



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Σ. Θεοχάρης, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

Διευθυντής ΠΜΣ
Σ. Θεοχάρης, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον
καρκίνο της ουροδόχου κύστεως**

Ον/μο: Λιακέα Αλίκη

Αρ. Μητρώου: 20170580

Ιδιότητα: Ιατρός – Παθολογοανατόμος

Επιβλέπων ΜΔΕ: Α. Χ. Λάζαρης

Αθήνα, Ιούλιος 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

<i>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</i>	<i>ΒΑΘΜΙΑ</i>	<i>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</i>
ΑΝΔΡΕΑΣ Χ. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων) ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΦΟΥΚΑΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	4
Περίληψη.....	5
Abstract	6
1. ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	7
2. ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ.....	8
2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	8
3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	10
4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ.	12
4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	12
4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	13
4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ / ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	15
4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	15
4.5 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	17
4.6 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	17
4.7 ΜΗ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ.....	24
5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ.	27
5.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	27
5.2 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	28
5.2.1 ΒΑCILLUS CALMETTE-GUERIN	29
5.2.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ	32
5.2.3 ΟΓΚΟΛΥΤΙΚΟΙ ΙΟΙ	54
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.	58

Εισαγωγή

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί το δέκατο συχνότερο τύπο κακοήθους νεοπλασίας παγκοσμίως.

Η μέχρι τώρα θεραπευτική προσέγγισή του περιλαμβάνει την εφαρμογή χειρουργικών, χημειοθεραπευτικών και ακτινοθεραπευτικών μεθόδων, σε άλλοτε άλλους συνδυασμούς, με βάση το στάδιο της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στη μελέτη και εφαρμογή ποικίλων ανοσοθεραπευτικών παραγόντων στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης / μεταστατικής νόσου.

Στην παρούσα εργασία θα πραγματοποιηθεί μια σύντομη ανασκόπηση της επιδημιολογίας, της κλινικής εικόνας, της διάγνωσης, της ιστολογίας και της θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και στη συνέχεια θα γίνει εκτενέστερη αναφορά στις μέχρι τώρα εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, καθώς και στις μελλοντικές προοπτικές.

Περίληψη

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί το δέκατο συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα παγκοσμίως και το δέκατο τρίτο συχνότερο, όσον αφορά τη θνητότητα. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες, ενώ για την εμφάνισή του έχουν ενοχοποιηθεί ποικίλοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, η λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων, η παρουσία χρόνιας φλεγμονής κ.ά. Τα καρκινώματα της ουροδόχου κύστης είναι στην πλειοψηφία τους ουροθηλιακά καρκινώματα. Ανάλογα με τη σταδιοποίηση του εκάστοτε όγκου, επιλέγεται η κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική, με διαθέσιμες επιλογές τη χειρουργικά αντιμετώπιση, τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή τη χορήγηση ακτινοθεραπείας. Τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί στη φαρέτρα των ογκολόγων για την αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και η επιλογή της ανοσοθεραπείας. Μέχρι στιγμής έχουν λάβει επίσημη έγκριση για χρήση από επίσημους φορείς πέντε ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες (ατεζολιζουμάμπη, αβελουμάμπη, νιβολουμάμπη, πεμπρολιζουμάμπη και δουρβαλουμάμπη), ενώ πολλοί άλλοι βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών, δίνοντας ελπίδες για ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης μέσα στα επόμενα χρόνια.

Abstract

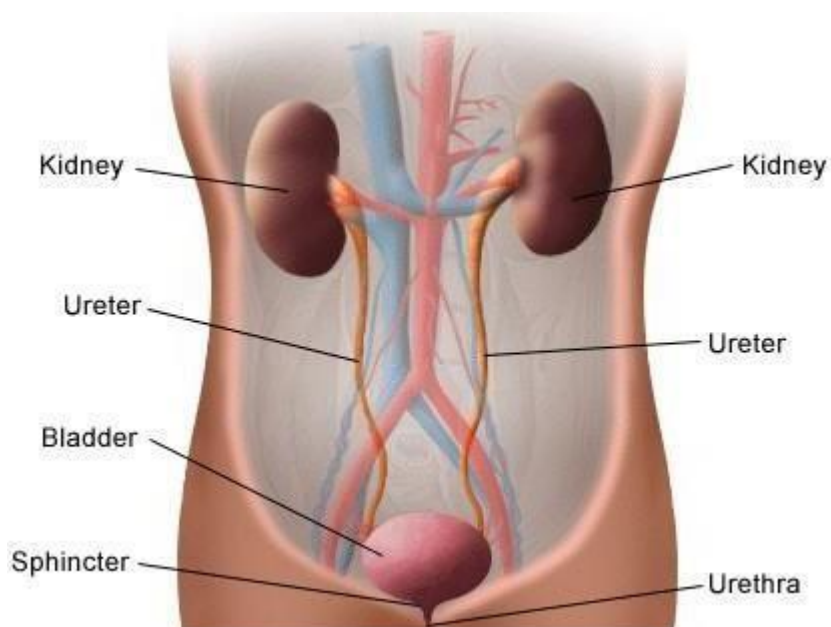
Bladder cancer constitutes the tenth most common malignancy worldwide and the thirteenth most common on terms of mortality. It occurs more frequently in men, while various factors have been correlated with carcinogenesis in urinary bladder, such as smoking, exposure to carcinogenic substances, use of certain medications, the presence of chronic inflammation etc. The great majority of bladder carcinomas are of urothelial origin. Depending on tumor stage, the appropriate therapeutic strategy is chosen, with available options being surgical treatment, the administration of chemotherapy or the administration of radiation therapy. Recently, the oncologists have also the option of immunotherapy for the treatment of bladder cancer. So far, five immunotherapeutic agents (atezolizumab, avelumab, nivolumab, pembrolizumab and durvalumab) have been officially approved for use, while many others are in various stages of clinical trials, raising hopes for further improvements in the treatment of patients with bladder cancer within the next few years.

ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ουροποιητικό σύστημα αποτελεί το σύστημα της παραγωγής και απέκκρισης των ούρων από τον οργανισμό, συνιστώντας με τον τρόπο αυτό βασικό παράγοντα ρύθμισης των ηλεκτρολυτών και διατήρησης της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Τα όργανα που απαρτίζουν το ουροποιητικό σύστημα είναι τα εξής:

- Οι δύο νεφροί, δεξιός και αριστερός, που παράγουν τα ούρα και αποτελούν την εκκριτική μοίρα του ουροποιητικού συστήματος.
- Οι νεφρικοί κάλυκες και η νεφρική πύελος για κάθε νεφρό.
- Οι δύο ουρητήρες, ένας για κάθε νεφρό.
- Η ουροδόχος κύστη, που σε αυτή συγκεντρώνονται και παραμένουν τα ούρα στα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ουρήσεων.
- Η ουρήθρα, μέσω της οποίας αποβάλλονται τα ούρα κατά την ούρηση

Οι νεφρικοί κάλυκες με τη νεφρική πύελο, οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα αποτελούν την αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού συστήματος, δηλαδή το τμήμα εκείνο του ουροποιητικού συστήματος μέσω του οποίου γίνεται η αποβολή των ούρων. (1)



Εικόνα 1: Δομή ουροποιητικού συστήματος

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η ουροδόχος κύστη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αποτελεί όργανο του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και περιγράφεται ως ένα κοίλο μυώδες όργανο, στο οποίο συγκεντρώνονται τα ούρα που κατέρχονται από τους νεφρούς μέσω των δύο ουρητήρων. Η ουροδόχος κύστη αποθηκεύει μια ποσότητα ούρων και όταν αυτή υπερβαίνεται, αποβάλλεται το περιεχόμενό της μέσω της ουρήθρας με τη διαδικασία της ούρησης. Η χωρητικότητά της είναι περίπου 1,5-2 kg ούρα, αλλά συνήθως μια ποσότητα 250-300g ούρων είναι αρκετή για να προκαλέσει στον άνθρωπο την επιθυμία για ούρηση. Όταν είναι πλήρης, έχει κωνικό σχήμα και το άνω της μέρος εξέχει πάνω από την ηβική σύμφυση.

Στη γυναίκα εντοπίζεται μεταξύ της ηβικής σύμφυσης και της μήτρας, ενώ στον άντρα μεταξύ της ηβικής σύμφυσης και του ορθού. Η κύστη στηρίζεται στη θέση της με τη βοήθεια του πυελικού εδάφους και του προστάτη αδένος στον άνδρα αλλά και άλλων ανατομικών δομών, όπως:

- Το περιτόναιο
- Οι ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι
- Οι ηβοκυστικοί σύνδεσμοι
- Η προκυστική περιτονία

Τα επιμέρους τμήματα της ουροδόχου κύστης είναι η βάση ή **πυθμένα**, που βρίσκεται προς τα κάτω, το **σώμα**, που χωρίζεται από την βάση από στόμια εκβολής των ουρητήρων και την **κορυφή** που έρχεται προς τα πάνω και μπροστά.

Στη γυναίκα η βάση στηρίζεται στο πυελικό έδαφος, ενώ στον άντρα στον προστάτη αδένος. Στο κάτω μέρος της κύστης αναγνωρίζεται μια τρίγωνη περιοχή, η οποία ονομάζεται **κυστικό τρίγωνο**. Στις τρεις γωνίες του κυστικού τριγώνου αναγνωρίζονται τρεις οπές. Οι δύο ανώτερες, δεξιά και αριστερά αποτελούν τα αντίστοιχα στόμια των δύο ουρητήρων. Η κάτω οπή είναι το στόμιο από το οποίο ξεκινά η ουρήθρα. Το εν λόγω κατώτερο τμήμα της κύστης από το οποίο ξεκινάει η ουρήθρα ονομάζεται και **αυχέννας** της κύστης.

ΝΕΥΡΩΣΗ, ΛΕΜΦΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Αρτηρίες: Η αγγείωση της ουροδόχου κύστης προέρχεται από την άνω και την κάτω κυστική αρτηρία.

Φλέβες: Η ουροδόχος κύστη περικλείεται από το κυστικό φλεβώδες πλέγμα, το συλλέγει το αίμα από αυτή και εκβάλλει, κατά κανόνα, απευθείας στις έσω λαγόνιες φλέβες.

Νεύρα: Η νεύρωση της ουροδόχου κύστης προέρχεται από το συμπαθητικό και από το παρασυμπαθητικό κομμάτι του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι ίνες του συμπαθητικού έρχονται με το υπογάστριο νεύρο, ενώ οι ίνες του παρασυμπαθητικού με τα πυελικά νεύρα. Εκτός από αυτές τις νευρικές ίνες, υπάρχουν και αισθητικές ίνες, οι οποίες δημιουργούν στον άνθρωπο το αίσθημα πλήρωσης της ουροδόχου κύστης και την έπειξη προς ούρηση.

Λεμφαδένες: Η λέμφος από την ουροδόχο κύστη αποχετεύεται από διάφορα πλέγματα λεμφογαγγλίων. Τα έξω λαγόνια λεμφογάγγλια συγκεντρώνουν τη λέμφο από τα άνω και έξω τμήματα του τοιχώματος. Τα έσω λαγόνια λεμφογάγγλια συλλέγουν λέμφο από τον πυθμένα και το τρίγωνο της ουροδόχου κύστης. Η λέμφος από το πρόσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης καταλήγει στα έσω λαγόνια λεμφογάγγλια.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης αποτελείται - από έξω προς τα μέσα - από τα εξής στρώματα:

- Ορογόνος χιτώνας
- Εξωστήρας μυς, αποτελούμενος από τρεις στιβάδες λείων μυικών ινών
- Χόριο
- Ουροθήλιο

Το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης, που ονομάζεται ουροθήλιο αποτελεί ένα εξειδικευμένο στρωματοποιημένο επιθήλιο. Εμφανίζεται αποκλειστικά στις δομές του ουροποιητικού συστήματος όπως οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα. Στην ουροδόχο κύστη, το πάχος του ουροθηλίου ποικίλει ανάλογα με τον

βαθμό διάτασης του οργάνου. Όταν η ουροδόχος κύστη είναι άδεια και άρα χαλαρή, έχει πάχος πέντε έως επτά στοιβάδες κυττάρων.

Υπάρχει ένα βασικό στρώμα από κύτταρα πάνω στο οποίο βρίσκονται ένα ή περισσότερα στρώματα ενδιάμεσων κυττάρων. Οι στοιβάδες διαμορφώνονται ως εξής:

- Η εσωτερική στοιβάδα, που έρχεται σε επαφή με τα ούρα, αποτελεί φραγμό και διαχωρίζει τον υποκείμενο ιστό. Αποτελείται από ένα μόνο στρώμα κυττάρων umbrella, τα οποία συχνά είναι διπύρρηνα. Αυτά τα κύτταρα δημιουργούν έναν αδιαπέραστο φραγμό με στενούς συνδέσμους και καλύπτονται από ένα στρώμα πλάκας. Ο αδιαπέραστος αυτός φραγμός που δημιουργείται εξασφαλίζει ότι το επιθήλιο και οι υποκείμενοι ιστοί δεν έρχονται σε επαφή με τα ούρα.
- Η ενδιάμεση στοιβάδα αποτελείται από δύο ή τρία στρώματα πολυγωνικών κυττάρων. Όταν η κύστη είναι διατεταμένη, αναγνωρίζονται μόνο δύο ή τρεις στοιβάδες πεπλατυσμένων κυττάρων, τα οποία επανέρχονται στην κανονική τους μορφή όταν αδειάσει η κύστη. Λόγω αυτής της ικανότητας του ουροθήλιο χαρακτηρίζεται ως μεταβατικό επιθήλιο. Το χόριο είναι αυτό που διαχωρίζει το ουροθήλιο από την υποκείμενη μυϊκή στοιβάδα. Αποτελεί το στήριγμα του επιθηλίου και περιέχει μικρά αγγεία που οξυγονώνουν το επιθήλιο. Σε αυτό αναγνωρίζονται, επίσης, λεμφαγγεία, ανοσοκύτταρα, νευρικές απολήξεις, ινοβλάστες, μυοϊνοβλάστες, λιποκύτταρα και ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal.

Ο μυϊκός χιτώνας σχηματίζει τον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης, η σύσπαση του οποίου επάγει την εξώθηση των ούρων και την κένωση της ουροδόχου κύστης. Αποτελείται από τρεις στοιβάδες, την έσω επιμήκη, τη μέση κυκλωτερή και την έξω επιμήκη στοιβάδα. Οι δεσμίδες των λείων μυϊκών ινών των διαφόρων στοιβάδων διαπλέκονται στενά και είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι τρεις στοιβάδες.

Ο ορογόνος χιτώνας είναι συνδετικός ιστός και περιέχει αιμοφόρα αγγεία διαφόρων μεγεθών.

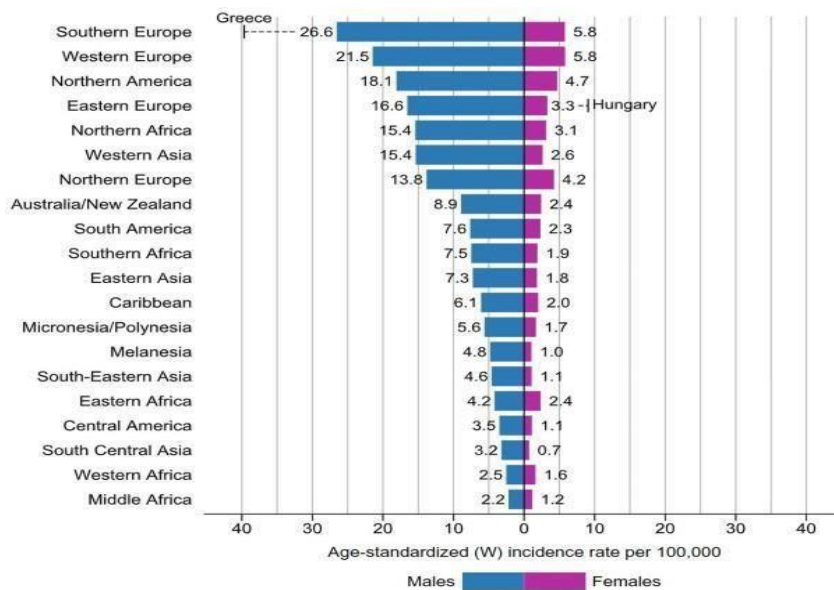
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί το δέκατο συχνότερο τύπο καρκίνου παγκοσμίως, με τη συχνότητά του να υπολογίζεται σε 573.278 νέες περιπτώσεις το 2020, αποτελώντας έτσι το 3% του συνόλου των καρκινωμάτων. Αποτελεί, επίσης, τη 13η συχνότερη αιτία σχετιζόμενης με τον καρκίνο θνησιμότητας, με τον αριθμό των υπολογιζόμενων θανάτων παγκοσμίως που οφείλονται σε αυτόν να ανέρχεται σε 212.536. (2)

Η συχνότητα και η θνησιμότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών περιοχών ανά τον κόσμο, με την υψηλότερη συχνότητα να καταγράφεται στη Νότια Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Βόρεια Αφρική. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι έξι φορές συχνότερος σε χώρες υψηλού εισοδήματος σε σχέση με τις χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος. Ειδικότερα, το 55% των περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης και το 43% των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης εμφανίζονται στο ένα πέμπτο του παγκόσμιου πληθυσμού που ζει σε χώρες με πολύ υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (ΔΑΑ). (3)

Επιπλέον, η συχνότητα και ο ρυθμός θνησιμότητας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι τέσσερις φορές συχνότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, καθιστώντας τον έτσι τον έκτο συχνότερο τύπο καρκίνου και την ένατη συχνότερη αιτία θανάτου στους άνδρες. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάγνωση είναι 70 ετών και άνω, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή του σε νεαρότερες ηλικίες.



