

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΚΡΑΝΙΔΗΣ⁺
ΚΑΙ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΘΕΑΓΕΝΕΙΟΥ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δρ. ΒΑΚΑΛΙΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

**Η ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ
ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΡΟΝΗ Θ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ – ΟΥΡΟΛΟΓΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2002

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΕΛΑΚΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΕΛΑΚΑΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΑΜΩΝΗΣ	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΛΟΥΤΑΡΧΟΣ ΑΝΕΖΙΝΗΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΕΛΑΚΑΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΑΜΩΝΗΣ	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΛΟΥΤΑΡΧΟΣ ΑΝΕΖΙΝΗΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΦΤΣΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΥΓΕΝΕΙΟΣ ΚΟΥΜΑΝΤΑΚΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΖΩΡΑΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

(Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ηρακλείου, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως. Νόμος 5243/32, άρθρο 202, παρ. 2 και Ν. 1268/82, αριθ. 50, παρ.8).

*Στη γυναίκα μου
και στα παιδιά μου*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	7
Εισαγωγή.....	11
Α΄ ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
<hr/>	
Κεφάλαιο I	15
Ανατομία της ουροδόχου κύστης	15
Κεφάλαιο II	21
Μορφολογία της ουροδόχου κύστης	21
Κεφάλαιο III	23
Βιολογική προσέγγιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης	23
Θεωρίες αναφορικά με τα πιθανά αίτια εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης	24
Προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης	26
Επιδημιολογία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης	28
Κεφάλαιο IV	31
Θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης	31
A. Μη διηθητικού	31
α. Διουρηθρική εκτομή	32
β. Ενδοκυστικές εγχύσεις	34
γ. Φωτοθεραπεία με αιματοπορφυρίνη	41
δ. Laser	42
ε. Θεραπεία με υδροστατική πίεση	42
στ. Απόξεση βλεννογόνου	43
ζ. Κυστεκτομή	43
B. Διηθητικού	43
α. Διουρηθρική εκτομή του διηθητικού καρκίνου	44
β. Μερική ή ριζική κυστεκτομή	44
γ. Ακτινοθεραπεία	47
δ. Συστηματική χημειοθεραπεία	53
ε. Συστηματική ανοσοθεραπεία	68
στ. Περιοχική χημειοθεραπεία	70

	5
Β΄ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	85
<hr/>	
Υλικό και μέθοδος μελέτης	88
Κεφάλαιο V	99
Αποτελέσματα	99
Κεφάλαιο VI	104
Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων	104
Κεφάλαιο VII	107
Συζήτηση και συμπεράσματα	107
Περίληψη	115
Summary	117
Βιβλιογραφία	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	131
<hr/>	
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	133
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ	145

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι τέταρτος σε σειρά συχνότητας μεταξύ των ανδρών και ένατος μεταξύ των γυναικών και ως εκ τούτου συγκαταλέγεται μεταξύ των πλέον κοινών καρκίνων.

Στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται περίπου 55.000 νέες περιπτώσεις ετησίως και 9.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία αλλά είναι πιο συχνός σε ασθενείς άνω των 50 ετών. Είναι σχεδόν πάντοτε ιάσιμος εάν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί εγκαίρως με 5ετή επιβίωση πάνω από 90%, ενώ σε προχωρημένο στάδιο η αντιμετώπιση είναι πολύ δύσκολη.

Ο προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστης έχει μια μοιρολατρικά κακή πρόγνωση και αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για το νεωτεριστή ουρολόγο.

Σκοπός της μελέτης είναι η έρευνα της δυνατότητας της ενδαρτηριακής χορήγησης χημειοθεραπευτικού παράγοντα, ως οδού προσέγγιση του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης για τον έλεγχο της τοπικής νόσου και των συμπτωμάτων της.

Τι είναι η ενδαρτηριακή περιοχική χημειοθεραπεία.

Η Π.Ε.Χ. είναι ένα είδος χ/θ, με την οποία επιχειρείται η αντιμετώπιση κακοήθων όγκων, προχωρημένων ή μη, που είναι όμως εντοπισμένοι σε κάποιο σημείο του σώματος.

Βασική αρχή της Π.Ε.Χ. είναι ότι η περιοχή που εντοπίζεται ο όγκος να μπορεί να απομονωθεί, ώστε από το τροφοδοτούμενο αγγείο να είναι δυνατή η έγχυση χ/θ φαρμάκου.

Η χρήση της ενδαρτηριακής χ/θ στην αντιμετώπιση κακοήθων όγκων προτάθηκε αρχικά από τον Klopp και τους συνεργάτες του το 1940 στις ΗΠΑ, αλλά την τελευταία 20ετία έχει γίνει πλέον αποδεκτή και εφαρμόζεται ευρύτατα με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Θα μπορούσαμε να την χρησιμοποιήσουμε σαν την τέταρτη δυνατότητα ελέγχου του τοπικά ανεπτυγμένου καρκίνου, όταν οι άλλες

θεραπευτικές μορφές χειρουργικής εκτομής, ακτινοθεραπείας και συστηματικής χ/θ δεν μπορούν να ελέγξουν αποτελεσματικά την τοπική νόσο.

Η θεραπευτική βάση της μεθόδου στηρίζεται στη σχέση πυκνότητας φαρμάκου, στα κύτταρα στόχο επί τον χρόνο δράσης του φαρμάκου.

Η παρότρυνση για την εκπόνηση της μελέτης αυτής οφείλεται αφενός στη διαρκή μου ενασχόληση με ογκολογικούς ασθενείς, κατά την διάρκεια της θητείας μου στο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ", και αφετέρου στα πολλαπλά προβλήματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με τοπική υποτροπή και στην αναζήτηση εξεύρεσης μεθόδων θεραπείας, για την αντιμετώπισή τους.

Πριν κλείσει αυτός ο πρόλογος θα ήθελα να αναφερθώ σε αυτούς που με βοήθησαν στην εκπόνηση και συγγραφή της.

Πρώτα και κύρια στον αείμνηστο καθηγητή μου **Άγγελο Κρανίδη** εκφράζω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη και τη βαθύτατη θλίψη μου για τον πρόωρο και άδικο θάνατό του. Υπήρξε πηγή έμπνευσης και ενθάρρυνσης για την έναρξη και συνέχιση της διατριβής μου. Έτσι το πιο ευχάριστο κομμάτι της διατριβής μου έμελλε να γίνει το πιο επώδυνο.

Προκειμένου να εκφράσω την δική μου ευγνωμοσύνη στον αείμνηστο καθηγητή θέλω να δανειστώ ένα κομμάτι από "Μερικές σκέψεις για τον απροσδόκητο θάνατο του φίλου και μαθητή, Άγγελου Κρανίδη", του τ. Πρυτάνεως του Πανεπιστημίου Αθηνών Κ. Α. Δημόπουλου στην Ελληνική Ουρολογία 14:118-119, 2002. *“Ο Άγγελος Κρανίδης ήταν οραματιστής, ένας διορατικός και χαρισματικός άνθρωπος που πάντοτε επιθυμούσε να συμμετέχει και να συμβάλλει ενεργά στη βελτίωση των συνθηκών στο χώρο της ιατρικής, αλλά και στο χώρο της παιδείας. Με καθαρή σκέψη και ανιδιοτέλεια, έκανε πάντα γόνιμες παρεμβάσεις και με αποτελεσματικότητα αντιμετώπισε θέματα που απαιτούσαν έγκαιρη κινητοποίηση και δραστηριοποίηση. Χάρη στη μεθοδικότητα που τον χαρακτήριζε και στην ικανότητά του να συνθέτει τις αντιθέσεις, αλλά και τα επιχειρήματα που πάντοτε παρέβαλλε, συχνά λειτουργούσε και ως κατευναστικός παράγοντας, δρώντας καταλυτικά στην άμβλυνση των*

διαφωνιών. Οι πράξεις που αποσκοπούσαν στην προώθηση της ακαδημαϊκής γνώσης, αλλά και της ιατρικής επιστήμης. Πάντοτε όμως, είχε ως οδηγό και πυξίδα την αξιοκρατία, την αξιοπρέπεια και την εντιμότητα”.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον επίκουρο_καθηγητή κ. Δημήτριο Δελακά, για την άξια συνέχεια της επίβλεψης και της καθοδήγησης στη διάρκεια της διατριβής μου, μετά τον πρόωρο θάνατο του Α. Κρανίδη.

Τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Σαμώνη για την πολύπλευρη βοήθειά του και τις γνώσεις του στην ογκολογία και τη χημειοθεραπεία.

Τον επίκουρο καθηγητή κ. Πλούταρχο Ανεζίνη για τη σημαντική προσφορά του στην ολοκλήρωση της εργασίας και τις ανεκτίμητες συμβουλές στην ουρολογία.

Ιδιαίτερα θα ευχαριστήσω το διευθυντή της Ουρολογικής Κλινικής του Θεαγενείου Νοσοκομείου Ιωάννη Βακαλίο για τη στήριξη καθ’ όλη τη διάρκεια της εκπόνησης του πειραματικού μέρους, τη βοήθεια στη συλλογή υλικού και τις συμβουλές του.

Τον Ογκολόγο-Παθολόγο Παναγιώτη Παρασκευόπουλο αναπληρωτή Δ/ντή της Α’ Κλινικής Παθολογικής Ογκολογίας του Θεαγενείου για την πρόθυμη παραχώρηση των ασθενών με συστηματική χημειοθεραπεία και τη βοήθεια στη συλλογή του υλικού.

Την Παθολόγο Σοφία Μπάκα για τη βοήθεια στη συλλογή και στατιστική επεξεργασία του υλικού και τον Παθολόγο Κωνσταντίνο Παπαζήση για την πολύτιμη συνεισφορά του στην τελική επεξεργασία και συγγραφή της διατριβής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί έναν από τους πιο κοινούς καρκίνους και φαίνεται ότι αυξάνει ποσοστιαία. Το 4,4% των καρκίνων που διαγιγνώσκονται ετησίως αναφέρεται στην κύστη. Ο καρκίνος λοιπόν της ουροδόχου κύστης είναι ο πιο συχνός κακοήθης όγκος του ουροποιητικού συστήματος, αποτελεί περίπου το 7% των καρκίνων στους άνδρες και 3% στις γυναίκες.

Ο καρκίνος της κύστης εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες μεταξύ 60-80 ετών και είναι ο 5ος κατά σειρά καρκίνος στους άνδρες και ο 9ος στις γυναίκες στις Η.Π.Α.

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης υπολογίζεται σε 20 άτομα ανά 100000, και παγκοσμίως εμφανίζονται 200000 νέα περιστατικά ετησίως εκ των οποίων 66000 διαγιγνώσκονται στην Ευρώπη¹. Οι όγκοι του ουροθηλίου μπορεί να είναι επιφανειακοί ή διηθητικοί. Το 90% περίπου των καρκίνων της κύστης είναι καρκινώματα από μεταβατικό επιθήλιο. Το πλακώδες και το αδενοCa είναι 8% και 2% αντίστοιχα.

Το 75-85% των επιφανειακών όγκων είναι περιοσμένοι στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο και δείχνουν χαρακτήρες μη διηθητικού Ca ή διηθούν το χόριο αλλά όχι τους μύες.

Είναι γνωστό ότι το 40%-85% των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο θα υποτροπιάσει εντός 6-12 μηνών μετά την αρχική θεραπεία με επακόλουθο την εμφάνιση πολλές φορές διηθητικών όγκων σε ποσοστό 7-20% των ασθενών². Ενδιαφέρον λοιπόν προκαλεί η γενικότερη συμπεριφορά του δεδομένου ότι η κλινική του πορεία είναι δυνατόν να είναι λιγότερο ή περισσότερο επιθετική.

Τα νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης αντιμετωπίζονται με διουρηθρική εκτομή. Λόγω όμως της υψηλής συχνότητας των υποτροπών, της πολυεστιακής τους εμφάνισης και της εξέλιξής τους σε ορισμένους ασθενείς προς διηθητικούς και μεταστατικούς όγκους, οι ουρολόγοι έχουν αρχίσει τα τελευταία χρόνια να χρησιμοποιούν διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για την τοπική αντιμετώπιση αυτών των όγκων. Η θεραπεία της

νόσου εστιάζεται στο να εκριζωθεί και να αποτραπεί η υποτροπή όπως και η επέκταση του όγκου.

Η έκταση της νόσου, η διάρκεια της, η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων, η βαρύτητά τους, ένας συνυπάρχων όγκος ή εξωκυτικές διηθήσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη για την σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. Χειρουργική θεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό χρησιμοποιείται στο 90% των περιπτώσεων.

Αν και ο καρκίνος της κύστης είναι συνήθως τοπικά εντοπισμένος κατά τη διάγνωση, πάνω από 85% των ασθενών θα αναπτύξουν προχωρημένη νόσο μετά την αρχική θεραπεία.

Εξ' αιτίας των νεωτέρων γνώσεων στον καρκίνο της κύστης η θεραπεία τώρα είναι ζήτημα ομάδας ιατρών. Ο ουρολόγος, ο ακτινοθεραπευτής και ο ογκολόγος είναι η ομάδα κρούσης που βοηθά στο να προλαμβάνονται οι υποτροπές και να αυξάνεται ποσοστό επιβίωσης προωθώντας δραστικές θεραπείες.

Στην παρούσα εργασία (διατριβή) παρουσιάζονται αναλυτικά, όλες οι μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με ιδιαίτερη έμφαση στην τεχνική της ενδοαρθριακής έγχυσης στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Περιγράφονται:

- α)** ο τρόπος επιλογής των τοπικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων,
- β)** ο τρόπος δράσης τους και
- γ)** τα αποτελέσματα της τοπικής ενδοαρθριακής χημειοθεραπείας.

Α΄ ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο I

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η ουροδόχος κύστη αποτελεί κοίλο, μυώδες όργανο πίσω από την ηβική σύμφυση, το οποίο από τη μία μεριά δέχεται τα ούρα από τους ουρητήρες, από την άλλη δε χρησιμεύει για να τα εξωθεί από την ουρήθρα.

Βρίσκεται στην ελάσσονα πύελο στον άνδρα μεταξύ της ηβικής σύμφυσης και του απευθυσμένου έχοντας προς τα κάτω τον προστάτη και προς τα πάνω τις εντερικές έλικες, στην γυναίκα μεταξύ της ηβικής σύμφυσης και μήτρας, έχοντας προς τα κάτω το περίνεο και προς τα πάνω τη μήτρα και τις εντερικές έλικες. Διακρίνουμε τρία μέρη, την κορυφή προς τα πάνω και μπροστά, το σώμα και το πυθμένα ο οποίος φέρεται προς τα κάτω και πίσω.

Η κενή κύστη όταν τη βλέπουμε από πάνω έχει σχήμα τριγώνου πετάλου, βρίσκεται όλη στην ελάσσονα πύελο και εμφανίζει την πρόσθια επιφάνεια, την οπίσθια και την άνω.

Η πρόσθια επιφάνεια έρχεται σε σχέση με την οπίσθια επιφάνεια της ηβικής σύμφυσης, η οπίσθια επιφάνεια με το προστάτη, τις σπερματοδόχους κύστεις, τις σπερματικές ληκύθους και το απευθυσμένο, στη δε γυναίκα με τη μήτρα και το κολεό. Τέλος η άνω επιφάνεια η οποία καλύπτεται με το περιτόναιο, έρχεται σε επαφή με εντερικές έλικες, στη δε γυναίκα και με τη μήτρα.

Η εσωτερική επιφάνεια της κύστης είναι ανώμαλη και εμφανίζει πολλές πτυχές όταν η κύστη είναι άδεια.

Η κορυφή του κυστικού τριγώνου φθάνει μέχρι το έσω στόμιο της ουρήθρας, όπου σχηματίζει επιμήκη ακρολοφία, την κιονίδα της κύστης.

Η βάση του αφορίζεται από ένα έπαρμα του βλεννογόνου που σχηματίζεται από την ενδοτοιχική πορεία των δύο ουρητήρων, **το ουρητηρικό όγκωμα**, στα άκρα του οποίου θα παρατηρήσουμε τα

σχισμοειδή στόμια των δύο ουρητήρων, που απέχουν το ένα από το άλλο περίπου 2,5 cm.

ΣΤΗΡΙΞΗ

Το κύριο στήριγμα της ουροδόχου κύστης είναι το περίνεο, άμεσα μεν στη γυναίκα έμμεσα δε στον άνδρα, με την παρεμβολή του προστάτη. Εκτός όμως το περίνεο, στη στήριξη της, συμβάλλουν το περιτόναιο, οι ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι, οι ηβοκυστικοί (ηβοπρο-στατικοί) σύνδεσμοι, η προκυστική περιτονία, το περικύστιο και τα αγγεία.

α) Το *περιτόναιο* από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα ανακάμπτε στη κορυφή και έπειτα φέρεται στη οπίσθια επιφάνεια αυτής, αφού δε καλύψει από πίσω την κορυφή και το σώμα του οργάνου ανακάμπτε στον μεν άρρενα στο απευθυσμένο (ευθυκυστικό κόλπωμα) στο δε θήλυ στη μήτρα (κυστεομητρικό κόλπωμα).

Σύμφωνα με αυτά η ουροδόχος κύστη βρίσκεται έξω από το περιτόναιο, το οποίο καλύπτει μόνο την οπίσθια επιφάνεια της κορυφής και του σώματος της κύστης.

β) Οι *ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι* είναι τρεις, ο μέσος και οι δύο πλάγιοι. Από αυτούς ο **μέσος** ομφαλοκυστικός σύνδεσμος, που παριστά τον αποφραχθέντα ουραχό του εμβρύου, εκτείνεται από την κορυφή της κύστης μέχρι το κάτω χείλος του ομφαλικού δακτυλίου, όπου και προσφύεται. **Οι δε πλάγιοι** ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι, που ο καθένας των παριστά την αποφραχθείσα ομφαλική αρτηρία του εμβρύου, εκτείνονται από τα πλάγια χείλη της κύστης μέχρι το κάτω χείλος του ομφαλικού δακτυλίου, όπου και προσφύονται.

γ) Οι *ηβοκυστικοί σύνδεσμοι* είναι τρεις, ο μέσος και οι δύο πλάγιοι. Εκφύονται από την οπίσθια επιφάνεια της ηβικής σύμφυσης και καταφύονται στον πυθμένα της κύστης, στο δε άνδρα και στον προστάτη (ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι).

δ) Η *προκυστική περιτόνια* καλύπτει από μπρος και από τα πλάγια και παριστά τρίγωνο, ινώδες, πέταλο, του οποίου η μεν κορυφή φτάνει κοντά στο ομφαλό, η βάση προσφύεται στο πυελικό έδαφος ή στη βάση του προστάτη, τα δε πλάγια χείλη εκτείνονται όσο και οι πλάγιο-

ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι. Μπροστά από την προκυστική περιτονία ανάμεσα σ' αυτήν και στη εγκάρσια περιτονία και την ηβική σύμφυση δημιουργείται ένας τρίγωνος σχισμοειδής χώρος, ο προκυστικός χώρος (του Retzius).

- ε) **Το περικόστιο** έτσι ονομάζεται ο χαλαρός συνδετικός ιστός, που περιβάλλει τον πυθμένα της κύστης.

ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑ

Οι αρτηρίες που αιματώνουν την ουροδόχο κύστη είναι κυρίως κλάδοι της έσω λαγόνιας αρτηρίας.

Η έσω λαγόνια ή υπογάστρια αρτηρία, κλάδος της κοινής λαγόνιας, κατέρχεται μέσα στην ελάσσονα πύελο και εκτείνεται από την ιερολαγόνια άρθρωση ως το άνω χείλος του μείζονος ισχιακού τμήματος, όπου αποσχίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο στέλεχος. Οι κλάδοι της διακρίνονται σε τοιχικούς και σπλαχνικούς και διανέμονται στα τοιχώματα και τα σπλάχνα της ελάσσονος πυέλου.

ΟΙ ΤΟΙΧΙΚΟΙ ΚΛΑΔΟΙ

- α. **Η λαγονοσφυϊκή αρτηρία.** Η αρτηρία αυτή εκφύεται από το οπίσθιο στέλεχος και φέρεται προς τα άνω και πίσω, κάτω από το έσω χείλος του ψοίτη μυός, όπου αποσχίζεται σε οσφυϊκό κλάδο, για τους μύες της ράχης και το νωτιαίο μυελό, και σε λαγόνιο κλάδο, για τον ομώνυμο μυ.
- β. **Η πλάγια ιερή αρτηρία.** Εκφύεται από το οπίσθιο στέλεχος και φέρεται προς τα κάτω, μπροστά από την έκφυση του απιοειδούς μυός και την πλάγια μοίρα του ιερού οστού. Δίνει κλάδους στους παρακείμενους μύες και στον ιερό σωλήνα.
- γ. **Η θυροειδής αρτηρία** πορεύεται εξωπεριτοναϊκά στο πλάγιο τοίχωμα της ελάσσονος πυέλου, μαζί με το θυροειδές νεύρο, και φθάνει στον θυροειδή πόρο, όπου αποσχίζεται σε δύο κλάδους, πρόσθιο και οπίσθιο. Από τους κλάδους αυτούς εκπορεύονται κλαδιά για τους προσαγωγούς μυς, για τους στροφείς του μηρού, καθώς και η κοτυλιαία αρτηρία, η οποία εισέρχεται στον κοτυλιαίο βόθρο και

χορηγεί κλάδο, ο οποίος με το στρογγυλό σύνδεσμο φέρεται στην άνω επίφυση του μηριαίου οστού

- δ. Η άνω γλουτιαία αρτηρία.** Αυτή είναι συνέχεια του οπίσθιου στελέχους της έσω λαγόνιας αρτηρίας και εξέρχεται από την πύελο, μαζί με το ομώνυμο νεύρο, από το υπεραπιοειδές τμήμα. Μετά την έξοδό της από την πύελο αποσχίζεται σε κλάδους, που πορεύονται ανάμεσα στους γλουτιαίους μυς.
- ε. Η κάτω γλουτιαία αρτηρία.** Παριστά τη συνέχεια του πρόσθιου στελέχους της υπογάστριας αρτηρίας και εξέρχεται από την πύελο από το υπαπιοειδές τμήμα, όπου κάτω από τον μέγα γλουτιαίο μυ αποσχίζεται σε πολλούς κλάδους, για τους παρακείμενους μυς και την κατ' ισχίον διάρθρωση.

ΟΙ ΣΠΛΑΧΝΙΚΟΙ ΚΛΑΔΟΙ

- α. Η ομφαλική αρτηρία.** Η αρτηρία αυτή εκφύεται από το πρόσθιο στέλεχος της υπογάστριας αρτηρίας και πορεύεται στο πλάγιο τοίχωμα της ελάσσονος πυέλου ως το πλάγιο χείλος της ουροδόχου κύστης, όπου χορηγεί τις άνω κυστικές αρτηρίες. Ύστερα αποφράσσεται και μεταπίπτει στον πλάγιο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο. Είναι αναπτυγμένη στο έμβρυο.
- β. Οι κυστικές αρτηρίες.** Από αυτές οι άνω κυστικές εκπορεύονται από την ομφαλική αρτηρία και διανέμονται στην κορυφή και το σώμα της ουροδόχου κύστης. Οι δε κάτω κυστικές εκφύονται από το πρόσθιο στέλεχος της έσω λαγόνιας αρτηρίας και διανέμονται στον πυθμένα της κύστης και ανάλογα με το φύλο στη σπερματοδόχο κύστη, στον προστάτη και στον κολεό.
- γ. Η εκφορητική αρτηρία.** Η αρτηρία αυτή εκφύεται από το πρόσθιο στέλεχος της υπογάστριας αρτηρίας και αφού χορηγήσει κλάδο για τη σπερματοδόχο κύστη και τη σπερματική λήκυθο, πορεύεται μαζί με το σπερματικό πόρο ως την επιδιδυμίδα, όπου αναστομώνεται με την ορχική αρτηρία. Απαντά μόνο στον άρρενα.
- δ. Η μέση αιμορροϊδική αρτηρία.** Εκφύεται από το πρόσθιο στέλεχος της υπογάστριας αρτηρίας και φέρεται προς τα κάτω και μπρος επάνω

στον ανελκτήρα του πρωκτού. Διανέμεται στο κάτω μέρος του απευθυσμένου και αναστομώνεται με την άνω και κάτω αιμορροϊδική αρτηρία.

