

## Ενδοκυστικές εγχύσεις φαρμακευτικών παραγόντων για την πρόληψη της υποτροπής και της προόδου του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Κ. Σταματίου<sup>1</sup>, Gianpaolo Perletti<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», <sup>2</sup> Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy, <sup>3</sup> Faculty of Medicine and Medical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιφανειακός καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι μια σχετικά συχνή πάθηση. Σημαντικό ποσοστό όγκων ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας υποτροπιάζει και εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνο. Για να αποφευχθεί η υποτροπή και εξέλιξη έχουν δοκιμαστεί διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες σε διαφορετικά σχήματα ενδοκυστικής θεραπείας. Προς το παρόν, η τυποποιημένη θεραπεία για μη διηθητικούς καρκίνους της ουροδόχου κύστης είναι η άμεση, μετά από πλήρη διουρηθρική εκτομή, έγχυση χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Για ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, προτείνεται μια σειρά ενδοκυστικής χημειοθεραπείας ή ανοσοθεραπείας για 6 εβδομάδες.

*Λέξεις ευρετηρίου:* καρκίνος της ουροδόχου κύστης, επιφανειακοί όγκοι, ενδοκυστικές εγχύσεις, συμπληρωματική τοπική θεραπεία

### Παραπομπή

Κ. Σταματίου, G. Perletti. Ενδοκυστικές εγχύσεις φαρμακευτικών παραγόντων για την πρόληψη της υποτροπής και της προόδου του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(2): 266-277

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι περισσότεροι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο (85-90%) δεν διηθούν τον εξωστήρα μυ και θεωρούνται επιφανειακοί όγκοι. Για τον λόγο αυτό δεν θεωρούνται άμεσα απειλητικοί για τη ζωή και δεν απαιτούν μείζονα χειρουργική επέμβαση αλλά αντίθετα στην πλειονότητά τους εκτέμνονται εύκολα από το εσωτερικό της ουροδόχου κύστης με διουρηθρική

προσπέλαση. Στην πραγματικότητα δεν αποτελούν μια ενιαία ομάδα γιατί περιλαμβάνουν διαφορετικά κλινικά στάδια (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub> και T<sub>is</sub>) αλλά και ιστολογικούς βαθμούς διαφοροποίησης (grade I-III) που έχουν διαφορετική συμπεριφορά όσον αφορά στις υποτροπές και στην εξέλιξή τους.

Η πλειονότητα των επιφανειακών ουροθηλιακών καρκινωμάτων είναι μη διηθητικοί (δεν εισβάλλουν στους

υποκείμενους ιστούς), θηλώδεις όγκοι (παθολογοανατομικό στάδιο PTa). Ωστόσο, το 70% αυτών των όγκων θα υποτροπιάσει κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης κλινικής πορείας, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα ενώ, το 4-8% τελικά θα εξελιχθούν σε διηθητικά καρκινώματα. Οι όγκοι αυτοί παθολογικά βαθμολογούνται είτε ως χαμηλού κακοήθους δυναμικού, είτε ως χαμηλού βαθμού (παλαιότερα ενδιάμεσου βαθμού grade II) είτε τέλος ως υψηλού βαθμού κακοήθειας ή grade III. Οι τελευταίοι έχουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε μυοδιηθητικό καρκίνο [1].

Το καρκίνωμα-in-situ (παθολογοανατομικό στάδιο pTis) είναι επίπεδοι όγκοι. Αποτελούν μια πρώιμη μορφή του διηθητικού καρκίνου που εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να εξελιχθεί σε μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας, εξαιρετικά επιθετικό και προσδεύει με ταχύτερους ρυθμούς από ό, τι τα θηλώδη καρκινώματα [2]. Τα επιφανειακώς διηθητικά ουροθηλιακά καρκινώματα διηθούν μόνο επιφανειακά το συνδετικό ιστό (lamina propria) της ουροδόχου κύστης (παθολογοανατομικό στάδιο pT1). Οι όγκοι αυτοί υποτροπιάζουν στο 80% των περιπτώσεων, και τελικά διηθούν τον εξωστήρα μυ στο 30% των περιπτώσεων. Είναι πάντα είτε grade II είτε grade III. Στο 70% του συνόλου των παραπάνω τύπων οι όγκοι θα υποτροπιάσουν αν οι ασθενείς δεν υποβληθούν σε κάποιας μορφής συμπληρωματική θεραπεία. Ειδικότερα για το καρκίνωμα-in-situ οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να θεραπευτούν με το συνδυασμό διουρηθρικής εκτομής και τοπικής θεραπείας με εγχύσεις θεραπευτικών παραγόντων μέσα

στην ουροδόχο κύστη. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, οι ενδοκυστικές εγχύσεις έχουν καθιερωθεί ως βασικό κομμάτι της θεραπείας του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης [3].