Εικόνα 2: Επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης ανά φύλο και περιοχή σύμφωνα με τα στοιχεία του 2020.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κάπνισμα

Το κάπνισμα συνιστά τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Υπολογίζεται ότι έχει άμεσο ή έμμεσο ρόλο σε τουλάχιστον τις μισές από τις νέες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης που εμφανίζονται ανά έτος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η καρκινογενετική επίδρασή του αφορά και τους παθητικούς καπνιστές. Η διάρκεια του καπνίσματος και ο αριθμός πακέτων/ έτος επηρεάζουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους καπνιστές, ενώ αντίστοιχα η διακοπή του καπνίσματος μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης αυτού. (4)

Επαγγελματική και περιβαλλοντική έκθεση σε χημικούς παράγοντες

Έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε χρωστικές που περιέχουν βενζιδίνη, αρωματικές αμίνες και αρσενικό αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η έκθεση στους παράγοντες αυτούς πραγματοποιείται είτε μέσω εισπνοής είτε μέσω κατάποσης. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η καρκινογόνος δράση των εν λόγω χημικών ουσιών δρα συνεργικά με το κάπνισμα και αυξάνει έτσι

περαιτέρω την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε καπνιστές.

Λοιμώξεις και χρόνιος ερεθισμός

Η λοίμωξη από *Schistosoma hematobium*, που αποτελεί ενδημική νόσο της Μέσης Ανατολής και της Αφρικανικής ηπείρου έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης πλακώδους και ουροθηλιακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστης. Η εμμένουσα χρόνια φλεγμονώδης απόκριση έναντι των αυγών του σχιστοσώματος που έχουν εναποτεθεί στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης θεωρείται ότι επάγει την εμφάνιση πλακώδους μετάπλασης, υπερπλασία και εν τέλει καρκίνου. (5)

Σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης βρίσκονται, επίσης, οι ασθενείς με νευρογενή κύστη, λόγω ενός συνδυασμού στάσης των ούρων, επανορθωτικής χειρουργικής και μακροχρόνιας χρήσης ενδοκυστικών καθετήρων. (6) Ομοίως, η συγγενής εκτροφία της ουροδόχου κύστης συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. (7)

Ακτινοβολία / Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η έκθεση σε ακτινοβολία είτε με τη μορφή εξωτερικής ακτινοβολήσης είτε με τη μορφή βραχυθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως ο καρκίνος του προστάτη και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης, τόσο του ουροθηλιακού καρκινώματος όσο και των λοιπών ιστολογικών τύπων. (8)

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί κατά το παρελθόν στα πλαίσια της θεραπείας διαφόρων νεοπλασμάτων, πχ λεμφωμάτων, σαρκωμάτων κλπ έχει αποδειχθεί μέσα από μελέτες με επιζώντες των νεοπλασμάτων αυτών ότι σχετίζεται με την μετέπειτα εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους ασθενείς αυτούς. (9)

Η φαινακετίνη, ένα αναλγητικό φάρμακο που χρησιμοποιούνταν ευρέως κατά το 19ο και 20ο αιώνα έχει με βεβαιότητα συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος, γεγονός που οδήγησε στην απαγόρευση της χρήσης του σε πολλές χώρες. (10)

Παράγοντες κληρονομικότητας

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης μπορεί, επίσης, να εμφανιστεί στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch, ενός συγγενούς συνδρόμου που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. (11)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ / ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

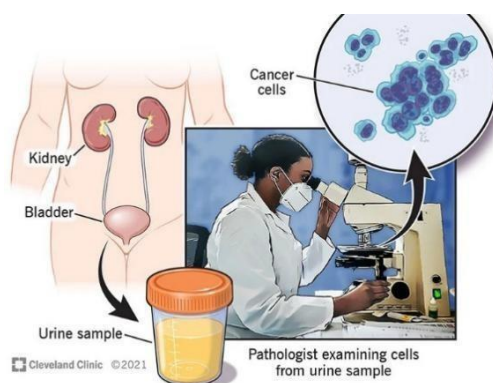
Η τυπική συμπτωματολογία με την οποία πρωτοεμφανίζεται ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνει την μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία, δυσουρία, συχνουρία / επιτακτική ανάγκη για ούρηση, πόνο κατά την ούρηση, πόνο στην κοιλιακή χώρα, καθώς και άλλα μη ειδικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, αδυναμία, καταβολή κλπ. (12)

Κάποιες φορές στις γυναίκες σημειώνεται καθυστέρηση στη διάγνωση, λόγω του ότι τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και αποδίδονται σε λοίμωξη του ουροποιητικού. Η εντόπιση του καρκινώματος επηρεάζει, επίσης, τη συμπτωματολογία με την οποία εμφανίζεται η νόσος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης συνήθως περιλαμβάνει ένα συνδυασμό απεικονιστικών εξετάσεων και εργαστηριακών μεθόδων. Οι συνηθέστερες εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι η μικροσκοπική εξέταση ούρων για την ανίχνευση μικροσκοπικής αιματουρίας και η κυτταρολογική εξέταση ούρων για την ανίχνευση παθολογικών κυττάρων στα ούρα. (13)

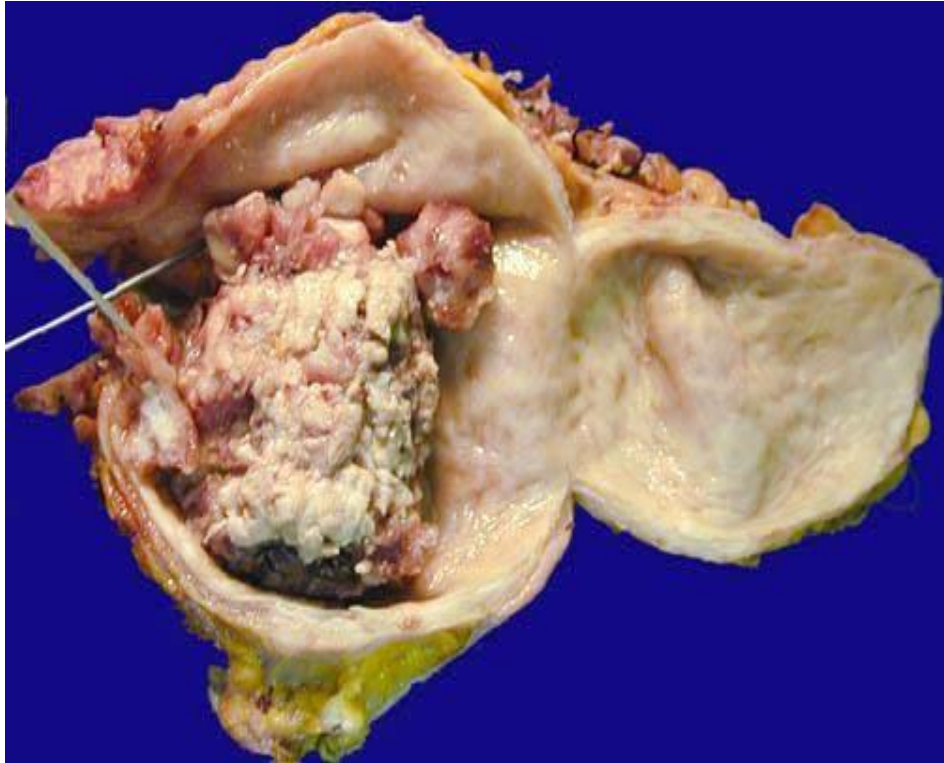
Στη συνέχεια, απαιτείται η χρήση απεικονιστικών εξετάσεων όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, ώστε να γίνει ο ακριβής εντοπισμός του καρκινικού όγκου, καθώς και της κυστεοσκόπησης, η οποία επιτρέπει την πλήρη διερεύνηση του εσωτερικού της ουροδόχου κύστης και τη λήψη βιοψιών.



Εικόνα 3: Κυτταρολογική εξέταση δείγματος ούρων

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το διηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης ποικίλλει σε μακροσκοπική εμφάνιση. Έτσι, μπορεί να έχει θηλώδη, επίπεδη, πολυποειδή, οζώδη ή ακόμη και ελκωτική όψη. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης μπορεί να είναι μονήρης ή πολυεστιακός. Στη δεύτερη περίπτωση, οι επιμέρους καρκινικές μάζες μπορεί να διαφέρουν μακροσκοπικά. Όταν συνυπάρχουν και εστίες *in situ* καρκινώματος, συνήθους εμφανίζονται ως επίπεδες, ερυθματώδεις πλάκες.



Εικόνα 4: Διανοιγμένο χειρουργικό παρασκεύασμα ριζικής κυστεκτομής

Τα ευρήματα της μακροσκοπικής εξέτασης επηρεάζονται σημαντικά από τυχόν προηγηθείσες παρεμβάσεις, όπως η διουρηθρική αφαίρεση τμήματος του όγκου και η προεγχειρητική νεο-επικουρική θεραπεία.

Ιστολογικοί τύποι καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων της ουροδόχου κύστης είναι επιθηλιακής προέλευσης και σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ - World Health Organisation, WHO) διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

- καρκίνωμα του μεταβατικού επιθηλίου - ουροθηλιακό καρκίνωμα
- καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου

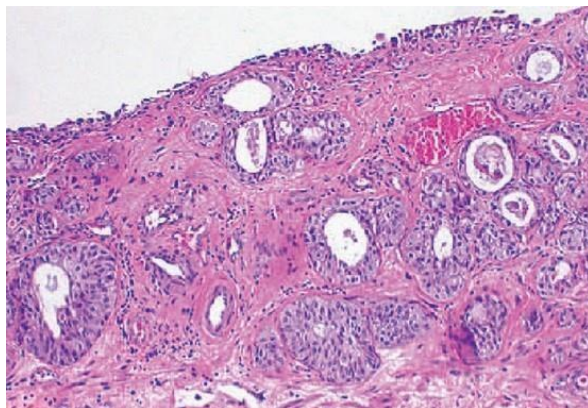
- αδενοκαρκίνωμα
- αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Σπανιώς αναγνωρίζονται μικτές μορφές και σπανιότεροι όγκοι επιθηλιακής και μη προέλευσης.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Ο **φωλεακός** τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος αποτελεί έναν ιδιαίτερα επιθετικό, αλλά και σπάνιο τύπο. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στον άρρενα πληθυσμό. Το κύριο χαρακτηριστικό του ουροθηλιακού καρκινώματος αυτού είναι η ψευδώς καλοήθης εμφάνισή του που μοιάζει πολύ με διηθητικές φωλεές von Brunn. Ένα μέρος από τις φωλεές μπορεί να χαρακτηρίζονται από μικρούς σωληνοειδείς σχηματισμούς. Οι πυρήνες των καρκινικών κυττάρων συνήθως δεν εμφανίζουν έντονη ατυπία. Αυτός ο τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος, είτε όταν εμφανίζεται μόνος του σε συνδυασμό με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, χαρακτηρίζεται από κακή πρόγνωση. Συνηθέστερα η διάγνωσή του γίνεται σε προχωρημένο στάδιο, όπου ο όγκος διηθεί εκτενώς το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης με συνοδό παρουσία διηθημένων επιχώριων λεμφαδένων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών καταλήγουν μέσα σε λίγους μήνες από τη διάγνωση, παρά τη θεραπεία. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις φωλεές von Brunn, την αδενική κυστίτιδα, τη νεφρογενή μεταπλασία, το ανάστροφο θήλωμα, το ουροθηλιακό καρκίνωμα με αντεστραμμένο πρότυπο, τον καρκινοειδή όγκο, και το παραγαγγλίωμα.

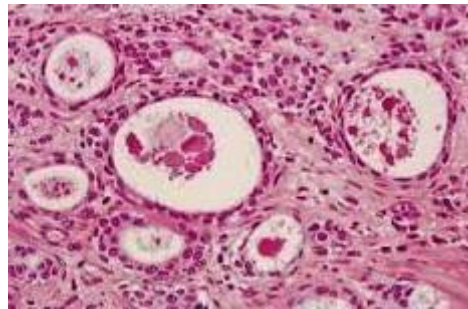
Ανοσοϊστοχημικά, έχει τον ίδιο ανοσοφαινότυπο με το συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, επομένως η διάκριση μεταξύ αυτών δεν μπορεί να γίνει με βάση ανοσοϊστοχημικούς δείκτες, αλλά περισσότερο με μορφολογικά κριτήρια. (14)



Εικόνα 5: Φωλεακός τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος

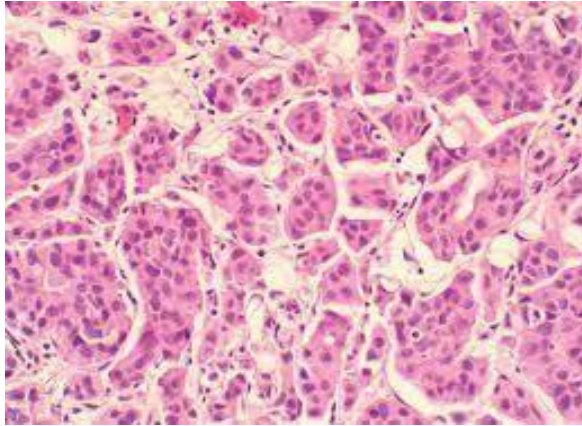
Ο **μικροκυστικός** τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό μικρό- και μακροκύστεων, καθώς και σωληνοειδών σχηματισμών. Στον αυλόν των εν λόγω κυστικών και σωληνοειδών σχηματισμών συχνά αναγνωρίζεται νεκρωτικό υλικό ή ηωσινόφιλες εκκρίσεις. Επενδύονται από ουροθηλιακά κυλινδρικά κύτταρα ή από ένα μονό στρώμα επιθηλίου χαμηλού ή ενδιάμεσου πυρηνικού βαθμού. Ο μικροκυστικός τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος δε διαφέρει από το συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα όσον αφορά την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών. Χαρακτηρίζεται, επίσης, από το ίδιο ανοσοϊστοχημικό προφίλ, όπως και το συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καλοήθεις υπερπλασίες όπως η κοκκιωματώδης και νεφρογενής μεταπλασία και σπανιότατα το αδenoκαρκίνωμα.



Εικόνα 6: Μικροκυστικός τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος

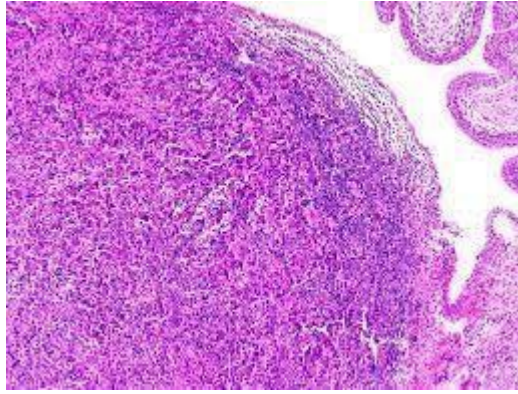
Ο **μικροθηλώδης** τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος είναι αρκετά σπάνιος και μοιάζει με το ορώδες καρκίνωμα των ωθηκών ως προς τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του. Εμφανίζεται συχνότερα στον αντρικό πληθυσμό. Όπως και οι περισσότεροι υπότυποι ουροθηλιακού καρκινώματος, χαρακτηρίζεται από πτωχή πρόγνωση και παρουσιάζει συχνά λεμφαδενικές μεταστάσεις. Μικροσκοπικά, περιγράφεται ως διηθήσεις λεπτών νηματοειδών σχηματισμών ή μικρές σφιχτές θηλώδεις φωλεές καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται μέσα σε κενό και εμφανίζουν αγγειακή και λεμφική διήθηση καθώς επίσης και διήθηση της μυϊκής στοιβάδας ή και των πέριξ της κύστης ιστών.



Εικόνα 7: Μικροθηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα

Το **καρκίνωμα που προσομοιάζει με λεμφοεπιθηλιακό** αποτελεί ένα ιδιαίτερα σπάνιο υπότυπο, ο οποίος έχει μεγάλες ομοιότητες με το λεμφοεπιθηλίωμα του ρινοφάρυγγα. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περίπου 40 περιπτώσεις στην ουροδόχο κύστη. Συχνότερη είναι η εμφάνισή τους σε άντρες μεγαλύτερης ηλικίας. Εντοπίζεται κυρίως στο θόλο, στο οπίσθιο τοίχωμα ή στο τρίγωνο της ουροδόχου κύστης. Μπορεί να εμφανίζεται ως αμιγώς προσομοιάζον με λεμφοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή να συνυπάρχει με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα. Δεν σχετίζεται με τον ιο HPV, ούτε με τον ιο Epstein Barr σε αντίθεση με το λεμφοεπιθηλίωμα του ρινοφάρυγγα. Μικροσκοπικά, αποτελείται από αθροίσεις αδιαφοροποίητων κυττάρων με ασαφή όρια, πλειόμορφους πυρήνες και εμφανή πυρήνια. Το στρώμα χαρακτηρίζεται από την εμφανή παρουσία Β και Τ λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων καθώς και ουδετεροφίλων ή και ηωσινοφίλων. Τα επιθηλιακά κύτταρα χαρακτηρίζονται από θετική έκφραση των δεικτών AE1/AE3, CK7, CK 8 και σπάνια του CD20.