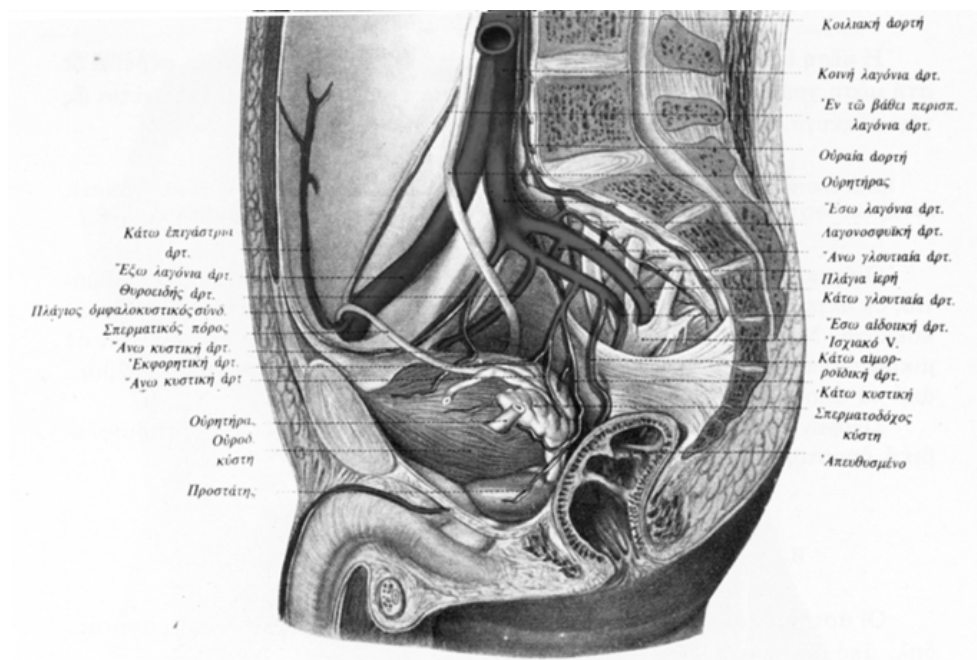
ε. Η μητριάια αρτηρία. Απαντά μόνο στο θήλυ και εκφύεται από το πρόσθιο στέλεχος της έσω λαγόνιας αρτηρίας. Στην αρχή φέρεται στο πλάγιο τοίχωμα της ελάσσονος πυέλου, πίσω από την ωοθήκη και μπροστά από τον ουρητήρα, ύστερα εισέρχεται μαζί με τον ουρητήρα στη βάση του πλατέος συνδέσμου, περνά μέσα από το παραμήτριο και φθάνει στον πλάγιο θόλο του κολεού, όπου ανακάμπτει τοξοειδώς προς τον αυχένα της μήτρας (κάτω από το τόξο αυτό φέρεται ο ουρητήρας, χιαζόμενος με την αρτηρία). Από τη θέση αυτή η μητριάια αρτηρία ανέρχεται ελικοειδώς κατά μήκος του πλάγιου χείλους της μήτρας, όπου διαιρείται σε τρεις κλάδους: τον πυθμενικό, για τον πυθμένα της μήτρας, το σαλπγγικό, για τον ωαγωγό, και τον ωοθηκικό, ο οποίος φέρεται κατά μήκος του ίδιου συνδέσμου της ωοθήκης, όπου αναστομώνεται με την ωοθηκική αρτηρία. Η αναστόμωση αυτή διευρύνεται κατά την κύηση.

στ. Η έσω αιδοϊκή αρτηρία. Εκφύεται από το πρόσθιο στέλεχος της υπογάστριας αρτηρίας, εξέρχεται από την πύελο από το υπαπιοειδές τμήμα και αφού παρακάμψει την ισχιακή άκανθα εισέρχεται από το έλασσον ισχιακόν τμήμα στον ευθυϊσχιακό βόθρο. Εδώ πορεύεται στο έξω τοίχωμα του βόθρου μέσα σ' ένα έλυτρο της περιτονίας του έσω θυροειδούς μυός (=σωλήνας του Alcock), μαζί με το αιδοϊκό νεύρο και φθάνει στο οπίσθιο χείλος του ουρογεννητικού τριγώνου όπου αποσχίζεται στην περινεϊκή αρτηρία και στην αρτηρία του πέους (ή της κλειτορίδας). Στον ευθυϊσχιακό βόθρο δίνει την κάτω αιμορροϊδική, για τον πρωκτό.

Η περινεϊκή αρτηρία φέρεται προς τα εμπρός, ανάμεσα στον ισχιοσηραγγώδη και τον βολβοσηραγγώδη μυ, και φθάνει μέχρι την οπίσθια επιφάνεια του οσχέου ή των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, όπου χορηγεί τις οπίσθιες οσχεϊκές (ή χειλικές) αρτηρίες.

Η αρτηρία του πέους είναι πιο παχιά και φέρεται μέσα από την πλάγια μοίρα του ουρογεννητικού τριγώνου. Η αρτηρία του πέους στο θήλυ αντικαθίσταται από την αρτηρία της κλειτορίδας, η οποία είναι πιο λεπτή.

Νεύρα. Η ουροδόχος κύστη νευρώνεται από το κυστικό πλέγμα. Και οι μεν συμπαθητικές ίνες αυξάνουν τον τόνο των σφιγκτήρων και αναστέλλουν τον τόνο του εξωστήρα (πλήρωση της κύστης) ενώ οι παρασυμπαθητικές ίνες δρουν αντίθετα (κένωση της κύστης).



Εικόνα 1. Η έσω και έξω λαγόνια αρτηρία. Μέση οβελιαία τομή πύελο άρρενος.

Κεφάλαιο II

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης, γνωστό και σαν ουροθήλιο χαρακτηρίζεται σαν μεταβατικό επιθήλιο³.

Το ουροθήλιο αποτελείται συνήθως από 3-6 κυτταρικά στρώματα. Ο αριθμός πάντως των στρωμάτων καθώς και το σχήμα των κυττάρων του εξαρτάται από το αν η κύστη είναι πλήρης ή κενή. Σε μετρίως διατεταμένη κύστη ολόκληρο το ουροθήλιο είναι λεπτότερο απ' όταν το όργανο είναι κενό. Σε τελείως διατεταμένη κύστη ολόκληρο το ουροθήλιο μπορεί να έχει πάχος 2-3 κυττάρων, ενώ σε κενή κύστη το πάχος μπορεί να φθάσει μέχρι και 8-10 κυτταρικά στρώματα⁴. Τα κυτταρικά αυτά στρώματα αφορίζουν 3 ξεχωριστά τμήματα του ουροθηλίου:

- α) **το βασικό στρώμα (basal layer)**. Αποτελείται από τα μικρότερα τμήματα του ουροθηλίου. Τα κύτταρα είναι κυβοειδούς ή ατρακτοειδούς μορφής και φέρουν από 1 πυρήνα που είναι επίσης ο μικρότερος από όλους τους πυρήνες του ουροθηλίου,
- β) **το ενδιάμεσο στρώμα**. Τα κύτταρά του εμφανίζονται ως ενδιάμεσου βαθμού μεγέθους και σχήματος όπως και οι πυρήνες του. Και στο στρώμα αυτό κάθε κύτταρο φέρει έναν μόνο πυρήνα. Στα κύτταρα του ενδιάμεσου στρώματος εμφανίζεται μικρός αριθμός επιπέδων κυστιδίων (flat vesicles) που περιβάλλονται από χαρακτηριστική τρίστωμη μεμβράνη.

Η λειτουργία αυτών των κυστιδίων δεν είναι γνωστή. Έχει όμως προταθεί ότι τα κυστίδια αυτά αποτελούν μια διαθέσιμη πηγή κυτταρικής μεμβράνης προκειμένου να αυξηθεί η επιφάνεια της κύστεως σε περίπτωση διατάσεώς της.

- γ) **το επιπολής στρώμα**. Αποτελείται από τα μεγαλύτερα κύτταρα του ουροθηλίου, είναι πλακώδη, πολυγωνικά, επίπεδα και φέρουν 2 ή περισσότερους πυρήνες.

Οι αναδιπλώσεις βοηθούν στην αύξηση της επιφάνειας του ουροθηλίου γεγονός απαραίτητο κατά τη διάταση της κύστης.

Όλα τα κύτταρα της εξωτερικής επιφάνειας του ουροθηλίου (facet cells) περιβάλλονται από μια χαρακτηριστική μεμβράνη που αποτελείται από 3 φύλλα (στρώματα) συνολικού πάχους 12mm (Membrane, AUM Asymmetric Unit). Η μεμβράνη αυτή είναι ασύμμετρη και το φύλλο που βρίσκεται προς τον αυλό της κύστης είναι παχύτερο από το φύλλο που «βλέπει» προς το κυτταρόπλασμα.

Όταν η κύστη συστέλλεται η μεμβράνη αναδιπλούται κατά μήκος των λεπτών περιοχών της και οι παχύτερες διεισδύουν στο εσωτερικό του κυττάρου και σχηματίζουν κυστίδια. Πιστεύεται ότι η ασύμμετρη μεμβράνη αποτελεί έναν επιλεκτικό φραγμό για την απώλεια ενδοκυτταρικών ιόντων προς τα υπερωσμωτικά ούρα⁵. Τα κύτταρα του επιπολής στρώματος έχουν μικρό αριθμό μιτοχονδρίων, τονοϊνιδίων, λίγα ριβοσωμάτια και λίγο γλυκογόνο. Η συσκευή Golgi είναι μετρίως αναπτυγμένη.

Το ουροθήλιο επικάθεται πάνω σε μια λεπτή υποβλεννογόνο μυϊκή στιβάδα (lamina propria) που αποτελείται από χλαρό συνδετικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία και περιβάλλεται από το μυϊκό χιτώνα που είναι ένα παχύ μυϊκό στρώμα λείων μυϊκών ινών.

Κεφάλαιο III

Βιολογική προσέγγιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Μολονότι οι βιολογικές ιδιότητες του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι αρκετά γνωστές και επαρκώς τεκμηριωμένες, οι ερωτήσεις που εξακολουθούν να απασχολούν τους επιστήμονες παραμένουν πολλές και σύνθετες.

Ποια υποκειμενικά χαρακτηριστικά σκιαγραφούν τις διαφορές μεταξύ δυσπλασίας, μεταπλασίας, υπερπλασίας, καρκινώματος *in situ* και καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο; Γιατί ορισμένοι επιφανειακοί όγκοι παραμένουν εντοπισμένοι ενώ άλλοι εμφανίζονται μορφολογικά προκαθορισμένοι να εξελιχθούν σε διηθητικούς, μεταστατικούς ή και τα δύο; Και τέλος, τι κάνει τους περισσότερους από το 50% των διηθητικών όγκων να απαντούν αρχικά στην χημειοθεραπεία και να υποτροπιάζουν αργότερα;

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει ακόμη πιο σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτό έχει επιτευχθεί με:

- α) την χρήση νέων πειραματικών μοντέλων,
- β) με τη μελέτη των ογκογονιδίων στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης,
- γ) με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και την εμφάνιση καινούργιων τεχνικών⁶.

Η κατανόηση του μηχανισμού της καρκινογένεσης αποτελεί ένα από τα βασικά αντικείμενα έρευνας για την μοριακή βιολογία τις τελευταίες δυο δεκαετίες. Οι έρευνες αυτές οδήγησαν στην ανακάλυψη και ταυτοποίηση μιας σειράς ογκογονιδίων και πιο πρόσφατα ογκοκασταλτικών γονιδίων ή αντιογκογονιδίων όπως επίσης και στην περιγραφή ισχυρών αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους⁷.

Τα ογκογονίδια είναι γονίδια, που έχουν διατηρηθεί χωρίς μεγάλες αλλαγές κατά την φυλογενετική εξέλιξη των ειδών. Βρίσκονται σε κάθε

ζωντανό οργανισμό και παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση. Κάθε απώλεια του ρυθμιστικού ελέγχου μέσα στο πολύπλοκο σύστημα αυτών των γονιδίων, που προέρχεται από δομική αλλαγή του κανονικού ογκογονιδίου (πρωτο-ογκογονιδίου) ή των ρυθμιστικών περιοχών που ονομάζεται **ενεργοποίηση του ογκογονιδίου**. Η ενεργοποίηση αυτή έχει βρεθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης σε πλήθος ιστών.

Είναι όμως δυνατόν να υπάρχει επίσης αθροιστική δράση περισσότερων του ενός προωθητικών παραγόντων. Πάντως, η μακροχρόνια αυτή φάση θεωρείται αναστρέψιμη μέχρις ότου ο όγκος να αναπτυχθεί ενεργά⁸.

ΘΕΩΡΙΕΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΠΙΘΑΝΑ ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι χαρακτηριστικά πολυεστιακός και η τοπική «εκρίζωση» των θηλωματωδών όγκων συχνά συνοδεύεται από την επανεμφάνιση της νεοπλασματικής νόσου στην κύστη⁷.

Η ιστογένεση των πιο κοινών ιστολογικών τύπων αυτών των όγκων δεν είναι ακόμη σαφής. Στην αρχή εθεωρείτο ότι οι όγκοι είχαν ανεξάρτητη προέλευση πιο πρόσφατα όμως αποδείχθηκε ότι μπορεί να προέρχονται από ένα κοινό «αρχέγονο» κύτταρο (progenitor cell) το οποίο κατά μήκος διαφόρων μορφολογικών γραμμών υφίσταται μεταπλασία και περαιτέρω εξέλιξη.

Σύμφωνα με τον Hicks⁹ επισημαίνει ότι προνεοπλασματικές βλάβες μπορεί να υπάρχουν σε διαφορετικές θέσεις του ουροθηλίου των ασθενών με διεγνωσμένο ήδη καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, δηλαδή ενδέχεται όλο το ουροθήλιο να είναι ήδη διηγηρημένο κατά τη φάση της εντόπισης του όγκου.

Ο Cairns¹⁰ έχει προτείνει στη θεωρία του την εξής αλληλουχία γεγονότων που ενδέχεται να λαμβάνουν χώρα κατά την καρκινογένεση του ουροθηλίου: το φυσιολογικό ουροθήλιο απαρτίζεται από 2 κυτταρικούς τύπους: α) τα «αθάνατα» κύτταρα (immortal cells) τα οποία πολλαπλασιάζονται και εξασφαλίζουν την επιθηλιακή επιβίωση και

αναγέννηση και β) τα «θνητά» κύτταρα (mortal cells) που προέρχονται από τα αθάνατα κύτταρα αλλά δεν είναι πλέον ικανά για παραπέρα μιτωτική διαίρεση. Κανονικά, τα αθάνατα κύτταρα περιορίζονται στο βασικό χιτώνα του επιθηλίου. Το υπόλοιπο τμήμα του ουροθηλίου συνίσταται από θνητά κύτταρα τα οποία δύνανται να υφίστανται διαφοροποίηση.

Σύμφωνα με τον Cairns η νεοπλασματική πορεία αρχίζει κατά τη διάρκεια μιας τυχαίας γενετικής βλάβης, εξαιτίας οποιασδήποτε πρόσκλησης. Τότε ένα αθάνατο κύτταρο εμφανίζεται στη θέση ενός θνητού κυττάρου σε μία «έκτοπη» θέση. Το κύτταρο αυτό πλεονεκτεί σε σχέση με το θνητό δεδομένου ότι μπορεί να υφίσταται μιτωτική διαίρεση και επομένως είναι ένα κύτταρο εν δυνάμει ικανό να παράγει τη δική του προσαρμοσμένη κυτταρική σειρά. Περαιτέρω το «προσαρμοσμένο» αθάνατο κύτταρο είναι ικανό για επιπλέον γενετικές αποκλίσεις με αποτέλεσμα το επακόλουθο μιας σειράς από γενετικές βλάβες οι οποίες οδηγούν στη δημιουργία ενός διηγημένου προκαρκινικού ουροθηλίου. Μια άλλη θεωρία για την καρκινογένεση του ουροθηλίου με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί η άποψη της επίδρασης των ογκογονικών ιών σύμφωνα με την οποία η είσοδος στα γεννητικά κύτταρα των γονιδίων των ιών αυτών και η ενεργοποίηση από μεταλλαξιγενείς παράγοντες έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μη φυσιολογικών πρωτεϊνών και συνεπώς μη φυσιολογικών κυττάρων.

Σήμερα η επικρατέστερη άποψη είναι ότι αφενός μεν ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως έχει μονοκλωνική προέλευση και αφετέρου η νεοπλασματική κυτταρική μετατροπή είναι πολυσταδιακή, αθροιστική διεργασία. Οι κυριότερες παράμετροι της διεργασίας αυτής είναι μια ταχεία φάση, η «έναρξη» (initiation) που προϋποθέτει την πολλαπλή διαδοχική έκθεση σε μικρές δόσεις ενός ή περισσότερων βλαπτικών παραγόντων και η προώθηση (promotion) που συνίσταται στην εκλεκτική διέγερση των κυττάρων που ήδη έχουν παρουσιάσει έναρξη. Η φάση αυτή έχει ανάγκη μακράς περιόδου συνεχούς εκθέσεως στον προωθητικό παράγοντα, ο οποίος μάλιστα ενδέχεται από μόνος του να μην είναι απαραίτητα και καρκινογόνος.

Είναι όμως δυνατόν να υπάρχει επίσης αθροιστική δράση περισσότερων του ενός προωθητικών παραγόντων. Πάντως η

μακροχρόνιος αυτή φάση θεωρείται αναστρέψιμη μέχρις ότου ο όγκος να αναπτυχθεί ενεργά⁷.

Προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Τα νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης υπάγονται σε δυο κύριες ομάδες: τα επιφανειακά (superficial) και τα διηθητικά (invasive). Το 80% περίπου των επιφανειακών όγκων παραμένουν στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο μυϊκή στιβάδα της κύστης, ενώ οι περισσότεροι των διηθητικών όγκων παρουσιάζουν την διηθητική τους δύναμη από την πρώτη ήδη εντόπισή τους με επακόλουθο την κακή πρόγνωση⁶.

Οι μακροσκοπικοί χαρακτήρες των επιφανειακών όγκων ποικίλλουν. Σε ποσοστό όμως 80% εμφανίζονται θηλωματώδεις ή εξωφυτικοί. Οι μακροσκοπικοί αυτοί χαρακτήρες έχουν την σημασία τους αφού όγκοι με θηλωματώδη εμφάνιση διηθούν τους μύες περισσότερο επιφανειακά από τους όγκους με στερεά οζώδη σύσταση.

Γενικά οι όγκοι της ουροδόχου κύστης μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί και εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του ουροθηλίου. Το 90% των όγκων είναι από μεταβατικό επιθήλιο (Transitional-Cell Carcinoma), με στοιχεία πλακώδους μεταπλασίας, αδενικής διαφοροποίησης ή καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο (Trank squamous carcinoma) ή αδενοκαρκινώματος. Λιγότερο συχνά εντοπίζονται σαρκώματα, μελανώματα, μικροσκοπικά αδιαφοροποίητα καρκινώματα, χοριοκαρκινώματα και τέλος μεταστάσεις από άλλους πρωτοπαθείς όγκους^{8,9}.

Παρά τις δυσκολίες που εμφανίζονται, πολλές προσπάθειες έχουν γίνει προκειμένου οι όγκοι του ουροθηλίου να ταξινομηθούν με βάση την πρόγνωση τους.

Μέχρι σήμερα τα βασικότερα συστήματα που έχουν υποδειχθεί έχουν σαν κυριότερα σημεία αναφοράς το βαθμό της ιστολογικής διαφοροποίησης (the Grade) και την παρουσία ή απουσία διήθησης (the Stage, σταδιοποίηση) των όγκων. Καθένα από τα παραπάνω στοιχεία έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία^{10,11,12}.

Το Grade (η ιστολογική διαφοροποίηση των όγκων) έχει σπουδαία θέση κυρίως για την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Η ιστολογική

αξιολόγηση του νεοπλασματος επιτυγχάνεται βάση της μιτωτικής δραστηριότητας και της διαφοροποίησης των κυττάρων.

Ο Broders¹³ ήταν ο πρώτος που εισήγαγε ομοιόμορφα κριτήρια, για το Grading του καρκίνου της ουροδόχου κύστης διατηρώντας σαν σημεία αναφοράς αφενός τα καλύτερα διαφοροποιημένα θηλώματα (papillomas) Grade I και αφετέρου τους πιο κακοήθεις -λιγότερα διαφοροποιημένους όγκους Grade IV. Οι Barnes και συν.¹⁴ υπέδειξαν τη σπουδαιότητα της ιστολογικής διαφοροποίησης στην επιβίωση με τον εξής τρόπο. Παρακολούθησαν ασθενείς και στην ανάλυση τους για 5ετή επιβίωση διαπίστωσαν ότι οι τιμές της για Grade I και II ήταν 85% και 51% αντίστοιχα.

Το Stage (στάδιο, σταδιοποίηση) βοηθά εξίσου σημαντικά στον καθορισμό της πρόγνωσης για κάθε βλάβη. Τα περισσότερα αποδεκτά συστήματα σταδιοποίησης των όγκων της κύστεως είναι εκείνο του Marshall (1952) με τις τροποποιήσεις του και το TNM που προτείνεται από την Union International Contre le Cancer (UICC). Το δεύτερο έχει σαν κριτήριο αφενός μεν την επέκταση στο κυστικό τοίχωμα (T_{1-4}) αφετέρου δε τη διήθηση των λεμφαδένων (N^+ και N^-) και την ύπαρξη μεταστάσεων (M^+ και M^-)¹⁵.

Υπάρχει μια σαφής διάκριση μεταξύ υποτροπής, διήθησης στο μυϊκό χιτώνα και επιβίωσης μεταξύ των ασθενών στους οποίους η νόσος περιορίζεται στο επιθήλιο (Stage T_{ins} T_a) και σε εκείνους όπου η νόσος έχει διεισδύσει στη βασική μεμβράνη (Stage T). Έτσι ακόμη και σε επιφανειακούς όγκους το Stage προσφέρει σημαντική προγνωστική πληροφορία¹⁶. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι τόσο το Stage, όσο και το Grade του όγκου δίνουν προγνωστικές πληροφορίες οι οποίες όμως σχεδόν συνυπάρχουν με την εξής έννοια: οι χαμηλού Stage όγκοι είναι και χαμηλού Grade.

Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην πρόγνωση της νόσου είναι το μέγεθος του όγκου και η εντόπισή του, ο αριθμός των εντοπίσεων¹⁷, η συχνότητα των υποτροπών, η κατάσταση του υπολοίπου ουροθηλίου, τα ευρήματα της κυτταρολογικής εξετάσεως των ούρων κ.λ.π.

Όσον αφορά τους νεοπλασματικούς δείκτες με βάση τους οποίους είναι δυνατόν να προβλεφθεί η εξέλιξη έχει βρεθεί ότι στα διηθητικά

καρκινώματα κατά την χρωματοσωμική ανάλυση παρουσιάζονται διαταραχές στα χρωματοσώματα των κυττάρων και απώλεια του διπλοειδικού χαρακτήρα (ploidy).

Με την κυτταρομετρία ροής (flow cytometry) - μέθοδος προσδιορισμού του DNA των κυττάρων-φαίνεται ότι τόσο το DNA όσο και το μέγεθος του πυρήνα είναι αυξημένα. Ο Veenema και συν. παρατήρησαν ότι υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του Grade των όγκων και της σύνθεσης των νουκλεϊνικών οξέων. Έτσι όγκοι με υψηλές τιμές σύνθεσης DNA εμφανίζονται να έχουν κακή πρόγνωση¹⁸.

Τέλος, σημαντική είναι επίσης η συμβολή της μελέτης των επιφανειακών αντιγόνων. Η διατήρηση των αντιγόνων ABO στην επιφάνεια υποδηλώνει μη διηθητικό χαρακτήρα ενώ η απουσία τους οδηγεί σε ποσοστό 60-70% των περιπτώσεων σε υποτροπή.