Υπάρχουν δυο κύριες κατηγορίες φαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα με κύριο εκπρόσωπο το BCG. Αυτό αρχικά χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες και είναι εμβόλιο κατά της φυματίωσης που παρασκευάζεται από ένα στέλεχος εξασθενημένου ζώντα *Mycobacterium bovis* το οποίο έχει χάσει την μολυσματικότητα του στον άνθρωπο. Με την ενδοκυστική έγχυση συνδέεται με το ουροθήλιο δια μέσου της φимπρονεκτίνης και ενδοκυττάρωνεται μολύνοντας καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα προκαλώντας την επαγωγή ιντερλευκίνης-8 (η οποία είναι χυμοκίνη και έλκει τα λεμφοκύτταρα σε τοπικό επίπεδο). Η επακόλουθη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων δημιουργεί ειδικού τύπου φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή συνίσταται στην επαγωγή ιντερλευκίνης-6, ιντερφερόνης και παράγοντα νέκρωσης όγκων από τα λεμφοκύτταρα. Οι ουσίες αυτές είναι κυτοκίνες που έχουν μέτρια αντινεοπλασματική δράση αλλά προετοιμάζουν την κυτταρική προσβολή των καρκινικών κυττάρων από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα λευκοκύτταρα [4]. Αξιοσημείωτα, η διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω κορυφώνεται μετά την 5η ή 6η έγχυση και οπότε και εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό οι παρενέργειες της θεραπείας. Αυτές περιλαμβάνουν την χημική κυstitίδα που παρατηρείται στο 90% των

περιπτώσεων, την συμπτωματική αιματοουρία στο 33% και σπανιότερα την εμπύρετη λοίμωξη. Γενικά οι επιπλοκές από το BCG αυξάνουν με την επιτυχία της αγωγής. Με δεδομένο τον ανοσοτροποποιητικό μηχανισμό δράσης τα αποτελέσματα εξασθενούν με το πέρασμα του χρόνου και χρειάζεται επαναληπτική χορήγηση. Αυτή γίνεται 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση και έπειτα κάθε μήνα για τα επόμενα 3 έτη [4].

Η ιντερφερόνη Α είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με πολλαπλές δράσεις μεταξύ των οποίων και η αντιμιτωτική και ανοσοτροποποιητική. Παράγεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού ως απάντηση στη φλεγμονή. Δρα σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιώντας ενζυμικά συστήματα που σχετίζονται με την έκφραση γονιδίων, τη σύνθεση πρωτεϊνών και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Έχει χορηγηθεί ενδοκυστικά σε διάφορα σχήματα και είναι καλά ανεκτή με κύρια παρενέργεια την γριπώδη συνδρομή (πυρετός, ρίγος, αίσθημα κόπωσης και μυαλγίες) στο 27% περίπου των ασθενών [5].

Στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, τα οποία καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα με άμεση επαφή.

Η μιτομυκίνη C είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που παράγεται από το *Streptomyces caespitosus*. Συνδέεται με το DNA και προκαλεί αναστολή της σύνθεσής του οπότε και διάσπαση των αλυσίδων του, δρώντας κυρίως στην απώτερη και στην πρώιμη φάση του κυτταρικού κύκλου. Οι δόσεις κυμαίνονται από 20 έως 60mg

(αραιωμένα σε 40ml φυσιολογικού ορού) και χορηγούνται εβδομαδιαίως για 4-8 εβδομάδες. Καθότι τα ποσοστά ανταπόκρισης αυξάνουν με την συγκέντρωση του φαρμάκου στο χρόνο, χορηγούνται επιπλέον μηνιαίες δόσεις συντήρησης για 1 έτος [6]. Επειδή έχει υψηλό μοριακό βάρος, έχει μικρή πιθανότητα διαπέρασης του ουροθηλίου, οπότε η πιο επικίνδυνη παρενέργειά της, η μυελοκαταστολή, είναι σπάνια. Αντίθετα, τα έντονα δυσουρικά ενοχλήματα είναι πολύ συνηθισμένα (40%) ενώ και οι αλλεργικές αντιδράσεις δεν είναι ασυνήθεις τόσο στη γενικευμένη όσο και στη δερματική μορφή τους (3-19%) [7].

Η αδριαμυκίνη είναι ανθρακυκλικό αντιβιοτικό, που συνδέεται με το DNA στην S-φάση του κυτταρικού κύκλου, και εμποδίζει τη σύνθεσή του. Η συνήθης δοσολογία είναι 50mg (σε 25ml φυσιολογικού ορού) και χορηγείται από μία έως τρεις φορές εβδομαδιαίως έως και μία φορά το μήνα. Έχει υψηλό μοριακό βάρος οπότε η συστηματική τοξικότητά του είναι σπάνια (1,2-5,1%). Ωστόσο, η χημική κυστίτιδα φτάνει το 56% και η αιματοουρία το 41%. Η ρίκνωση της κύστης, η πυρετική κίνηση και οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι σαφώς σπανιότερες [8].