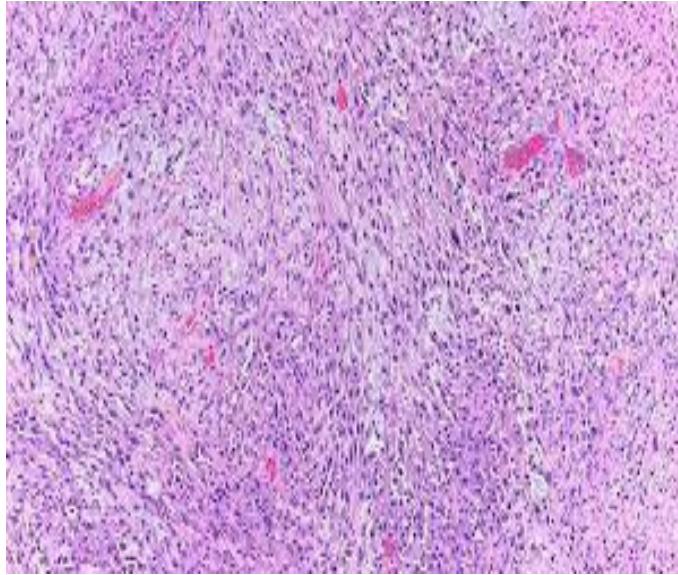
Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το χαμηλά διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα καθώς και ο υψηλόβαθμης κακοήθειας ουροθηλιακό καρκίνωμα με λεμφοειδές στρώμα. Η πρόγνωση είναι καλύτερη, όταν πρόκειται για αμιγές καρκίνωμα που προσομοιάζει με λεμφοεπιθηλιακό ή όταν αυτό αποτελεί το κυρίαρχο στοιχείο, ενώ όταν συνυπάρχει με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα η πρόγνωση είναι αντίστοιχη με το στάδιο και το βαθμό κακοήθειας του συμβατικού ουροθηλιακού καρκινώματος.



Εικόνα 8: Καρκίνωμα ουροδόχου κύστης που προσομοιάζει με το λεμφοεπιθηλιακό

Ο **σαρκωματοειδής** τύπος χαρακτηρίζεται από μικτά μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά επιθηλιακής και μεσεγχυματικής διαφοροποίησης. Συχνά αναγνωρίζονται και ετερόλογα στοιχεία, όπως το οστεοσάρκωμα, το χονδροσάρκωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, το λιποσάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα κλπ. Μπορεί να υπάρχουν περισσότερα από ένα ετερόλογα στοιχεία. Μακροσκοπικά, μοιάζει με σάρκωμα και είναι συχνά πολυποειδείς με μεγάλες ενδοαυλικές μάζες. Μικροσκοπικά, πάντα περιέχεται ουροθηλιακό, στοιχείο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το μόνο αναγνωριζόμενο επιθηλιακό στοιχείο μπορεί να είναι καρκίνωμα in situ (CIS). Το μεσεγχυματικό στοιχείο που εμφανίζεται συχνότερα είναι ένα ατρακτοκυτταρικό αδιαφοροποίητο νεόπλασμα. Ανοσοϊστοχημικά, το επιθηλιακό στοιχείο είναι θετικό σε δείκτες κερατινών, ενώ το μεσεγχυματικό είναι θετικό στη βιμεντίνη.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το ουροθηλιακό καρκίνωμα με ψευδοσαρκωματώδες υπόστρωμα. Ένα κακόηθες ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα της ουροδόχου κύστης στον ενήλικα θεωρείται σαρκωματοειδές καρκίνωμα μέχρις αποδείξεως του αντίθετου.

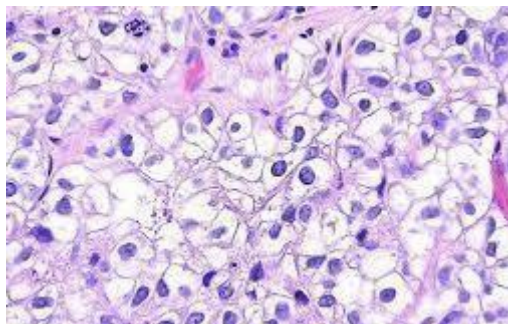


Εικόνα 9: Σαρκωματοειδής υπότυπος ουροθηλιακού καρκινώματος

Συχνά στα ουροθηλιακά καρκινώματα αναγνωρίζονται μεμονωμένα διαυγή κύτταρα με άφθονο γλυκογόνο. Το **ουροθηλιακό καρκίνωμα πλούσιο σε γλυκογόνο** αποτελεί μία ακραία περίπτωση του παραπάνω φαινομένου, στο οποίο αναγνωρίζονται κατά κύριο λόγο ή και αποκλειστικά κύτταρα με διαυγές κυτταρόπλασμα.

Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα αυτά είναι θετικά στους δείκτες κερατίνη 7, p63 και GATA3, που υποδηλώνουν ουροθηλιακή προέλευση.

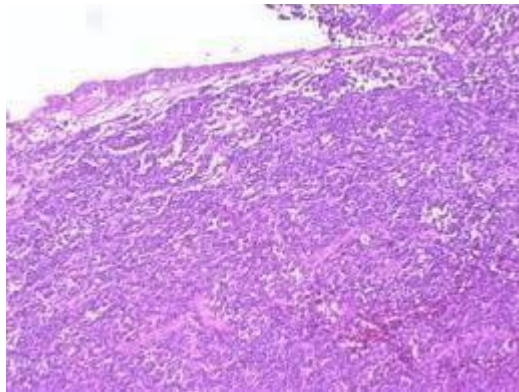
Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το πρωτοπαθές ή μεταστατικό διαυγοκυτταρικό αδενοκαρκίνωμα και το μεταστατικό καρκίνωμα του νεφρού ή του προστάτη.



Εικόνα 10: Ουροθηλιακό καρκίνωμα πλούσιο σε γλυκογόνο

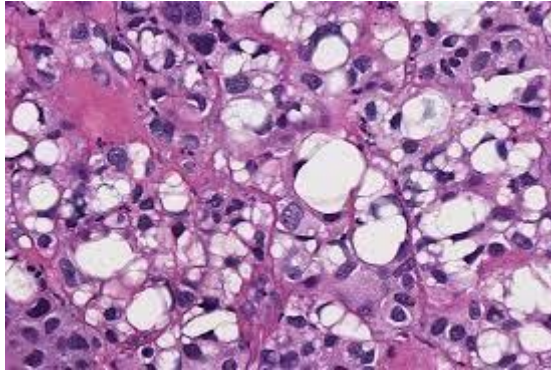
Το **μικροκυτταρικό** καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι ένα κακόηθες νευροενδοκρινικό νεόπλασμα που ιστολογικά προσομοιάζει στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Είναι ένας ιδιαίτερα επιθετικός τύπος καρκίνου της ουροδόχου κύστης και χαρακτηρίζεται από πτωχή πρόγνωση. Μακροσκοπικά, συνήθως είναι μια μεγάλη, συμπαγής, πολυποειδής, μάζα με ή χωρίς εξελκώσεις που συχνά διηθεί εκτενώς το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Μικροσκοπικά, αποτελείται από αθροίσεις κυττάρων με υψηλή αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος και λιγιστό κυτταρόπλασμα. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και εκτεταμένη νέκρωση. Συνυπάρχει συνήθως με τυπικό ουροθηλιακό καρκίνωμα ή καρκίνωμα *in situ*, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και με καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων, αδenoκαρκίνωμα ή σαρκωματοειδές καρκίνωμα.

Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ του είναι ίδιο με αυτό του συμβατικού ουροθηλιακού καρκινώματος.



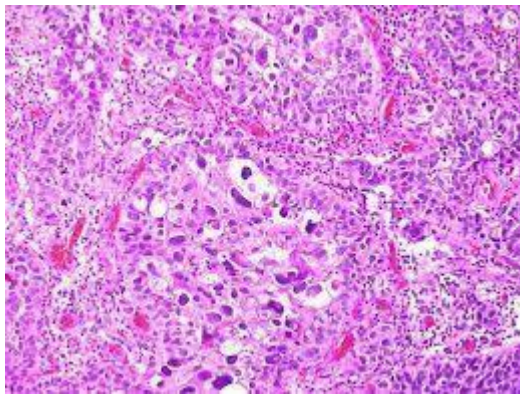
Εικόνα 11: Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως

Το **ουροθηλιακό καρκίνωμα πλούσιο σε λιποκύτταρα** αποτελεί έναν ιδιαίτερα σπάνιο τύπο καρκινώματος όπου τα κύτταρα μοιάζουν με λιποβλάστες, με έκκεντρα τοποθετημένο πυρήνα και κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα. Ο τύπος αυτός εμφανίζεται συνυπάρχει συνήθως με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα και συχνά και με άλλους τύπους.



Εικόνα 12: Ουροθηλιακό καρκίνωμα πλούσιο σε λιποκύτταρα

Το **ουροθηλιακό καρκίνωμα με γιγάντια συγκυτιοβλαστικά κύτταρα** μικρό ποσοστό των ουροθηλιακών καρκινωμάτων. Τα συγκυτιοβλαστικά κύτταρα παράγουν β-HCG (β χοριακής γοναδοτροπίνης). Η βασική διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη διάκριση από το χοριοκαρκίνωμα.



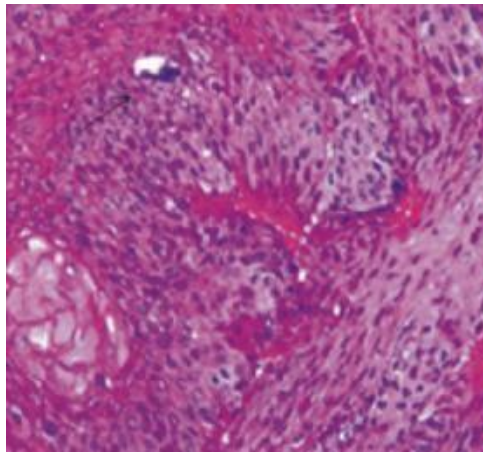
Εικόνα 13: Ουροθηλιακό καρκίνωμα με γιγάντια συγκυτιοβλαστικά κύτταρα

ΜΗ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ (SCC)

Το 80% αυτών των περιπτώσεων του καρκίνου των πλακωδών κυττάρων σχετίζεται με τη σχιστοσωμίαση . Οι ασθενείς που αναπτύσσουν πλακώδες καρκίνωμα είναι, κατά μέσο όρο, 10 με 20 χρόνια νεώτεροι από εκείνους με ουροθηλιακό καρκίνο. Το πλακώδες καρκίνωμα εμφανίζεται ως εξωφυτικές, οζώδεις, μισχωτές βλάβες, με καλή διαφοροποίηση και χαμηλό μεταστατικό δυναμικό.

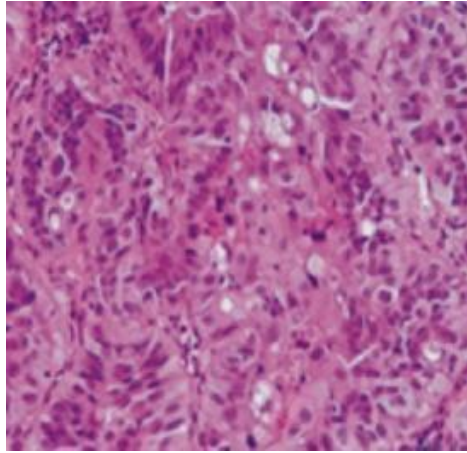
Το μικρό ποσοστό πλακωδών καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης που δεν σχετίζεται με λοίμωξη από σχιστόσωμα προκαλείται από χρόνια ερεθισμό λόγω λιθίασης της ουροδόχου κύστης, μόνιμους ουροκαθετήρες, χρόνιες λοιμώξεις ουροποιητικού ή εκκολπώματα ουροδόχου κύστης. (15)



Εικόνα 14: Πλακώδες καρκίνωμα ουροδόχου κύστης

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα αδενοκαρκινώματα της ουροδόχου κύστης εμφανίζονται συχνότερα σε έδαφος φλεγμονών και υπολειμματικής παρουσίας αδενικών στοιχείων στην ουροδόχο κύστη. Συνήθως εμφανίζονται στο θόλο της ουροδόχου κύστης ως αποτέλεσμα νεοπλασματικής εξέλιξης σε εμβρυολογικά κατάλοιπα αδενικών κυττάρων, που παραμένουν μετά τη φυσιολογική εξαφάνιση του ουραχού. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρούνται σε νεαρότερους ασθενείς, ενώ σχεδόν πάντα είναι διηθητικά. (16)



Εικόνα 15: Αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, όπως και των λοιπών συμπαγών καρκινωμάτων, γίνεται με βάση το σύστημα TNM (8^η έκδοση). Τα κριτήρια της ταξινόμησης αυτής περιλαμβάνουν το βαθμό διήθησης του όγκου όσον αφορά το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, τη διήθηση ή μη των επιχώριων λεμφαδένων και την παρουσία ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των ουροθηλιακών καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης κατά TNM 2016 (8^η έκδοση)

pTx	Όγκος που δεν δύναται να αξιολογηθεί
pT0	Μη ανιχνεύσιμος όγκος
pTis	In situ καρκίνωμα
pTa	Θηλώδης όγκος που δεν διηθεί τη βασική επιθηλιακή μεμβράνη
pT1	Όγκος που διηθεί το χόριο
pT2	Όγκος που διηθεί το μυικό χιτώνα pT2a: Διήθηση του επιπολής μυικού έσω χιτώνα pT2b: Διήθηση του εν τω βάθει μυικού έξω χιτώνα
pT3	Διήθηση του περικυστικού λιπώδους ιστού pT3a: Μικροσκοπική διήθηση του περικυστικού λιπώδους ιστού pT3b: Μακροσκοπική διήθηση του περικυστικού λιπώδους ιστού
pT4	Διήθηση γειτονικών οργάνων / πυελικού τοιχώματος / κοιλιακού τοιχώματος pT4a: Διήθηση του προστάτη, της μήτρας ή του κόλπου pT4b: Διήθηση του πυελικού ή του κοιλιακού τοιχώματος
pNx	Λεμφαδένες που δεν δύναται να αξιολογηθούν
pN0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
pN1	Μονήρης θετικός λεμφαδένας περιοχής πρωτογενούς αποχέτευσης
pN2	Πολλαπλοί θετικοί λεμφαδένες περιοχής πρωτογενούς αποχέτευσης
pN3	Διήθηση ενός ή περισσότερων λεμφαδένων από την ομάδα των κοινών λαγόνιων λεμφαδένων
pMx	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων που δεν δύναται να αξιολογηθούν
pM0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
pM1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Στόχος της θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η κατά το δυνατόν πληρέστερη εξαίρεση του όγκου και η πρόληψη πιθανής υποτροπής.

Ο κυριότερος παράγοντας που καθορίζει το είδος της θεραπείας που θα επιλεγεί είναι το αν πρόκειται για διηθητικό ή μη διηθητικό όγκο (στάδιο της νόσου).

Η μη μυοδιηθητική νόσος (νόσος στάδιο Ta, Tis και T1) αφορά σε όγκους που περιορίζονται στο βλεννογόνο. Μετά τη διενέργεια της κυστεοσκόπησης, στους περισσότερους ασθενείς ο όγκος αφαιρείται με διουρηθρική εκτομή (TURBT). Στην περίπτωση που γίνει η πλήρης αφαίρεση του όγκου, η εκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική. Επειδή οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από υψηλή πιθανότητα υποτροπής, συχνά επιλέγεται να χορηγηθεί και επικουρική θεραπεία, όπως χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία απευθείας μέσα στην ουροδόχο κύστη, για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο υποτροπής της νόσου. Η επιλογή του χημειοθεραπευτικού παράγοντα που θα χορηγηθεί ενδοκυστικά γίνεται συνεκτιμώντας την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των διαφόρων διαθέσιμων επιλογών. (17)

Με βάση τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα, η συχνότερα εφαρμοζόμενη θεραπεία μετά από διουρηθρική αφαίρεση μη μυοδιηθητικού νεοπλασματος της ουροδόχου κύστης είναι μία εφ'άπαξ ενδοκυστική έγχυση μιτομυκίνης ή επιρουμπικίνης εντός 24 ωρών. (18). Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι οι εν λόγω ενδοκυστικά εγχυόμενοι θεραπευτικοί παράγοντες επάγουν την καταστροφή τυχόν καρκινικών κυττάρων που απελευθερώνονται μετά τη διουρηθρική εκτομή και πλέουν στην ουροδόχο κύστη μέσω της αναστολής εμφύτευσης αυτών σε περιοχές τραυματισμού του ουροθηλίου, οι οποίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν δυνητικά θέσεις υποτροπής της νόσου.

Εάν αυτές οι θεραπείες αποτύχουν, εξετάζεται το ενδεχόμενο ριζικής κυστεκτομής.

Το μυοδιηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης (νόσος σταδίου T2 και στάδιο T3) αφορά σε όγκους που διηθούν το μυϊκό χιτώνα της ουροδόχου κύστης ή έχουν επεκταθεί μέσω της ουροδόχου κύστης στους γύρω ιστούς. Η θεραπεία στην περίπτωση αυτή πρέπει να είναι άμεση και ριζική. Έτσι, η προτεινόμενη θεραπεία είναι η ριζική κυστεκτομή, κατά την οποία γίνεται αφαίρεση ολόκληρης της ουροδόχου κύστης και των γειτονικών οργάνων (προστάτη και σπερματοδόχων κύστεων στον άνδρα - μήτρας και εξαρτημάτων στη γυναίκα). Πρόκειται για μια ριζική επέμβαση που χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Παρά το γεγονός ότι οι δυνατότητες και οι τεχνικές της χειρουργικής θεραπείας γενικότερα, αλλά και ειδικότερα για τη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης βελτιώνονται διαρκώς, το ποσοστό θνησιμότητας παραμένει υψηλό. Σε αρκετές περιπτώσεις συνιστάται η λήψη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με σκοπό τη βελτίωση του αποτελέσματος της χειρουργικής επέμβασης που γίνεται σε δεύτερο χρόνο. Αν κριθεί ότι ο ασθενής δεν είναι σε θέση να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή αν ο ασθενής αρνηθεί τη χειρουργική επέμβαση, η επιθετική TURBT ή η TURBT σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία είναι οι εναλλακτικές επιλογές.