Εκτεταμένο ενδιαφέρον έχει επιδειχθεί τα τελευταία χρόνια ώστε να επισημανθούν προνεοπλασματικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου, και νεοπλασματικοί δείκτες που θα προοιωνίζουν την εξέλιξη της νόσου, στοιχείο απαραίτητο για την ορθή θεραπεία, δεδομένου ότι κάθε επιφανειακός όγκος περικλείει αυξημένο κίνδυνο της υποτροπής και της επέκτασης. Στο πλαίσιο αυτό έχει γίνει αποδεκτό ότι η επιθηλιακή υπερπλασία χωρίς δυσπλασία οδηγεί στην ανάπτυξη επιφανειακών θηλωματωδών όγκων χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Ενώ η επιθηλιακή υπερπλασία και δυσπλασία δυνατόν να σημαίνει την ανάπτυξη επιφανειακών όγκων υψηλότερου βαθμού κακοήθειας. Αντιθέτως δυσπλασία χωρίς υπερπλασία οδηγεί σε καρκίνωμα *in situ*, το οποίο είναι δυνατόν να παραμείνει *in situ* διαταραχή, ή να διηθήσει τη βασική μεμβράνη με χαρακτηριστικά θηλωματώδη και συμπαγή.

Επιδημιολογία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης κατέχει την 5^η θέση στη σειρά όλων των καρκίνων που εμφανίζονται στους άνδρες με ετήσιο ποσοστό 16-20 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού και αιχμή περίπου την ηλικία των 65 ετών.

Στις γυναίκες διαγιγνώσκονται ετησίως περίπου 5 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού. Αντίθετα η διαφορά μεταξύ των δυο φύλων όσο αφορά τη συνολική θνησιμότητα στην 3ετία και 5ετία δεν είναι αξιόλογη αφού οι αντίστοιχοι δείκτες για μεν τους άνδρες είναι 63 και 60% και για τις γυναίκες 57 και 56%.

Πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες στην παθογένεση της νόσου με σημαντικότερο τη χρήση καπνού^{19,20}. Ακολουθεί η έκθεση σε βιομηχανικά και καρκινογόνα με κυριότερο εκπρόσωπο τις ναφθουλαμίνες και δευτερευόντως τα χρώματα ανιλίνης και τις αρωματικές αμίνες. Γενικά πάντως οι εργαζόμενοι σε βιομηχανίες ελαστικών, καλωδίων βυρσοδεψία, υφαντουργεία, μεταλλουργεία και βαφεία θεωρούνται ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης^{21, 23, 24}. Η επίδραση της υπερβολικής κατανάλωσης καφέ, καθώς και η εξεζητημένη λήψη αλκοόλης και η χρήση γλυκαντικών ουσιών (κυκλαμικά, σακχαρίνη κ.λ.π.) παραμένουν προς το παρόν αδιευκρίνιστοι επιβαρυντικοί παράγοντες. Αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης εκ μεταβατικού επιθηλίου παρουσιάζονται σε ασθενείς με χρόνια λήψη αναλγητικών φαρμάκων και περιέχουν φαινακετίνη, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κυκλοφωσφαμίδιο καθώς και κατά την εφαρμογή πυελικής ακτινοβολίας.

Αναφέρονται επιπλέον και προδιαθεσικά αίτια όπως η χρόνια σχιστοσωμίαση²², η κυστική κυστίτιδα και ποικίλες βακτηριδιακές λοιμώξεις ενώ αδιευκρίνιστος παραμένει η κληρονομική προδιάθεση.

Φαίνεται πάντως ότι μόνο η αποκλειστική ενοχοποίηση των περιβαλλοντολογικών παραγόντων στην αιτιολογία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν είναι πλήρης, δεδομένου ότι η εμφάνιση της νόσου προϋποθέτει μια σύνθετη πορεία όπου απαιτούνται η ταυτόχρονη παρουσία/αλληλεπίδραση ποικίλων παραγόντων τόσο ξενιστικών όσο και περιβαλλοντολογικών. Επικρατεί δε η άποψη ότι οι μεν πρώτοι προδιαθέτουν κυρίως σε ανάπτυξη διηθητικών μορφών της νόσου οι δε δεύτεροι μάλλον σε επιφανειακές μορφές.

Κεφάλαιο IV

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

A. ΜΗ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ (ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΟΥ) ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ T_α T_{is} T₁

Γενικά

Το 70–80% των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου έχουν χαμηλού βαθμού επιφανειακούς όγκους τη στιγμή της διάγνωσης. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί επαρκώς με διουρηθρική αφαίρεση ή ηλεκτροκαυτηρίαση.

Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με επιφανειακούς όγκους που αντιμετωπίζονται με διουρηθρική αφαίρεση είναι εξαιρετικά υψηλά (70% 5ετή επιβίωση)^{25,26}. Μόνο ένα μικρό ποσοστό (10–15%) ασθενών αναπτύσσουν διηθητικό καρκίνο και χρειάζονται πιο επιθετική θεραπεία όπως μερική κυστεκτομή, κυστεκτομή, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό ακτινοθεραπείας και κυστεκτομής. Σε ασθενείς που είχαν χαμηλού βαθμού όγκους (grade I) με διήθηση του μυός, η διουρηθρική επέμβαση οδήγησε σε ποσοστά 30–40% 5ετούς επιβίωσης²⁷. Τα τελευταία χρόνια μια από τις προόδους κλινικές και εργαστηριακές όσον αφορά στους επιφανειακούς καρκίνους της κύστης υπήρξε η ανάπτυξη θεραπειών με τις οποίες θα εκριζωθεί μη εξαιρέσιμος επιφανειακός όγκος και θα αποφευχθεί υποτροπή και ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου.

Γ' αυτό έγιναν μεγάλες ερευνητικές προσπάθειες στην ενδοκυστική και συστηματική χημειοθεραπεία, ενδοκυστική ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη, BCG και άλλους παράγοντες²⁸, φωτοακτινοβολία, Laser, και βιταμινοθεραπεία. Άλλη θεραπεία όπως υπερθερμία και θεραπεία υδροστατικής πίεσης έχουν δοκιμαστεί αλλά δεν χρησιμοποιούνται στην πράξη.

Εξωτερική ακτινοβολία δεν έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στον έλεγχο του επιφανειακού καρκίνου της κύστης. Η ακτινοβολία δεν αποτρέπει την εμφάνιση νέων όγκων²⁹ και συνδέεται με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας, ειδικά με την ανάπτυξη ακτινικής κυστίτιδας. Έχει αναφερθεί πως ενδοιστική ακτινοθεραπεία βοηθούμενη από χαμηλή δόση προεγχειρητικής εξωτερικής θεραπείας για να αποφευχθεί διασπορά στο τραύμα μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από τη διουρηθρική αφαίρεση στον έλεγχο μικρών επιφανειακών όγκων κύστης³⁰. Ράδιο, χρυσός και ράβδοι ταντάλιου έχουν χρησιμοποιηθεί για ενδοιστική ακτινοθεραπεία.

Έχει επίσης αναφερθεί ενδοιστική ραδιοθεραπεία χρησιμοποιώντας κάψουλες ραδίου με καθετήρα³¹ και διεγχειρητική θεραπεία με ηλεκτρόνια συνδυαζόμενη με κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία³² αλλά η θεραπεία αυτή δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στις ΗΠΑ.

Η θεραπευτική φαρέτρα όγκων σταδίου T_a, T₁ και T_{ins} περιλαμβάνει:

- α. Διουρηθρική εκτομή
- β. Ενδοκυστικές εγχύσεις
- γ. Φωτοθεραπεία με αιματοπορφυρίνη
- δ. Laser
- ε. Θεραπεία με υδροστατική πίεση
- στ. Απόξεση του βλεννογόνου
- ζ. Κυστεκτομή

α. ΔΙΟΥΡΗΘΡΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ

Υπάρχουν διάφορες απόψεις όσον αφορά στο πιο σωστό τρόπο διουρηθρικής αντιμετώπισης των όγκων της κύστης. Σύμφωνα με τον παραδοσιακό τρόπο αφαιρείται το επιφανειακό μέρος του όγκου στέλνοντάς το σαν ξεχωριστό δείγμα και στη συνέχεια αφαιρείται το εσωτερικό, βαθύτερο μέρος μαζί με τον υποκείμενο μυ, στέλνοντάς το σαν ξεχωριστό δείγμα. Αφού ο όγκος αφαιρεθεί τελείως, η βάση της χειρουργικής περιοχής καυτηριάζεται. Η διαδικασία αυτή εξασφαλίζει ιστολογική επιβεβαίωση του όγκου αλλά και τον βαθμό διήθησης. Εναλλακτικά έχει ειπωθεί ότι αφαιρώντας τον υποκείμενο μυ για επιφανειακούς όγκους μπορεί να μην είναι τόσο σωστό γιατί κάθε υποτροπή που οφείλεται σε διασπορά καρκινικών κυττάρων θα εμφανιστεί να διηθεί τον μυ, πράγμα που θα απαιτούσε πιο επιθετική συμπληρωματική θεραπεία³³.

Μερικοί συγγραφείς συστήνουν επιλεκτικές βιοψίες βλεννογόνου από περιοχές κοντά στον όγκο αλλά και στο αντίθετο τοίχωμα της κύστης, στο θόλο, στο τρίγωνο και στην προστατική ουρήθρα. Η εκτέλεση επιλεγμένων βιοψιών εξασφαλίζει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την πρόγνωση και την πιθανότητα υποτροπής του όγκου.

Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν πως οι εκλεκτικές βιοψίες βλεννογόνου δεν είναι απαραίτητες και αντιθέτως δημιουργούν περιοχές καρκινικής διασποράς. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η πιθανότητα σημαντικών ανωμαλιών σε βλεννογόνο που φαίνεται υγιής είναι μικρότερη από 15%.

Χρήση χρωστικής στον βλεννογόνο της κύστης με τετρακυκλίνη, αιματοπορφυρίνη, ακρινιδίνη, μπλέ του μεθυλενίου έχει αποδειχθεί σαν μέσο ανίχνευσης υποκλινικών βλαβών του βλεννογόνου. Οι μέθοδοι αυτοί δεν μπορούν να υιοθετηθούν σε γενική χρήση λόγω της αβέβαιης ευαισθησίας και ειδικότητας^{34,35}. Υπάρχει επίσης διαφωνία στο αν είναι πάντα απαραίτητη η τυπική αφαίρεση των επιφανειακών χαμηλού βαθμού θηλωδών όγκων. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν την απλή ηλεκτροκαυτηρίαση. Το μειονέκτημα αυτής της τακτικής είναι η έλλειψη ιστού για ιστολογική επιβεβαίωση. Αυτό είναι επίσης το μειονέκτημα της θεραπείας με Laser σε μικρούς επιφανειακούς όγκους της κύστης.

Σε ασθενείς που έχουν εκτεταμένους ευρείας βάσεως όγκους, ειδικά σε περιοχές που είναι δύσκολο να φτάσει κανείς με κυστεοσκόπιο δεν είναι πάντα επιθυμητή προσπάθεια ολικής αφαίρεσης αν είναι φανερό πως ο ασθενής θα χρειαστεί κυστεκτομή.

Προσπάθεια για ολική αφαίρεση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα διάτρησης της κύστης και διασπορά του όγκου. Στις περιπτώσεις αυτές είναι σοφότερο να αφαιρεθεί μόνο επαρκής ιστός ξεκινώντας από την επιφάνεια του όγκου προς το εσωτερικό του ώστε να αποκαλυφθεί ο βαθμός κακοήθειας του όγκου και η διήθηση του υποκειμένου μυός.

Σε ασθενείς με όγκους που βρίσκονται πλησίον του ουρητηρικού στομίου ένας ουρητηρικός καθετήρας μπορεί να τοποθετηθεί και να γίνει η αφαίρεση του όγκου. Ο καθετήρας θα πρέπει να μείνει στη θέση του για μερικές μέρες ώστε να αποφευχθεί απόφραξη από ιστό της ουλής.

Ηλεκτροκαυτηρίαση γύρω από το ουρητηρικό στόμιο θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται.

Αφαίρεση όγκων του πλαγίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης μπορεί να ερεθίσει το θυρεοειδές νεύρο με αποτέλεσμα συσπάσεις των προσαγωγών μυών του ποδιού.

Αφαίρεση σ' αυτή την περιοχή θα πρέπει να γίνει με τον ασθενή υπό γενική αναισθησία με τη χορήγηση πανκουρανίου. Αυτό θα ελαχιστοποιούσε τον κίνδυνο διάτρησης της κύστης. Στους όγκους που εμφανίζονται σε εκκολπώματα θα πρέπει να γίνεται μόνο βιοψία. Ασθενείς με τέτοιους όγκους θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μερική ή ολική κυστεκτομή και όχι με διουρηθρική αφαίρεση.

β. ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ

Το 1903 ο Herring για πρώτη φορά χρησιμοποίησε ενδοκυστικές εγχύσεις νιτρικού αργύρου για την αντιμετώπιση θηλωματώδους όγκου της κύστης. Στη συνέχεια ο καθηγητής Σπ. Οικονόμου ακολούθησε παρουσιάζοντας ίδιες περιπτώσεις και τα αποτελέσματα του από τοπικές εγχύσεις ποδοφυλλίνης. Έκτοτε υπήρξε μια νεκρή περίοδος μέχρι το 1961 οπότε οι Jones και Swinney πρότειναν την χρησιμοποίηση Thiotepa για την αντιμετώπιση των επιφανειακών όγκων της κύστης. Από τότε μέχρι σήμερα μεγάλος αριθμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως etoposide, doxorubicin, mitomycin, κ.λ.π. έχουν χρησιμοποιηθεί για την τοπική χημειοθεραπεία των όγκων της κύστης με σκοπό:

- α)** την προφύλαξη των υποτροπών μετά από διουρηθρική εκτομή **και**
- β)** την αύξηση των ελευθέρων νόσου διαστημάτων³⁶.

Αν και η πλέον πρόσφορη μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης για την πρόληψη της υποτροπής και της προόδου του επιφανειακού καρκινώματος δεν έχει ακόμη πλήρως αναπτυχθεί έως τώρα, η ενδοκυστική χημειοθεραπεία αποτελεί την πιο σπουδαία μέθοδο.

Κατά την ενδοκυστική χημειοθεραπεία οι κυτταροτοξικοί παράγοντες εγχύονται με καθετήρα κατ' ευθείαν στην κύστη.

Η ενδοκυστική θεραπεία είναι μέθοδος επιλογής για τους εξής λόγους:

1. Επιτρέπει υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου να έλθουν σε επαφή με το ουροθήλιο για σχετικά μεγάλη χρονική περίοδο,
2. Μπορεί να μειώσει την πιθανότητα υποτροπής του όγκου επειδή καταστρέφει ζωντανά κύτταρα στην κύστη και έτσι μπορεί να εμποδίσει την τυχόν εμφύτευση του όγκου κατά την διουρηθρική επέμβαση,
3. Αναπτύσσει κυτταροτοξική δράση στον τυχόν καρκινικό υπόλειμμα ή καρκίνωμα *in situ* δίπλα στο θήλωμα,
4. Ελαχιστοποιεί τη συστηματική τοξικότητα *και*
5. Μπορεί να επιβραδύνει ή να εμποδίσει περιπτώσεις κυστεκτομής σε επιλεγμένους ασθενείς.

Οι ενδοκυστικές εγχύσεις χωρίζονται σε 2 κατηγορίες:

1. Εγχύσεις κυτταροτοξικής ουσίας (Ενδοκυστική Χημειοθεραπεία)
2. Εγχύσεις βιολογικών τροποποιητών (Ενδοκυστική Ανοσοθεραπεία)

β1. ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ταχεία επανεμφάνιση του θηλώματος, η ανάπτυξη βλάβης μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας, η διήθηση της βασικής μεμβράνης, μπορεί να σημαίνει την ανάπτυξη ενός δυνητικά επιθετικού - διηθητικού όγκου.

Η δυνατότητα εξέλιξης σ' αυτές τις περιπτώσεις οδήγησε μερικούς στο να προτείνουν την κυστεκτομή.

Άλλοι προτίμησαν την δοκιμή εντατικής ενδοκυστικής χημειοθεραπείας, για τον έλεγχο της νόσου σ' αυτές τις περιπτώσεις. Η γνώση της φυσικής ιστορίας του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι σημαντική στην προσπάθεια εκλογής μεταξύ των προτεινομένων επιλογών.

Η πιθανότητα επανεμφάνισης ενός όγκου και εν συνεχεία διήθησης του υποκειμένου μυϊκού χιτώνας κυμαίνεται μεταξύ 2-4% για έναν όγκο που αρχικά περιορίζεται στο βλεννογόνο (stage Ta) και περίπου 30% για έναν όγκο ο οποίος έχει διηθήσει την βασική μεμβράνη (lamina propria) Stage T₁.

Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζονται αρχικά με πολλαπλούς όγκους έχουν περισσότερες πιθανότητες για επανεμφάνιση του όγκου απ' ότι

ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά μια μονήρη βλάβη. Όμως αυτές οι επανεμφανίσεις είναι πιθανό να παραμείνουν επιφανειακές.

Ασθενείς με παθολογικές βιοψίες βλεννογόνου βρέθηκε να έχουν διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης του όγκου, (περίπου 40%), από ό,τι ασθενείς των οποίων οι βιοψίες ήταν φυσιολογικές (περίπου 15%). Όμως και αυτοί οι όγκοι είναι επίσης πιθανό να παραμείνουν επιφανειακοί.

Αναφορικά με την επίδραση της ιστολογικής κατάταξης στην επανεμφάνιση του όγκου βρέθηκε ότι το 75% των ασθενών με όγκους grade I θα είναι ελεύθεροι νόσου για 1 χρόνο σε σύγκριση με το 55% των ασθενών με βλάβες grade III.

Όμως εάν ο αρχικός όγκος είναι T₁ μια βλάβη grade III θα έχει μια πιθανότητα 45% να διηθήσει τον μύ, ενώ μια βλάβη grade I θα έχει μια πιθανότητα < 15% για μια τέτοια εξέλιξη.

Η κύρια αιτία χρησιμοποίησης της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας είναι να θεραπευτούν υπολειμματικές εστίες της νόσου μετά τη διουρθρική εκτομή του όγκου και να εμποδιστεί η δυνατότητα ανάπτυξης βλαβών από καρκινικά κύτταρα τα οποία μπορεί να έχουν εμφυτευθεί στο τραυματισμένο επιθήλιο κατά την διάρκεια της εκτομής.

Μια ποικιλία χημειοθεραπευτικών παραγόντων έχουν επιτυχώς χρησιμοποιηθεί τόσο στη θεραπεία υπάρχουσας νόσου, όσο και στη προφύλαξη επανεμφάνισης.

Οι ιδανικοί παράγοντες για ενδοκυστική χορήγηση θα πρέπει να απορροφούνται ελάχιστα από το βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης, προλαμβάνοντας έτσι τη συστηματική τοξικότητα και εκθέτοντας τις τοπικές βλάβες σε υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκων.

Τέτοιοι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν και χρησιμοποιούνται είναι:

Α/Α	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΑΓΩΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1.	ΤΗΙΟΤΕΡΑ	30-60 mg (1mg/ml, H ₂ O)	4-6 εβδομαδιαίες, μετά μηνιαίες	30 % πλήρη ανταπόκριση
2.	MITOMYCIN	40 mg (1mg/ml, H ₂ O)	8 εβδομαδιαίες, μετά μηνιαίες	45 % πλήρη ανταπόκριση
3.	ADRIAMYCIN	40-50mg	6 εβδομαδιαίες,	55-65 % πλήρη

		(1-2mg/ ml saline)	μετά μηνιαίες	ανταπόκριση
4.	EPODYL	1% διαλύμα 60ml	6 εβδομαδιαίες, μετά μηνιαίες	30 % πλήρη ανταπόκριση
5.	EPIRUBICIN	50mg/50ml N.S.	4 εβδομαδιαίες, 5 15/θήμερα, μετά 5 μηνιαίες	63 % πλήρη ανταπόκριση
6.	NOVANTRONE	10mg/50ml H ₂ O	4 εβδομαδιαίες εναλλάξ με INIRON	Τώρα τρέχουν τα πρωτόκολλα

β2. ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται η ενδοκυστική έγχυση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, δηλ. BCG, Ιντερφετόνη-α, και -πιο πρόσφατα- ιντερφερόνη-γ.

1. BCG (*Bacille Calmette Gynepin*)

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει την ενεργητική δράση του BCG τόσο στη πρόληψη όσο και στη θεραπεία του επιφανειακού (T_{is}, T_a, T₁), καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αν και το BCG έχει χρησιμοποιηθεί με διάφορες οδούς χορήγησης για την αντιμετώπιση διαφόρων όγκων, η ενδοκυστική χρήση για τον επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι η μόνη ενδεδειγμένη χρήση ρουτίνας.

Μηχανισμός δράσης

Το BCG είναι ένα μη ειδικό ανοσοδιεγερτικό φάρμακο, το οποίο δρα μέσω μηχανισμών συμπεριλαμβάνοντας όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος T- και B- λεμφοκύτταρα, μακρόφαγα, Killer και Natural Killer κύτταρα). Οι προϋποθέσεις για την επίτευξη δράσης από το BCG όπως διατυπώθηκαν από τους Zbar τα Rapp³⁷ είναι:

- α) στενή επαφή μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του BCG,
- β) ανοσοεπάρκεια του ξενιστή, δηλαδή επάρκεια ανάπτυξης αντίδρασης επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας σαν απαίτηση στον αντιγονικό ερεθισμό από το BCG,
- γ) περιορισμένη καρκινική μάζα και

δ) ικανοποιητικός αριθμός, βιώσιμων μυκοβακτηριδίων.

Η κλινική χρήση του BCG έχει τρεις εφαρμογές:

1. προφύλαξη ασθενών χωρίς υπολειπόμενο καρκίνο,
2. θεραπεία του καρκίνου *in situ* και
3. θεραπεία σε υπολειπόμενο όγκο, θηλώδεις από μεταβατικό επιθήλιο που δεν είναι TIS³⁸.

Η χορήγηση του BCG γίνεται ενδοκυστικά, ενώ οι άλλες ταυτόχρονες χορηγήσεις ενδοδερμικά ή *per os* δεν αποδείχθηκε ότι φέρουν καλύτερο αποτέλεσμα³⁹.

1. Στην πρώτη ομάδα ασθενών, όπου το BCG δίδεται για προφύλαξη, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση 6 εβδομάδων δόσεων BCG είναι αρκετή για την πρόληψη. Πολλοί ερευνητές συνιστούν τη χορήγηση του BCG σε όγκους σταδίου T₁ και σε T_a grade 2 ή 3, ενώ δεν συνιστούν τη χορήγηση σε στάδιο T_a grade 1. Μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία από 6 εβδομάδων δεν έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί, αν και υπάρχουν διάφορες μελέτες με τέτοια πρωτόκολλα⁴⁰.

Ο χρόνος έναρξης μετά την TUR του BCG είναι από μία έως τέσσερις εβδομάδες και κατά μέσο όρο 2 εβδομάδες επειδή πρωιμότερη χορήγησή του αυξάνει μεν την αποτελεσματικότητα του αλλά αυξάνει και το ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών.

Η υποτροπή του επιφανειακού όγκου μετά τη χορήγηση BCG κυμαίνεται από 0 έως 40% με μέσο όρο 20% ενώ για τους ασθενείς που δεν έλαβαν BCG οι υποτροπές κυμαίνονται στο 40-80% με μέσο όρο 60%⁴¹.

2. Μία δεύτερη εφαρμογή του BCG είναι για τη θεραπεία του καρκίνου *in situ*. Το αποτέλεσμα του είναι πολύ ενθαρρυντικό αφού το 70% των ασθενών παρουσιάζει πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία με BCG.

Τα προτεινόμενα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν 12 εγχύσεις οι οποίες μπορούν να γίνονται ανά εβδομάδα εφ' όσον δεν προκύψουν αντιδράσεις⁴².

3. Τρίτη εφαρμογή του BCG αφορά ασθενείς στους οποίους ο όγκος είναι σταδίου T₁ και ο οποίος δεν εξαιρέθηκε πλήρως καθώς και οι ασθενείς

με επιφανειακό όγκο T_a ή T_2 εφ' όσον η TUR αντενδείκνυται και το μέγεθος του όγκου είναι μικρότερο από 2 cm. Πρέπει να τονισθεί ότι το BCG δεν υποκαθιστά ποτέ την εκτομή.