Η επιρουμπικίνη είναι παράγωγο της αδριαμυκίνης με παρόμοια αποτελεσματικότητα και λιγότερες συστηματικές και τοπικές παρενέργειες. Η συνηθέστερη δόση είναι 50 mg (αραιωμένα σε 40ml φυσιολογικού ορού) χορηγούμενη εβδομαδιαίως για 6-8 εβδομάδες. Αν και αυτό δεν αιτιολογείται, χορηγείται μηνιαία, σε σχήμα συντήρησης για 1 έτος.

Η τριαιθυλενεθειοφωσφοραμίδη (Thiotepa) είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που παρεμβαίνει στη σύνθεση των πρωτεϊνών με διασταυρούμενη σύνδεση με νουκλεϊνικά οξέα. Χορηγείται σε δόση 30 ή 60mg (διαλυμένο σε 30 ή 60ml φυσιολογικού ορού, αντίστοιχα). Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-8 εβδομάδες. Αν και αυτό δεν αιτιολογείται, οι εβδομαδιαίες εγχύσεις ακολουθούνται από μηνιαίες εγχύσεις για 1-2 έτη και διμηνιαίες για 1 έτος. Έχει χαμηλό μοριακό βάρος που επιτρέπει τη διείσδυσή του δια του ουροθηλίου γεγονός που συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα συστηματικής τοξικότητας μυελοκαταστολή που εμφανίζεται σε ποσοστό 20% έως 54% των ασθενών. Επιπλέον προκαλεί χημική κυστίτιδα σε ποσοστό έως 69% [9].

Η μιτοξαντρόνη είναι συνθετικό παράγωγο της ανθρακινόνης και έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με εκείνο της αδριαμυκίνης. Χαρακτηρίζεται από το υψηλό μοριακό βάρος που δεν επιτρέπει τη συστηματική απορρόφηση από υψηλό χρόνο ημίσειας ζωής και υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς που επιτρέπει την παρατεταμένη δράση και την ικανοποιητική κυτταροτοξικότητα. Χορηγούνται 10 ή 20mg (αραιωμένα σε 60ml φυσιολογικού ορού) σε εβδομαδιαία βάση για 6 εβδομάδες και στη συνέχεια σε μηνιαίες δόσεις συντήρησης για ένα έτος. Λόγω του μοριακού βάρους του η πιθανότητα συστηματικής τοξικότητας είναι αμελητέα ενώ και η σοβαρή χημική κυστίτιδα καταγράφεται σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών (8%) [10].

Η Βαλρουμπικίνη είναι παράγωγο των ανθρακυκλινών και έχει παρόμοιο μηχανισμό

δράσης με εκείνο της αδριαμυκίνης. Έχει επίσης υψηλό μοριακό βάρος. Χορηγούνται 800 mg (αραιωμένα σε 75ml φυσιολογικού ορού) εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες. Εμφανίζει ήπιες παρενέργειες σε που περιλαμβάνουν δυσουρία (77%), αιματουρία (59%) και επιτακτικότητα (23%) [11].

Η Απαζικουόννη (apaziquone -EO9) αποτελεί παράγωγο της μιτομυκίνης και στην πραγματικότητα είναι προμόριο που χρειάζεται ενεργοποίηση από οξειδοαναγωγή ένζυμα. Ο ενεργός μεταβολίτης ονομάζεται EO5a. Έχει χορηγηθεί σε δόσεις 0,5 έως 16 mg (αραιωμένη σε 40 ml φυσιολογικού ορού) σε εβδομαδιαία βάση για 6 εβδομάδες. Η χρήση της σχετίστηκε με ήπιες παρενέργειες όπως δυσουρικά ενοχλήματα, αιματουρία, σπασμός της ουροδόχου κύστεως, κοιλιακό άλγος και καταβολή [12].