Η ακτινοθεραπεία ως θεραπευτική αντιμετώπιση ενός διηθητικού όγκου της ουροδόχου κύστης σαφώς υπολείπεται της ριζικής κυστεκτομής. Παρ' όλα αυτά, έχει θέση στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε αρκετές περιπτώσεις (ασθενείς που λόγω ηλικίας και συννοσηροτήτων δεν ενδείκνυται να υποβληθούν σε ριζική κυστεκτομή, ως ανακουφιστική θεραπεία σε μεγάλους διηθητικούς όγκους που αιμορραγούν, προεγχειρητικά ώστε να επιτευχθεί η κατά το δυνατόν συρρίκνωση του όγκου ώστε να είναι πιο εύκολη η πλήρης χειρουργική εξαίρεση, μετεγχειρητικά ως επικουρική θεραπεία για την εξάλειψη τυχόν υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων στην περιοχή).

Σε τοπικά προχωρημένα και μεταστατική νόσο (στάδιο IV) ο όγκο έχει διηθήσει μέσω της ουροδόχου κύστης μέσα στο τοίχωμα της πυέλου ή της κοιλιάς, ή υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στο στάδιο αυτό προτιμάται η λήψη χημειοθεραπείας, ενώ η χειρουργική επέμβαση δεν φαίνεται να προσδίδει ιδιαίτερο θεραπευτικό όφελος.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανοσοθεραπεία είναι μια μορφή ογκολογικής θεραπείας που χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα. Η ανοσοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεταξύ άλλων και για την αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Υπάρχουν διάφορα είδη ανοσοθεραπείας διαθέσιμα για το σκοπό αυτό. Τα βασικότερα είδη που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι τα εξής:

- Ανοσοθεραπεία με BCG: Η θεραπεία με το Βάκιλλο Calmette-Guérin (BCG) είναι ένας τύπος ανοσοθεραπείας που χρησιμοποιείται μετεγχειρητικά για νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης που δεν εμφανίζουν διηθητική ανάπτυξη ως προς το μυϊκό χιτώνα της ουροδόχου κύστης.
- Ανοσοθεραπεία με χρήση αναστολέων σημείων ελέγχου: τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής δρουν σαν φυσικός αναστολέας του ανοσοποιητικού συστήματος, επιτρέποντας στα Τ λεμφοκύτταρα να αναγνωρίσουν τα καρκινικά κύτταρα και να επιτεθούν εναντίον τους με σκοπό την εξάλειψή τους. Οι αναστολείς σημείων ελέγχου χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης προχωρημένου σταδίου αντί για χημειοθεραπεία.

Η ανοσοθεραπεία αρχίζει και κερδίζει έδαφος και στην θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Μέχρι στιγμής, έχουν λάβει επίσημη έγκριση από τον FDA και έχουν επισήμως ενταχθεί στα διεθνή θεραπευτικά πρωτόκολλα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης 5 ανοσοθεραπευτικοί φαρμακευτικοί παράγοντες, το Pembrolizumab, το Atezolizumab, το Nivolumab, το Avelumab και το Durvalumab, τα οποία σε γενικές γραμμές χρησιμοποιούνται ως θεραπεία 2ης γραμμής και μετά, δηλαδή εφόσον έχει ήδη προηγηθεί λήψη θεραπείας 1ης γραμμής με χημειοθεραπεία και στη συνέχεια σημειωθεί υποτροπή της νόσου. Ο FDA έχει εγκρίνει 5 ανοσοθεραπευτικά φάρμακα, το Pembrolizumab, το Atezolizumab, το Nivolumab, το Avelumab και το Durvalumab, τα οποία χρησιμοποιούνται από την 2η γραμμή και μετά, δηλαδή μετά την υποτροπή στη χημειοθεραπεία. Το πιο ενδιαφέρον σήμερα είναι ότι όταν επιτύχουμε ύφεση με τη χημειοθεραπεία 1ης γραμμής και στη συνέχεια δώσουμε συντήρηση με ανοσοθεραπεία (Avelumab - μελέτη Javelin Bladder 100) επιτυγχάνουμε σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών.

Θετικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και στην προφυλακτική χορήγηση του Nivolumab μετά την κυστεκτομή.

Φαίνεται λοιπόν ότι το τοπίο και εδώ αλλάζει αργά αλλά σταθερά προς όφελος των ασθενών είτε με τοπική, είτε με προχωρημένη νόσο.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG

Οι απαρχές της ανοσοθεραπείας στα ουρολογικά καρκινώματα ανάγονται στην εισαγωγή του Βάκιλου Calmette-Gueren (BCG) για τα επιφανειακά καρκινώματα της ουροδόχου κύστης το 1976. Τα τελευταία χρόνια, με την εισαγωγή των αναστολέων σημείων ελέγχου έχει σημειωθεί θεαματική πρόοδος στη θεραπεία των ουρολογικών νεοπλασμάτων.

Ο Βάκιλος Calmette-Gueren (BCG) αποτελεί ένα εξασθενημένο στέλεχος του *Mycobacterium bovis*. Οι πρώτες ενδείξεις για την πιθανή χρήση του στα πλαίσια αντικαρκινικής θεραπείας παρουσιάστηκαν το 1974 σε ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο. Στη συνέχεια, το 1976 δημοσιεύτηκαν τα πρώτα αποτελέσματα επιτυχούς χρήσης του Βάκιλου Calmette-Gueren (BCG) στα πλαίσια θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. (19)

Το 1980 οι Lamm et al. ανέφεραν για πρώτη φορά ότι η θεραπευτική χρήση του BCG μετά από διουρηθρική αφαίρεση όγκων της ουροδόχου κύστης μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την πιθανότητα υποτροπών σε σύγκριση με ασθενείς η οποίοι υπεβλήθησαν μόνο σε διουρηθρική αφαίρεση του όγκου. (20)

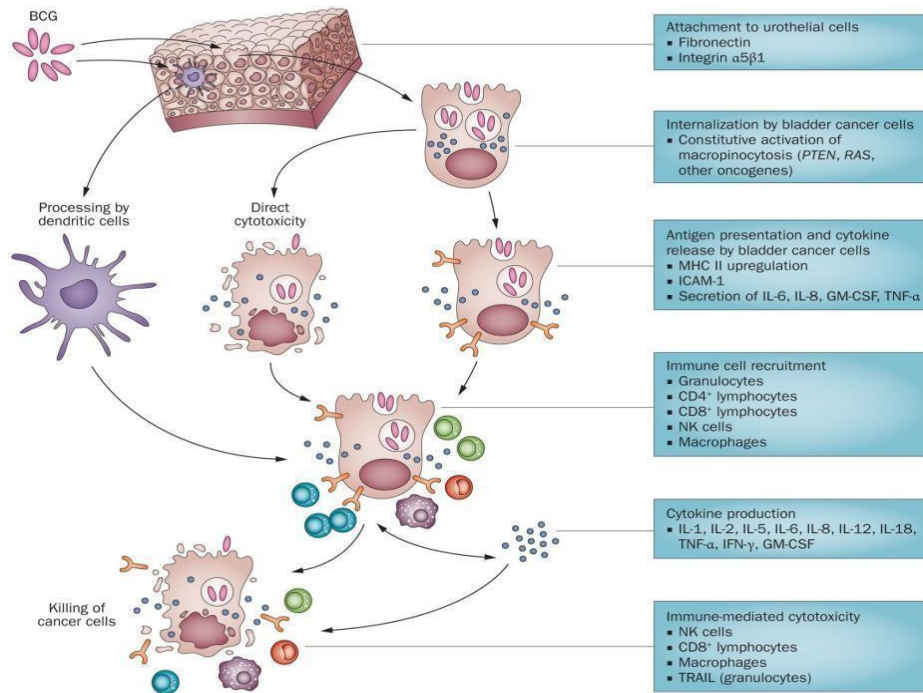
Μέχρι και σήμερα, παρότι έχουν παρέλθει αρκετές δεκαετίες από τα πρώτα αυτά ευρήματα υπέρ της θεραπευτικής δράσης του BCG, η ενδοκυστική θεραπεία με τη χρήση του BCG εξακολουθεί να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για το μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, περιλαμβάνοντας έτσι ένα ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων, όπως το καρκίνωμα *in situ*, τους θηλώδεις όγκους υψηλόβαθμης κακοήθειας και τα μη μυοδιηθητικά καρκινώματα σταδίου έως pT1. Λαμβάνοντας υπ όψιν ότι η κατηγορία των μη μυοδιηθητικών νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης αποτελεί το 70-80% από το σύνολο των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης, γίνεται αντιληπτό ότι η χρήση BCG αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο βάκιλος BCG χρησιμοποιείται για τόσα πολλά χρόνια στα πλαίσια της αντιμετώπισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αλλά παρ όλα αυτά ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητός. Τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό, αποτελώντας πρόσφορο έδαφος για την προσκόλληση και είσοδο του BCG σε αυτά, επάγωντας την παρουσίαση του BCG και καρκινικών αντιγόνων σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και την μαζική αποδέσμευση κυτοκινών και χυμοκινών που παρατηρείται μετά από θεραπεία με BCG. Το μόνο σίγουρο είναι ότι η ενδοκυστική έγχυση BCG επάγει μια ισχυρή ενδογενή ανοσιακή απόκριση που οδηγεί σε μακροπρόθεσμη προσαρμοστική ανοσία. Ο μηχανισμός δράσης του BCG στο βλεννογόνο της κύστης είναι ότι προκαλεί μια σύνθετη τοπική ανοσολογική αντίδραση, στην οποία εμπλέκονται τόσο το κυτταρικό, όσο και το χυμικό σκέλος της ανοσίας. Προκαλεί:

- αύξηση της κυτταροτοξικότητας των μακροφάγων,

- ενεργοποίηση της ειδικής δράσης των Τ λεμφοκυττάρων φυσικών φονέων (NK),
- ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων και
- παραγωγή κυττοκινών από τα βοηθητικά Τ κύτταρα (TFN α , IL1, IL 2, INF α , INF γ).

Η αντινεοπλασματική δράση των μεταβολιτών αυτών παίζει καθοριστικό ρόλο για την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων.



Εικόνα 16: Η έγχυση BCG επάγει μια φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει διάφορους υπότυπους ανοσιακών κυττάρων που εξουδετερώνουν τα καρκινικά κύτταρα είτε μέσω της ευθείας κυτταροτοξικότητάς τους είτε μέσω της έκκρισης τοξικών παραγόντων, όπως like the tumor necrosis factor-inducing ligand. Στην φλεγμονώδη αυτή αντίδραση φαίνεται ότι συμμετέχουν τα CD4+ και CD8+ Τ λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα NK, τα κοκκιοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Ορισμένα καρκινικά κύτταρα ενδέχεται, επίσης, να εξουδετερώνονται απευθείας από τον BCG.

Το φλεγμονώδες διήθημα στην ουροδόχο κύστη μετά από θεραπεία με BCG αποτελείται κυρίως από Τ λεμφοκύτταρα και, επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κύτταρα φυσικοί φονείς έχουν κυτταροτοξική δράση έναντι των προσβεβλημένων από BCG καρκινικών κυττάρων (21) (22)

Στο φλεγμονώδες διήθημα αναγνωρίζονται, επίσης, κοκκιοκύτταρα. Υπάρχουν, επίσης, ενδείξεις ότι τα εκτεθειμένα σε BCG δενδριτικά κύτταρα πιθανόν διεγείρουν την κυτταροτοξικότητα των Τ λεμφοκυττάρων έναντι των μολυσμένων από BCG καρκινικών κυττάρων. Τέλος, τα μακροφάγα αποτελούν άλλη μια παράμετρο του φλεγμονώδους διηθήματος στην κύστη ασθενών μετά από θεραπεία με BCG και

έχουν κυτταροτοξική δράση έναντι των καρκινικών κυττάρων μετά τη διέγερσή τους από τον BCG.

Η ανοσοθεραπεία με BCG παρουσιάζει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται θετική απόκριση σε ποσοστό 55-65% των ασθενών με θηλώδη νεοπλάσμα υψηλόβαθμης κακοήθειας και 70-75% των ασθενών με καρκίνωμα in situ. Υπάρχει, όμως, ένα ποσοστό ασθενών ~40% που εμφανίζει υποτροπή της νόσου, παρά την αρχική επιτυχή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Όπως και οποιαδήποτε άλλη θεραπεία εφαρμόζεται στην Ιατρικής, έτσι και οι ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες διακρίνονται σε:

- **τοπικές**, όπως χημική κυστίτιδα και αιματουρία
- **συστηματικές**, όπως χαμηλός πυρετός, κακουχία, ναυτία, αλλεργικές αντιδράσεις, κοκκιωματώδης προστατίτιδα και σπανιότερα επιδιδυμίτιδα, ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα.

Το ανοσοποιητικό σύστημα συνεχώς ελέγχει τον οργανισμό ώστε να ανιχνεύει περιοχές φλεγμονής και πιθανά καρκινικά κύτταρα. Για να αποφευχθεί η αναίτια επίθεση σε φυσιολογικά κύτταρα, το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί μια σειρά από κυτταρικές αλληλεπιδράσεις. Η ενεργοποίηση των T κυττάρων απαιτεί την ενεργοποίηση του υποδοχέα των T κυττάρων (T-cell receptor, TCR). Η ενεργοποίηση απαιτεί επίσης συνδιεγερτικά σήματα, δηλαδή τη σύνδεση του CD28 στα T λεμφοκύτταρα με μια B7 πρωτεΐνη στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο. Ταυτόχρονα, συνυπάρχουν πολλαπλά συν-ανασταλτικά σήματα που πιθανόν λαμβάνουν χώρα.

Δύο από τα καλύτερα μελετημένα είναι το μονοπάτι του CTLA-4 και το μονοπάτι του PD-1, γνωστά και ως σημεία ελέγχου.

Η CTLA-4 είναι μια πρωτεΐνη στα T κύτταρα που μπορεί να πάρει τη θέση του CD28 και να συνδεθεί με τη B7, οδηγώντας σε αναστολή των T κυττάρων.

Η PD-1 είναι μια πρωτεΐνη στα T κύτταρα που συνδέεται με το PD-L1 στα καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα, οδηγώντας σε μείωση της T κυτταρικής απόκρισης. Τα συν-ανασταλτικά αυτά σήματα λειτουργούν σαν σημεία ελέγχου για την αποφυγή ανοσιακής επίθεσης έναντι των φυσιολογικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα καταφέρνουν να διαφύγουν την επίθεση του ανοσοποιητικού εκμεταλλευόμενα

αυτές τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις ώστε να “καμουφλαριστούν” και να καταφέρουν να μην εντοπίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι αναστολές των σημείων ελέγχου δρουν εμποδίζοντας αυτές τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, αποκαλύπτοντας έτσι, τα καρκινικά κύτταρα.

Από όλα τα νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης το ουροθηλιακό καρκίνωμα είναι αδιαμφισβήτητο εκείνο που επηρεάζεται περισσότερο από την ανοσοθεραπεία. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ανάπτυξη και χρήση του BCG για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης τη δεκαετία του 1970 αποτέλεσε μεγάλη καινοτομία και εξακολουθεί να είναι η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση μη διηθητικού καρκινώματος υψηλόβαθμης κακοήθειας ακόμη και σήμερα.

Τα τελευταία χρόνια, οι αναστολές σημείων ελέγχου έχουν σημειώσει μεγάλη επιτυχία στην αντιμετώπιση του μεταστατικού ουροθηλιακού καρκινώματος μετά από θεραπεία με πλατίνες και σε ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα που δεν πληρούν τα κριτήρια για να λάβουν τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Αναστολές σημείων ελέγχου

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει συγκεκριμένα σημεία ελέγχου ώστε να ελαχιστοποιείται η υπεραντίδραση αυτού έναντι διαφόρων απειλών, όπως η παρουσία λοιμωδών οργανισμών ή μη φυσιολογικών / κακόηθων κυττάρων, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη των φυσιολογικών ιστών. Όταν ενεργοποιούνται τα T κύτταρα, αυξάνουν την έκφραση συν-ανασταλτικών μορίων, όπως τα CTLA-4 και PD-1, στην επιφάνειά τους. Οι προσδέτες αυτών των συν-ανασταλτικών μορίων εκφράζονται τόσο στα φυσιολογικά κύτταρα όσο και στα ρυθμιστικά T κύτταρα για να περιορίζεται ο βαθμός της φλεγμονής και να αποφεύγεται η βλάβη των φυσιολογικών ιστών.

Πολλά καρκινικά κύτταρα εκφράζουν, επίσης, προσδέτες που ενεργοποιούν συν-ανασταλτικά μόρια στα T κύτταρα, οδηγώντας σε μείωση της ανοσιακής απόκρισης, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα τη διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των CTLA-4, PD-1 και PD-L1, γνωστά ως αναστολές σημείων ελέγχου, έχουν τη δυνατότητα να εμποδίζουν την αλληλεπίδραση προσδέτη / υποδοχέα με τα συνέπεια την άρση της αναστολής ενεργοποίησης των ανοσιακών κυττάρων, καθιστώντας έτσι ξανά τον όγκο τρωτό από το ανοσιακό σύστημα.