Στην ομάδα αυτή ανήκει το 5-10% των ασθενών με επιφανειακό καρκίνο κύστης.

Οι αντενδείξεις για ενδοκυστική χρήση του BCG είναι:

1. Όγκος σταδίου μεγαλύτερου από T_1
2. Όγκος σε θέση που δεν φθάνει το BCG (ουρητήρες)
3. Πάσης φύσεως συγγενής, επικτητή ή φαρμακευτική ανοσοκαταστολή
4. Όταν χορηγούνται υποχρεωτικά αντιπηκτικά επειδή αναστέλλουν την σύνδεση του BCG με το κυστικό επιθήλιο καταστρέφοντας την φιμπρονεκτίνη⁴³
5. Αντενδείκνυται με τη χρήση ορισμένων αντιβιοτικών, τα οποία σκοτώνουν τα μυκοβακτηρίδια
6. Κύηση

Επιπλοκές του BCG

Το γεγονός ότι το 80% όλων των ασθενών που χρησιμοποιούν το BCG θα έχει πλήρη ή μακροχρόνια ύφεση και παρατεταμένη προστασία από υποτροπή, ενώ οι σοβαρές επιπλοκές είναι κάτω από το 5-10%, καθιστούν το BCG ένα εξαιρετικό φάρμακο.

Ιντερφερόνη

Όλες οι Ιντερφερόνες είναι πολυπεπτίδια.

Οι *άλφα ιντερφερόνες* είναι πρωτεΐνες, ενώ οι βήτα και γάμα ιντερφερόνες είναι γλυκοπρωτεΐνες.

Οι *άλφα και βήτα ιντερφερόνες* λαμβάνονται κυρίως κατόπιν διέγερσης λευκοκυττάρων και ινοβλαστών αντίστοιχα.

Η *γάμα ιντερφερόνη* λαμβάνεται από διεγερμένα T_a λεμφοκύτταρα. Οι *άλφα και βήτα ιντερφερόνες* είναι οξεοάντοχες, ενώ η γάμα είναι ευαίσθητη στα οξέα.

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της Ιντερφερόνης δεν έχουν ακόμα πλήρως κατανοηθεί, πιστεύεται ότι οι Ιντερφερόνες ασκούν την

αντινεοπλασματική δράση τους μέσω πλειοτρόπων βιολογικών δράσεων, για την εμφάνιση των οποίων απαραίτητη προϋπόθεση είναι η σύνδεση της Ιντερφερόνης με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας.

Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει ένα σημαντικό ρόλο ενάντια στην αύξηση και τη διασπορά της νεοπλασίας. Κάποια κύτταρα φαίνεται να εμπλέκονται στον προστατευτικό αυτό ρόλο, αλλά η δράση των Τ-λευκοκυττάρων και των φυσικών φονέων (NK) είναι καθοριστική. Σε ασθενείς με TCC της κύστεως έχουν περιγραφεί κάποιες διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα⁴⁴. Η πρόληψη της διαταραχής των Τ-λευμοκυττάρων και των φυσικών φονέων (NK) σε ασθενείς με επιφανειακό TCC της κύστης μπορεί να έχει μια αποτελεσματική προσέγγιση στην πρόληψη της υποτροπής του όγκου. Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι η IFN a-2b μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα των φυσικών φονέων (NK) σε ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο της κύστης⁴⁴. Έτσι φαίνεται ότι η ενδοκυστική θεραπεία με IFN a-2b είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών στον επιφανειακό καρκίνο της κύστης. Το πρώτο βήμα στη δράση των εξωκυττάρων πρωτεϊνών όπως είναι οι ιντερφερόνες, οι οποίες ρυθμίζουν τον κυτταρικό μεταβολισμό, είναι η σύνδεση αυτών των μορίων με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς⁴⁵.

Η δράση της ιντερφερόνης εμφανίζει μεγάλη ειδικότητα ως προς το είδος, δηλαδή η δράση της είναι μέγιστη στα κύτταρα του ζωικού είδους από το οποίο προήλθε. Ορισμένες βιολογικές δράσεις της είναι κοινές και για τους τρεις τύπους ιντερφερόνης (άλφα, βήτα και γάμμα). Οι άλλες δράσεις μπορεί να διαφέρουν από τύπο σε τύπο. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στο ότι οι κυτταρικές δράσεις της ιντερφερόνης προέρχονται από τη σύνδεσή της με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια⁴⁶. Μεταξύ των δράσεων αυτών χαρακτηριστικά αναφέρεται η αντινεοπλασματική κατασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού δράση της ιντερφερόνης, η αντιική δράση, η καταστολή της έκφρασης διαφόρων ογκογονιδίων, η αναστολή της παραγωγής και δράσης διαφόρων αυξητικών παραγόντων, η πρόκληση φαινοτυπικής αναστροφής *in vitro* κλπ.⁴⁷

Οι πρώτες μελέτες με την ενδοκυστική χορήγηση ανασυνδυσασμένης Ιντερφερόνης-α διεξήχθησαν από την ομάδα Northern California Oncology Group (N.C.O.G.) προ 20ετία κυρίως στους ασθενείς με Tins.

Η τοξικότητα της θεραπείας με Ιντερφερόνη-α είναι ελάχιστη.

Η ενδοκυστική χορήγηση ιντερφερόνης έχει σκοπό :

α) την εκρίζωση υπολειπόμενου όγκου

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την ικανότητα της ενδοκυστικής χορήγησης Ιντερφερόνης να εκριζώσει υπολειπόμενους θηλωματώδεις όγκους καθώς και καρκινώματα *in situ*⁴⁸.

β) την προφύλαξη την πρόληψη της υποτροπής και εξέλιξης.

Επίσης η αποτελεσματικότητα της ενδοκυστικής θεραπείας με ανασυνδυσασμένη ιντερφερόνη-α στην πρόληψη της υποτροπής και εξέλιξης του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης μετά από πλήρη διουρηθρική εκτομή αυτού έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες⁴⁹.

γ. ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΠΟΡΦΥΡΙΝΗ

Η αιματοπορφυρίνη είναι σύμπλεγμα πορφυρινών που εμφανίζει εκλεκτική συγκέντρωση σε νεοπλασματικούς και δυσπλαστικούς ιστούς.

Όταν οι ιστοί αυτοί ακτινοβοληθούν με τη σωστή δόση ακτινοβολίας τα ευαισθητοποιημένα κύτταρα καταστρέφονται.

Έχει αποδειχθεί πως η αιματοπορφυρίνη όταν ενεργοποιείται από λευκό φως μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον εντοπισμό και κατά συνέπεια νέκρωση των καρκινικών κυττάρων της κύστης.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες με φωτοδυναμική θεραπεία έδειξαν περιορισμένη επιτυχία σε ασθενείς με μικρούς επιφανειακούς όγκους ή καρκίνωμα *in situ* ενώ σε εκείνους που έχουν μεγάλους όγκους η αιματοπορφυρίνη προκαλεί γενικευμένη φωτοευαισθησία που περιορίζει την εφαρμογή της^{35,50}.

δ. LASER

Οι Smith και Dixon⁵¹ ανέφεραν τη χρήση του argon Laser σε ασθενείς με μικρούς ή επιφανειακούς όγκους κύστης ή καρκίνωμα *in situ*. Η ενέργεια της ακτίνας Laser απορροφάται εκλεκτικά από τους αγγειακούς ιστούς. Το argon Laser επιτυγχάνει βάθος διείσδυσης μόνο 7 mm γιατί είναι ασφαλές αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλους όγκους.

Το neodymium –YAG Laser έχει μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης (4–15 mm) αλλά είναι λιγότερο ασφαλές⁵².

Η ενέργεια του Laser διοξειδίου του άνθρακα απορροφάται από το νερό και έχει ελάχιστη διείσδυση στους ιστούς γι' αυτό και η χρησιμότητά του είναι περιορισμένη.

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με Laser είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί διαμέσου μικρού κυστεοσκοπίου με τοπική αναισθησία χωρίς αιμορραγία ή ερεθισμό νεύρου. Το κύριο μειονέκτημα είναι ότι δεν λαμβάνονται ιστοί για ιστολογική εξέταση.

Επιπλέον μελέτη είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του ρόλου των Laser στην αντιμετώπιση των ασθενών με επιφανειακό καρκίνο κύστης.

ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Ο Helmstein⁵³ ανέφερε τεχνική αντιμετώπισης του επιφανειακού καρκίνου της κύστης με την πλήρωση της κύστης κάτω από πίεση με φυσιολογικό ορό ή τοποθετώντας ένα μπαλόνι στην κύστη και φουσκώνοντάς το χρησιμοποιώντας ραχιαία αναισθησία μέχρι η πίεση να φτάσει πάνω από τη διαστολική πίεση για 5–7 ώρες.

Το αποτέλεσμα είναι η εκλεκτική νέκρωση των όγκων της κύστης. Σημαντική επιπλοκή αυτής της θεραπείας είναι η διάτρηση της κύστης. Η μέθοδος αυτή δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στις ΗΠΑ.

στ. ΑΠΟΞΕΣΗ ΤΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

Ολική απόξεση του βλεννογόνου της κύστης έχει διενεργηθεί για αντιμετώπιση διάχυτης θηλωμάτωσης με ανάμεικτα αποτελέσματα και υψηλού βαθμού θνητότητα⁵⁴.

Η διαδικασία αυτή εγκαταλείφθηκε και αντικαταστάθηκε από την ενδοκυστική χημειοθεραπεία ή BCG θεραπεία.

ζ. ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Ολική ή μερική κυστεκτομή σπάνια χρειάζεται σε ασθενείς με επιφανειακούς καρκίνους κύστης με εξαίρεση αυτούς που έχουν συμπτωματικό, διάχυτο, θηλώδες καρκίνωμα διουρηθρικά μη εξαιρέσιμο ή καρκίνωμα in situ που δεν απαντάει σε ενδοκυστική θεραπεία. Ο Bracken και συν.⁵⁵ αναφέρουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς που

αντιμετωπίστηκαν με κυστεκτομή για T_a ή T₁ καρκίνωμα κύστης ήταν συγκρίσιμα με εκείνα του υγιούς ηλικιωμένου πληθυσμού.

B. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΣΤΑΔΙΟΥ T₂₋₄

Η αντιμετώπιση του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνει:

- 1) τη διουρηθρική εκτομή του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης
- 2) τη μερική ή ριζική κυστεκτομή
- 3) την ακτινοθεραπεία
- 4) τη συστηματική χημειοθεραπεία
- 5) τη συστηματική ανοσοθεραπεία
- 6) την περιοχική χημειοθεραπεία

α. ΔΙΟΥΡΗΘΡΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΓΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΥΣΤΗΣ

Οι Nichols και Marshall²⁵ υποστήριξαν πως η διουρηθρική αφαίρεση ήταν επαρκής θεραπεία για την πλειονότητα ασθενών με επιφανειακούς μη διηθητικούς καρκίνους κύστεως, όμως τα ποσοστά επιβίωσης ήταν χαμηλά σε ασθενείς που υποβλήθησαν σε διουρηθρική αφαίρεση μόνο για καρκίνους κύστεως που διηθούσαν τους μύες. Τα καλύτερα αποτελέσματα ενδοσκοπικής αντιμετώπισης ήταν εκείνα του Barnes και των συν.²⁷ που ανέφεραν 40% ποσοστό 5ετούς επιβίωσης σε ασθενείς με όγκους που διηθούσαν μέχρι αλλά όχι και το μυικό τοίχωμα της κύστης.

Στους ασθενείς με σχετικά χαμηλού βαθμού όγκους με μόνο επιφανειακή διήθηση μυικού τοιχώματος, η διουρηθρική αφαίρεση ήταν η λογικότερη αντιμετώπιση. Αν αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν επιπλέον θεραπεία συνήθως αποφασίζεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση.

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι ασθενείς που διατρέχουν κινδύνους για μεγάλη επέμβαση και έχουν καλά διαφοροποιημένους όγκους μπορεί να αντιμετωπιστούν σωστά με διουρηθρική αφαίρεση.

β. ΜΕΡΙΚΗ Η ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Για τους διηθητικούς όγκους η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η μερική ή ριζική κυστεκτομή.

2α) Μερική κυστεκτομή. Σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς με μονήρεις διηθητικούς καρκίνους κύστης που δεν μπορεί να αντιμετωπιστούν επαρκώς με διουρηθρική εκτομή και δεν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό καρκίνου κύστης, και οι τυχαίες βιοψίες δεν αποδεικνύουν ατυπία ή καρκίνωμα *in situ*, σε άλλες θέσεις στην κύστη ή στην προστατική ουρήθρα και που υπάρχει επαρκές τοίχωμα 2 cm απόσταση από τον όγκο ή μερική κυστεκτομή είναι κατάλληλη και μπορεί να εφαρμοστεί.

Μόνο 10–15% των ασθενών με διηθητικό καρκίνο κύστης μπορεί να είναι κατάλληλη για μερική κυστεκτομή.

Οι ενδείξεις μερικής κυστεκτομής για ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης παραμένουν αμφισβητήσιμες.

Δύο ή τρεις δεκαετίες πριν, αυτή η μέθοδος εκτελείτο συχνά για διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο σταδίου T₂ (B₁) ή T₃ (B₂) και C.

Πολλοί υποστηρίζουν ότι οι όγκοι της ουροδόχου κύστης είτε δεν είναι διηθητικοί και πρέπει να αντιμετωπισθούν διουρηθρικώς ή με συντηρητικές ανοικτές επεμβάσεις είτε είναι διηθητικοί, οπότε πρέπει να γίνει ριζική κυστεκτομή: Έτσι σπάνια υπάρχει ένδειξη για τη μερική κυστεκτομή. Επειδή όμως υπάρχει μεγάλη δυσχέρεια στη προεγχειρητική εκτίμηση του βάθους της διήθησης, εάν υπάρχει ένδειξη μερικής κυστεκτομής θα πρέπει να περιορίζεται:

- α) Σε στάδιο T1 No Mo και διάμετρο μικρότερο των 6 εκ.
- β) Να εντοπίζεται στο θόλο ή πρόσθιο τοίχωμα
- γ) Να είναι μονήρης
- δ) Να ληφθούν τυχαίες βιοψίες από τον υπόλοιπο βλεννογόνο που θα είναι αρνητικές για κακοήθεια.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια ποσοστά επιβίωσης ανάμεσα σ' αυτούς με ριζικές επεμβάσεις και εκείνους με μερική κυστεκτομή^{56,57}.

Είναι φρονιμότερο να χορηγηθεί προεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε δόσεις τουλάχιστον 1000–1200 rad για να αποτραπεί καρκινική διασπορά

κάτι που συμβαίνει σε 10–20% των ασθενών από τη διάνοιξη της κύστης⁵⁸. Η κύστη θα πρέπει να απομονωθεί αρχικά και να τοποθετηθεί ουροκαθετήρας. Η μετεμφύτευση του ουρητήρα θα ήταν κατάλληλη αν ο όγκος βρίσκεται πάνω ή πίσω από το ουρητηρικό στόμιο αλλά όχι όταν βρίσκεται ανάμεσα στο στόμιο και τον αυχένα της κύστης.

Λεμφαδενικός καθαρισμός της πυέλου θα ήταν κατάλληλος στους ασθενείς αυτούς αν και δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του δεν είναι διαθέσιμα.

Το πιο φανερό πλεονέκτημα της μερικής κυστεκτομής είναι η διατήρηση της λειτουργίας της κύστεως. Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν επικίνδυνα υψηλό ποσοστό (70%) υποτροπής όγκου ειδικά σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκους. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς χρειάζονται κατά συνέπεια ολική κυστεκτομή⁵⁹.

2β) Η ριζική κυστεκτομή αποτελεί την κορωνίδα της χειρουργικής αντιμετώπισης. Συνιστάται για:

1. το διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης Stage B₁-B₂-C ή κατά το TNM σύστημα T₂N₀M₀, T₃N₀M₀,
2. το IN SITU καρκίνωμα (Tins)
3. τους μη διηθητικούς όγκους π.χ. θηλωμάτων με πολλαπλή εντόπιση ή θηλωμάτων που υποτροπιάζουν γρήγορα παρά τη συντηρητική αντιμετώπιση (διουρηθρική + χημειο-ανοσοθεραπεία).

Η ριζική κυστεκτομή εκτελείται με σκοπό την ίαση των ασθενών οι οποίοι έχουν σταδιοποιηθεί με απεικονιστικές μεθόδους και οι οποίοι είναι ελεύθεροι μεταστατικής νόσου.

Η ριζική κυστεκτομή είναι επίσης αναγκαία για ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης που υποβλήθηκαν σε ανεπιτυχή ακτινοθεραπεία. Επίσης επιβάλλεται σε γνωστή μεταστατική νόσο σαν παρηγορική επέμβαση για έλεγχο τοπικών συμπτωμάτων κυρίως την αιματουρία.

Η ριζική κυστεκτομή περιλαμβάνει:

1. Στους άνδρες

- α) την ουροδόχο κύστη με την προκυστική περιτόναια και τον γύρω λιπώδη ιστό
- β) τον προστάτη με τις σπερματοδόχους κύστεις
- γ) τους λεμφαδένες έσω και έξω λαγονίων αλύσεων και πρόσθια και πλάγια κυστικά λεμφογάγγλια.

2. Στις γυναίκες

- α) την ουροδόχο κύστη και τον γύρω λιπώδη ιστό
- β) το περιτόναιο
- γ) τον τράχηλο
- δ) την ουρήθρα
- ε) το πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου
- στ) τις ωοθήκες
- ζ) τη μήτρα
- ι) τους λεμφαδένες έσω και έξω λαγονίων αλύσεων

Αν και η νόσος στην προστατική ουρήθρα είναι παράγοντας κινδύνου για υποτροπή στην ουρήθρα, πρόσφατες ενδείξεις αποδεικνύουν ότι ή ουρηθρεκτομή μπορεί να παραληφθεί και να εκτελεσθεί με ορθότοπη εκτροπή ούρων σε άνδρες με συμμετοχή μόνο της εγγύς προστατικής ουρήθρας.

Η ουρηθρεκτομή είναι ρουτίνα σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε κυστεκτομή αν και πρόσφατες κλινικές εμπειρίες συνιστούν ότι η αντικατάσταση της ουροδόχου κύστης υπόκειται στις ίδιες δυνατότητες όπως και στους άνδρες.

Έτσι γυναίκες με καρκίνο της ουροδόχου κύστης στις οποίες ο καρκίνος δεν εντοπίζεται κοτνά στον αυχένα και έχουν ένα καθαρό χειρουργικό χείλος κατά τον χρόνο της κυστεκτομής είναι υποψήφιας για ορθότοπη εκτροπή ούρων.

γ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας για την θεραπεία των όγκων της ουροδόχου κύστης εμφανίστηκε όταν άρχισαν να χρησιμοποιούνται οι υπερδυναμικές ακτινοβολίες και οι χειρουργοί είχαν πεισθεί ότι η

κυστεκτομή ήταν ανεπαρκής για να ελέγξει τους περισσότερους διηθητικούς όγκους.

Η ακτινοθεραπεία διακρίνεται σε: α) προεγχειρητική, β) μετεγχειρητική, γ) ριζική δ) διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ε) Μη συμβατικά σχήματα θεραπείας (Hyperfractionation) και στ) παρηγορική.

α) Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Η προεγχειρητική ακτινοβολία της ουροδόχου κύστης σε συνδυασμό με την ολική κυστεκτομή είναι μεταξύ των προτεινομένων σχημάτων μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με διηθητικούς όγκους.

Ο σκοπός της προεγχειρητικής ακτινοβολίας στους ως άνω ασθενείς είναι να ελαττώσει τον κίνδυνο διασποράς κατά την ώρα της επέμβασης λόγω ελάττωσης του αριθμού των ζωντανών καρκινικών κυττάρων, να εκριζώσει τις μικρομεταστάσεις, και σε περισσότερο εκτεταμένες βλάβες να ελαττώσει το μέγεθος του όγκου ούτως ώστε να γίνει χειρουργικά εξαιρέσιμος.

Η εισαγωγή αυτής της συνδυασμένης θεραπείας ήταν το αποτέλεσμα της μικρής επιβίωσης και του μικρού τοπικού ελέγχου των ασθενών με όγκο της ουροδόχου κύστης που υποβάλλονταν είτε μόνο σε ολική κυστεκτομή είτε μόνο σε ακτινοθεραπεία.

Η εμπειρία στην προεγχειρητική θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης βασίζεται κυρίως σε συγκριτικές μελέτες.

Ο Whitmore και συν. στο Memorial Sloan-Kettering Center το 1963 πρώτοι ανακοίνωσαν τον συνδυασμό προεγχειρητικής ακτινοβολίας και ολικής κυστεκτομής στην αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Σε μια σειρά 30 ασθενών που δέχθηκαν 4000 rads προεγχειρητικά και ακολούθησε ριζική κυστεκτομή μετά 4-6 εβδομάδες, η πενταετής επιβίωση ήταν 37% για όγκους σταδίου B2 και C έναντι 17% για ασθενείς ίδιου σταδίου που υποβλήθηκαν μόνο σε κυστεκτομή.

Στην πρώτη αυτή συνδυασμένη προσπάθεια έγιναν και ορισμένες σημαντικές παρατηρήσεις.

1. Στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε χωρίς ακτινοβολία το μετά την κυστεκτομή παρασκεύασμα βρέθηκε ελεύθερο όγκου στο 8% έναντι 35% στο παρασκεύασμα που είχε προηγηθεί προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, καθώς και ικανοποιητική αναγωγή του σταδίου.
2. Σε εκείνους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοβολία παρατηρήθηκαν λιγότερες πνευμονικές μεταστάσεις και τοπικές υποτροπές από εκείνους που δέχθηκαν μόνο κυστεκτομή. Αυτό αποδεικνύει ότι η προεγχειρητική ακτινοβολία μπορεί να αλλάξει την κυτταρική κινητικότητα σε τέτοιο βαθμό ώστε τα κύτταρα αυτά να γίνουν λιγότερο ικανά να προκαλέσουν μεταστατικές εστίες από τους χειρισμούς του όγκου κατά την εγχείρηση.

Από τα ευεργετήματα του συνδυασμού προεγχειρητικά ακτινοθεραπείας και κυστεκτομής μπορούν να επωφεληθούν μόνο άτομα σε καλή γενική κατάσταση και ηλικίας κάτω των 65 ετών όπως αναφέρουν πρόσφατες ανακοινώσεις⁶⁰.

β) Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Υπάρχει μικρή εμπειρία και πολύ λίγες ανακοινώσεις γύρω από την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία του καρκίνου της κύστης.

Τα σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής ως Adjuvant στη ριζική κυστεκτομή μετεγχειρητικά έχουν δημοσιευθεί από τον Caldwell⁶¹.

Η κυρία ένδειξη της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου τοπικής υποτροπής στην πύελο.

Ο Miller και Jonson⁶² δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας συγκριτικής μελέτης συνδυασμού ριζικής κυστεκτομής και μετεγχειρητικής ακτινοβολίας 6000 rads, έναντι προεγχειρητικής ακτινοβολίας 5000 rads και βρήκε 34% τοπική υποτροπή στη πύελο στη πρώτη και 15% στη δεύτερη.

Ο Skinner και συν.⁶³, αναφέρουν ότι ασθενείς που είχαν πάρει 2500 rads μετεγχειρητική ακτινοβολία ενώ είχαν δοθεί 1600 rads προεγχειρητικά παρουσίασαν μεγαλύτερο αριθμό απώτερων επιπλοκών σε αναλογία 45% έναντι 29% σε ασθενείς που δεν είχαν ακτινοβληθεί μετεγχειρητικά.

Πρόσφατα από το Radiation Therapie Oncology (R.T.O.G.), δημοσιεύθηκαν τα σχετικά καλά αποτελέσματα μιας σειράς ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας 500 rads και μετεγχειρητικής 4500 rads στην οποία σε 29 ασθενείς αναφέρθηκαν μόνο 3, με απώτερες επιπλοκές.