Μεταξύ των παραπάνω φαρμάκων περιλαμβάνονται άλλα με δοκιμασμένη δράση, άλλα πειραματικά, και άλλα με περιορισμένη αποτελεσματικότητα που επανεισάγονται ως συμπληρωματικά στα καθιερωμένα σχήματα. Αν και οι θεραπείες αυτές είναι τοπικές δεν στερούνται παρενεργειών και η αποτελεσματικότητά τους ποικίλλει. Πράγματι, κάθε μεμονωμένη περίπτωση επιφανειακού καρκίνου διαφέρει ως προς την επανεμφάνιση και την εξέλιξη δεδομένου ότι αυτές εξαρτώνται από μια σειρά παραγόντων που αφορούν το υπόβαθρο του αρρώστου (κατάσταση ανοσοποιητικής λειτουργίας, επαφή με καρκινογόνους παράγοντες, επίπεδο συμμόρφωσης στην θεραπεία και την παρακολούθηση κλπ.), την χειρουργική επέμβαση που προηγήθηκε (πιθανότητα

εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων, βαθμός εκρίζωσης καρκινικού φορτίου, επάρκεια και κατάσταση αναγνωρισιμότητας του βιοοπτικού υλικού, συνυπάρχουσες βλάβες από ύποπτες περιοχές κλπ.) και κυρίως τα χαρακτηριστικά του όγκου (εστιακότητα, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης, στάδιο κλπ.). Το γεγονός αυτό καθιστά το καθορισμό της ιδανικής τοπικής θεραπείας εξαιρετικά δυσχερή. Ο σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να εξετάσει τη χρησιμότητα της συστηματικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών και ανοσοθεραπευτικών στην πρόληψη της υποτροπής και της προόδου.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναζητήθηκαν άρθρα από τις βάσεις δεδομένων Medline και PubMed από το 2004–2014 για τους ακόλουθους όρους, μόνους ή σε συνδυασμό, στην αγγλική γλώσσα: *«καρκίνος της ουροδόχου κύστης, διήθηση του εξωστήρα μυ, επιφανειακοί όγκοι, ενδοκυστικές εγχύσεις, ενσταλάξεις φαρμάκων στην ουροδόχο κύστη, συμπληρωματική τοπική θεραπεία»*. Μέσω της αναζήτησης στη βάση δεδομένων ΙΑΤΡΟΤΕΚ χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιοι όροι στην ελληνική γλώσσα για άρθρα που δημοσιεύτηκαν την ίδια χρονική περίοδο. Οι βιβλιογραφικές αναφορές στα άρθρα που επιλέχθηκαν ελέγχθηκαν για την περίπτωση δημοσιεύσεων που δεν περιλήφθηκαν στην αρχική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με βάση τις αναζητήσεις που περιγράφονται ανωτέρω βρέθηκε πληθώρα δημοσιευμάτων που σχετιζόνταν με το θέμα. Σε ότι αφορά συγκεκριμένα την άμεση μετεγχειρητική ενδοκυστική έγχυση και την χρησιμότητά της βρέθηκαν και αναλύθηκαν 39 άρθρα εκ των οποίων τα 14 είναι μεταναλύσεις.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλαπλές μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με BCG μειώνει την υποτροπή και πιθανόν την εξέλιξη της νόσου και την θνησιμότητα. Τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης της θεραπείας με BCG έναντι της ΧΜΘ έδειξαν σαφή υπεροχή του BCG στη μείωση κινδύνου υποτροπής. Ποιο συγκεκριμένα έχει δειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου από 8% σε 3%, την ανάγκη κυστεκτομής από 42% σε 26% και την θνητότητα από 32% σε 14% [13]. Επίσης το BCG είναι δραστικό και έναντι του Cis.

Η πλήρης απάντηση σε 1.000 ασθενείς από διάφορες μελέτες αγγίζει το 70% σε σχέση με το 50% της ΧΜΘ [13].

Μολαταύτα παραμένει ασαφής η ακριβής διάρκεια της θεραπείας, οι επαναλήψεις της θεραπείας, η ιδανική δοσολογία (σε σχέση με την εμφάνιση παρενεργειών και την κλινική αποτελεσματικότητα) καθώς και η ουσιαστική αποτελεσματικότητα ανά ομάδα κινδύνου. Καμία από τις τυχαιοποιημένες μελέτες που διερεύνησαν την επαναχορήγηση BCG στην υποτροπή δεν παρείχαν ασφαλή συμπεράσματα λόγω προβλημάτων είτε στο σχεδιασμό είτε στην μέθοδο αποτίμησης.