Η ανοσοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μόνη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά μέσα, όπως η χημειοθεραπεία. Αρκετά συχνή είναι η χρήση της σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνη (π.χ. σισπλατίνη) ή σε ανοσοθεραπεία (π.χ. με κάποιον PD-1 ή PD-L1 αναστολέα). Εφαρμόζεται, επίσης, συχνά σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με σισπλατίνη για οποιοδήποτε λόγο και έχουν ήδη λάβει κάποιο άλλο θεραπευτικό σχήμα.

PD-1/

PD-

L1

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PD-1/ PD-L1

Η πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (programmed cell death protein 1 - PD-1) και οι προσδέτες της, PD-L1 και PD-L2, είναι μέρος ενός συστήματος σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα εξασθενίζοντας την αντίδρασή του έναντι διαφόρων αντιγόνων. Η PD-1 εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T και B λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Αντίστοιχα το PD-L1 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η σύνδεση του PD-1 και του PD-L1 επιφέρει αναστολή την ενεργοποίηση των T κυττάρων, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε μείωση της παραγωγής της Ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και της Ιντερφερόνης γ (IFN-γ). Με τη διαδικασία αυτή επάγεται η αυτο-ανοχή, εμποδίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα από το να επιτίθεται αδιακρίτως σε κύτταρα του ίδιο του οργανισμού. Όμως με τον τρόπο αυτό διαφεύγουν από την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος και τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν το PD-L1.

Οι PD-1/PD-L1 αναστολείς είναι αντισώματα που αναστέλλουν ένα από τα δύο αυτά μόρια, επιτρέποντας, έτσι την ενεργοποίηση των T κυττάρων.

Όσον αφορά τη χρήση τους στα πλαίσια της θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, αλλά σταδιακά αρχίζει να έχει θέση σε ορισμένες περιπτώσεις και στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Μέχρι τώρα, έχουν εγκριθεί πλήρως προς χρήση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (U.S. Food and Drug Administration) τρεις PD-L1 αναστολείς και δύο PD-1 αναστολείς για τη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

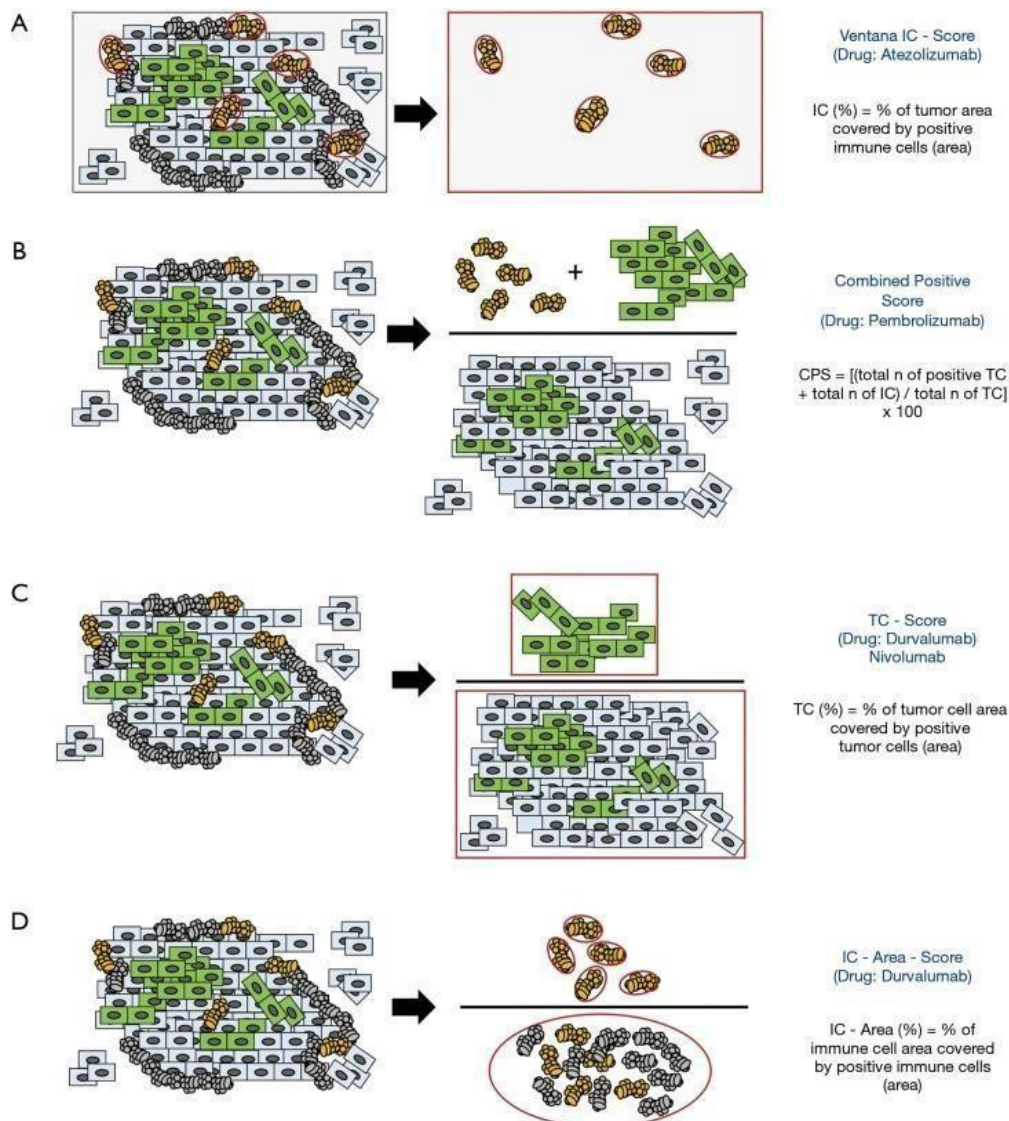
Table 1

List of approved checkpoint inhibitors used in bladder cancer treatment.

Compound	Trade Name	Company	Target	Date of Approval	Clinical Trial Leading to Approval
Atezolizumab	Tecentriq	Genentech	PD-L1	2016	IMVigor210 [48]
Avelumab	Bavencio	Merck	PD-L1	2017	JAVELIN [49]
Durvalumab	Imfinzi	AstraZeneca	PD-L1	2017	Study 1108 [50]
Nivolumab	Opdivo	Bristol-Meyers Squibb	PD-1	2017	CheckMate 275 [51]
Pembrolizumab	Keytruda	Merck	PD-1	2019	KEYNOTE-057 [52]
Ipilimumab	Yervoy	Bristol-Meyers Squibb	CTLA-4	2019	NCT01524991 [53]

Εικόνα 17: Πίνακας αναστολέων σημείων ελέγχου που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Η έκφραση του PD-L1 στο ουροθηλιακό καρκίνωμα αξιολογείται με το δείκτη Συνδυαστική Θετική Βαθμολογία (Combined Positive Score – CPS), ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των κυττάρων (νεοπλασματικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα) στα οποία παρατηρείται έκφραση του PD-L1 / το συνολικό αριθμό ζώντων καρκινικών κυττάρων που αναγνωρίζονται x100. (23)



Εικόνα 18: Αλγόριθμοι υπολογισμού της έκφρασης του PD-L1

A: Κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της καταλληλότητας χορήγησης ατεζολιζουμάμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής αντί για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Κατάλληλοι θεωρούνται οι ασθενείς με IC>5%.

B: Συνδυαστική Θετική Βαθμολογία (CPS) του PD-L1. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της καταλληλότητας χορήγησης πεμπρολιζουμάμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής αντί

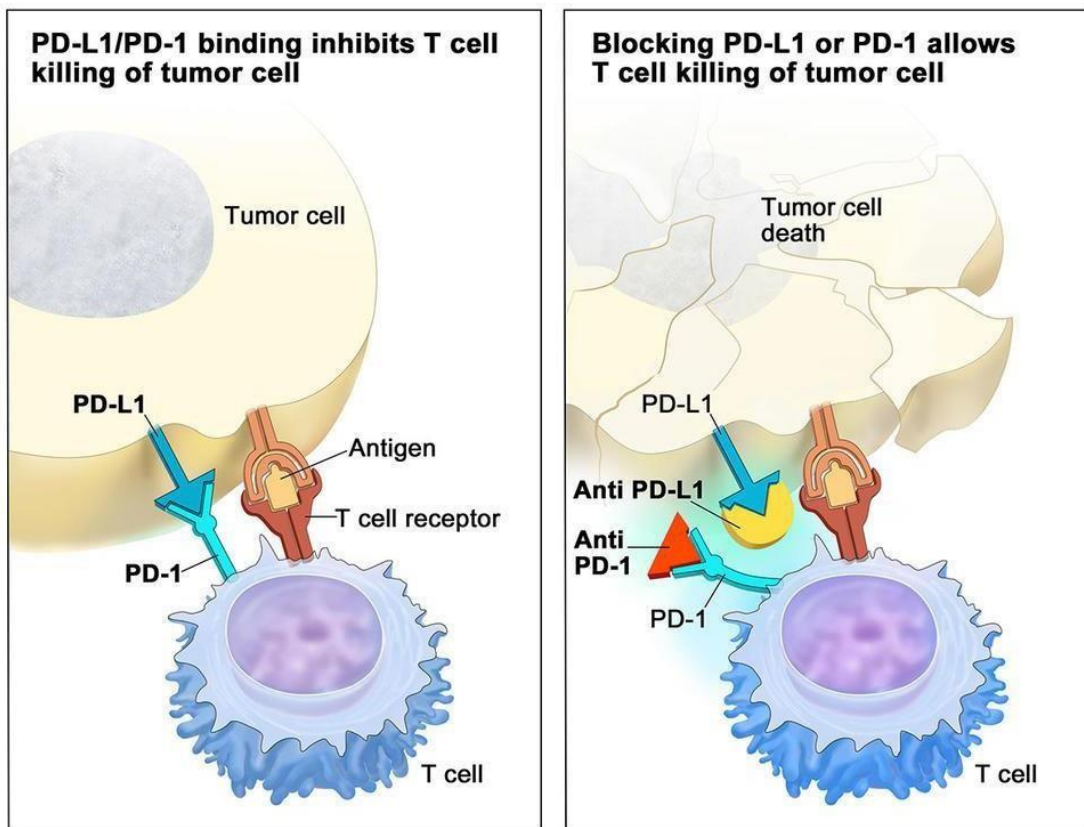
για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Κατάλληλοι θεωρούνται οι ασθενείς με CPS >10%.

C: Βαθμολογία Καρκινικών Κυττάρων (TC-score) ως προς την έκφραση του PD-L1. Ο δείκτης αυτός προς το παρόν δεν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της καταλληλότητας χορήγησης κάποιου αναστολέα σημείων ελέγχου σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σε επίπεδο μελετών που αφορούν τη χορήγηση Ντουρβαλουμάμπης.

D: Βαθμολόγηση περιοχής ανοσοκυττάρων (IC area) %: Ο δείκτης αυτός δεν έχει προς το παρόν κάποια εφαρμογή στα ουροθηλιακά καρκινώματα, αλλά διερευνάται η χρήση του σε τρέχουσες μελέτες που αφορούν στη χορήγηση Δουρβαλουμάμπης.

Ατεζολιζουμάμπη

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του συνδέτη του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1), το οποίο παράγεται από κύτταρα ωθηκών κινέζικου χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. (24)



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Εικόνα 19: Μηχανισμός δράσης της Ατεζολιζουμάμπης (Terese Winslow, 2015)

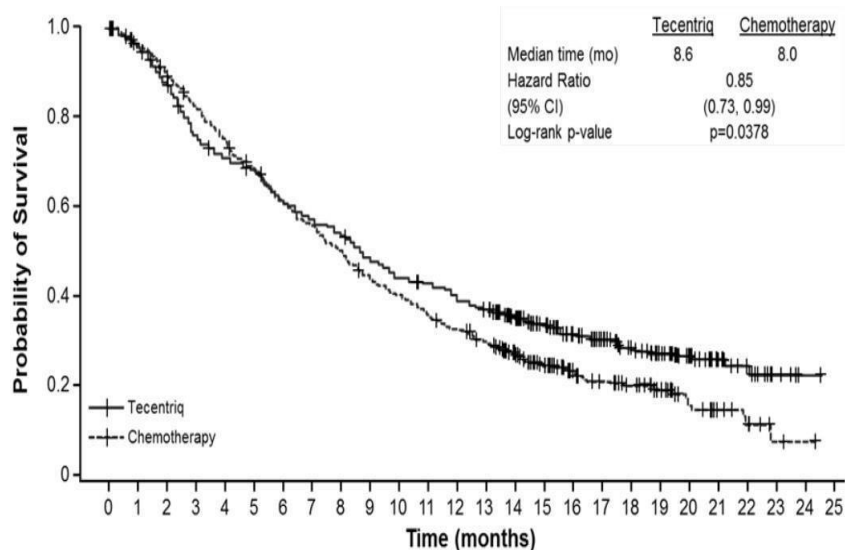
Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη (IMvigor210) μελέτησε για πρώτη φορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Ατεζολιζουμάμπης, (μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στην πρωτεΐνη PD-L1) στη θεραπεία του μεταστατικού ουροθηλιακού καρκινώματος. (25)

Στη μελέτη αυτή καταδείχθηκε για πρώτη φορά η σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα του μονοκλωνικού αυτού αντισώματος σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, οι οποίοι δεν μπορούσαν να λάβουν σισπλατίνη, η οποία μέχρι τότε αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής.

Η εν λόγω μελέτη περιλάμβανε συνολικά 438 ασθενείς μοιρασμένους σε δύο ομάδες. Η ομάδα 1 περιλάμβανε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, επειδή δεν ήταν κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη ή είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου μετά από τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας εισαγωγικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη, στους οποίους χορηγήθηκε ατεζολιζουμάμπη. Η ομάδα 2 περιλάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης ή είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου εντός 12 μηνών από τη λήψη χημειοθεραπείας με βάση πλατίνη.

Όταν ολοκληρώθηκε η μελέτη και η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, αποδείχθηκε ότι η ασθενείς της ομάδας 1 που έλαβαν Ατεζολιζουμάμπη εμφάνισαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό καλύτερη συνολική επιβίωση, καθώς τη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival - PFS) συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας 2.

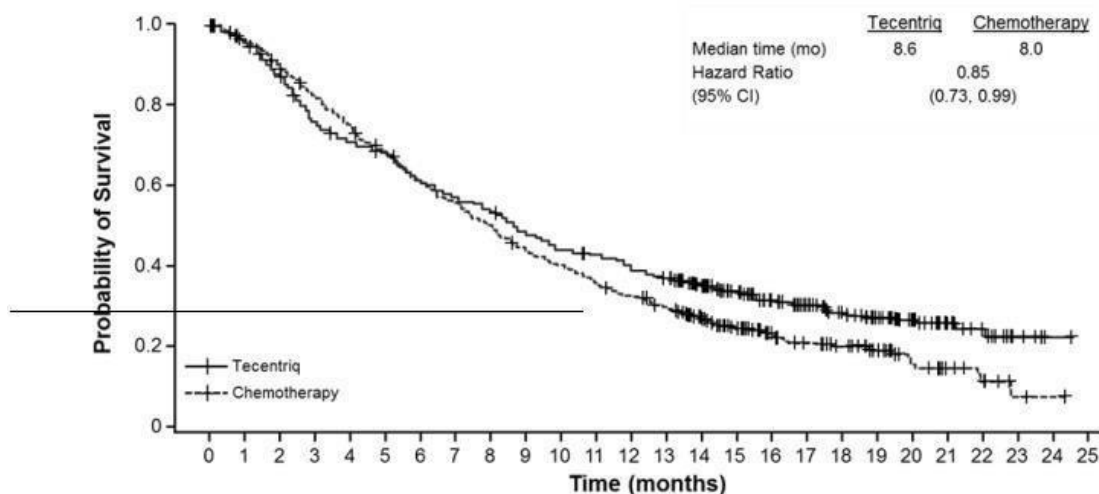
Σημειώνεται, επίσης, ότι η ανταπόκριση συσχετίστηκε με την υψηλότερη έκφραση του PD-L1. Στους ασθενείς που θεωρήθηκαν θετικοί ως προς την έκφραση του PD-L1, πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία σημειώθηκε σε ποσοστό 26% των ασθενών, έναντι 9,5% στους ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως αρνητικοί όσον αφορά την έκφραση του PD-L1.



Εικόνα 20: Καμπύλη Kaplan – Meier για τη συνολική επιβίωση (IMvigor 210)

Λίγο αργότερα, πραγματοποιήθηκε μια μεγαλύτερη, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (IMvigor211), η οποία σχεδιάστηκε με στόχο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χορήγηση κάποιου χημειοθεραπευτικού σχήματος με βάση ταξάνη ή αλκαλοειδές της βίνκα (επιλογή του ερευνητή μεταξύ δοσεταξέλης, πακλιταξέλης ή βινφλουίνης) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη.

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 931 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.