Το κύριο πλεονέκτημα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι ότι δεν υπάρχει καθυστέρηση στην κυστεκτομή και ότι καθορίζεται χειρουργικά το στάδιο επιτρέποντας έτσι να προσδιορισθεί το ακριβές σημείο της ακτινοβολίας. Το κυριότερο μειονέκτημα είναι ότι οι μετεγχειρητικές εντερικές συμφύσεις αυξάνουν τον κίνδυνο των μετακτινικών υποτροπών.

γ) Ριζική ακτινοθεραπεία

Τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας ως μόνης θεραπείας (ριζική) για επιπολής όγκους της ουροδόχου κύστης σταδίου Α είναι άγνωστα καθότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς που είχαν ακτινοβληθεί έχουν υποβληθεί προηγούμενα σε πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις. Στις παραπάνω περιπτώσεις η εξωτερική ακτινοβολία ανεβάζει το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης σε 40-50%. Για ασθενείς σταδίου B₂ ή C η πενταετής επιβίωση κατά μέσο όρο είναι 19-30% όπως φαίνεται από ικανό αριθμό δημοσιευθέντων αποτελεσμάτων (1982), συγκρινόμενα με τα αποτελέσματα της κυστεκτομής 13-32%⁶¹.

Η επιτυχία της ακτινοθεραπείας στα ως άνω στάδια έχει σχέση με την απουσία ουρητηρικής απόφραξης, και με το αν έχει προηγηθεί διουρηθρική εκτομή του όγκου (TUR). Η Rose M.A. και συν. από το General Hospital της Μασαχουσέτης⁶⁴ αναφέρουν μία ικανοποιητική διαφορά στην πενταετή επιβίωση σε ασθενείς με κλινικά στάδια B₂ και C που είχαν υποβληθεί μόνο σε ακτινοθεραπεία και είχαν ουρητηρική απόφραξη. Η πενταετής επιβίωση ήταν 4-12% έναντι 23-52% εκείνων που δεν είναι ουρητηρική απόφραξη.

Η πενταετής επιβίωση σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε TUR ήταν 54% έναντι 22% εκείνων που δεν είχε προηγηθεί TUR. Επί αποτυχίας της ριζικής ακτινοθεραπείας ένδειξη έχει η κυστεκτομή (Salvage ανεβάζοντας την 5ετή επιβίωση από 25% σε 43%⁶⁵.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι για την αποτυχία της ακτινοθεραπείας σε όγκους της ουροδόχου κύστης ενοχοποιούνται κυρίως ορισμένοι παράγοντες όπως η μη καλή οξυγόνωση των κυττάρων, ο μεγάλος όγκος νεοπλασματικού ιστού και η ενδεχόμενη απώλεια των γεωγραφικών ορίων του όγκου κατά τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας.

δ) Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Η Vanderwerf-Messing και συν. σε συνεργασία με τους ουρολόγους στο Ρότερνταμ πριν από 25 χρόνια άρχισαν να θεραπεύουν ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης με ενδοϊστική εμφύτευση βελονών Ra την ώρα της ανοικτής κυστεκτομής⁶⁶.

Τα αποτελέσματα σε μία σειρά 600 περίπου ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης ήταν εντυπωσιακά καθώς η πενταετής επιβίωση ασθενών με όγκους σταδίου A (T₁) ήταν 72%.

Πρόσφατα η ομάδα στο Ρότερνταμ ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της εμπειρίας της απο τον συνδυασμό της ενδοϊστικής εμφύτευσης βελονών ραδίου με 4000 εξωτερική ακτινοβολία σε ασθενείς με B₂ (T₃) βλάβες. Αναφέρουν τριετή επιβίωση 60% που είναι καλή ή και ανώτερη συγκρινόμενη με δημοσιευθείσες σειρές προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας συν κυστεκτομή σε ασθενείς του αυτού σταδίου.

ε) Μη συμβατικά σχήματα θεραπείας (Hyperfractionation)

Η συνολική δόση ακτινοβολίας που μπορεί να δοθεί στην ακτινοθεραπεία των όγκων της ουροδόχου κύστης περιορίζεται λόγω της ανοχής των φυσιολογικών ιστών γύρω από τον όγκο. Το πρόσφατο ενδιαφέρον στρέφεται στα μη συμβατικά σχήματα χορήγησης της δόσης σε μια προσπάθεια να επιτύχουν τον θάνατο περισσότερων καρκινικών κυττάρων χωρίς να αυξήσουν τις απώτερες αντιδράσεις στους ιστούς. Αυτό είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την χορήγηση περισσότερων αριθμών συνεδριών από μικρές δόσεις με υψηλότερη συνολική δόση όγκου (Tumor Dose) (Hyperfractionation), δίνοντας δύο συνεδρίες την ημέρα επί πέντε ημέρες την εβδομάδα.

Το διάστημα μεταξύ δύο συνεδριών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο, όχι λιγότερο από 4 ώρες και όχι μεγαλύτερο από 6 ώρες. Ο λόγος είναι ότι οι απώτερα ανταποκρινόμενοι φυσιολογικοί ιστοί συνεχίζουν την κυτταρική ανάνηψη από την μη θανατηφόρα βλάβη για περίοδο λιγότερο από 6 ώρες, σε αντίθεση με τους ιστούς σε οξεία φάση που εμφανίζονται να τελειώνουν την κυτταρική ανάνηψη μέσα σε 3-4 ώρες.

Διάφορα πρωτόκολλα με το σχήμα αυτό (Hyperfractionation) χορήγησης της T.D. έχουν τεθεί αλλά τα αποτελέσματα όσο αφορά τον τοπικό έλεγχο και την επιβίωση είναι ακόμη προκαταρκτικά.

στ) Παρηγορική ακτινοθεραπεία

Η παρηγορική ακτινοθεραπεία σε προχωρημένα στάδια καρκίνου της ουροδόχου κύστης σκοπό έχει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς εξαλείφοντας ή μειώνοντας ένα σημαντικό αριθμό συμπτωμάτων τόσο τοπικών (αιματουρία, δυσουρία, πόνο, δερματικές μεταστάσεις) όσο και γενικών από απομακρυσμένες μεταστάσεις όπως πόνο, από οστικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Ο Wagh Shehata και συν.⁶⁷ δίνοντας 5000 rads σ' όλη την πύελο σε 5 εβδομάδες σε 41 ασθενείς είχαν σε 80% των περιπτώσεων πλήρη υποχώρηση της αιματουρίας, σε 75% πλήρη υποχώρηση υπερηβικής μάζας, σε 50% βελτίωση της δυσουρίας, σε 16% βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Η μέση διάρκεια βελτίωσης ήταν 6 μήνες και η τριετής επιβίωση 3% η δε 5ετής 0%.

Ο Birkhead και συν.⁶⁸ αναφέρουν 5ετή επιβίωση 15% για ασθενείς με στάδιο D που θεραπεύτηκαν με μεγάλη δόση ακτινοθεραπείας, και ικανό τοπικό έλεγχο εξαλείφοντας σε μεγάλο ποσοστό την αιματουρία και τον πυελικό πόνο. Η μέθοδος αυτή της υψηλής δοσολογίας παρ' όλο τα αναφερόμενα καλά αποτελέσματα δεν κρίνεται από πολλούς συγγραφείς ότι πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στην ουροδόχου κύστη ή απομακρυσμένες μεταστάσεις λόγω των υψηλών κινδύνων των επιπλοκών⁶⁷.

Η ακτινοθεραπεία έχει πολύ καλά αποτελέσματα στις οστικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις προκαλώντας ισχυρή αναλγητική δράση. Δόση 2000-3000 rads σε 2 εβδομάδες είναι πολύ αποτελεσματική για οστικές μεταστάσεις. Το ποσοστό απάντησης είναι 70% σε 2 εβδομάδες και 90% μέσα σε 1-3 μήνες. Στις εγκεφαλικές μεταστάσεις η δόση όγκου που με την οποία έχουμε ανακούφιση από τα συμπτώματα της αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης και υποχώρηση των νευρολογικών συμπτωμάτων είναι 2500-3000 rads.

δ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βασικές αρχές Χημειοθεραπείας

Βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός όγκου είναι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικής καταστροφής. Η κατανόηση του ρυθμού ανάπτυξης και της κινητικής του κυττάρου είναι αντικείμενο μελέτης στην ογκολογία για πολλούς λόγους:

- 1) παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την ευαισθησία του κυττάρου στην χημειοθεραπεία, ανάλογα με την φάση του κυτταρικού κύκλου.
- 2) τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι απελευθερωμένα από τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε φυσιολογικούς ιστούς. Ο δείκτης πολλαπλασιασμού (proliferative index) των νεοπλασματικών κυττάρων, έχει σχέση με την βιολογική επιθετικότητα και την μεταστατική ικανότητα του όγκου.
- 3) ο καθορισμός του ρυθμού ανάπτυξης των διαφόρων τύπων καρκίνου μας δίνει πληροφορίες για την φυσική εξέλιξη και την πορεία τους.
- 4) η έρευνα σε μοριακό επίπεδο των παραγόντων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου, όπως η υπερπαραγωγή αυξητικών παραγόντων, η έλλειψη κατασταλτικών παραγόντων και η αλληλεπίδραση ογκογονιδίων με ογκοκατασταλτικά γονίδια, ίσως οδηγήσουν τελικά σε ανακαλύψεις στην θεραπευτική του καρκίνου.

Η γνώση της κινητικής ενός όγκου είναι βασική προϋπόθεση για να κατανοήσουμε πως η συστηματική χημειοθεραπεία αναστέλλει την ανάπτυξη ενός όγκου, αλλά και να εξηγήσουμε γιατί πολλές φορές αποτυγχάνει.

Ο κυτταρικός κύκλος: Η κατανόηση της κυτταρικής διαίρεσης είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την γνώση της κυτταρικής κινητικής. Ο κυτταρικός κύκλος αφορά στις τέσσερις φάσεις του πολλαπλασιασμού του κυττάρου από την μία μίτωση έως την άλλη.

Αμέσως μετά την ολοκλήρωση της μίτωσης, το νέο κύτταρο περνά στην φάση G_1 ή στην φάση G_0 . Σ' αυτή τη φάση κάθε φυσιολογικό

σωματικό κύτταρο περιέχει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και άρα διπλοειδή ποσότητα DNA.

Η είσοδος του κυττάρου στην φάση G_1 σημαίνει ότι το κύτταρο εισήλθε στην μίτωση και ότι σε κάποια χρονική στιγμή θα συνθέσει DNA. Η μέση διάρκεια της φάσης G_1 είναι 23 ώρες.

Εάν δεν συνθέσει DNA, τότε ανήκει στην φάση G_0 , κατά την οποία τα κύτταρα μπορεί να μην πολλαπλασιάζονται, αλλά δεν είναι νεκρά και έχουν την δυνατότητα σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, κάτω από την επίδραση διαφόρων παραγόντων να εισέλθουν ξανά στον ενεργό κυτταρικό κύκλο.

Μετά την φάση G_1 , ακολουθεί η φάση S, με μέση διάρκεια 17 ώρες. Σ' αυτή τη φάση η ποσότητα του DNA γίνεται από 2N σε 4N, αν και μερικά κύτταρα μπορεί να παραμείνουν αδρανή, οπότε λέγεται ότι βρίσκονται στην φάση S_0 .

Μόλις ο αριθμός των χρωμοσωμάτων διπλασιασθεί, ο ρυθμός σύνθεσης του DNA μειώνεται και το κύτταρο εισέρχεται στην φάση G_2 .

Η μέση διάρκεια της φάσης G_2 είναι 6 ώρες. Τα κύτταρα μπορούν να μείνουν σε ηρεμία και κατά την φάση G_2 . Η φάση G_2 τερματίζεται με την έναρξη της φάσης M, που διαρκεί περίπου 1 ώρα.

Ο κυτταρικός κύκλος ελέγχεται από έξι διαφορετικούς παράγοντες, που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση:

- α.** εξωγενείς αυξητικούς παράγοντες,
- β.** εξωγενείς ανασταλτικούς παράγοντες,
- γ.** υποδοχείς αυξητικών παραγόντων,
- δ.** κινάσες, που είναι ένζυμα και ρυθμίζουν τις πρωτεϊνικές λειτουργίες,
- ε.** κυκλίνες, που είναι ενδοκυτταριοί ρυθμιστές και ενεργοποιούν τις κινάσες, επιφέροντας έτσι την κυτταρική διαίρεση,
- στ.** ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Διαταραχή σε οποιοδήποτε επίπεδο του κυτταρικού κύκλου έχει ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία της κυτταρικής διαίρεσης και μπορεί να συντελέσει στην καρκινογένεση.

Η συνολική διάρκεια του κυτταρικού κύκλου για τα φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπου είναι μία έως δύο ημέρες, ενώ για τα νεοπλασματικά φθάνει τις δύο έως τρεις ημέρες.

Το κλάσμα των κυττάρων που βρίσκονται στην φάση S μπορεί να υπολογισθεί από την ποσότητα του DNA που περιέχεται στο κύτταρο. Η κυτταρική ποσότητα του DNA μπορεί να μετρηθεί γρήγορα και με ακρίβεια, με τη βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής.

Η κινητική του όγκου: Σε ένα νεοπλασματικό ιστό μόνον μερικά κύτταρα βρίσκονται σε φάση ενεργού πολλαπλασιασμού. Το μεγαλύτερο μέρος των νεοπλασματικών κυττάρων βρίσκεται σε αδρανή φάση G_0 , ή είναι υψηλής διαφοροποίησεως, οπότε έχουν χάσει την ικανότητα πολλαπλασιασμού. Το ποσοστό των κυττάρων που μπορούν να πολλαπλασιασθούν μπορεί να προσδιορισθεί ανιχνεύοντας τα κύτταρα εκείνα που συνθέτουν DNA, με την χορήγηση ραδιενεργού θυμιδίνης (3H -Th).

Στους συμπαγείς όγκους, το ποσοστό αυτό είναι πολύ χαμηλό, σε σύγκριση με τους ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους του λεμφοποιητικού ιστού. Στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου το ποσοστό αυτό είναι 3% περίπου.

Κυτταρική απώλεια: Ο ρυθμός ανάπτυξης ενός όγκου εξαρτάται από τρεις βασικές παραμέτρους:

- α) τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου,
- β) το ποσοστό των κυττάρων που μπορούν να πολλαπλασιασθούν,
- γ) την κυτταρική απώλεια.

Κυτταρική απώλεια συμβαίνει σ' όλους τους κυτταρικούς πληθυσμούς, νεοπλασματικούς και μη, και οφείλεται σε καταστροφή του κυττάρου μετά από μετάπτωσή του σε στάδιο υψηλής διαφοροποίησεως ή και χωρίς να συμβεί αυτό.

Το μέγεθος ενός όγκου κάθε χρονική στιγμή είναι αποτέλεσμα μίας λεπτής ισορροπίας μεταξύ κυτταρικής παραγωγής και κυτταρικής καταστροφής. Αν οι ρυθμοί κυτταρικής παραγωγής και απώλειας ήταν σταθεροί, αλλά η παραγωγή υπερερούσε σταθερά της απώλειας, τότε η ανάπτυξη του όγκου θα ήταν σταθερή, ακολουθώντας μία απλή λογαριθμική καμπύλη ανάπτυξης. Αυτό όμως δεν συμβαίνει και ο ρυθμός ανάπτυξης μεταβάλλεται στην μονάδα του χρόνου. Τον τρόπο ανάπτυξης των όγκων περιέγραψε πρώτος ο Gompertz, το 1825.

Σύμφωνα με τον Gompertz στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξής τους οι όγκοι αυξάνονται λογαριθμικά. Καθώς αυξάνεται ο όγκος, ο ρυθμός

ανάπτυξης μειώνεται προοδευτικά, με αποτέλεσμα η ολική μάζα του όγκου να σταθεροποιείται. Το συνολικό χρονικό διάστημα που απαιτείται για να γίνει αντιληπτός κλινικά ένας όγκος είναι περίπου 2 χρόνια, και τότε αποτελείται από 10^9 κύτταρα περίπου και έλαβαν χώρα 30 κυτταρικοί διπλασιασμοί. Μόλις δε φθάσει στο τελικό μέγεθος των 10^{12} κυτάρων (περίπου 1kg όγκου), προκαλεί τον θάνατο του ασθενούς. Έτσι η αύξηση του όγκου στην μονάδα του χρόνου παρομοιάζεται με μία ασύμμετρη σιγμοειδική καμπύλη.

Οι μηχανισμοί που διαμορφώνουν με τέτοιο τρόπο την καμπύλη ανάπτυξης κατά τον Gompertz δεν είναι πλήρως γνωστοί, πιστεύεται όμως ότι η παρατηρούμενη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του όγκου οφείλεται:

- α)** στην υποξία που υφίσταται ο όγκος, καθώς αυξάνεται,
- β)** στην μειωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών και αυξητικών παραγόντων, λόγω πλημμελούς αγγείωσης,
- γ)** στην συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών και
- δ)** στις συσσωρευόμενες μεταλλάξεις των νεοπλασματικών κυττάρων.

Κυτταρική απώλεια είναι και το αποτέλεσμα της δράσεως των κυτταροτοξικών φαρμάκων. Ο Skipper εισήγαγε πρώτος την έννοια του λογαριθμικού θανάτου ενός νεοπλασματικού πληθυσμού, μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων κύκλων χημειοθεραπείας. Το σκεπτικό της υποθέσεως του λογαριθμικού θανάτου είναι ότι σε ένα νεοπλασματικό πληθυσμό, μετά από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας επιβιώνει πάντα ένας δεδομένος αριθμός νεοπλασματικών κυττάρων. Επίσης μετά από κάθε κύκλο θεραπείας καταστρέφεται πάντα το ίδιο ποσοστό κυττάρων. Με το σκεπτικό αυτό, για να εξαλειφθεί πλήρως ο όγκος, χρειάζονται πολλαπλές και συνεχόμενες δόσεις φαρμάκου. Θεωρητικά, με βάση αυτή την σκέψη, οποιαδήποτε μάζα μπορεί να καταστραφεί, αρκεί να χορηγηθεί ο απαραίτητος αριθμός κύκλων θεραπείας.

Όμως στην πράξη παρατηρείται ότι, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, η χημειοθεραπεία δεν επαρκεί για την πλήρη καταστροφή του όγκου. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, αποδίδεται στην εμφάνιση γενετικά αλλοιωμένων κυττάρων που έχουν την ιδιότητα της φαρμακευτικής

αντίστασης, καθώς και στον ελαττωμένο ρυθμό ανάπτυξης του όγκου, που έχει ως συνέπεια την μειωμένη ανταπόκριση των βραδέως πολλαπλασιαζομένων κυττάρων. Κατά τους Goldie και Coldman⁶⁹, όσο μικρότερος είναι ο όγκος τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει να θεραπευθεί, και επομένως η καλύτερη χρονική στιγμή για την έναρξη της χημειοθεραπείας είναι αμέσως μετά την διάγνωση. Οποιαδήποτε καθυστέρηση στη θεραπεία, που θα οδηγήσει σε μία έστω και μέτριου βαθμού αύξηση της μάζας του όγκου, θα έχει ως αποτέλεσμα να αυξηθεί επικίνδυνα η πιθανότητα να εμφανισθούν μέσα στον όγκο νεοπλασματικά κύτταρα, που θα είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία.

Επίσης οι Goldie και Coldman προτείνουν την χρησιμοποίηση συνδυασμένης πολυχημειοθεραπείας, με πολλαπλά φάρμακα που δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίσταση. Υπάρχει όμως το φαινόμενο της αθροιστικής τοξικότητας, που θέτει ένα πρακτικό περιορισμό στα θεωρητικά πλεονεκτήματα της συνδυασμένης πολυχημειοθεραπείας. Έτσι συνηθισμένη πρακτική είναι να μειώνεται η δόση ή να επιμηκύνεται το μεσοδιάστημα χορήγησης των φαρμάκων, με σκοπό την αποφυγή της τοξικότητας στους φυσιολογικούς ιστούς.

Η τροποποίηση αυτών των δόσεων είναι η κυριότερη αιτία αποτυχίας της χημειοθεραπείας στους χημειοευαίσθητους όγκους. Προέκυψε λοιπόν η έννοια της έντασης της δόσης (dose intensity), που χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον Hryniuk για να περιγράψει την ποσότητα του φαρμάκου, που χορηγείται στη μονάδα του χρόνου, ανεξάρτητα από την οδό ή το σχήμα χορήγησης. Η ένταση της δόσης εκφράζεται ως $\text{mg}/\text{m}^2/\text{εβδομάδα}$.

Οι μελέτες δείχνουν μία σαφή συσχέτιση ανάμεσα στην ένταση της δόσης και την ανταπόκριση της νόσου. Η ανακάλυψη και η χρήση των αυξητικών παραγόντων της αιμοποιητικής σειράς, τα τελευταία χρόνια, θα επιτρέψει την περαιτέρω εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας, με όσο το δυνατό λιγότερη τοξικότητα στους φυσιολογικούς ιστούς.

Η γνώση των μηχανισμών που διέπουν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό του νεοπλασματικού κυττάρου και κατευθύνουν την εξέλιξη του όγκου, καθώς και η περαιτέρω έρευνα της ετερογένειας του

κυτταρικού νεοπλασματικού πληθυσμού, όσον αφορά την κινητική και τους μηχανισμούς αντίστασης κατά των χημειοθεραπευτικών, θα συντελέσουν στην κατανόηση της γένεσης και εξέλιξης των όγκων και θα γίνουν η αφορμή για την ανακάλυψη και χρησιμοποίηση νέων μεθόδων, για την καταπολέμηση του καρκίνου.

Κατηγορίες αντινεοπλασματικών φαρμάκων

Η εμπειρική θεραπεία του καρκίνου αντικαταστάθηκε στον αιώνα μας από την αιτιολογική, με την ανάπτυξη της επιστημονικής έρευνας. Η έρευνα στην αρχή επικεντρώθηκε στο φαινόμενο του μη ελεγχόμενου πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων. Έτσι δημιουργήθηκαν κατηγορίες φαρμάκων με παρέμβαση στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, προκειμένου να ελεγχθεί ο πολλαπλασιασμός.

Στην κατηγορία των *αντιμεταβολιτών* ανήκουν φάρμακα που προκαλούν βλάβες στο DNA ή στο RNA, ενσωματούμενα σ' αυτά και αντικαθιστώντας τα φυσιολογικά νουκλεοτίδια. Έτσι γίνεται μία λανθασμένη αντιγραφή ή μετάφραση των γενετικών πληροφοριών και το κύτταρο καταστρέφεται, γιατί δεν παράγονται τα απαραίτητα για την επιβίωσή του ένζυμα και πρωτεΐνες.

Επίσης η μεθοτρεξάτη, που ανήκει σ' αυτήν την κατηγορία φαρμάκων, προκαλεί αναστολή της δράσης του ενζύμου διϋδροφολική αναγωγή, με αποτέλεσμα διαταραχή του μεταβολισμού και κυτταρικό θάνατο.

Μία άλλη κατηγορία κυτταροστατικών φαρμάκων είναι οι *αλκυλιούντες παράγοντες*, που εμποδίζουν τον διπλασιασμό του DNA, δημιουργώντας σταθερούς δεσμούς μέσω αλκυλίων, με τις αλύσους του δίκλωνου DNA, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η ανέλιξη του DNA στην φάση S του κυτταρικού κύκλου, για τον σχηματισμό θυγατρικών αλύσεων.

Τα *κυτταροστατικά αντιβιοτικά*, παρεμβαλλόμενα μεταξύ των βάσεων του DNA και RNA, εμποδίζουν την αντιγραφή και την μετάφραση των γονιδίων, με αποτέλεσμα την κυτταρική καταστροφή. Ορισμένα αντιβιοτικά δρουν και ως αλκυλιούντες παράγοντες (μιτομυκίνη-C), ενώ

άλλα δρουν με την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου (ανθρακυκλίνες).

Η μίτωση και ο διπλασιασμός του κυττάρου σε δύο νέα κύτταρα είναι η βασική διεργασία διατήρησης της ζωής των κυττάρων. Τα *αντιμιτωτικά* φάρμακα παρεμβαίνουν στον διπλασιασμό, προκαλώντας βλάβες των μικροσωληναρίων που συνδέουν τα χρωμοσώματα με το κεντροσωμάτιο, καθιστώντας αδύνατη την έλξη τους προς τους πόλους των κυττάρων.