Αντίστοιχα, αν και οι επτά μετα-αναλύσεις που έχουν διεξαχθεί έως τώρα απέδειξαν όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας με BCG για τη μείωση της επανεμφάνισης και την καθυστέρηση της εξέλιξης, βασίζονται σε υποβέλτιστα δεδομένα και δεν μπορούν να προσφέρουν οριστικά συμπεράσματα [14]. Τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποίησαν το πρωτόκολλο SWOG48 (εβδομαδιαία συντήρηση ανά 3 εβδομάδες τον 3ο, 6ο, 12ο, 18, 24ο 30ο και 36ο μήνα) διαπίστωσαν κλινικό όφελος για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης με μια παράλληλη αύξηση της τοξικότητας. Τα αποτελέσματα μελέτης της EORTC-GU φανέρωσαν ότι για τους ασθενείς αυτούς, η χρονικής διάρκειας 3 ετών πλήρους δόσης θεραπεία συγκρινόμενη με εκείνη χρονικής διάρκειας ενός έτους μειώνει την υποτροπή αλλά όχι την πρόοδο και τους θανάτους. Αξιοσημείωτα, δεν βρέθηκε διαφορά στην τοξικότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το 1/3 της δόσης και όσων έλαβαν πλήρη δόση [15]. Με βάση τα παραπάνω, το όφελος από τα δύο επιπλέον χρόνια της συντήρησης θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του προστιθέμενου κόστους και της ταλαιπωρίας του ασθενούς. Αξιοσημείωτα πάντως οι παρενέργειες που απαιτούν διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά το πρώτο έτος, γεγονός που σημαίνει ότι όσοι ανέχτηκαν καλώς τη θεραπεία στο ένα έτος θα μπορούν θεωρητικά να συνεχίσουν χωρίς προβλήματα για ακόμα δυο έτη τη θεραπεία [16]. Αντίθετα συγκρίνοντας το ένα τρίτο της δόσης με την πλήρη δόση σε 500 ασθενείς διαφορετικού κινδύνου (Ta, T1, Tis), η ομάδα CUETO βρήκε σημαντικά χαμηλότερη τοξικότητα χωρίς καμία συνολική διαφορά

στην αποτελεσματικότητα [17]. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι λιγότεροι ασθενείς εμφάνισαν τοξικότητα με τη μειωμένη δόση, η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής συστηματικής τοξικότητας ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες [17]. Τέλος, οι ίδιοι ερευνητές απέδειξαν ότι ενώ το ένα τρίτο της συνήθους δόσης του BCG μπορεί να είναι η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τους όγκους ενδιάμεσου κινδύνου, η περαιτέρω μείωση στο ένα έκτο της δόσης επέφερε δραματική μείωση στην αποτελεσματικότητα του BCG στην πρόληψη της υποτροπής χωρίς μείωση στην τοξικότητα [18].

Από την άλλη πλευρά, το BCG δεν φαίνεται να μεταβάλλει τη φυσική πορεία των όγκων χαμηλού κινδύνου και για αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ως υπερθεραπεία για αυτή την κατηγορία ασθενών.

Στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, η πλήρης δόσης του BCG με συντήρηση για ένα χρόνο φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από ότι η χημειοθεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής μολονότι έχει περισσότερες παρενέργειες [18].

Με βάση τα παραπάνω, παρά το γεγονός ότι το BCG είναι μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία, γίνεται κατανοητό ότι λόγω του κινδύνου τοξικότητας δεν είναι όλοι οι ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο υποψήφιοι για θεραπεία με BCG. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τον κίνδυνο του ασθενούς και όπου δεν είναι απόλυτα αναγκαίο θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κόστους και της ενόχλησης του αρρώστου.

Η ιντερφερόνη Α εμφανίζει μια δοσοεξαρτώμενη ανταπόκριση: Στις 10x106

UI παρατηρείται πλήρης ανταπόκριση στο 5% των ασθενών, που στις 100x106 UI αυξάνεται σε 43%. Κατά μέσο όρο, παρατηρείται μείωση υποτροπών σε ποσοστό 21-62% σε διάστημα 6-36 μηνών. Ωστόσο η θεραπεία με IFN-α έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Με δεδομένο ότι οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου έχουν ούτως ή άλλως καλή κλινική πορεία, παρά την αντινεοπλασματική της δράση, ο ρόλος της περιορίζεται ως συμπληρωματική θεραπεία [19]. Προς το παρόν υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί [20,21].

Μετά από θεραπεία με μιτομυκίνη C, έχουν αναφερθεί ποσοστά βραχυπρόθεσμης μείωσης της υποτροπής μεταξύ 15-20% και μακροπρόθεσμου κινδύνου υποτροπής έως 6% [22]. Γενικά, η πρόωμη υποτροπή φαίνεται πως μπορεί να μειωθεί σχεδόν στο ήμισυ των ασθενών (54%), ενώ τα μακροπρόθεσμα ποσοστά υποτροπής φαίνεται ότι μειώνονται σε ακόμα μικρότερο βαθμό (41%) [23].