Εικόνα 21: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (IMvigor211)

Αβελουμάμπη (Avelumab)

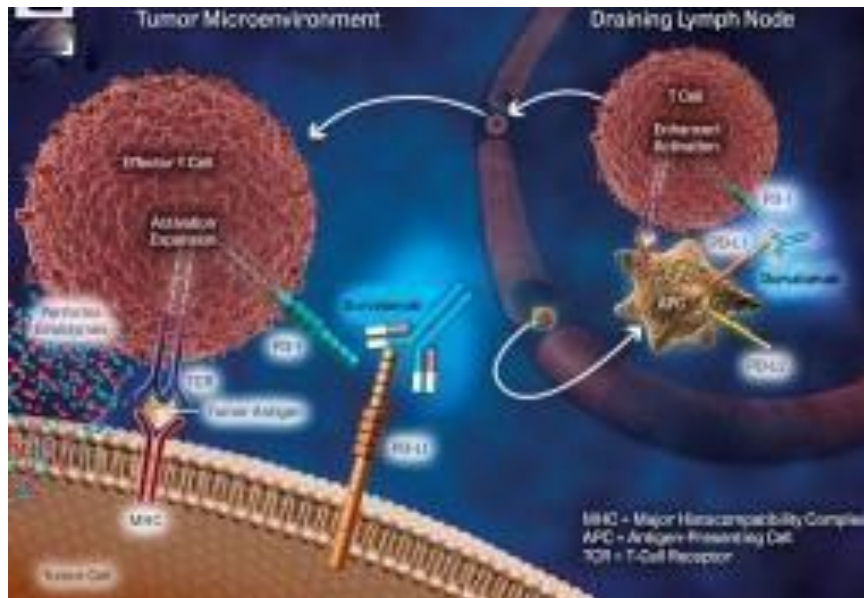
Η αβελουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Η αβελουμάμπη δεσμεύει τον PD-L1, αναστέλλοντας έτσι την αλληλεπίδρασή του με το PD-1. Με το μηχανισμό αυτό, αναιρείται η κατασταλτική δράση του PD-L1 στα CD8+ T κυτταροτοξικά κύτταρα και τα εν λόγω κύτταρα ανακτούν, έτσι, την ικανότητά τους να στρέφονται εναντίον των καρκινικών κυττάρων.

Η μελέτη JAVELIN ήταν μια διεθνής, open-label, μελέτη φάσης III, η οποία οργανώθηκε και σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης θεραπείας συντήρησης με αβελουμάμπη σε ασθενείς με μεταστατικό / τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης που έχουν λάβει ως θεραπεία πρώτης γραμμής κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση πλατίνη. Έτσι λοιπόν, ασθενείς με μη χειρουργήσιμο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (στάδιο IV) τυχαιοποιήθηκαν και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ασθενών. Στους ασθενείς της μίας ομάδας μετά το πέρας της χημειοθεραπείας με πλατίνη χορηγήθηκε θεραπεία συντήρησης με αβελουμάμπη μετά από μερικές εβδομάδες, ενώ στους ασθενείς της άλλης ομάδας παρασχέθηκε μόνο υποστηρικτική θεραπεία.

Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι οι ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης προχωρημένου σταδίου, των οποίων η νόσος δεν επιδεινώθηκε μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη εμφανίζουν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά από θεραπεία συντήρησης με αβελουμάμπη, σε σύγκριση με ασθενείς αντίστοιχης κατηγορίας που δεν έλαβαν θεραπεία συντήρησης μετά τη χημειοθεραπεία

Δουρβαλουμάμπη (Durvalumab)

Η δουρβαλουμάμπη είναι ένα επιλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που παρεμποδίζει την πρόσδεση του PD-L1 με το PD-1.

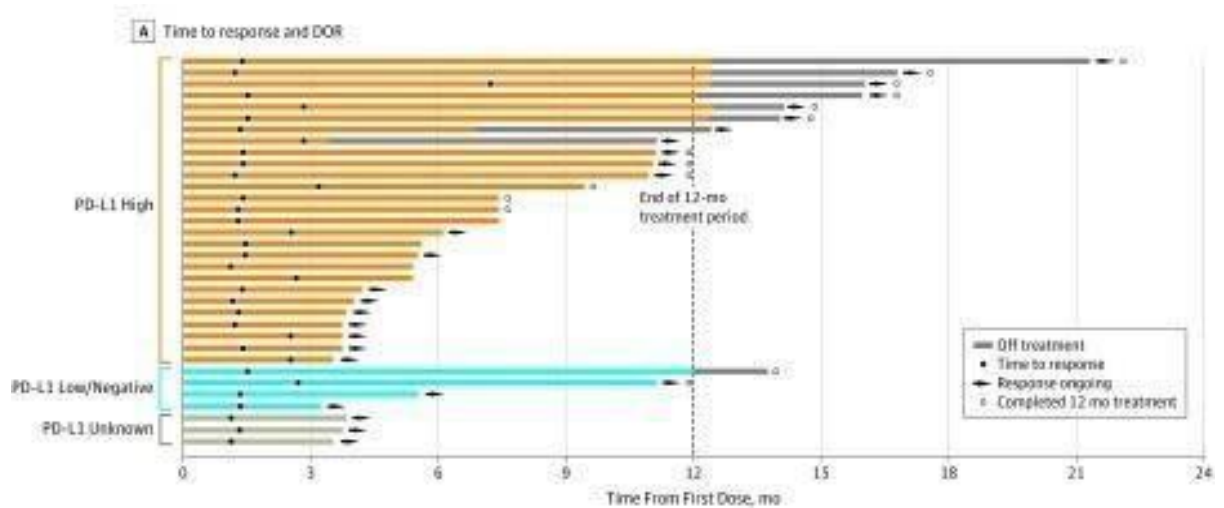


Εικόνα 22: Μηχανισμός δράσης της Δουρβαλουμάμπης

Μια πολυκεντρική, open label (τόσο ο γιατρός όσο και ο ασθενής γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνει ο ασθενής) μελέτη φάσης 1/2 (NCT01693562) σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αντινεοπλασματική δράση και την ασφάλεια της μονοθεραπείας με δουρβαλουμάμπη σε ασθενείς με συμπαγής όγκους, συμπεριλαμβανομένου και ασθενών με τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. (26)

Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν συνολικά 191 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με τοπικά προχωρημένο/ μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, οι οποίοι δεν ήταν σε θέση να λάβουν χημειοθεραπεία ή είχαν αρνηθεί τη χορήγησή της. Στους εν λόγω ασθενείς χορηγήθηκε ντουρβαλουμάμπη ενδοφλεβίως, 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, για διάστημα έως και 12 μηνών ή μέχρι να διαπιστωθεί πρόοδος της νόσου.

Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, προέκυψε ότι η δουρβαλουμάμπη εμφανίζει ικανοποιητική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ως θεραπεία για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο/ μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και χαρακτηρίζονται από κακή πρόγνωση. Η μέση επιβίωση των ασθενών ήταν 18,2 μήνες και το μέσο διάστημα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 1,5 μήνες. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά μέσο όρο εμφανιζόταν στους 1,4 μήνες και δεν φάνηκε να διαφέρει σε ασθενείς με διαφορετική έκφραση του PD-L1.



Εικόνα 23: Χρόνος ανταπόκρισης και διάρκεια ανταπόκρισης στη χορήγηση ντουρβαλουμάμπης σε συνάρτηση με την έκφραση του PD-L1.

Η αποτελεσματικότητα της δουρβαλουμάμπης ήταν υψηλή τόσο σε PD-L1 θετικούς, όσο και σε PD-L1 αρνητικούς ασθενείς, αλλά η ανταπόκριση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1.

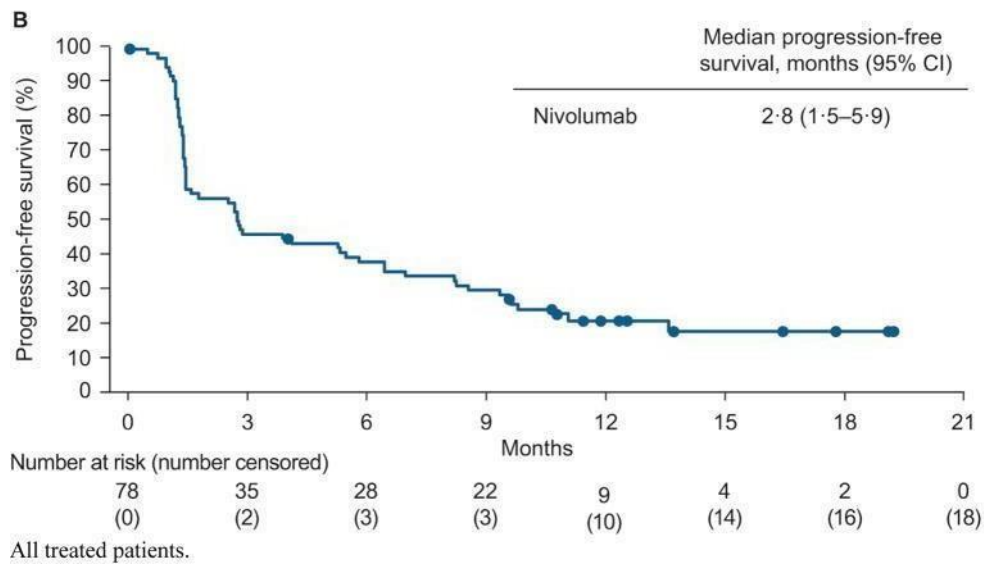
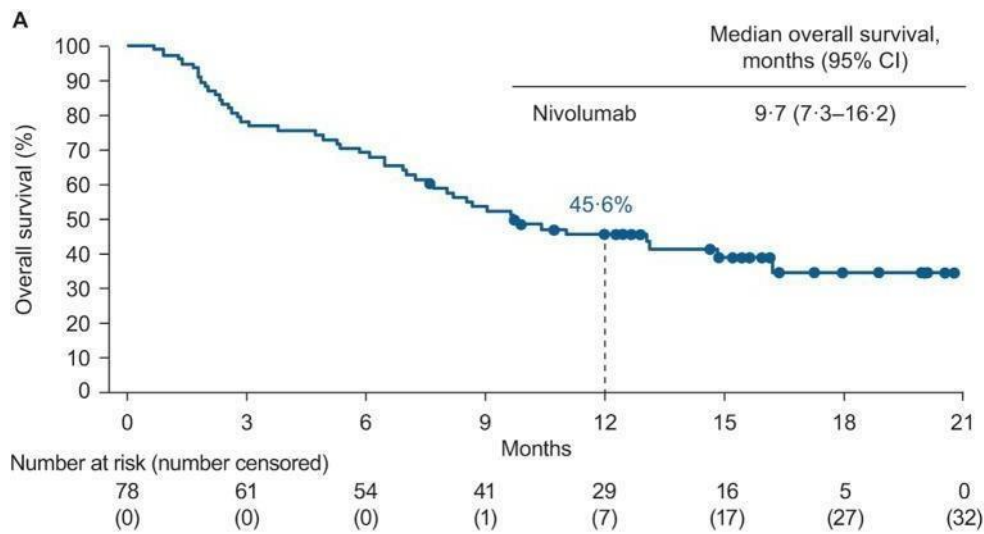
Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν ήπιες μορφής και καλά ανεκτές από τους ασθενείς (αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, διάρροια, δερματικά εξανθήματα, ναυτία, αρθραλγίες).

Νιβολουμάμπη (Nivolumab)

Η CheckMate 032 είναι μια πολυκεντρική, open-label μελέτη φάσης 1/2 που σχεδιάστηκε για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της νιβολουμάμπης ως μονοθεραπεία σε υποτροπιάζοντα μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. (27) Ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα όχι μόνο της ουροδόχου κύστης αλλά και της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων ή της ουρήθρας με τοπικά προχωρημένη/ μεταστατική νόσο, με εξέλιξη της νόσου μετά από την προηγούμενη/ χημειοθεραπεία με πλατίνες.

Στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης δεν περιλαμβανόταν η διάκριση των ασθενών με βάση την έκφραση του PD-L1. Αργότερα, όμως, έγινε αναδρομικά συσχέτιση των τελικών αποτελεσμάτων με την έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα.

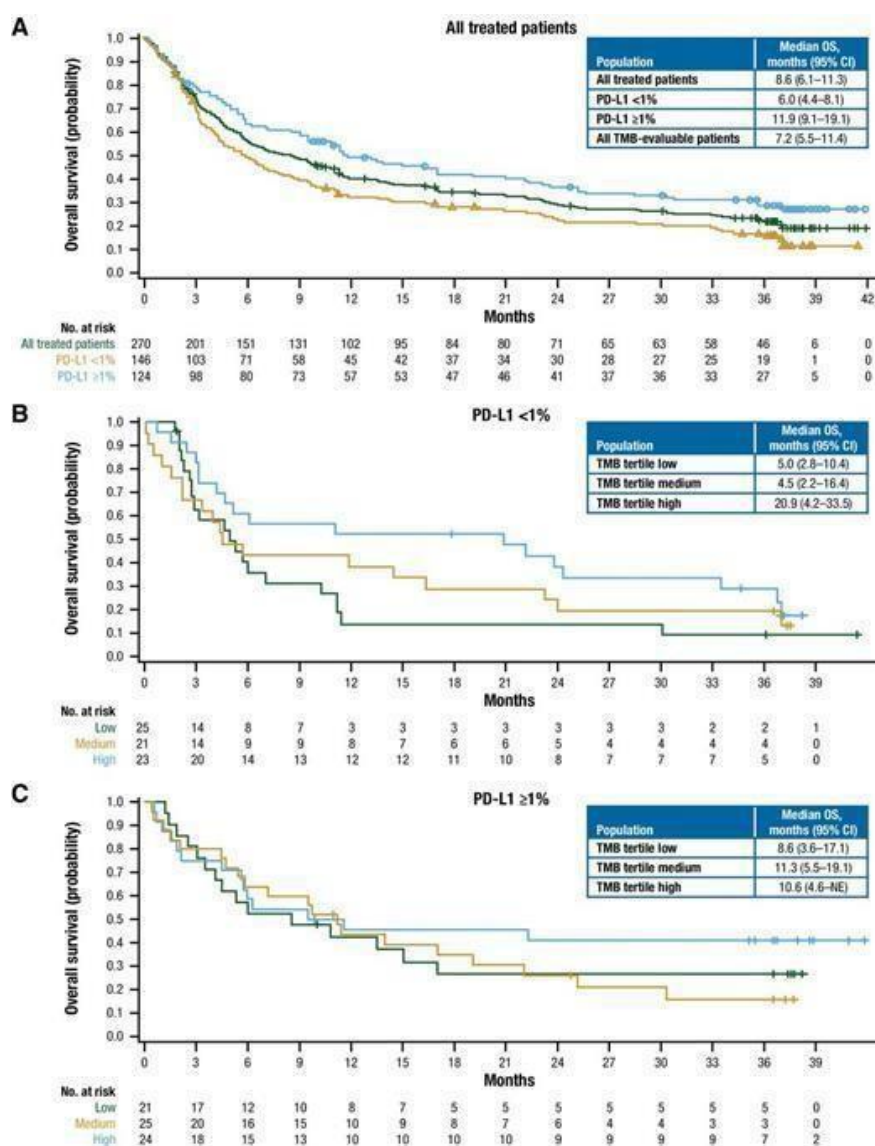
Η χορήγηση νιβολουμάμπης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συσχετίστηκε με ουσιωδώς καλύτερη και μεγαλύτερη σε διάρκεια κλινική ανταπόκριση της νόσου, καθώς και με ένα ικανοποιητικό επίπεδο ασφάλειας και καλά ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών.



Εικόνα 24: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης και του διαστήματος χωρίς πρόοδο της νόσου στη μελέτη CheckMate 032

Η μελέτη CheckMate 275 είναι μια πολυκέντρική μελέτη φάσης 2 και αποτελεί μια προσπάθεια διερεύνησης του ρόλου της νιβολουμάμπης στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα μετά από θεραπεία με πλατίνη. (28)

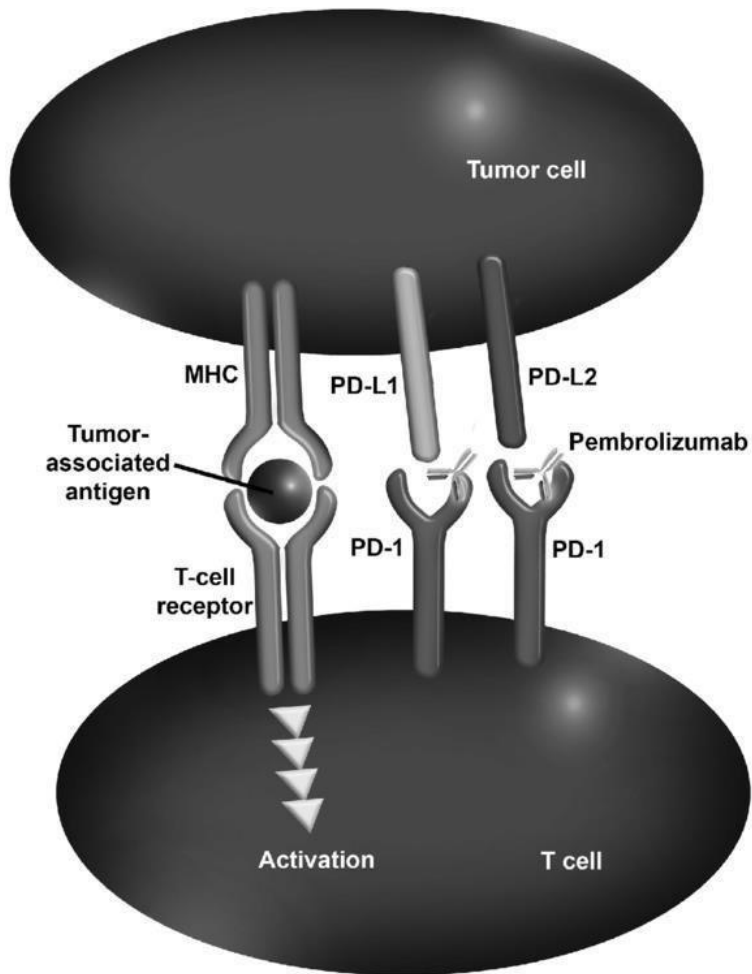
Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, έτσι και στη μελέτη αυτή αναδείχθηκε κλινικά σημαντικό όφελος από τη χορήγηση μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη (ανεξάρτητα από το PD-L1 προφίλ των ασθενών) σε συνδυασμό με ένα αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με μεταστατικό / μη χειρουργήσιμο ουροθηλιακό καρκίνωμα που είχαν ήδη λάβει θεραπεία πρώτης γραμμής.