Μία άλλη κατηγορία κυτταροστατικών αποτελούν οι *ορμόνες* και οι *αντιορμόνες*. Χρησιμοποιούνται για να καταστείλουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων σε ορμονο-εξαρτώμενους όγκους.

Τελευταία, με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της γενετικής, έγιναν γνωστές οι αλληλουχίες του DNA, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με ιδιότητες αυξητικών παραγόντων (growth factors), όπως η ιντερλευκίνη-3, ο GM-CSF κ.α. Επίσης ταυτοποιήθηκαν πρωτεΐνες με ογκοκατασταλτική δράση, όπως ο TNFα και οι ιντερφερόνες. Οι πρωτεΐνες αυτές ανήκουν σε μία άλλη κατηγορία αντινεοπλασματικών φαρμάκων, τους *βιολογικούς τροποποιητές*.

Τέλος προσεγγίζοντας το πρόβλημα από μία άλλη σκοπιά, αντί να αναστείλουμε τον άμετρο πολλαπλασιασμό των αώρων νεοπλασματικών κυττάρων, αναπτύχθηκαν φάρμακα που προάγουν την διαφοροποίησή τους, με σκοπό να οδηγηθούν αυτά στην καταστροφή.

Παρακάτω αναφέρονται ονομαστικά οι ομάδες αντινεοπλασματικών φαρμάκων:

1. ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ**α. Ανάλογα φολικού οξέος**

Μεθοτρεξάτη ή Αμεθοπτερίνη (MTX)

β. Ανάλογα πυριμιδινών

Κυταραβίνη ή αραβινοσυλκυτοσίνη (Ara-C)

Φθοριοπυριμιδίνες

γ. Ανάλογα πουρινών

6-θειογουανίνη (6-TG)

6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP)

δ. Ανάλογα αδενοσίνης

9-β-D-αραβινοφουρανοσυλαδερίνη (ατα-A)

2-δεοξυ-κομφορμυσίνη

ερυθρο-9-2-δροξυ-3-νανυλαδερίνη (EH-NA)

5-φθοριουρακίλη (5-FU)

5-φθοριοδεοξουριδίνη (5-FUDR)

καπισιταβίνη (xeloda)

2. ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μεχλωραιθαμίνη (Nitrogen Mustard-HN2)

Κυκλοφωσφαμίδη (CPM)

Ιφωσφαμίδη (IFM)

Χλωραμβουκίλη (CLB)

Μελφαλάνη (MPH)

Βουσουλφάνη (BSF)

Νιτροζουρίες

Καρμουσίνη (BCNU)

Λομουσίνη (CCNU)

Σεμουσίνη (MeCCNU)

Στρεπτοζοκίνη (ST2)

Τριαζένες

Δακαρβαζίνη(CIC)

Εξαμεθυλμελαμίνη (HMM)

Ανάλογα πλατίνης

Σισπλατίνη (CDDP)

Καρβοπλατίνη

Αντιβιοτικά

Μιτομυκίνη-C (Mit-C)

Θειοτέπα (Thio-TEPA)

3. ANTIBIOTIKA

Θειοτέπα (Thio-Tepa)

Μιτομυκίνη-C (Mit-C)

Μιθραμυκίνη (MTM)

Ακτινομυκίνη-D (ACD)

Βλεομυκίνη(BLM)

Ανθρακυκλίνες

Ρουβιδομυκίνη

Δοξορουβικίνη (Αδριαμυκίνη)

Επιρουβικίνη (4-Επιαδριαμυκίνη)

Δαουνορουβικίνη

Μιτοξανδρόνη (MTX-Novantrone)

Ιδαρουβικίνη (4-δεμεθοξυ-δαουνορουβικίνη)

4. ΑΝΤΙΜΙΤΩΤΙΚΑ**Αλκαλοειδή της Vinca Rosea**

Βινκριστίνη (VCR)

Βινβλαστίνη (VLB)

Ναβελβίνη

(NVL)

Βινδεσίνη (VDS)

Παράγωγα της ποδοφυλλοτοξίνης

Ετοποσίδη (VP 16)

Τενιποσίδη (VM 26)

Ταξάνια

Ταξόλη (Πακλιταξέλη)

Ταξοτέρη (Δοσιταξέλη)

5. ΑΛΛΑ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ

Υδροξουρία (HDR)

Προκαρβαζίνη

Μιποτάνη

(MTT)

L-Ασπαραγινάση (ASP)

Μεθυλ-GAG

(MGGH)

Αμσακρίνη (m-AMSA)

6. ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Κορτικοστεροειδή

Ταμοξιφαίνη

Αμινογλουτεθιμίδη

LHRH ανάλογα

Ανδρογόνα

Οιστρογόνα

Προγεστερόνη

Φλουταμίδη

Κυπροτερόνη

7. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ανθρακικό Λίθιο

all-trans ρετινοϊκό οξύ

cis-ρετινοϊκό οξύ

Βιταμίνη D₃

8. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ

Ιντερφερόνες

Ιντερλευκίνες

GM-CSF

Παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα)

Στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών και στην υποομάδα των αναλόγων των πυριμιδινών ανήκουν οι φθοριοπυριμιδίνες.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης ανήκει στους μέτρια χημειοευαίσθητους όγκους με ποσοστά απάντησης (σε μονοθεραπεία) που κυμαίνονται στα όρια που αναγράφονται στον πίνακα 1^{70,71}. Εφαρμόζονται πάντα συνδυασμοί η αποτελεσματικότητα των οποίων είναι πολύ ψηλότερη με σύνολο απαντήσεων (πλήρων και μερικών) που κυμαίνονται στα 40-55%⁷², η συμβολή μάλιστα της συστηματικής χημειοθεραπείας είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου, όπου η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία έχουν δευτερεύοντα ρόλο.

Ανάμεσα στους συνδυασμούς, ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος είναι ο συνδυασμός M-VAC (Μεθοτρεξάτη – βινβλαστίνη – αδριαμυκίνη - σισπλατίνη)⁷³ ή M-VEC (Επιρουμπικίνη αντί της αδριαμυκίνης) ενώ και ο συνδυασμός των τριών μόνο φαρμάκων, χωρίς αδριαμυκίνη, MVC (Μεθοτρεξάτη-βινβλαστίνη-σισπλατίνη)⁷⁴ ή CISCA (Σισπλατίνη - κυκλοφωσφαμίδη - αδριαμυκίνη)^{75,76} φαίνεται να είναι σχεδόν ισοδύναμος.

Εννοείται ότι τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε εντοπίσεις εκτός από το ΚΝΣ και τα οστά και μάλιστα κυρίως στις πνευμονικές μεταστάσεις. Υπενθυμίζεται ότι στην αντιμετώπιση μεταστάσεων Κ.Ν.Σ. και οστών η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο όπως εξάλλου παίζει πρωταρχικό ρόλο για τη με στόχο την ίαση συνδυασμένη θεραπεία των πολύ προχωρημένων τοπικά όγκων⁷⁷.

Όπως και για άλλα θεραπευτικά σχήματα, έτσι και για το M-VEC και το MVC ισχύει ότι η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από την πλήρη εφαρμογή του σχήματος που όμως δεν είναι πάντα δυνατό και γι' αυτό έχει σημασία η χορήγηση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων. Εναλλακτικά σχήματα με αποτελεσματικότητα παρεμφερή προς του M-VEC είναι αυτά που περιλαμβάνουν καρμποπλατίνη στη θέση της σισπλατίνης⁷⁸. Δε φαίνεται να έχει θέση η ιντερφερόνη στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστεως⁷⁹.

Πίνακας 1: Επιλογή φαρμάκων για τη χημειοθεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (μονοθεραπεία).

ΦΑΡΜΑΚΟ	% Σύνολο απαντήσεων
Σισπλατίνη (neoadjuvant)	35-55
Καρβοπλατίνη	10-20
Μεθοτρεξάτη	10-20
Συμβατική δόση	23-35
Ψηλή δόση	37-50
Αδριαμυκίνη	13-22
Κυκλοφωσφαμίδη	22-40
Μιτομυκίνη	10-22
Βινβλαστίνη	5-25
5-φθοριουρακίλη	15-30

Πίνακας 2: Σχήμα M-VEC

Methotrexate	30 mg/sqm	d 1, 15, 22
Vinblastine	3 mg/sqm	d 2, 15, 22
Epirubicin	30 mg/sqm	d 2
Cisplatin	70 mg/sqm	d 2
Επανάληψη		d 29

Αξίζει να αναφερθεί ότι τελευταία χρησιμοποιούνται κατά του καρκίνου της ουροδόχου κύστης παράγοντες οι οποίοι έχουν δοκιμαστεί σε μη σεμινωμάτωδεις όγκους του όρχεως, όπως νιτρικό γάλλιο, ιντερφερόνη άλφα και πακλιταξέλη είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με καθιερωμένα κυτταροτοξικά φάρμακα. Επιπλέον έχει προταθεί η χρήση της 2-2διφθοροδεοξυκυτιδίνια ή λεμισταβίνης (ενός καινούργιου νουκλεοτιδικού αναλόγου) στην θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με ποσοστά απάντησης κάτω από 33% σε δυο μελέτες φάσης II.

Η συστηματική χημειοθεραπεία όπως επικράτησε να εφαρμόζεται σήμερα, διακρίνεται στην μετεγχειρητική και στην προεγχειρητική.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΜΧ)

Η μετεγχειρητική συμπληρωματική (adjuvant) χημειοθεραπεία έχει ορισμένα πλεονεκτήματα αλλά και σημαντικά μειονεκτήματα, ανάμεσα στα οποία το γεγονός ότι μόνο σε υψηλού κινδύνου περιπτώσεις είναι αποτελεσματική (*Πίνακας 3*)⁷⁶ και επομένως έχει θέση κυρίως τότε.

Πίνακας 3: Μετεγχειρητική adjuvant χημειοθεραπεία

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ		ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
1.	Το στάδιο είναι πλήρως γνωστό	Γενικά πολύ μικρή ανοχή
2.	Υπάρχουν πιο σαφείς παθολογο-Ανατομικές πληροφορίες	Δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική
3.	Μικρή μάζα νεοπλασματικού ιστού	

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (NEOADJUVANT) (ΠΧ)

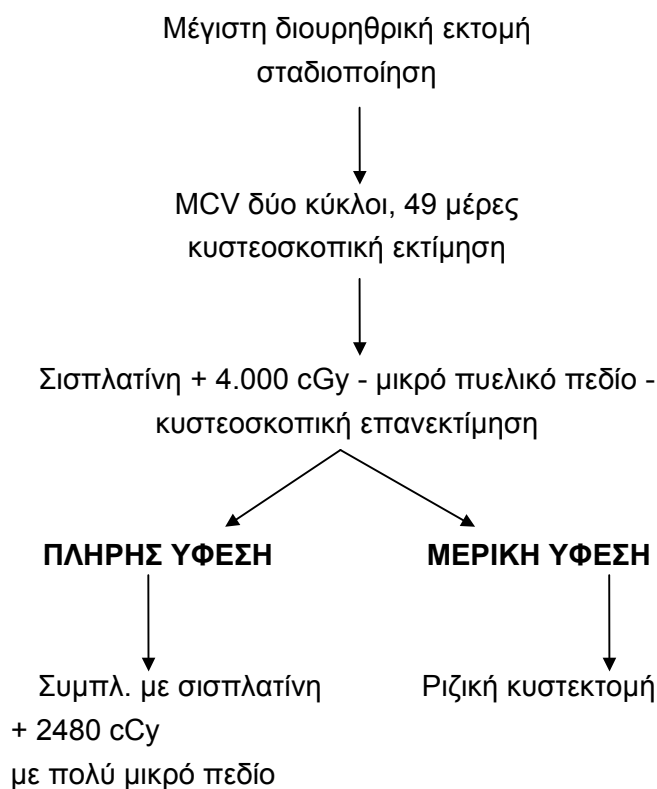
Η ΠΧ αποτελεί την πιο σημαντική προσφορά της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του όλου προβλήματος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης καθώς εκτός των άλλων μπορεί να στοχεύσει στον περιορισμό ή ακόμη και την αποφυγή της ακρωτηριαστικής επέμβασης, της κυστεκτομής μερικής ή ολικής. Τα κύρια πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας συνοψίζονται στον *Πίνακα 4*.

Η ΠΧ αφορά το διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως όπου με χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία επιδιώκεται και επιτυγχάνεται η ίαση του ασθενούς χωρίς κυστεκτομή. Από τις πιο επιτυχημένες κλινικές μελέτες είναι αυτές που στηρίζονται στον συνδυασμό M-VAC^{73,80} ή στον συνδυασμό MCV⁸¹.

Πίνακας 4: Παράγοντες υπέρ της neoadjuvant χημειοθεραπείας

1.	Σαφής εκτίμηση της χημειοευαισθησίας του όγκου επί σαφώς περιγραφόμενου στόχου θεραπείας
2.	Πιθανότητα διάσωσης του οργάνου
3.	Ελάττωση του μεγέθους και της επέκτασης του όγκου (υποσταδιοποίηση)
4.	Μετατροπή ενός «μη χειρουργήσιμου» σε «χειρουργήσιμο» όγκο
5.	Η χορήγηση των φαρμάκων δεν έχει να αντιμετωπίσει φαρμακοκινητικά προβλήματα εξαιτίας προηγηθείσης εγχείρησης ή ακτινοθεραπείας

Ένα από τα επιτυχημένα σχήματα θεραπείας είναι το εφαρμοζόμενο στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης στη Βοστώνη⁸² που σχηματικά είναι:



Με το σχήμα αυτό, τα 2/3 των ασθενών διατήρησαν την ουροδόχο κύστη τους αλλά οι μισοί στα στάδια T₃ + T₄ και το 1/3 στο στάδιο T₂ παρουσίασαν σε χρόνο άλλοτε άλλο τοπική υποτροπή στην κύστη και υποβλήθηκαν τότε σε κυστεκτομή. Εξάλλου, κανένας από τους ασθενείς του σταδίου T₂ δεν παρουσίασε μακρινές μεταστάσεις, ενώ από τους ασθενείς των σταδίων T₃ + T₄, το 1/4 παρουσίασαν μεταστάσεις. Σε παρόμοια ελληνική μελέτη χρησιμοποιήθηκε καρμποπλατίνη στη θέση της σισπλατίνης^{78,79}.

Σε παρεμφερή μελέτη από το Παλέρμω⁸² αποδείχτηκε ότι ένας παράγων που έχει σημαντική προγνωστική αξία ως προς την επιτυχία της χημειοθεραπείας είναι ο ιστολογικός τύπος: Καλή πρόγνωση στα καρκινώματα εκ μεταβατικού επιθηλίου, χειρότερη αν υπάρχει μεταπλασία προς καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Σε ανακεφαλαίωση τα δεδομένα της ΠΧ συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δεδομένα της Neoadjuvant

- Περίπου 50% υποσταδιοποιούνται
- Περίπου 20% έχουν πλήρη ύφεση παθολογανατομική
- Για την εκτίμηση απαιτούνται τουλάχιστον δυο κύκλοι
- Δεν υπάρχει μέθοδος έγκαιρης αναγνώρισης των περιπτώσεων που δεν θα απαντήσουν
- Δεν υπάρχει ακόμη καμία εναλλακτική μελέτη σε ομάδα μετά επιτυχημένη βραχυχρόνια χημειοθεραπεία (π.χ. δυο κύκλους) και μετά κυστεκτομή ή συντηρητική θεραπεία

ε. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι γνώσεις γύρω από το ανοσοβιολογικό σύστημα του οργανισμού είχε σαν επακόλουθο και την αναζήτηση τρόπου θεραπείας του καρκίνου με ανοσοβιολογικές μεθόδους.

Με την ανοσοθεραπεία προσπαθούμε να μεταβάλλουμε το ανοσοβιολογικό σύστημα του οργανισμού και να προστατέψουμε τον

ασθενή από την ανάπτυξη νέου όγκου ή να καταστρέψουμε όγκο, που ήδη υπάρχει.

Η ανοσοθεραπεία διακρίνεται στην **προφυλακτική** και την **ενεργό**.

Η προφυλακτική έχει σαν στόχο να εγκαταστήσει ανοσία εναντίον ενός ειδικού καρκινικού αντιγόνου, δηλαδή μιας συγκεκριμένης μορφής καρκίνου πριν από την εμφάνιση της νόσου.

Με **την ενεργό** γίνεται προσπάθεια να επιτευχθεί η καταστροφή του όγκου με την ενεργοποίηση του ανοσοβιολογικού συστήματος του οργανισμού.

Πολλές φορές γίνεται προσπάθεια να κινητοποιηθεί ο ανοσοβιολογικός μηχανισμός του αρρώστου με τη βοήθεια μη ειδικών παραγόντων, όπως το εμβόλιο BCG και με σκοπό είτε την προφύλαξη, είτε την καταστροφή υπάρχοντος όγκου.

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα από την ανοσοθεραπεία δεν είναι ενθαρρυντικά. Συνήθως εφαρμόζεται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε παρηγορητικά θεραπευτικά σχήματα.

Η σκέψη ότι, η χειρουργική θεραπεία ή η ακτινοθεραπεία θα παραβλάψει το ανοσοβιολογικό σύστημα του ασθενή και την πιθανή αυτοκαταστροφή του όγκου δεν πρέπει με κανένα τρόπο να αποτρέπει την εφαρμογή της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Τελευταία δοκιμάζεται η Bropiramine ως συστηματική ανοσοθεραπευτική αγωγή για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης^{83,84}.

Η Bropiramine έχει δείξει ότι έχει δράση εναντίον του *in situ* καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς που απέτυχε προηγούμενη θεραπεία BCG.

Η Bropiramine είναι από του στόματος ανοσοδιεγέρτης ο οποίος βρέθηκε να έχει επίδραση στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο **in situ** σαν συνέχεια της αρχικής ανακάλυψης της δράσης της στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης ποντικών M.B.T-2

Η δοσολογία της Bropiramine είναι 5g peros για 3 συνεχόμενες ημέρες κάθε εβδομάδα για ένα χρόνο.

στ. ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μοντέρνα χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου άρχισε μετά την τυχαία ανακάλυψη, κατά το τέλος του δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου, ότι το πολεμικό αέριο μεχλωραιθαμίνη (nitrogen mustard) επιδρά στα διαιρούμενα κύτταρα. Το 1950 ο Klopp⁸⁵ ανακοίνωσε την εμφάνιση μίας αντιδράσεως στην περιοχή αιματώσεως της ωλενίου αρτηρίας, μετά από τυχαία έγχυση nitrogen mustard στην αρτηρία αυτή.

Περιοχική χημειοθεραπεία είναι τρόπος χημειοθεραπείας, με τον οποίο ένας όγκος εντοπισμένος, σε κάποιο σημείο του σώματος, εκτίθεται στην απευθείας δράση χημειοθεραπευτικών⁸⁶.

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί:

1. Μέσω του τροφοφόρου αγγείου του οργάνου, στο οποίο εντοπίζεται ο όγκος. Ο τρόπος αυτός χημειοθεραπείας λέγεται *ενδραρτηριακή περιοχική χημειοθεραπεία*.
2. Με απευθείας επαφή του χημειοθεραπευτικού με τον όγκο, εφ' όσον αυτός ευρίσκεται ή εξαπλώνεται υπό μορφή εμφυτεύσεων σε φυσική κοιλότητα του σώματος, όπως η περιτοναϊκή, η υπεζωκοτική ή η ουροδόχος κύστη. Αυτή η μορφή λέγεται *περιοχική χημειοθεραπεία τρίτου χώρου*⁸⁷.
3. Με *τοπική ή ενδογική έγχυση* του χημειοθεραπευτικού σε όγκους του δέρματος και της περιοχής κεφαλής και τραχήλου.
4. Με *ενδοραχιαία «έγχυση»* φαρμάκων, που δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, για την αντιμετώπιση όγκων του Κ.Ν.Σ.
5. Με *επιφανειακή εφαρμογή* χημειοθεραπευτικών, που κυκλοφορούν με μορφή αλοιφών ή lotions, για την αντιμετώπιση βλαβών του δέρματος.

Ενδείξεις εφαρμογής της περιοχικής χημειοθεραπείας είναι: **1)** η δυνατότητα απομόνωσης του τμήματος που πάσχει, με την έννοια της ύπαρξης αρτηρίας που αγγειώνει την περιοχή. Έτσι θεωρητικά υπάρχει ένδειξη για περιοχική χημειοθεραπεία, για οποιοδήποτε σημείο του σώματος, αρκεί να υπάρχει συγκεκριμένη τροφοφόρος αρτηρία. **2)** Η νόσος να είναι τοπική.

Ο σκοπός εφαρμογής της περιοχικής χημειοθεραπείας μπορεί να είναι:

1. *Θεραπευτικός*: όταν δεν μπορεί να εφαρμοσθεί άλλο είδος θεραπείας ή και μετεγχειρητικά, για την αντιμετώπιση υπολειμματικής νεοπλασματικής μάζας.
2. *Προπαρασκευαστικός*: όταν πρόκειται να ακολουθήσει εκτομή, αφού με την περιοχική χημειοθεραπεία θα σμικρινθεί ο όγκος.
3. *Ανακουφιστικός*: όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου ή της δυσφορίας από μεγάλο όγκο.
4. *Συμπληρωματικός ή προληπτικός (adjuvant)*: εφαρμόζεται μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, για τον έλεγχο των μικρομεταστάσεων.

Με την περιοχική χημειοθεραπεία αντιμετωπίζεται το τοπικό πρόβλημα του καρκίνου και συνήθως συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως είναι η επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η συστηματική χημειοθεραπεία.

Το χημειοθεραπευτικό φάρμακο κατευθύνεται σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος, όπου εδράζεται ο όγκος και στην οποία επιτυγχάνεται υψηλή πυκνότητα φαρμάκου. Έτσι επιτυγχάνουμε μία μεγαλύτερη ανταπόκριση του όγκου, χωρίς αύξηση της δόσης του φαρμάκου και χωρίς μεγάλη συστηματική τοξικότητα. Υπάρχει όμως ένας μεγαλύτερος κίνδυνος καταστροφής υγιών κυττάρων στην περιοχή της αρδεύσεως⁸⁸.

Η περιοχική χημειοθεραπεία δρά καλύτερα στα περισσότερο αγγειούμενα περιφερικά τμήματα του όγκου, που είναι πιο ευαίσθητα. Αυτή πρέπει να προηγείται ενδεχομένης εφαρμογής ακτινοθεραπείας της περιοχής, για να μην έχουμε τον επηρεασμό της αιματώσεως.

Η επιλογή των χημειοθεραπευτικών για περιοχική χημειοθεραπεία πρέπει να βασίζεται στις παρακάτω αρχές:

α) τα φάρμακα πρέπει να είναι δραστικά κατά την πρώτη τους δίοδο από τον όγκο, χωρίς να απαιτείται κάποια χημική τροποποίηση, με την διέλευσή τους από το ήπαρ, πριν καταστούν βιολογικά ενεργά.

β) τα φάρμακα πρέπει να δρουν κατά του τύπου του καρκίνου, για τον οποίο χορηγούνται⁸⁸.

γ) φάρμακα, που δεν έχουν τις ίδιες παρενέργειες, μπορούν να χορηγηθούν συγχρόνως για αύξηση του αποτελέσματος, χωρίς επαύξηση των παρενεργειών.

δ) πρέπει να προτιμάται συνδυασμός φαρμάκων, που επιδρούν στα διαιρούμενα νεοπλασματικά κύτταρα, σε διαφορετική φάση του κυτταρικού κύκλου⁸⁹.

Από κυτταροκινητική άποψη, τα κύτταρα των όγκων του ανθρώπου παρουσιάζουν παραμέτρους δυσμενείς στην χημειοθεραπεία⁹⁰. Εξάλλου, η πρόσβαση του κυτταροστατικού στον όγκο δυσχεραίνεται από το γεγονός ότι ο όγκος έχει νεκρωτικές περιοχές ή περιοχές πτωχές σε οξυγόνο, που δεν αρδεύονται κανονικά (οι κεντρικές περιοχές του). Η ενδαρτηριακή χορήγηση κυτταροστατικών στοχεύει στην αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον όγκο, σε τιμή πολλαπλάσια από ό,τι αν εχορηγείτο αυτό στην συστηματική κυκλοφορία, και αυτό είναι φαρμακολογικά επιθυμητό.