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με μιτομυκίνη C αυξάνουν με την αύξηση της δόσης, καθώς αυξάνει γραμμικά η απορρόφηση σε σχέση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε ποσοστό σχεδόν 50% [24]. Παρά τη δημοτικότητα της μιτομυκίνης C, πολλά ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη προσέγγιση της θεραπείας παραμένουν αναπάντητα. Έχουν προταθεί στρατηγικές για τη βελτίωση της διανομής της στους ιστούς ενώ τεχνικές με χρήση μικροκυμάτων, όπως υπερθερμία (Synergo) και ηλεκτρεγερτική χορήγηση του φαρμάκου (EMDA) σε ασθενείς με όγκους υψηλού

κινδύνου, έχουν αποδείξει ότι αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία, από τις μελέτες αυτές είναι ωστόσο περιορισμένα. Ο αριθμός των ασθενών στην προοπτική μελέτη Synergo ήταν μικρός και τα σχετικά με την εξέλιξη στοιχεία ήταν ασαφή. Σε μια μελέτη σύγκρισης του BCG με EMDA, βρέθηκε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ του δεύτερου σχετικά με την υποτροπή και την εξέλιξη. Ωστόσο, οι δύο μορφές θεραπείας είναι σε πειραματικό στάδιο και παρά τις τρέχουσες βελτιώσεις, ένα μεγάλο ποσοστό επιφανειακών καρκίνων υποτροπιάζει [25]. Αυτή η φαινομενική αντίσταση θεραπεία θα μπορούσε να ξεπεραστεί με συνδυασμό της MMC με άλλους παράγοντες που έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και είναι απίθανο να έχουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα. Στην κατεύθυνση αυτή κινούνται μελέτες συνδυασμού της μιτομυκίνης C με BCG ή Gemcitabine [25,26]. Από την άλλη πλευρά, αυτό ενδέχεται να σχετίζεται κυρίως με την επιλογή των ασθενών δεδομένου ότι η συμβολή της μιτομυκίνης στην αντιμετώπιση των όγκων υψηλού κινδύνου περιορίζεται σε μείωση του ποσοστού υποτροπής ενώ δεν έχει καμία επίδραση στην πρόοδο.

Η αρχική εντόπωση από την αντινεοπλασματική δράση της μιτοξανδρόνης, (ποσοστό 54% ελεύθερο όγκου στους 3 μήνες και μεσοδιάστημα χωρίς υποτροπή 248 ημέρες σε υπολειπόμενη νόσο [27]) δεν επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια. Αργότερα, οι Chiang και συν. μελέτησαν 25 ασθενείς με επιφανειακό όγκο της κόστης (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>) που έλαβαν συμπληρωματική ενδοκυστική θεραπεία με 10 mg

μιτοξαντρόνης (εβδομαδιαίως σε 6 συνεδρίες) και διαπίστωσαν μετά από 1 έτος παρακολούθησης ότι το 76% των ασθενών ήταν ελεύθεροι υποτροπής (που αντιστοιχούν στο 69% των νεοδιαγνωσμένων περιπτώσεων και το 89% των περιπτώσεων με ιστορικό υποτροπής) [28]. Αντίθετα, οι Bassi και συν σε αντίστοιχο αριθμό ασθενών δεν διαπίστωσαν προφυλακτική δράση της μιτοξαντρόνης έναντι των επιφανειακών καρκίνων που δεν απάντησαν σε προηγούμενη θεραπεία προφύλαξης [10]. Και οι δύο διαπίστωσαν πολύ μικρό ποσοστό παρενεργειών (σοβαρή χημική κυστίτιδα καταγράφηκε σε λιγότερο από το 10% των ασθενών). Σε δεκαπλάσιο - σχεδόν- αριθμό ασθενών η μιτοξαντρόνη εμφάνισε υποδεέστερα αποτελέσματα στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε σχέση με την ιντερφερόνη ενώ ο διπλασιασμός της δόσης της μιτοξαντρόνης δεν πρόσθεσε επιπλέον στην αποτελεσματικότητα [29].

Νέες τεχνικές, όπως η φωτοχημική ενσωμάτωση φέρονται να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με μιτοξαντρόνη και αναμένονται τα αποτελέσματα από την πρακτική εφαρμογή τους [30].

Η επιρουμπικίνη (EPI) είναι ένα από τα πλέον χρησιμοποιούμενα από την κύστη χημειοθεραπευτικά και μπορεί να θεωρηθεί από πλευράς εμπειρίας συγκρίσιμη με το BCG με ικανό αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων από τις οποίες προκύπτει ότι το BCG είναι ανώτερο από τη EPI σε όρους πλήρους ανταπόκρισης και ελεύθερης νόσου επιβίωσης [31]. Το γεγονός ότι η EPI μειονεκτεί στο διάστημα έως την