Εικόνα 25: Συνολική επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την έκφραση του PD-L1

Πεμπρολιζουμάμπη (Pembrolizumab)

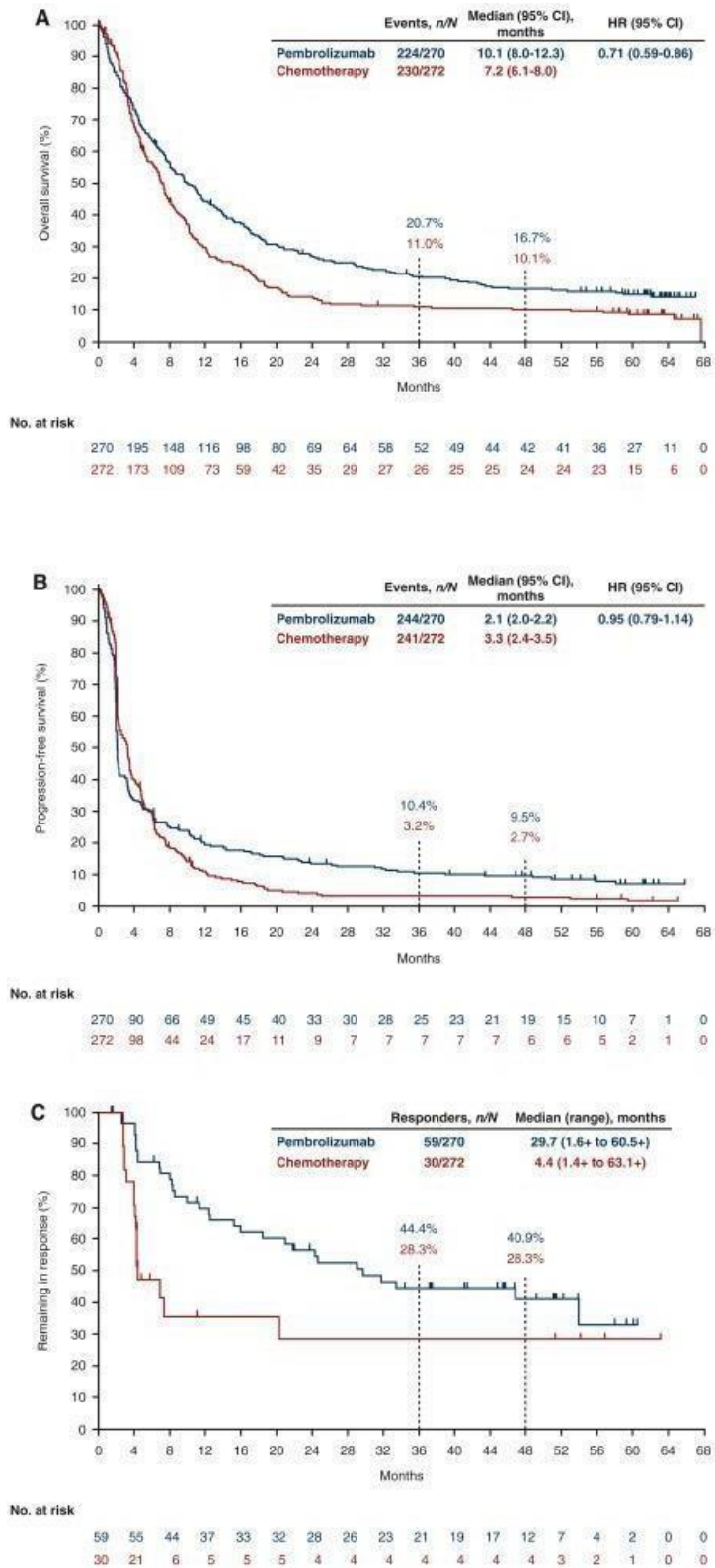
Η πεμπρολιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο IgG4κ μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του PD-1 και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή του με τα μόρια PD-L1 και PD-L2, αίροντας με τον τρόπο αυτό την αδρανοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος από τα μόρια αυτά, γεγονός που επιτρέπει στο ανοσοποιητικό σύστημα να εξουδετερώνει τα καρκινικά κύτταρα.



Εικόνα 26: Μηχανισμός δράσης της πεμπρολιζουμάμπης

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης ελέγχθηκε για πρώτη φορά σε μια μελέτη με 542 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με βάση την πλατίνη, οι οποίοι έλαβαν είτε πεμπρολιζουμάμπη είτε κάποιο άλλο αντινεοπλασματικό παράγοντα της επιλογής του ιατρού-ερευνητή (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη ή βινφλουΐνη), (KEYNOTE-052). Μετά από τη στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων της έρευνας αυτής προέκυψε ότι η ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πακλιταξέλη είχαν μέσο διάστημα επιβίωσης 10 μήνες, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν άλλη θεραπεία είχαν μέσο διάστημα επιβίωσης 7 μήνες. (29)

Σε μια δεύτερη πολυκεντρική, open-label μελέτη (KEYNOTE-045) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 370 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, οι οποίοι -για διάφορους λόγους- δεν ήταν σε θέση να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης οδήγησε σε πλήρη ή μερική εξάλειψη της νόσου σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ασθενών. (30)



Εικόνα 27: Α – Συνολική επιβίωση Β – διάστημα ελεύθερο προόδου της νόσου και διάρκεια ανταπόκρισης των ασθενών της μελέτης KEYNOTE-045

Η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας με τη χρήση αναστολέων σημείων ελέγχου σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης σπάνιων ιστολογικών τύπων παραμένει ακόμα ασαφής και ελλιπώς μελετημένη προς το παρόν.

Οι Reis et al σε μια μικρή ομάδα ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση ανέδειξαν την ισχυρή έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα, καθώς και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού περίξ του όγκου. (31)

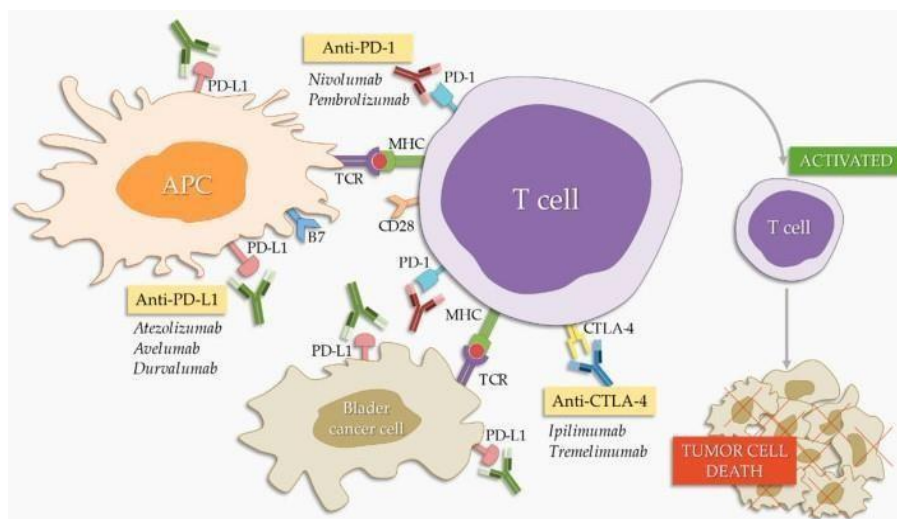
Σε έτερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε λίγο αργότερα, μελετήθηκε η έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, καθώς και η πυκνότητα των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (Tumor Infiltrating Lymphocytes – TILS) σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, στους περισσότερους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης παρατηρήθηκε υψηλή έκφραση του PD-L1 καθώς και υψηλή πυκνότητα TILS, ευρήματα που συσχετίστηκαν επίσης και με καλύτερη επιβίωση των ασθενών, παρέχοντας -έτσι- ενδείξεις πιθανής οφέλειας των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης από τη χορήγηση αναστολέων του PD-L1. (32)

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CTLA-4

Η σχετιζόμενη με τα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη – 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 - CTLA-4) είναι ένα επιφανειακό μόριο που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και αποτελεί ένα συν-διεγέρτη απαραίτητο για την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Η CTLA -4 συνδέεται με τους προσδέτες B7.1 (CD80) και B7.2 (CD86), οι οποίοι εκφράζονται στα Β λεμφοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα και στα μακροφάγα, ρυθμίζοντας έτσι τα αρχικά στάδια στην ενεργοποίηση των εν λόγω κυττάρων. (32) Με τους ίδιους προσδέτες (B7.1/2) συνδέεται και ο υποδοχέας CD28, που αποτελεί και αυτός μόριο της επιφάνειας των Τ κυττάρων και έχει και αυτός ρόλο συνδιεγέρτη στην ενεργοποίηση των Τ κυττάρων.

Η ανασταλτική ρυθμιστική δράση του CTLA-4 ως προς τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι διαπιστωμένη και επιβεβαιωμένη, χωρίς όμως να έχει ταυτοποιηθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός. Η επικρατέστερη θεώρηση είναι ότι λόγω της μεγάλης δομικής ομοιότητάς του με τον CD28 ανταγωνίζεται με αυτόν ως προς την πρόσδεση των προσδετων B7.1/2. (33)

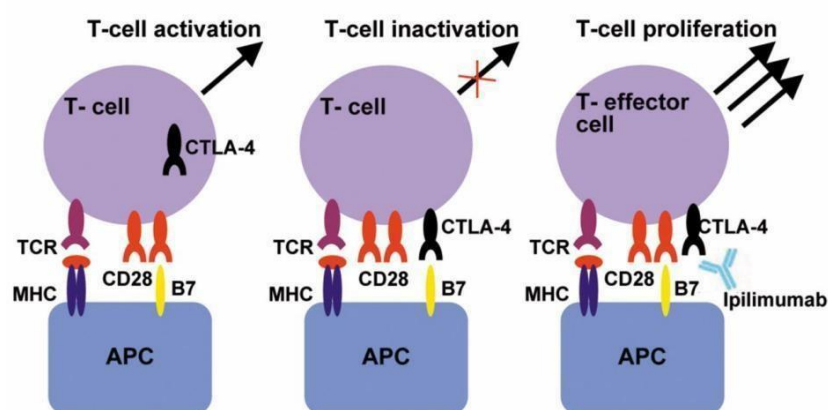
Η αναστολή του CTLA-4 φαίνεται ότι αυξάνει τη ρύθμιση της απόκρισης του ανοσοποιητικού έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.



Εικόνα 28: Επίδραση των αναστολέων σημείων ελέγχου στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι αναστολείς PD-1/PD-L1 και CTLA-4 παρεμποδίζουν τη δράση διαφόρων μορίων αναστολής σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγώντας σε ενεργοποίηση και Τ κυττάρων και εξουδετέρωση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Ιπιλιμουμάμπη (Ipilimumab)

Η Ιπιλιμουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντι-CTLA-4 αντίσωμα, που έχει ήδη εδώ και κάποια χρόνια λάβει άδεια χρήσης από τον FDA για τη θεραπεία του μελανώματος. Επίσης, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος προχωρημένου σταδίου και του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου. (34)



Εικόνα 29: Μηχανισμός δράσης της Ιπιλιμουμάμπης. Η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων επάγεται μετά από τη σύνδεση του CD28 με το μόριο B7, που βρίσκεται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Το μόριο CTLA-4 της επιφάνειας των Τ κυττάρων προσδένεται με το μόριο B7, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την αλληλεπίδρασή του με τον CD28, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Η Ιπιλιμουμάμπη συνδέεται με το CTLA-4, αποτρέποντας, έτσι, την αναστολή ενεργοποίησης των Τ κυττάρων που θα προκαλούσε η αλληλεπίδρασή του με το μόριο B7.

Οι Carthon et al σε μια μικρή μελέτη φάσης 1 επιδίωξαν να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης Ιπιλιμουμάμπης σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα.

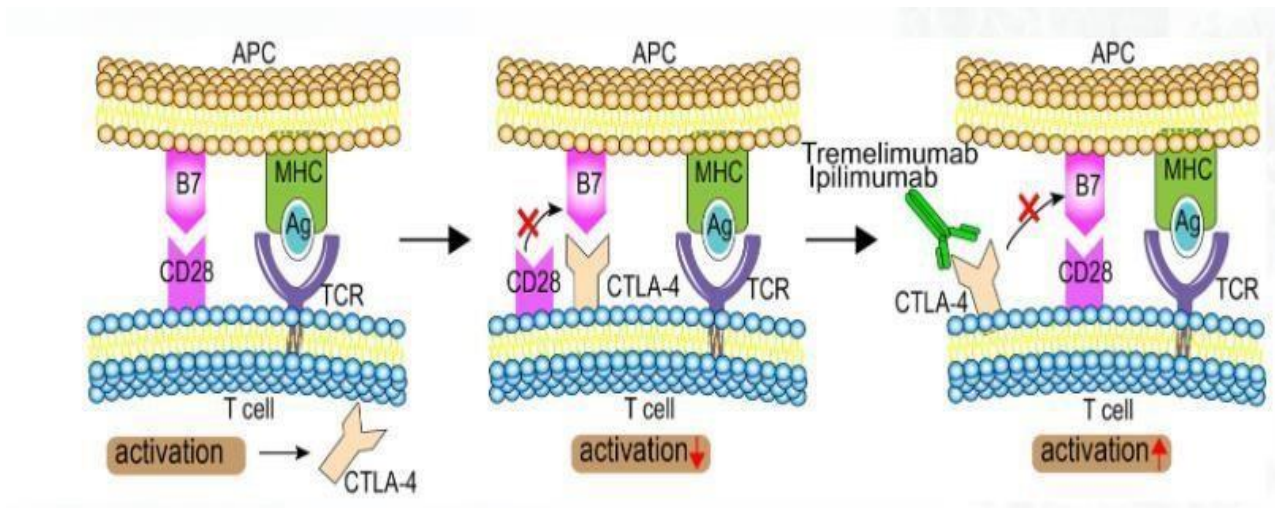
Πιο συγκεκριμένα, εστίασαν στη χορήγηση αντι-CTLA-4 Ιπιλιμουμάμπης στα πλαίσια προεγχειρητικής θεραπείας σε ασθενείς με εντοπισμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή (35)

Με βάση τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, η χορήγηση Ιπιλιμουμάμπης προεγχειρητικά χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική αποτελεσματικότητα με ηπίου βαθμού, καλά ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η διερεύνηση πιθανής θεραπευτικής χρησιμότητας της χορήγησης Ιπιλιμουμάμπης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης συνεχίζεται, κυρίως με διάφορες μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής χορήγησης αναστολέων του PD-1/PD-L1 και του CTLA-4. Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών αναμένεται να δημοσιευθούν μέσα στα επόμενα χρόνια. (36)

Τρεμελιμουμάμπη (Tremelimumab)

Η τρεμελιμουμάμπη είναι άλλο ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντι-CTLA-4 αντίσωμα, το οποίο αποτελεί αντικείμενο διαφόρων μελετών ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του όταν συγχορηγείται με τη ντουρβαλουμάμπη σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης (DANUBE; NCT02516241). Προς το παρόν, η τρεμελιμουμάμπη δεν έχει λάβει επίσημη έγκριση θεραπευτικής χρήσης για κανένα νεόπλασμα, επομένως η χρήση της μελετάται ακόμη σε μελέτες φάσης 1. (37)

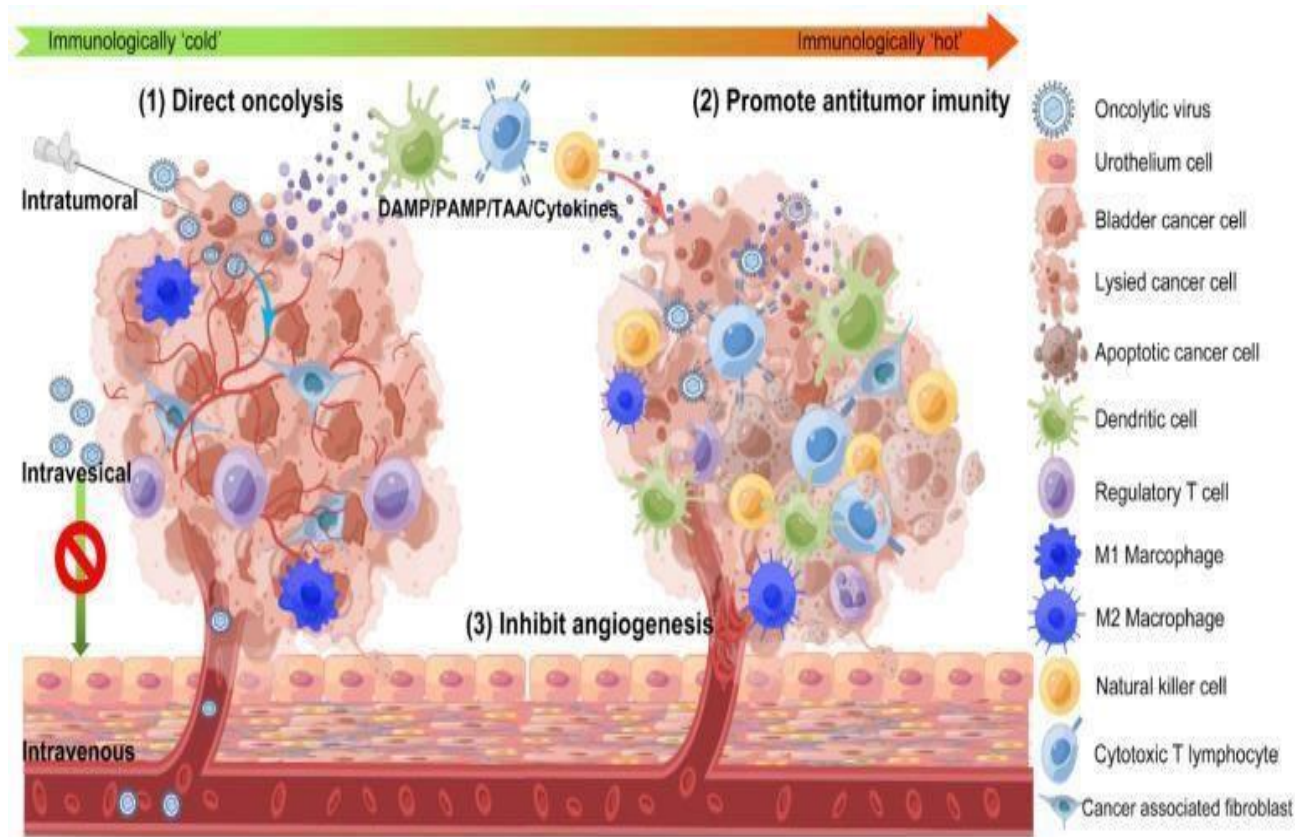


Εικόνα 30: Μηχανισμός δράσης της Τρεμελιμουμάμπης

ΟΓΚΟΛΥΤΙΚΟΙ ΙΟΙ

Εν συντομία, η θεραπεία με ογκολυτικούς ιούς βασίζεται στη θεωρία ότι το τροποποιημένο περιβάλλον των νεοπλασματικών κυττάρων επιτρέπει σε διάφορους ιούς να αντιγραφούν μέσα στα κύτταρα αυτά και να οδηγήσουν στη λύση τους, χωρίς όμως να προκαλούν αντίστοιχες επιζήμιες μεταβολές στα φυσιολογικά κύτταρα. Μέχρι στιγμής έχουν μελετηθεί σε προκλινικές μελέτες διάφοροι ιοί ως προς τις ογκολυτικές ιδιότητές τους και αρκετές από αυτές προχωρούν στο στάδιο των κλινικών μελετών φάσης Ι.