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στον όγκο, όταν δίδεται ενδαρτηριακά, εξαρτάται από το συγκεκριμένο φάρμακο, από τον χρόνο παραμονής του φαρμάκου στον στόχο και από την πυκνότητά του. Έτσι η ενδαρτηριακή χορήγηση, σκοπεύει στην αύξηση της τιμής του γινομένου «**c x t**», δηλαδή της πυκνότητας του φαρμάκου επί τον χρόνο που θα δράσει αυτό. Ίσως στον τύπο «**c x t**» πρέπει να προστεθεί και ένας τρίτος παράγοντας, **το μέγεθος του όγκου**, γιατί όσο μικρότερο είναι το μέγεθος, τόσο καλύτερο το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Διερευνώντας το γινόμενο «**c x t**» βλέπουμε ότι η πυκνότητα (c) του φαρμάκου στον όγκο εξαρτάται:

1) από τη δόση του φαρμάκου, που υπόκειται στους περιορισμούς της τοξικότητας, και

2) από την πρόσβαση του φαρμάκου στον όγκο, την οποία επηρεάζουν αιμοδυναμικοί παράγοντες. Σε ακτινοβολημένες περιοχές, όπου υπάρχει βλάβη τριχοειδών, η προσαγωγή του φαρμάκου είναι μικρότερη.

Ο δεύτερος παράγοντας του γινομένου είναι ο χρόνος παραμονής και δράσης του φαρμάκου στον στόχο. Εδώ παίζουν ρόλο τόσο η προσαγωγή του αίματος από την αρτηρία του όγκου, όσο και η απαγωγή του στο φλεβικό σύστημα.

Το πλεονέκτημα της ενδαρτηριακής περιοχικής έγχυσης συνίσταται στο αποτέλεσμα από το πρώτο πέρασμα του χημειοθεραπευτικού από την μάζα του όγκου. Έχει βρεθεί πειραματικά ότι στα 3 πρώτα λεπτά της έγχυσης ο όγκος εκτίθεται στην δράση του χημειοθεραπευτικού 250 φορές περισσότερο, από την συγκέντρωση που θα είχε με την συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση.

Το πλεονέκτημα αυτό, από άποψη κινητική, εκφράζεται με τον τύπο του Chen⁹¹ και είναι κατ' ευθείαν ανάλογο με την κάθαρση του πλάσματος από το χορηγούμενο φάρμακο και αντιστρόφως ανάλογο με την ροή του αίματος, που περνά από τον όγκο:

$$R = \frac{\text{κάθαρση πλάσματος}}{\text{Ροή αίματος από τον όγκο}}$$

Άρα η περιοχική χημειοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική, αν η ροή του αίματος από τον όγκο είναι χαμηλή (οπότε το φάρμακο παραμένει περισσότερο χρόνο σε επαφή με την μεμβράνη των κακοήθων κυττάρων) και αν η κάθαρση του φαρμάκου στην συστηματική κυκλοφορία είναι υψηλή.

Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη τεχνικών, που θα μπορούσαν να αυξήσουν την τοπική κατανομή του φαρμάκου, με σκοπό να καταστρέφονται περισσότερα νεοπλασματικά κύτταρα. Έχει συνειδητοποιηθεί ότι, αν η αντίσταση των κυττάρων του όγκου οφείλεται σε ανεπαρκή έκθεσή τους στο φάρμακο, τότε η μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου θα μπορούσε να ξεπεράσει αυτό το εμπόδιο.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

A) Ενδαρτηριακή έγχυση

Η περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία απαιτεί τον καθετηριασμό αρτηριών, με υποδόρια τοποθέτηση του καθετήρος, με την τεχνική Seldinger δια της μηριαίας, της βραχιονίου ή της κερκιδικής αρτηρίας, με την χρήση ακτινοσκοπικού μηχανήματος.

Καλύτερα και ασφαλέστερα όμως ο καθετηριασμός των αρτηριών γίνεται με άμεση εποπτεία, με χειρουργική διαδικασία και με νάρκωση τοπική ή και γενική ενδοτραχειακή:

1. Η αποκάλυψη επιφανειακών αρτηριών γίνεται με τοπική αναισθησία. Εισάγεται στην αρτηρία ειδικός καθετήρας που προωθείται εκλεκτικά στην τροφοφόρο αρτηρία, όσο το δυνατόν πιο κοντά στον όγκο, ώστε η έγχυση του φαρμάκου να γίνεται κυρίως στην περιοχή του όγκου. Ο καθετήρας συνδέεται με υποδόρεια εμφυτεύσιμη μικροσυσκευή infuse-a-port, μέσω της οποίας χορηγούνται τα χημειοθεραπευτικά.

Αρτηρίες που προσφέρονται είναι:

- α) **Η επιπολής κροταφική αρτηρία**, για όγκους κεφαλής - τραχήλου.
- β) **Κλάδοι της βραχιονίου αρτηρίας ή η κερκιδική**, για όγκους των άνω άκρων, της ωμικής ζώνης και του μαστού.
- γ) **Η κάτω επιγάστριος αρτηρία**, που αποκαλύπτεται με διαορθική τομή στο υπογάστριο, μέσω της οποίας καθετηριάζεται η μηριαία αρτηρία, για σαρκώματα των κάτω άκρων κ.λπ.

2) Η αποκάλυψη τροφοφόρων αρτηριών των σπλάγγνων, αλλά και άλλων περιοχών, απαιτεί γενική αναισθησία. Συνήθως ο καθετηριασμός αυτός γίνεται στο πέρας εγχειρήσεων, για αφαίρεση ενδοκοιλιακών όγκων, πρωτοπαθών ή και μεταστατικών. Έτσι, με γενική αναισθησία μπορούν να γίνουν:

- α) **Ο καθετηριασμός της κοιλιακής αορτής διά της αριστερής γαστρικής αρτηρίας**, για περιοχική χημειοθεραπεία των οργάνων, που αιματώνονται από τον τρίποδα του Haller (σε όγκους ήπατος, παγκρέατος, στομάχου).

β) **Ο καθετηριασμός της έσω λαγονίου αρτηρίας**, για όγκους της ελάσσονος πυέλου (όγκοι ουροδόχου κύστεως, μήτρας, υποτροπές όγκων ορθού).

γ) **Ο καθετηριασμός των γλουτιαίων αρτηριών**, και προώθηση μέσω αυτών καθετήρος στην έσω λαγονία αρτηρία, για περιοχική χημειοθεραπεία όγκων της ελάσσονος πυέλου.

δ) **Ο καθετηριασμός των βρογχικών αρτηριών**, για όγκους των πνευμόνων.

ε) **Ο καθετηριασμός των νεφρικών αρτηριών**, για όγκους των νεφρών.

στ) **Ο καθετηριασμός της έσω καρωτίδος αρτηρίας**, για όγκους του εγκεφάλου και

ζ) **Ο καθετηριασμός της ιδίως ηπατικής αρτηρίας**, διά της γαστροδωδεκαδακτυλικής (ΓΔΔ) αρτηρίας, για την περιοχική χημειοθεραπεία πρωτοπαθών ή και μεταστατικών όγκων του ήπατος.

B) Χημειοεμβολισμός (Chemoembolization)

Ο εμβολισμός δημιουργεί ισχαιμία του όγκου, που θεωρείται ότι σταματά ή υποστρέφει την ανάπτυξή του. Αυτή η μέθοδος περιοχικής χημειοθεραπείας προτάθηκε από τον Kato. Συνδυάζει περιφερικό εμβολισμό της αρτηριακής τροφοδοσίας όγκων π.χ. του ήπατος, με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού. Πλην της ισχαιμίας, η ουσία που χρησιμοποιείται για τον εμβολισμό π.χ. Lipiodol, αφρός gel ή αφρός αλκοολούχου Inalton polyvinyl, επιβραδύνει την μετάβαση-παραμονή-έκθεση των φαρμάκων στα αγγεία. Η τοπική συγκέντρωση των φαρμάκων προάγει το αντιογκικό αποτέλεσμα. Χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση πρωτοπαθών ή μεταστατικών όγκων του ήπατος και γίνεται ως εξής:

Μέσω της ΓΔΔ αρτηρίας, προωθείται καθετήρας Portex Νο6 στην δεξιά ή στην αριστερή ηπατική αρτηρία και, αφού ελεγχθεί η θέση του με έγχυση κυανού του μεθυλενίου, εγχέεται το μίγμα λιπιδόλης και χημειοθεραπευτικών, αφού προηγουμένως αποκλεισθεί προσωρινώς η ηπατική αρτηρία. Στην συνέχεια αφαιρείται ο καθετήρας Portex και

επανακαθετηριάζεται η ηπατική, μέσω της ΓΔΔ αρτηρίας με ειδικό αρτηριακό καθετήρα, το περιφερικό άκρο του οποίου συνδέεται με υποδορίως εμφυτευμένο infuse-A-port, για περιοχική χημειοθεραπεία ολόκληρου του ήπατος.

Γ) Απομόνωση - άρδευση του ήπατος

Αυτή η μέθοδος προωθήθηκε από τον Aigner το 1982 και συνίσταται στην εκτροπή του αίματος των ηπατικών φλεβών σε σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας, ενώ το αίμα της πυλαίας απάγεται με σύστημα αντλίας στην γενική κυκλοφορία. Το αίμα των ηπατικών φλεβών θερμαίνεται στους 40°, οξυγονώνεται, εμπλουτίζεται με το χημειοθεραπευτικό και επαναχορηγείται από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα. Η άρδευση διαρκεί περίπου μία ώρα. Μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας τοποθετείται καθετήρας στην ηπατική δια της ΓΔΔ αρτηρίας, για μετεγχειρητική περιοχική χημειοθεραπεία.

Οι τρεις παραπάνω αναφερθείσες τεχνικές, εφαρμόζονται κυρίως για την θεραπεία του ήπατος.

Δ) Απομόνωση - άρδευση άκρων

Η αρχή στην οποία στηρίζεται η περιοχική χημειοθεραπεία, με απομόνωση και άρδευση, συνίσταται στην χορήγηση για μικρό χρονικό διάστημα μεγάλης δόσης χημειοθεραπευτικού φαρμάκου ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών, στην κυκλοφορία του απομονωμένου πάσχοντος άκρου. Γίνεται με την βοήθεια μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, που περιλαμβάνει προωθητική αντλία και συσκευή ρύθμισης της θερμοκρασίας του κυκλοφορούμενου αίματος. Στο μηχάνημα αυτό προσαρμόζεται οξυγονωτής αίματος, με ενσωματωμένο σύστημα θέρμανσης του αίματος.

Στο σύστημα άρδευσης, που συνδέεται με την κύρια προσαγωγό αρτηρία και απαγωγό φλέβα του απομονωμένου άκρου, κυκλοφορεί μίγμα αίματος και Ringer ηπαρινισμένο, που υπερθερμαίνεται κατά επιθυμία. Στο ανωτέρω μίγμα προστίθεται το κυτταροστατικό και το ραδιενεργό φάρμακο, για τον έλεγχο της διαφυγής.

Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε μελανώματα και σαρκώματα των άκρων.

Ε) Ενδοπεριτοναϊκή περιοχική χημειοθεραπεία σε υπερθερμία (Intraperitoneal hyperthermic perfusion - IPHP)

Πρόκειται για μία μέθοδο περιοχικής χημειοθεραπείας, με σκοπό την τοπική αντιμετώπιση της ενδοπεριτοναϊκής καρκινωμάτωσης διασποράς, και επιτυγχάνεται με την συνδυασμένη δράση χημειοθεραπευτικού και τοπικής υπερθερμίας, επί της ενδοπεριτοναϊκής επιφάνειας των νεοπλασματικών μαζών.

Η μέθοδος εφαρμόζεται στο τέλος της εγχειρήσεως, για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου των ωθηκών ή της ενδοπεριτοναϊκής υποτροπής, ενώ ο ασθενής συνεχίζει να βρίσκεται υπό γενική αναισθησία και σε ολοσωματική υποθερμία. Επίσης εφαρμόζεται μετά από γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου που διηθεί τον ορογόνο (T₃ - T₄), με σκοπό την αποφυγή της ενδοπεριτοναϊκής διασποράς.

Αποτέλεσμα της συνδυασμένης τοπικής δράσεως χημειοθεραπευτικού και υπερθερμίας, επί της ενδοπεριτοναϊκής επιφάνειας του αδενοκαρκινώματος, είναι η τροποποίηση των τοπικών συνθηκών (καταστροφή επιφανειακών ζωνών νεοπλασματικών κυττάρων, μη αναπαραγωγή κακοήθους ασκίτου κ.λπ.), ώστε, σε καρκίνο των ωθηκών, να δρα αποδοτικότερα η γενική χημειοθεραπεία που ακολουθεί και, σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, να δρά καλύτερα η περιοχική χημειοθεραπεία δια της αριστερής γαστρικής αρτηρίας.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΥΤΩΝ

Μεγάλος αριθμός Χ/Θ ουσιών χρησιμοποιήθηκαν για ενδαρτηριακή έγχυση μέσω των έσω λαγόνιων αρτηριών στην αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Τέτοιοι παράγοντες που δοκιμάστηκαν από πολλούς ερευνητές είναι 5 Fu, Adriamycin, Bleomycin, Mitomycin C, Cisplatin, Vincristine, methotrexate, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμό.

Οι James F Nevin και συν.⁹² σχεδίασαν ένα πρωτόκολλο για ασθενείς προχωρημένου σταδίου καρκίνου της ουροδόχου κύστης, οι οποίοι είτε δεν δεχόντουσαν ριζική κυστεκτομή είτε ήταν υψηλού κινδύνου.

Το πρωτόκολλο συνίστατο σε ενδαρτηριακή έγχυση 5Fu μόνη της ή σε συνδυασμό με Bleomycin, Adriamycin στις περιπτώσεις καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο.

Οι παραπάνω εκμεταλλεόμενοι την ανατομική θέση της ουροδόχου κύστεως σε σχέση με την αγγείωση (από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες), που την καθιστούν ιδανική για τις ενδαρτηριακές εγχύσεις Χ/Θ ουσιών και γνωρίζοντας ότι η 5 Fu είναι δραστική έναντι όλων των τύπων καρκίνου της ουροδόχου κύστης, ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο που τους έδωσε 75% πλήρη ύφεση στους όγκους από μεταβατικό επιθήλιο.

Σε μια άλλη εργασία των David J Stewart και συν.⁹³ η ενδαρτηριακή έγχυση Cisplatin (25-120 mg/m²) επέφερε σε 21 ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης 14% πλήρη ανταπόκριση και 57% μερική ανταπόκριση σαν μονοθεραπεία, ενώ σε μια άλλη εργασία των Libni Eapen και συν.⁹⁴ οι οποίοι συγχρόνως με την ενδαρτηριακή έγχυση Cisplatin ακτινοβόλησαν την ουροδόχο κύστη είτε σαν προεγχειρητική θεραπεία είτε σαν ριζική ακτινοθεραπεία. Οι τελευταίοι συγγραφείς πιστεύουν ότι τα μεταλλικά σύμπλοκα (συμπεριλαμβανομένης της Cisplatin) τροποποιούν την βλαπτική δράση της ακτινοβολίας στα κύτταρα. Εδώ περιλαμβάνονται:

1. Η αύξηση της βλάβης στο αρχικό DNA στόχο
2. Παρεμβολή στην επανόρθωση της βλάβης του DNA
3. Χωροταξική μεταβολή του DNA (Alteration of DNA Conformation)

4. Εξάντληση των αποθεμάτων θειόλης
5. Αύξηση παραγωγής ελευθέρων ριζών^{95,96,97}.

Η ενδαρτηριακή χορήγηση της Cisplatin είχε σαν αποτέλεσμα τη υψηλότερη τοπική συγκέντρωση αιχμής του φαρμάκου στο πλάσμα και αύξηση αυτού στην περιοχή αυτή από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς τον χρόνο⁹⁸. Αυτά οδηγούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου στον όγκο και επομένως μπορούμε να υποθέσουμε μια αύξηση της συγκέντρωσης των συνολικών Platinum-DNA⁹⁹ συμπλεγμάτων στο εσωτερικό των πυρήνων των καρκινικών κυττάρων.

Οι ιστικές συγκεντρώσεις των συμπλόκων της Cisplatin που μπορεί να επιφέρουν ακτινοευαισθητοποίηση έχει βρεθεί ότι διατηρούνται για εβδομάδες και μήνες μετά από ΕΦ ή ενδαρτηριακή χορήγηση¹⁰⁰.

Θεωρητικά αυτό προδικάζει μια αύξηση του βαθμού και μία παράταση της διάρκειας της ακτινοευαισθησίας.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

- **5-φθοριοουρακίλη (5-FU)**

Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) ενδοφλεβίως, που είναι ο κυριότερος αντιπρόσωπος των φθοριοπυριμιδινών. Οι φθοριοπυριμιδίνες αποτελούν φθοριομένα ανάλογα της ουρακίλης και χορηγούμενα ενσωματώνονται στην άλυσο του RNA, αφού προηγουμένως μεταβολισθούν σε τριφωσφορική φθοριοουρακίλη (FUTP), προκαλώντας έτσι αδυναμία μετάφρασης του RNA. Η 5-φθοριοουρακίλη μεταβολίζεται σε 5-φθοριο-2-δεοξουριδίνη-5-μονοφωσφορική (5-FdUMP), η οποία αναστέλλει την δράση του ενζύμου θυμιδική συνθετάση, που είναι απαραίτητο για την σύνθεση του DNA στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. Με τους τρόπους αυτούς οι φθοριοπυριμιδίνες μπορούν να δράσουν σε διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου και δεν είναι φάρμακα ειδικής φάσης.

Η 5-φθοριοουρακίλη χορηγείται κατ' εξοχήν ενδοφλέβια, απευθείας ή στάγδην, και πρέπει να αποφεύγεται η εξαγγείωσή της. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά το 1gr. Η από του στόματος χορήγησή της δεν συνιστάται. Η συνηθέστερη δόση για την συστηματική θεραπεία του καρκίνου του παχέος είναι 375mg/m² στάγδην, διαλυόμενη σε 250ml ισότονου διαλύματος σακχάρου ή χλωριούχου νατρίου, με ταυτόχρονη προστασία από το φως, επί 5 συνεχείς ημέρες, ανά μήνα.

Η 5-φθοριοουρακίλη μπορεί να χορηγηθεί και σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα. Εκτός από την ενδοφλέβια οδό, μπορεί να χορηγηθεί και ενδαρτηριακά, μετά από αρτηριακό καθετηριασμό της γαστροδωδεκαδακτυλικής ή και της αριστερής γαστρικής αρτηρίας, για την περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία νεοπλασμάτων του ήπατος και του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η χορήγηση της 5-φθοριοουρακίλης απαγορεύεται αυστηρά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και διακόπτεται προσωρινά όταν εμφανισθεί επιπεφυκίτιδα, στοματίτιδα και διάρροια. Η διακοπή χορήγησης επιβάλλεται και όταν εμφανισθεί καρδιακή αρρυθμία, στηθάγχη, γαστρεντερική εξέλκωση ή αιμορραγία. Κατά την διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων και των θρομβοκυττάρων του αίματος, σε διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων.

Η συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ σε ασθενείς με κακή διατροφική κατάσταση, σ' αυτούς που υπέστησαν σοβαρή χειρουργική επέμβαση κατά τις τελευταίες 30 ημέρες, σ' αυτούς με καταστολή του μυελού των οστών (λευκά αιμοσφαίρια λιγότερα από 3500/mm³, αιμοπετάλια λιγότερα από 100.000/mm³) ή σε σοβαρές λοιμώξεις και ηπατικές και νεφρικές δυσλειτουργίες.

Εφ' όσον οι συνιστώμενες δόσεις και η μέθοδος χορήγησης ακολουθούνται αυστηρά, η 5-φθοριοουρακίλη είναι ικανοποιητικά ανεκτή και δεν είναι τοξική.

Το ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης στο αίμα είναι χαμηλό (10% ή λιγότερο). Μελέτες για την κατανομή στους ιστούς έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της 5-FU στον νεοπλασματικό ιστό, μερικές ώρες μετά την χορήγησή της, είναι υψηλότερες από ότι στους υγιείς ιστούς. Η 5-FU

αποβάλλεται ταχύτατα, ο χρόνος ημιζωής της είναι κατά μέσο όρο 11 λεπτά. Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό της 5-FU (1-4% της δόσης) αποβάλλεται από τα ούρα, επειδή μεταβολίζεται στο ήπαρ. Εξαιτίας του χαμηλού ποσοστού απέκκρισης από τα νεφρά, δεν υπάρχει ανάγκη εξαρχής μείωσης της δόσης σε νεφροπαθείς. Η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σε ανουρικούς ασθενείς. Επειδή η 5-FU μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, πρέπει να μειώνεται η δοσολογία της σε περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας.

Οι άλλες φθοριοπυριμιδίνες (η 5-φθοριο-δεοξουριδίνη και η 1-2-τετραϋδροφουρανυλ-5-φθοριοουρακίλη) δεν αποδείχθηκαν καλύτερες από την 5-φθοριοουρακίλη και δεν κατόρθωσαν να την αντικαταστήσουν.

Η 5-φθοριοουρακίλη επιλέχθηκε ως το κυτταροστατικό φάρμακο της μελέτης, εξαιτίας του ότι μεταβολίζεται κατά 90% στο ήπαρ.

Το 1981 ο Machover ανακοίνωσε ότι η χορήγηση φολλινικού ασβεστίου, σε συνδυασμό με την 5-φθοριοουρακίλη, τροποποιεί την δράση της, επιβραδύνοντας τον καταβολισμό της¹⁰¹.

Το φολλινικό οξύ είναι το μυρμηκικό παράγωγο ή η ενεργός μορφή του φολικού οξέος. Συμμετέχει σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες, όπως η σύνθεση πουρινών και πυριμιδινονουκλεοτιδίων και ο μεταβολισμός αμινοξέων.

Το φολλινικό ασβέστιο (leucovorin) παρέχει στο κύτταρο αναχθέντα φολικά, οπότε, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με την 5-φθοριοουρακίλη, προωθεί την σύνδεση της φλουορο-δεοξουριδίνης με την θυμιδική συνθετάση, με αποτέλεσμα την εξάντληση της θυμιδίνης, την ενίσχυση της κυτταροτοξικής δράσεως της 5-φθοριοουρακίλης και τον θάνατο του κυττάρου.

Ο συνδυασμός 5-φθοριοουρακίλης και φολλινικού ασβεστίου (leucovorin) είναι ανώτερος από την χορήγηση μόνο 5-φθοριοουρακίλης, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος, γιατί πολλές μελέτες έδειξαν αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης, καλύτερη ποιότητα ζωής, μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης και μεγαλύτερη επιβίωση.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω χρησιμοποιήσαμε και εμείς στην μελέτη μας τον συνδυασμό 5-fluorouracil και leucovorin.

- **Επιρουβικίνη (4-Epiadriamycin)**

Ανήκει στην ομάδα των ανθρακυκλινών. Χορηγείται σε δόσεις 60-80 mg/m², δηλαδή 20%-30% μεγαλύτερες από της ADM118. Κατά πόσο είναι λιγότερο καρδιοτοξική και εξίσου δραστική προς την ADM υπάρχουν συζητήσεις.

- **Ανθρακυκλίνες**

Αποτελούν τη σπουδαιότερη ομάδα από τα κυταροστατικά αντιβιοτικά, ενώ τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα σήμερα είναι η δαουνορουβικίνη (DRB), η δοξορουβικίνη (ADM), η επιρουβικίνη (ERB) και η ιδαρουβικίνη (IRB). Πηγή προέλευσης των ανθρακυκλινών είναι διάφορα είδη στρεπτομύκητα. Έχουν πορφυρό χρώμα, από το οποίο πήραν στο όνομά τους το συνθετικό «ρούμπι».

Η δράση τους συνίσταται στην παρεμβολή μεταξύ των αλύσεων του DNA (intercalation), στην πρόκληση ρήξης της αλύσου και αδυναμία επανόρθωσης λόγω αναστολής της δράσης της τοποϊσομεράσης II. Επίσης οι ανθρακυκλίνες προκαλούν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και υδροξυλίου. Οι ελεύθερες ρίζες έχουν τοξική δράση στο κύτταρο και είναι πιθανώς το αίτιο της καρδιοτοξικής δράσης των ανθρακυκλινών.