πρώτη εμφάνιση υποτροπής, στο διάστημα έως την εμφάνιση απομακρυσμένης μετάστασης αλλά και τη συνολική επιβίωση, καθώς και το ότι η υπεροχή του BCG δεν περιορίζεται μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αλλά και σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου υποβαθμίζει την θέση της EPI στην θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης [32]. Με βάση αυτή την παραδοχή ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την χρήση της σε όσους ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με BCG ανεξαρτήτως ομάδας κινδύνου [32]. Ωστόσο, πέντε μελέτες κατά μέτωπο σύγκρισης των δυο θεραπευτικών παραγόντων με ικανοποιητικό συνολικό αριθμό ασθενών ενώ κατέδειξαν σημαντική υπεροχή του δεύτερου στην ανάσχεση της υποτροπής (35.5% για το BCG έναντι 51.4% για την EPI), απέδειξαν μια σημαντικά υψηλότερη συστηματική τοξικότητα για το BCG [33]. Επιπλέον δεν επιβεβαίωσαν τις διαφορές στην πρόοδο της νόσου την ειδική της νόσου και την συνολική επιβίωση. Αξιοσημείωτα, σε πειραματικά μοντέλα η δράση της επιρουμπικίνης φαίνεται πως ενισχύεται περαιτέρω με την συνεργική δράση των κινολονών [34]. Η εφαρμογή στην κλινική πράξη θα επιβεβαιώσει ή όχι τυχόν εξομοίωση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού με το BCG.

Συμπερασματικά, η EPI επιτυγχάνει τον κύριο στόχο της ενδοκυστικής θεραπείας που είναι η εξάλειψη της υπολειμματικής νόσου και η ελάττωση της συχνότητας επανεμφάνισης, αφού φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την πιθανότητα περαιτέρω διουρηθρικών εκτομών. Αντίθετα όπου τίθεται ο επιπλέον στόχος της καθυστέρησης



της εξέλιξης των όγκων δεν μπορεί να υποκαταστήσει το BCG [35].

Οι Steinberg και συν. μελέτησαν την επίδραση της βαλρουμπικίνης σε ασθενείς με CIS ανθεκτικό στο BCG, όπου διαπιστώθηκε μείωση της υποτροπής σε ποσοστό 21% [36,37]. Νεότερες κλινικές δοκιμές της βαλρουμπικίνης σε αυτή την ομάδα ασθενών επιβεβαιώνουν έναν σταθερό βαθμό αποτελεσματικότητας τόσο σε όσους είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικούς στο BCG) όσο και σε εκείνους που έλαβαν σημαντικά λιγότερες προηγούμενες θεραπείες [38]. Το σκεύασμα προορίζεται για ασθενείς με CIS ανθεκτικό στο BCG στους οποίους η ριζική κυστεκτομή αντενδείκνυται [39].

Παρά τις ενθαρρυντικές αρχικές αναφορές, διαπιστώθηκε ότι αποτελεσματικότητα της απαζικουόνης είναι κάπως περιορισμένη γεγονός που οφείλεται σε ένα συνδυασμό ταχείας φαρμακοκινητικής εξάλειψης και

κακής διείσδυσης διαμέσου των ανάγγειων ιστών [12].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση την παραδοχή ότι η πλήρης διουρηθρική εκτομή των όγκων της ουροδόχου κύστης (state-of-the-art TUR-BT) είναι -κατ'ουσία- ατελής θεραπεία καθότι ο επιφανειακός καρκίνος συνήθως υποτροπιάζει, θεωρείται απαραίτητη η συμπληρωματική θεραπεία σε όσους τους ασθενείς αναμένεται να υποτροπιάσουν ή να εξελίξουν την νόσο τους. Η επιλογή του θεραπευτικού μέσου, η συχνότητα και η διάρκεια χορήγησης του καθώς και η δοσολογία καθορίζονται ιδανικά από το πραγματικό όφελος, τη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών και τη σχέση κόστους-οφέλους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Batavia J, Yamany T, Molotkov A, Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations. *Nat Cell Biol.* 2014;16(10):982-91.
2. Librenjak D, Novaković ZS, Milostić K. Carcinoma in situ of urinary bladder: incidence, treatment and clinical outcomes during ten-year follow-up. *Acta Clin Croat.* 2012;51(2):201-7.
3. van Lingen AV, Witjes JA. Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(10):1371-85.
4. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette- Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19:565-572.
5. Lamm D, Brausi M, O'Donnell MA, Witjes JA. Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014;32(1):35.e21-30.
6. Ohsugi H, Kitamura Y, Manabe Y, et al. Efficacy of prophylactic intravesical mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Hinyokika Kyo.* 2014;60(8):375-9.
7. Guy L, Mahammed H, Bastide C, et al. Medical treatment of bladder carcinoma. *Prog Urol.* 2013;23(15):1238-45.
8. Pavone M. M. Intravesical instillation of adriamycin in treatment of bladder cancer. A review. *Urology* 1984, 23: 40-47.