Θεωρητικά, η θεραπεία με ογκολυτικούς ιούς υπερτερεί και εμφανίζει σημαντικά οφέλη σε σύγκριση με τα άλλα είδη ανοσοθεραπεία που έχουν ήδη εγκριθεί προς θεραπευτική χρήση. Ειδικότερα, παρέχουν πιο ακριβή στόχευση του όγκου και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς τη θανάτωση των νεοπλασματικών κυττάρων σε συνδυασμό με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρότερη ανάπτυξη ανοχής στη θεραπεία. Τα πλεονεκτήματά της αυτά δικαιολογούν την προσπάθεια των ερευνητών να διερευνηθεί πιθανή δυνατότητα χρήσης αυτών στα πλαίσια της θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.



Εικόνα 31: Προτεινόμενος μηχανισμός αντινεοπλασματικής δράσης των ογκολυτικών ιών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης – Οι ογκολυτικοί ιοί μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως, ενδοκυστικά και ενδο-ογκικά. Οι εν λόγω ιοί προσβάλλουν επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα στην ουροδόχο κύστη, χωρίς να βλάπτουν τα υγιή κύτταρα. Μετά την εισαγωγή τους, αναπαράγονται εντός των καρκινικών κυττάρων και εν τέλει οδηγούν σε λύση και καταστροφή αυτών. Η μόλυνση και η λύση των καρκινικών κυττάρων οδηγούν στην απελευθέρωση διαφόρων κυτοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους προσελκύουν και ενεργοποιούν διάφορους τύπους αντιγονοπαρουσιαστικών

κυττάρων, όπως τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα-φυσικούς φονείς. Τα δενδριτικά κύτταρα προσλαμβάνουν διαλυτά αντιγόνα του όγκου και στη συνέχεια επάγουν την απόκριση των T κυττάρων έναντι του όγκου στους επιχώριους λεμφαδένες. Τα κύτταρα NK και τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν και εξουδετερώνουν τα καρκινικά κύτταρα. Τέλος, πολλοί ογκολυτικοί ιοί καταστέλλουν την νεοπλασματική αγγειογένεση και μειώνουν την παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στον όγκο.

Η ουροδόχος κύστη αποτελεί ιδανικό όργανο για τη μελέτη της τοπικής θεραπείας με ογκολυτικούς ιούς για τους εξής λόγους:

- η ουρήθρα καθιστά εφικτή την εύκολη ενδοκυστική έγχυση των δυνητικά ογκολυτικών ιών, επιτρέποντας έτσι στον όγκο να εκτεθεί σε μεγάλη δόση / επίπεδα αυτών.
- η ουροδόχος κύστη αποτελεί ένα αρκετά απομονωμένο όργανο, γεγονός που περιορίζει τη συστηματική διασπορά των υπο μελέτη ιών στα λοιπά συστήματα.
- η επί μακρόν επιτυχής χορήγηση θεραπείας με BCG έχει δώσει αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν την ανοσοευσαισθησία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αποτελώντας έτσι τη βάση για περαιτέρω διερεύνηση άλλων ανοσοτροποποιητικών θεραπευτικών παραγόντων
- η - συχνά - θηλώδης διαμόρφωση του μη μυοδιηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνει την διαθέσιμη επιφάνεια για εφαρμογή της θεραπείας. (38) (39)

Μέχρι στιγμής, υπάρχουν πολλοί ιοί που είναι υπό διερεύνηση ως προς την πιθανή ογκολυτική δράση τους σε καρκινώματα της ουροδόχου κύστης, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται αδενοϊοί, ο ιός του απλού έρπητα, ο ιός Coxsackie, Alpha ιός, κλπ.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Είναι αυτονόητο ότι δεν υπάρχει θεραπεία οποιουδήποτε είδους και για οποιαδήποτε νόσο χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, λοιπόν, και στην περίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, η ανοσοθεραπεία – όπως και η χημειοθεραπεία- συνοδεύονται συχνά από ανεπιθύμητες ενέργειες ποικίλης διαβάθμισης.

Ορισμένες από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας είναι οι εξής (40):

- Υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Δερματικά εξανθήματα
- Διάρροια / γαστρεντερικές διαταραχές
- Αδυναμία / καταβολή
- Πυρετός
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε γενικές γραμμές η ανοσοθεραπεία συνοδεύεται από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας είναι, συχνά, ηπιότερες.

Συμπερασματικά, η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και η διαρκής έρευνα που γίνεται στον τομέα αυτό θα αναδείξει στο εγγύς μέλλον περισσότερες δυνατότητες πρακτικής εφαρμογής της στη θεραπεία των ασθενών με νεοπλασματική νόσο της ουροδόχου κύστης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια να συνοψιστεί όλη η τρέχουσα γνώση και βιβλιογραφία αναφορικά με τις εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Παρά το γεγονός ότι οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν λάβει πλήρη έγκριση είναι σχετικά λίγοι και προς το παρόν έχουν θέση κυρίως στη θεραπεία 2^{ης} γραμμής, όλο και περισσότερες μελέτες διεξάγονται οι οποίες φιλοδοξούν να αναδείξουν την αποτελεσματικότητα ακόμα περισσότερων ανοσοθεραπευτικών παραγόντων στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, όχι μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής αλλά και ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Είναι πολύ πιθανό στο μέλλον η ανοσοθεραπεία να κερδίζει συνεχώς έδαφος έναντι της χημειοθεραπείας όσον αφορά τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αποτελώντας μια πιο αποτελεσματική εναλλακτική, με λιγότερες και καλύτερα ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-of-the-urinary-system-85-P01468>. [Online]
2. *Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice*. Lisa M. C. van Hoogstraten, Alina Vrieling, Antoine G. van der Heijden, Manolis Kogevinas, Anke Richters & Lambertus A. Kiemeny. s.l. : Nature Reviews Clinical Oncology, 2023, Vol. 20.
3. *Epidemiology of Bladder Cancer*. Kalyan Saginala, Adam Barsouk, John Sukumar Aluru, Prashanth Rawla, Sandeep Anand Padala, Alexander Barsouk. 1, s.l. : Medical Sciences, 2020, Vol. 8.
4. *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. Neal Freedman, Debra Silverman, Albert Hollenbeck, Arthur Schatzkin, Christian Abnet. 7, s.l. : JAMA, 2011, Vol. 306.
5. *Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update*. Mohamed S. Zaghloul, Tarek M. Zaghloul, Mai K. Bishr & Brian C. Baumann. 44, s.l. : Journal of the Egyptian Cancer Institute, 2020, Vol. 33.
6. *Bladder cancer and neurogenic bladder*. A Ruffion, E Comperat, M Roupret, E Chartier-Kastler. 3, s.l. : Progres en urologie: Journal de l'Association francaise d urologie et de la Societe francaise d urologie, 2007, Vol. 17.
7. *Urinary Bladder Cancer in Bladder Exstrophy and Epispadias Complex: A Swedish Register Study and a Systematic Review of the Literature*. Arkani, Samara, Skarin Nordenvall, Anna, Renström Koskela, Lotta, Reinfeldt Engberg, Gisela, Nordgren, Ann, Nordenskjöld, Agneta. s.l. : JU Open Plus, 2023.
8. *Urological complications after radiation therapy—nothing ventured, nothing gained: a Narrative Review*. Zdrojowy, Joanna Chorbińska Wojciech Krajewski and Romuald. 2, s.l. : Translational Cancer Research, 2021, Vol. 10.
9. *Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review*. Wesley H. Chou, Bradley McGregor, Andrew Schmidt, Filipe L.F. Carvalho, Michelle S. Hirsch, Steven L. Chang, Adam Kibel, Matthew Mossanen. 10, s.l. : ScienceDirect, 2021, Vol. 39.
10. *Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study*. Joan Fortuny, Manolis Kogevinas, Michael S Zens, Alan Schned, Angeline S Andrew, John Heaney, Karl T Kelsey, Margaret R Karagas. 13, s.l. : BMC Urology, 2007, Vol. 7.

11. *Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis*. Anthony-Joe Nassour, Anika Jain, Nicholas Hui, George Siopis, James Symons Henry Woo. 2, s.l. : Cancers, 2023, Vol. 15.
12. www.cancer.org. [Online]
13. www.baus.org.uk. *Bladder cancer: diagnosis and management of*. [Online] 2015.
14. *Variants and new entities of bladder cancer*. Antonio Lopez-Beltran, Vanessa Henriques, Rodolfo Montironi, Alessia Cimadamore, Maria R Raspollini, Liang Cheng. 1, s.l. : Histopathology, 2019, Vol. 74.
15. *Primary Squamous Cell Carcinoma of Urinary Bladder – A Rare Histological Variant*. Sunil Vitthalrao Jagtap, Sharda D. Sarada, Rakesh Bhagwan Demde, Anil D. Huddedar and Swati Sunil Jagtap. 11, s.l. : Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2015, Vol. 9.
16. *Bladder Adenocarcinoma: A Persisting Diagnostic Dilemma*. Geetha Vasudevan, Arijit Bishnu, Brij Mohan Kumar Singh, Deepak M Nayak, and Pooja Jain. 3, s.l. : Journal of Clinical and Diagnostic Research , 2017, Vol. 11.
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66044/>. *Bladder Cancer Treatment*. [Online] 2023.
18. *Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment*. T. Powles, J. Bellmunt, E. Comperat, M. De Santis, R. Huddart,. 3, s.l. : Annals of Oncology, 2021, Vol. 33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>.
19. *Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors*. A Morales, D Eiding, A W Bruce. s.l. : The Journal of Urology, 1976, Vol. 116.
20. *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer*. D L Lamm, D E Thor, S C Harris, J A Reyna, V D Stogdill, H M Radwin. s.l. : The Journal of Urology, 1980, Vol. 124.
21. *Preexisting BCG-specific T cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer*. Claire Biot, Cyrill A Rentsch, Joel R Gsponer, Frédéric D Birkhäuser, Hélène Jusforgues-Saklani, Fabrice Lemaître, Charlotte Auriau, Alexander Bachmann, Philippe Bousso, Caroline Demangel, Lucie Peduto, George N Thalmann, Matthew L Albert. s.l. : Science Translational Medicine, 2012, Vol. 137.
22. *NK cells are essential for effective BCG immunotherapy*. S Brandau, J Riemensberger, M Jacobsen, D Kemp, W Zhao, X Zhao, D Jocham, T L Ratliff, A Böhle. s.l. : International Journal of Cancer, 2001, Vol. 92.
23. *PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach*. Markus Eckstein, Alessia Cimadamore, Arndt Hartmann, Antonio Lopez-Beltran, Liang Cheng, Marina

Scarpelli, Rodolfo Montironi, Thomas Gevaert. 22, s.l. : Annals of Translational Medicine, 2019, Vol. 7.

24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_el.pdf. [Online]

25. *Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Arjun V Balar, Matthew D Galsky, Jonathan E Rosenberg, Thomas Powles, Daniel P Petrylak, Joaquim Bellmunt, Yohann Loriot, Andrea Necchi, Jean Hoffman-Censits, Jose Luis Perez-Gracia, Nancy A Dawson, Michiel S van der Heijden, Ro. s.l. : Lancet, 2017, Vol. 389.

26. *Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma.* Thomas Powles, Peter H. O'Donnell, Christophe Massard, Hendrik-Tobias Arkenau, Terence W. Friedlander, Christopher J. Hoimes, Jae Lyun Lee, Michael Ong, Srikala S. Sridhar. 9, s.l. : JAMA Oncology, 2017, Vol. 3.

27. *Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.* Padmanee Sharma 1, Margaret K Callahan 2, Petri Bono 3, Joseph Kim 4, Pavlina Spiliopoulou 5, Emiliano Calvo 6, Rathi N Pillai 7, Patrick A Ott 8, Filippo de Braud 9, Michael Morse 10, Dung T Le 11, Dirk Jaeger 12, Emily Chan 13, Chris Harbison 14, Chen-S. s.l. : The Lancet Oncology, 2016, Vol. 11.

28. *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial.* Padmanee Sharma, Margitta Retz, Arlene Siefker-Radtke, Ari Baron, Andrea Necchi, Jens Bedke, Elizabeth R Plimack, Daniel Vaena, Marc-Oliver Grimm, Sergio Bracarda, José Ángel Arranz, Sumanta Pal, Chikara Ohyama, Abdel Saci. s.l. : The Lancet Oncology, 2017, Vol. 2017.

29. *First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study.* Balar, A.V., et al. s.l. : Lancet Oncology, 2017, Vol. 18.

30. *Pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Clinical trial evidence and experience.* Crist, M., et al. 2019, Vol. 11.

31. *PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma With Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among 3 Commonly Used and Commercially Available Antibodies.* Henning Reis 1 2, Rene Serrette 2, Jennifer Posada 2, Vincent Lu 2, Ying-Bei Chen 2, Anuradha Gopalan 2, Samson W Fine 2, Satish K Tickoo 2, Sahussapont J Sirintrapun 2, Gopa Iyer 3, Samuel A Funt 3, Min Yuen Teo 3, Jonathan E Rosenberg 3, Dean F Bajorin. s.l. : The American Journal of Surgical Pathology, 2019, Vol. 43.

32. *Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives.* Farina M.S., Lundgren K.T., Bellmunt J. s.l. : Drugs, 2017, Vol. 77.

33. *Can Inhibit T Cell Activation by Two Different Mechanisms Depending on Its Level of Cell Surface Expression*. Carreno B.M., Bennett F., Chau T.A., Ling V., Luxenberg D., Jussif J., Baroja M.L., Madrenas J. 3, s.l. : Journal of Immunology, 2000, Vol. 165.
34. <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>. [Online] 2021.
35. *Pre-operative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a pre-surgical clinical trial*. Bradley Carthon, Jedd D. Wolchok, Jianda Yuan, Ashish Kamat, Derek S. Ng Tang, Jingjing Sun, Geoffrey Ku, Patricia Troncoso, Christopher J. Logothetis, James P. Allison, and Padmanee Sharma. 10, s.l. : Clinical Cancer Research, 2010, Vol. 16.
36. *Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma*. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A et al. s.l. : Journal of Urology, 2017, Vol. 197.
37. *A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now*. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. s.l. : Cancer Treatment Reviews, 2017, Vol. 54.
38. *Oncolytic Viruses for the Treatment of Bladder Cancer: Advances, Challenges, and Prospects*. Henglong Hu, Qidong Xia, Jia Hu, Shaogang Wang. s.l. : Journal of Clinical Medicine, 2022, Vol. 23.
39. *Intravesical Treatments of Bladder Cancer: Review*. Zancong Shen, 1 Tong Shen, 1 M. Guillaume Wientjes, 1,2 Michael A. O'Donnell, 3 and Jessie L.-S. Au. s.l. : Pharmaceutical Research, 2008, Vol. 25.
40. *Prevention and Treatment of Side Effects of Immunotherapy for Bladder Cancer*. Kecheng Lou, Shangzhi Feng, Guoxi Zhang, Junrong Zou, corresponding author and Xiaofeng Zou. s.l. : Frontiers in Oncology, 2022, Vol. 12.
41. *Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. Thomas Powles, Peter H. O'Donnell, Christophe Massard, Hendrik-Tobias Arkenau, Terence W. Friedlander, Christopher J. Hoimes, DO, Jae Lyun Lee, Michael Ong, Srikala S. Sridhar. 9, 2017, Vol. 3.