guirguis, R., Schiffmann, E., Liu, B., Birkbeck, D., Engel, J. and Liotta, L.: Detection of autocrine motility factor in urine as a marker of bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80: 1203, 1988.
 16. Yamada, T., Fukui, I., Kobayashi, T., Sekine, H., Yokogawa, M., Yamada, T. and Oshima, H.: The relationship of ABH(O) blood group antigen expression in intraepithelial dysplastic lesions to clinicopathologic properties of associated transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 64: 1661, 1991.
 17. Tauber, S., Liedl, B., Schneede, P., Ließmann, F., Waidelich, R., Hofstetter, A. (2001). Fluorescencecytology of the urinary bladder. *Der Urologe*; 40: 217-221.
 18. Ro, J. Y., Ayala, A. G. and El-Naggar, A.: Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Amer. J. Surg. Path.*, 11: 668, 1987.
 19. Utz, D. C., Hanash, K. A. and Farrow, G. M.: The plight of the patient with carcinoma *in situ* of the bladder. *J. Urol.*, 103: 160, 1970.
 20. ReferenceDurek, Rödel, Jocham (2002): Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. *Onkologie* (8); 929-939.
 21. Cheng, L., Cheville, J. C., Neumann, R. M. et al: Survival of patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Cancer*, 85: 2469, 1999
 22. Amling, C. L., Thrasher, J. B., Frazier, H. A. et al: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 151: 31, 1994
 23. Nadler, R. B., Catalona, W. J., Hudson, M. A. et al: Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, 152: 367, 1994
 24. Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 19: 573, 1992
 25. Lamm, D. L., Riggs, D. R., Traynelis, C. L. et al: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 153: 1444, 1995
 26. Böhle, A., Jocham, D. Intravesical Immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin, facts, figures and results (1998/2000) Urban & Fischer Verlag, München, Jena
 27. Smith, J. A., Labasky, R. F., Cockett, A. T. K. et al: Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel Summary Report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). *J Urol*, 162: 1697, 1999
 28. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D. et al: A randomized trial of Intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional-cellcarcinoma of the bladder. *N Engl J Med*, 325: 1205, 1991
 29. Lamm, D. L.: BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma *in situ* of the bladder. *Oncology (Huntingt)*, 9: 947, 1995
 30. Jakse, G., Hall, R., Bono, A. et al: BCG treatment in Tis of the urinary bladder, results of the EORTC protocol 30861. In: Recent Progress in Bladder and Kidney Cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 11. New York: Alan R. Liss, p. 69, 1992
 31. Herr, H. W., Laudone, V. P., Badalament, R. A. et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*, 6: 1450, 1988
 32. Sarosdy, M. F. and Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 142: 719, 1989
 33. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D. et al: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 163: 1124, 2000

34. Palou, J., Laguna, P., Algaba, F. et al: High grade superficial transitional cell carcinoma of the bladder and/or CIS treated with BCG: Control vs. maintenance treatment. *Br J Urol, suppl.*, 80:32, 1997
35. DeBoer, E. C., De Jong, W. H., Steerenberg, P. A. et al: Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 34:306, 1992
36. Hudson, M. A., Ratliff, T. L., Gillen, D. P. et al: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol*, **138**: 295, 1987
37. Greenberg, R. E., Bahnson, R. R., Wood, D. et al: Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*, **49**: 471, 1997
38. Herr, H. W., Wartinger, D. D., Fair, W. R. et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol*, **147**: 1020, 1992
39. Hudson, M. A.: When intravesical measures fail. Indications for cystectomy in superficial disease. *Urol Clin North Am*, **19**:601, 1992
40. Bretton, P. R., Herr, H. W., Whitmore, W. F., Jr. et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol*, **141**: 853, 1989
41. Sweatman, T. W., Parker, R. F. and Israel, M.: Pharmacologic rationale for intravesical N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate (AD 32): a preclinical study. *Cancer ChemotherPharmacol*, **28**: 1, 1991
42. Steinberg, G., Bahnson, R., Brosman, S. et al: Efficacy and safety of valrubicin in the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. Valrubicin Study Group. *J Urol*, **163**: 761, 2000
43. Williams, R. D., Gleason, D. M., Smith, A. Y. et al: Pilot study of Intravesical alfa-2b interferon for treatment of bladder carcinoma in situ following BCG failure. *J Urol, suppl.*, **155**: 494A, abstract 735, 1996
44. Prout, G. R., Jr., Lin, C. W., Benson, R., Jr. et al: Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*, **317**: 1251, 1987
45. Sarosdy, M. F. and Kierum, C. A.: Combination immunotherapy of murine transitional cell carcinoma using BCG and an interferon-inducing pyrimidinone. *J Urol*, **142**: 1376, 1989
46. Pryor, K., Stricker, P., Russell, P. et al: Antiproliferative effects of bacillus Calmette-Guerin and interferon alpha 2b on human bladder cancer cells in vitro. *Cancer Immunol Immunother*, **41**: 309, 1995
47. Nseyo, U. O., Shumaker, B., Klein, E. A. et al: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, **160**: 39, 1998
48. 15 Melekos MD, Zarakovitis IE, Fokefs ED, et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and/or multiple superficial bladder tumours. *Oncology* 1996; 53: 281-288.