9. Fallah F, Fallah M, Sajadi Nia RS. Thiotepa versus Bacille Calmette-Guérin in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol*. 2013;6(3):160-4.
10. Bassi PF, Spinadin R, Carando R, Dal Moro F, et al. Mitoxantrone chemoprophylaxis for multirecurrent multifocal superficial bladder tumours: results of a phase 2 controlled study. *Arch Ital Urol Androl*. 2003;75(4):202-4.
11. Patterson AL, Greenberg RE, et al. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology* 2000; 56:232-235.
12. Phillips RM, Hendriks HR, Peters GJ; EORTC-Pharmacology and Molecular Mechanism Group. EO9 (Apaziquone): from the clinic to the laboratory and back again. *Br J Pharmacol*. 2013;168(1):11-8.
13. van Lingen AV, Witjes JA. Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(10):1371-85.
14. Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol*. 2013;64(4):579-85.
15. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2013;63(3):462-72.
16. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):69-76.
17. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, et al., (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2002;89(7):671-80.
18. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, et al., (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007;52(5):1398-406.
19. Ding GQ, Yu YL, Shen ZJ, Zhou XL, et al. Antitumor effects of human interferon-alpha 2b secreted by recombinant bacillus Calmette-Guérin vaccine on bladder cancer cells. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(5):335-41.
20. Hemdan T, Johansson R, Jahnsen S, Hellström P, et al. 5-Year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon- $\alpha$ 2b in patients with T1 bladder cancer. *J Urol*. 2014;191(5):1244-9.
21. Dinney CP, Fisher MB, Navai N, O'Donnell MA, et al. Phase I trial of intravesical recombinant adenovirus mediated interferon- $\alpha$ 2b formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guérin failures in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2013;190(3):850-6.
22. Lamm DL. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: slow but steady progress. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4259 – 4260.
23. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol*. 1999;161: 1120 – 1123.

24. Ohsugi H, Kitamura Y, Manabe Y, Masuda N. Efficacy of prophylactic intravesical mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Hinyokika Kyo*. 2014;60(8):375-9.
25. Bhle A. Bladder cancer: meta-analysis of BCG versus mitomycin C--a deeper insight? *Nat Rev Urol*. 2010;7(1):8-10.
26. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, et al. Intravesical Gemcitabine in combination with Mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2015 Feb 13. doi: 10.1111/bju.13088
27. Newling DW. Intravesical mitoxantrone in recurrent superficial bladder cancer. *Br J Urol*. 1995;76(6):814.
28. Chiang PH, Chiang CP. Intravesical mitoxantrone in superficial bladder cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2000;16: 91-94.
29. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Dimopoulos C. Adjuvant intravesical mitoxantrone versus recombinant interferon-alpha after transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized prospective study. *Urol Int*. 2004;72(4):284-91.
30. Adigbli DK, Wilson DG, Farooqui N, Sousi E, et al. Photochemical internalisation of chemotherapy potentiates killing of multidrug-resistant breast and bladder cancer cells. *Br J Cancer*. 2007;97(4):502-12.
31. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):195-205.
32. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Gurin, and bacillus Calmette-Gurin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):766-73
33. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD006885.
34. Engeler DS, Scandella E, Ludewig B, Schmid HP. Ciprofloxacin and epirubicin synergistically induce apoptosis in human urothelial cancer cell lines. *Urol Int*. 2012;88(3):343-9.
35. Chopin DK, Gattegno B: Superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2002; 42: 533 - 541.
36. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Gurin. *Urol Oncol*. 2013;31(8):1635-42.
37. Steinberg GD, Smith ND, Ryder K, Strangman NM, Slater SJ. Factors affecting valrubicin response in patients with bacillus Calmette-Guérin-refractory bladder carcinoma in situ. *Postgrad Med*. 2011;123(3):28-34
38. Cookson MS, Chang SS2, Lihou C3, Li T4, et al. Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther Adv Urol*. 2014;6(5):181-91.
39. Barlow LJ, Benson MC. Experience with newer intravesical chemotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2013;14(2):65-70.

## *Intravesical installation of pharmaceutical agents to prevent recurrence and progression of superficial bladder cancer*

K. Stamatiou<sup>1</sup>, Gianpaolo Perletti<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Urology Department, Tzaneion Hospital, Piraeus, Greece, <sup>2</sup> Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy and <sup>3</sup> Faculty of Medicine and Medical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

### ABSTRACT

Urinary bladder cancer is a relatively common condition. A significant proportion of intermediate and highly malignant tumors recur and progress to invasive cancer. Various pharmaceutical agents have been tested in different regimens of intravesical treatment to prevent recurrence and progression. Currently, the standard treatment for non-invasive bladder cancers is the immediate, -after complete tumor resection- injection of a chemotherapeutic agent. For patients at intermediate-risk, a series of intravesical chemotherapy or immunotherapy for a 6-week period is suggested.

*Keywords:* Bladder cancer, superficial tumors, intravesical treatment, complementary local therapy

### Citation

K. Stamatiou, Gianpaolo Perletti. Intravesical installation of pharmaceutical agents to prevent recurrence and progression of superficial bladder cancer. *Scientific Chronicles* 2020; 25(2): 266-277