Οι ανθρακυκλίνες είναι ουσίες που ερεθίζουν έντονα τους ιστούς όταν εξαγγειωθούν κατά τη χορήγησή τους και δίδονται ενδοφλέβια, εκτός από την ιδαρουβικίνη που χορηγείται από του στόματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ακολουθούν μια τριφασική καμπύλη με αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα στα 12 λεπτά, τις 3,3 ώρες και τις 30 ώρες. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται στο σπλήνα και τους νεφρούς. Μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ και τα προϊόντα αποδόμησής τους είναι επίσης κυτταροτοξικά. Κακή ηπατική λειτουργία θεωρείται ότι μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα του φαρμάκου το ήπαρ πρέπει να ελέγχεται συστηματικά πριν τη χορήγηση των ανθρακυκλινών, αλλά τελευταίες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν κάτι τέτοιο. Αντίθετα επιβεβαιώθηκε ότι η καρδιοτοξικότητα οφείλεται στο σχηματισμό των ελευθέρων ριζών. Οι μικροσωμικές γλυκοζιδάσες διασπούν το μόριο των ανθρακυκλινών σε αμινοσάκχαρο και αγλυκονικό. Το τελευταίο μετά από περαιτέρω

απομεθυλίωση ενώνεται στο ήπαρ με θειικό ή γλυκουρονικό οξύ και αποβάλλεται από τη χολή.

Ανάπτυξη αντίστασης στις ανθρακυκλίνες μπορεί να επέλθει μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού MDR που είναι κοινός και για τα αλκαλοειδή της νίνερα και για τα παράγωγα της ποδοφυλλοτοξίνης, αλλά δεν περιλαμβάνει τους αντιμεταβολίτες και τους αλκυλιούντες παράγοντες. Έχει παρατηρηθεί ενεργητική αποβολή των ανθρακυκλινών από το κύτταρο, αλλά και αδρανοποίηση των ελευθέρων ριζών υδροξυλίου μέσω του ατνιοξειδωτικού συστήματος της γλουταθειόνης. Άλλος μηχανισμός ανάπτυξης αντίστασης στις ανθρακυκλίνες είναι η εμφάνιση μεταλλάξεων στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της τοποϊσομεράσης II.

Η βασική παρενέργεια των ανθρακυκλινών είναι η καρδιοτοξικότητά τους. Προκαλούν συμφορητικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια ότνα η συνολικής τους δόση ξεπεράσει τα 450-550 mg/m² για την δοξορουμπικίνη και τα 1000 ng/m² για την επιδοξορουμπικίνη. Η καρδιοτοξικότητά τους δεν περιορίζεται μόνο στη συμφορητική καρδιοπάθεια, αλλά προκαλούν και αρρυθμίες. Η παρενέργεια αυτή περιορίζει τη χρήση τους και φυσικά είναι απαγορευτική σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Η συγχορήγηση με κυκλοφωσφαμίδη και μιτομυκίνη αλλά και η προηγούμενη ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου μπορούν να θεωρηθούν προδιαθεσικοί στην καρδιοτοξικότητα παράγοντες.

Ως αντίδοτο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία η ουσία ICRF-187 (cardioxane) που είναι ανάλογο του EDTA. Άλλες παρενέργειες είναι η μυελοκαταστολή και κατά δεύτερο λόγο η ναυτία και ο έμετος, η στοματίτιδα και η αλωπεκία.

Β΄ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστης έχει μια μοιρολατρικά κακή πρόγνωση και αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για το νεότεριστή ουρολόγο. Τα μέχρι τώρα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, με τις καλύτερες διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους όπως απλή η ριζική κυστεοπροστατεκτομή, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν ξεπερνούν το 45%.

Η βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου της ουροδόχου κύστης εξακολουθεί να είναι επιθετική. Υπάρχει διαρκής προσπάθεια για πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση με πολυδύναμες μεθόδους. Μια από τις τελευταίες εξελίξεις στο τομέα της αντιμετώπισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης αποτελεί και η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία.

Η εφαρμογή ενδαρτηριακής περιοχικής χημειοθεραπείας είναι μια συνεχώς αναπτυσσόμενη τεχνική, στη στρατηγική αντιμετώπισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.

Η περιοχική χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την συστηματική χημειοθεραπεία έχει κάποια σαφή πλεονεκτήματα:

1. Δεν προκαλεί συστηματικές παρενέργειες.
2. Δύναται να εφαρμοστεί και σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με τη συστηματική χημειοθεραπεία.
3. Κύρια όμως, έχει εντοπισμένη δράση, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης – πυκνότητας του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στην περιοχή του όγκου. Το πλεονέκτημα της ενδαρτηριακής έγχυσης είναι η αποτελεσματικότητα από το πρώτο πέρασμα του χημειοθεραπευτικού δια του όγκου (First pass effect). Έχει βρεθεί πειραματικά ότι στα πρώτα 3 λεπτά της ενδαρτηριακής έγχυσης, ο όγκος εκτίθεται στη δράση του χημειοθεραπευτικού 250 φορές περισσότερο από την συγκέντρωση που θα είχε με την κλασσική ενδοφλέβια χορήγηση.

Προκειμένου να γίνει ευκολότερα αντιληπτό το πλεονέκτημα, αξίζει να αναφερθεί ο τύπος του Chen (πίνακας I) όπου προκύπτει πως το αποτέλεσμα της ενδαρτηριακής περιοχικής χημειοθεραπείας (ΠΕΧ/Θ) είναι κατ' ευθείαν ανάλογο με την κάθαρση του πλάσματος του σώματος από το

χορηγούμενο φάρμακο και αντιστρόφως ανάλογο με τη ροή του αίματος που περνά από τον όγκο.

Πίνακας I (τύπος του Chen)⁹¹

$\text{Σχετικό πλεονέκτημα ΠΕΧ/Θ } R = \frac{\text{Κάθαρση πλάσματος}}{\text{Ροή αίματος δια του όγκου}}$

Συνεπώς η ενδοαρτηριακή περιοχική χημειοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική αν η ροή του αίματος δια του όγκου είναι χαμηλή, οπότε το φάρμακο μένει περισσότερο χρόνο σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη καρκινικών κυττάρων και η κάθαρση του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία είναι υψηλή.

Έχοντας αυτά υπόψη έγινε προσπάθεια με την παρούσα μελέτη να διαπιστώσουμε τα αποτελέσματα της ενδοαρτηριακής περιοχικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστης, να μελετήσουμε τη αποτελεσματικότητα της ΠΕΧ/Θ και να εκτιμήσουμε τις παρενέργειες της στους συγκεκριμένους ασθενείς, όπως και την πιθανή θετική επίδραση της θεραπείας στα συνοδά ενοχλητικά συμπτώματα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

ΥΛΙΚΟ

Στην μελέτη μας περιλαμβάνονται 32 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης που, είτε δεν αποδέχονται ριζικότερη θεραπεία είτε είναι ασθενείς μεγάλης ηλικίας >75 χρονών ή πολλαπλώς χειρουργηθέντες ή αρνούμενοι να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, είτε έχουν έντονα τοπικά προβλήματα όπως έντονα κυστικά άλγη, έντονη

**Η ΠΛΕΟΝ ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ
ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΜΕ ΤΟ TNM ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΠΟ ΤΗΝ UICC Ρ ΤΟ 1997**

ΠΙΝΑΚΑΣ Α

T Πρωτογενής Όγκος (Μόνο για ουροθηλιακό καρκίνωμα)	N Περιφερικοί Λεμφαδένες	M Απομετακρυσμένες Μεταστάσεις
TX Όγκος μη εκτιμήσιμος	NX Περιφερικοί λεμφαδένες μη εκτιμήσιμοι	MX Απομετακρυσμένες μεταστάσεις που δεν μπορούν να εκτιμηθούν
TO Μη ανεύρεση όγκου	NO Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες	MO Απουσία απομετακρυσμένων μεταστάσεων
Ta Θηλώδες καρκίνωμα μη διηθητικό	N1 Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα < 2 εκ. σε μέγεθος	M1 Απομετακρυσμένες μεταστάσεις
Tis Καρκίνωμα in situ («επίπεδος όγκος»)	N2 Μετάσταση σε μονήρη λεμφαδένα > 2 εκ αλλά μικρότερο από < 5 εκ.	
T1 Όγκος που διηθεί τον συνδετικό ιστό κάτω από το <i>επιθήλιο</i> (επιλογή στοιβάδα)	N3 Μετάσταση σε λεμφαδένα > 5 εκ. μέγεθος	
T2 Όγκος που διηθεί την μυϊκή στοιβάδα T2a την επιφανειακή, επιπολής μυϊκή στοιβάδα του εξωστήρα T2b την εν τω βάθει στοιβάδα του εξωστήρα		
T3 Όγκος που διηθεί το περικυστικό (γύρω από την ουροδόχο κύστη) λίπος T3a μικροσκοπική διήθηση T3b μακροσκοπική διήθηση		
T4 Όγκος που διηθεί τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω όργανα, προστάτη, μήτρα, κόλπο, πνευλικό τοίχωμα, κοιλιακό τοίχωμα T4a Ο όγκος διηθεί προστάτη, κόλπο, μήτρα T4b Ο όγκος διηθεί την πύελο ή το κοιλιακό τοίχωμα		

ετερόπλευρη). Επιπλέον όλοι οι ασθενείς ήταν σε σχετικά καλή κατάσταση (με Karnofsky Performance Status τουλάχιστον 70%) (Πίνακας III).

Ασθενείς με μεταστάσεις εντάχθηκαν στην μελέτη, με την προϋπόθεση ότι η τοπική επέκταση του όγκου ήταν η κύρια αιτία της συμπτωματολογίας που αιτιόταν.

Πίνακας III

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

1. Υπολειπόμενος όγκος ουροδόχου κύστης κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας
2. WBC>2000/mm³ και PLT>100.000/mm³
3. Κάθαρση κρεατινίνης>30ml/min
4. Δείκτης Karnofsky >70%

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η δυνατότητα της περιοχικής ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας, να βελτιώσει τα τοπικά προβλήματα [όγκος στην πύελο, αιματουρία, πόνος, ουραιμία] σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, που έχουν εξαντλήσει τις συμβατικές λύσεις θεραπείας: χειρουργική αφαίρεση, ακτινοθεραπεία, συστηματική χημειοθεραπεία.

Επιπλέον με τη επιτυχή συρρίκνωση ενός τοπικά προχωρημένου καρκινώματος, να δώσει τη δυνατότητα μιας ριζικής χειρουργικής επέμβασης. Με τη μελέτη μας, μας δίνεται η δυνατότητα να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα και τις παρενέργειες της περιοχικής ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας με τα αντίστοιχα της συστηματικής χημειοθεραπείας.

Για το σκοπό αυτό 22 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συστηματική χημειοθεραπεία, αποτέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων.

Υποβλήθηκαν σε συστηματική χημειοθεραπεία με M-VEC [συνδυασμό που περιλαμβάνει Μεθοτρεξάτη, Βινβλασίνη, Επιρουβικίνη, Σισπλατίνη]

Η ομάδα αυτή των μαρτύρων επελέγει γιατί θεωρήθηκε ότι είναι συγγενέστερη προς τη ομάδα της τοπικής ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας, γιατί περιλαμβάνει ασθενείς με προχωρημένη νόσο, οι οποίοι έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε τοπική ακτινοθεραπεία και το θεραπευτικό

τους σχήμα περιέχει και τα χημειοθεραπευτικά που χορηγήθηκαν κατά την ΠΕΧ/Θ.

Το σχήμα της γενικής χημειοθεραπείας M-VEC φαίνεται στη συνέχεια:

- **Μεθοτρεξάτη** 30 mg/m² από το λάστιχο ορού την πρώτη μέρα.
- **Επιρουβικίνη** 60 mg/m² από το λάστιχο ορού την πρώτη μέρα.
- **Βινβλαστίνη** 60 mg/m² από το λάστιχο ορού την πρώτη μέρα.
- **Σισπλατίνη** 80 mg/m² στάγδην και επί 6 ώρες μετά από καλή ενυδάτωση την δεύτερη μέρα.

Ο κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 21 μέρες.

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα IV.

ΠΙΝΑΚΑΣ IV.

Ομάδα ασθενών	Grade				Φύλο		Μέση ηλικία
	I	II	III	IV	A	Θ	
ΠΕΧ/Θ	0	6	25	1	30	2	65,6
ΜΑΡΤΥΡΩΝ	0	7	13	2	21	1	61,3

ΕΦΑΡΜΟΣΘΕΙΣΑ ΤΕΧΝΙΚΗ

Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφεί η διαδικασία τοποθέτησης του αρτηριακού καθετήρα infuse-a-port με σκοπό την ενδοαρτηριακή περιοχική χημειοθεραπεία του όγκου.

Η επέμβαση διενεργείται υπό γενική αναισθησία. Τομή επιλογής για την αποκάλυψη και παρασκευή των έσω λαγονίων αγγείων επελέγει η λαγόνιος αρτηρία άμφω. Η τομή μήκους 7-10 cm εκτελείται κάθετα προς τη γραμμή η οποία συνδέει τον ομφαλό και την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα. Το κέντρο βρίσκεται στο σημείο Mc Burney, δηλαδή το όριο έξω και μέσου τριτημορίου της παραπάνω νοητής γραμμής. Η απονεύρωση του έξω λοξού διανοίγεται κατά τη φορά των ινών της (η οποία είναι ίδια με τη φορά της τομής του δέρματος). Τους υποκείμενους μύες διατέμνομε κατά μήκος της τομής. Στη συνέχεια απωθούμε το περιτόναιο και εισερχόμαστε στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Ανευρίσκουμε και παρασκευάζουμε την κοινή λαγόνιο και τους κλάδους, τις έσω και έξω λαγόνιες αρτηρίες. Ελέγχουμε για τυχόν ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων. Η παρασκευή της έσω λαγονίου αρτηρίας που πορεύεται παράλληλα με την αντίστοιχη φλέβα εγκυμονεί κινδύνους, όπως ρήξη με συνέπεια αιμορραγία που δύσκολα ελέγχεται. Επίσης η ύπαρξη λεμφαδενικών μαζών πέριξ των αγγείων καθιστούν την παρασκευή της έσω λαγονίου αρτηρίας αδύνατη. Μετά από προσεκτική παρασκευή της έσω λαγονίου αρτηρίας τοποθετούμε δύο ράμματα, τα οποία απέχουν 2cm. Απολινώνουμε το ένα ράμμα, το κεντρικό άκρο εγγύς της έκφυσης της έσω λαγονίου αρτηρίας. Διατέμνομε το πρόσθιο τοίχωμα αυτής επιμήκως (1-2cm μετά την έκφυσή της) και προωθούμε το άκρο του καθετήρος 2cm αμέσως μετά την έκφυσή της ώστε να προσπελάσει τον οπίσθιο κλάδο και να κατευθυνθεί στον πρόσθιο που αρδεύει κυρίως την ουροδόχο κύστη. Μετά την ανεύρεση της οριστικής θέσης κατηλώνουμε τον καθετήρα με το άλλο ράμμα. Η λειτουργικότητα του καθετήρα ελέγχεται με έγχυση κυανού του μεθυλενίου ή χρωστικής (Fluoresceine) ώστε να χρωματίζεται η περιοχή που ενδιαφέρει. Η διαδικασία ακολουθείται και από την άλλη πλευρά. Δημιουργούμε υποδορίως θήκη στο άνω άκρο της τομής με προσεκτική αιμόσταση όπου

και εμφυτεύουμε τον δίσκο (Port) της ειδικής συσκευής με τον οποίο είναι συνδεδεμένο το περιφερικό άκρο του αρτηριακού καθετήρα. Το port είναι η πύλη χορήγησης φαρμάκου. Ακολουθεί καθήλωση με ράμμα silk N2/0 του δίσκου στην απονεύρωση και σύγκλειση της τομής συμφώνως προς την ανατομική τάξη.

Μετεγχειρητικά διενεργείται ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία με Epirubicin 10 mg σε κάθε πλευρά για 3 μέρες και συγχρόνως IV χορήγηση 5 Fu 750 mg και 200 mg Leucovorin για 3 μέρες. Σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

- **Farmorubicin [epirubicin]** 10mg σε κάθε αρτηρία από την 1^η ως την 3^η μέρα με διάρκεια έγχυσης 2 ώρες με τη βοήθεια ειδικής συσκευής έγχυσης Micrel-Micropump [MP20 Infusion pumps, McGan, Sigmanoton] εικόνα 1.
- **5-Fluorouracil** 750mg IV από την 1^η ως την 3^η μέρα, με διάρκεια έγχυσης 2 ώρες.

Ο κύκλος επαναλαμβάνεται ανά 21 μέρες και για τέσσερις κύκλους συνολικά. Η ανταπόκριση στην θεραπεία γινόταν κυστεοσκοπικά μετά τους 4 κύκλους.

- Η συσκευή του INFUSE-A-PORT

Το **INFUSE-A-PORT** είναι μια εξ ολοκλήρου εντός του σώματος τοποθετούμενη συσκευή, σχεδιασμένη κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτυγχάνεται η επαναλαμβανόμενη είσοδος στο αγγειακό σύστημα, ή σε περιορισμένες περιοχές του σώματος χωρίς να δημιουργούνται καταστροφές των αγγείων. Το σύστημα αποτελείται από την αυτομάτου συγκλείσεως είσοδο της βελόνης της σύριγγας και ένα καθετήρα για την λήψη δειγμάτων αίματος, ή για την διοχέτευση φαρμακευτικών ουσιών ή υλικών παρεντερικής θρέψης και για την είσοδο απεικονιστικών διαλυμάτων.

Η είσοδος στο

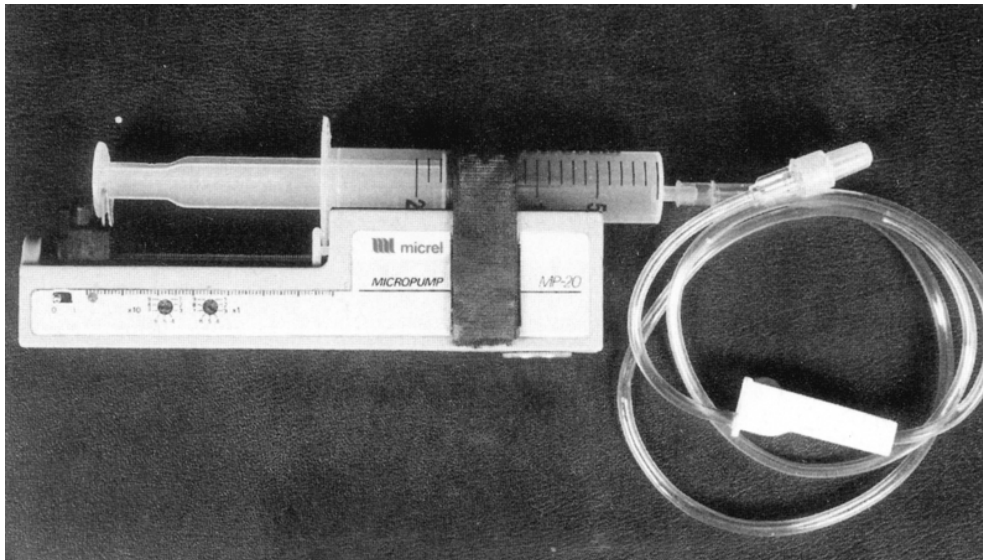
INFUSE-A-PORT επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση μιας ειδικής υποδορίου βελόνης, της **INFUDAID**.

Το **INFUSE-A-PORT** διατίθεται σαν αποστειρωμένη συσκευή, προορισμένη για να χρησιμοποιηθεί από ένα ασθενή. Αποτελείται από μία

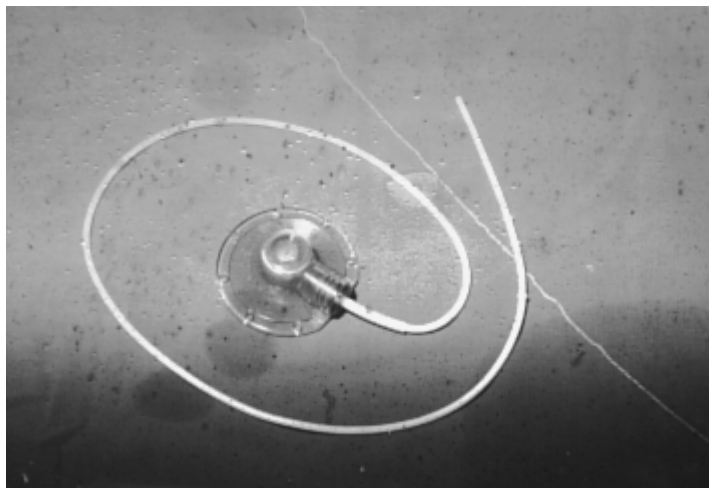
είσοδο, η οποία περιέχει ένα αυτομάτου συγκλείσεως διάφραγμα, για την είσοδο υποδορίου βελόνης και από ένα ελαστικό και ακτινοσκοπικό καθετήρα από σιλικόνη. Ένα πέλμα, με τρύπες για τα ράμματα, είναι ενσωματωμένο στη βάση της εισόδου για να σταθεροποιείται στην υποκείμενη περιτονία. Η είσοδος είναι φτιαγμένη από **sulfone plastic**.

Τα άλλα μη μεταλλικά τμήματα, τα οποία έρχονται σε επαφή με τα φάρμακα είναι φτιαγμένα από ελαστικό σιλικόνης. Τα υλικά του διαλέχτηκαν με βάση την ποιότητα της κατασκευής τους, την συμβατότητά τους και την χημική τους αδράνεια.

Το **INFUSE-A-PORT** ενδείκνυται εκεί που η θεραπεία του ασθενούς περιλαμβάνει επανειλημμένες εισόδους στο αγγειακό σύστημα ή σε περιορισμένες περιοχές του σώματος, για να ληφθούν δείγματα αίματος, για την θεραπεία με ενέσεις, ή στάγδην έγχυση φαρμάκων ή για την σκιαγράφιση με απεικονιστικές ουσίες.



Εικόνα 1. Η έγχυση των κυτταροστατικών γίνεται με ειδικές συσκευές εγχύσεως Micrel-Micropump [MP20 Infusion pumps, McGan, Sigmanoton].



Εικόνα 2. Infuse-A-Port

Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παρακάτω ενδείξεις:

1. Το **INFUSE-A-PORT** δεν θα πρέπει να τοποθετείται σε ασθενείς στους οποίους η προγραμματισμένη φαρμακοθεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση ουσιών που αντιδρούν με το υλικό κατασκευής. Ορισμένοι οργανικοί διαλύτες έχει εξακριβωθεί ότι είναι ασύμβατοι σε υψηλές συγκεντρώσεις. Αυτοί οι διαλύτες είναι:
 - **Dimethyl Sulfoxide**
 - **Aromatic amines**
 - **Nitribenzene**
 - Μερικοί χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες (π.χ **dichloromethane, chloroform**)
 - **5% phenol**
2. Το **INFUSE-A-PORT** δεν πρέπει να τοποθετείται εάν υπάρχει, ή υποπτευόμαστε λοιμώξεις, βακτηριαιμία, σηψαιμία ή περιτονίτιδα.
3. Το **INFUSE-A-PORT** δεν πρέπει να τοποθετείται σε ασθενείς, το σώμα των οποίων έχει μικρή διάπλαση για να ταιριάζει με το μέγεθος της συσκευής, ή σε ασθενείς στους οποίους υποψιαζόμαστε αλλεργική αντίδραση στο υλικό κατασκευής. Σε εκείνους που είχαν εκδηλώσει στο παρελθόν δυσανεξία σε μοσχεύματα δεν πρέπει επίσης να αποφασιστεί η τοποθέτηση.

- Τοποθετώντας το INFUSE-A-PORT

Η **INFUSE-A-PORT** επιλογή των κατάλληλων χειρουργικών μεθόδων και τεχνικών είναι απαραίτητα ευθύνη του χειρουργού που κάνει την τοποθέτηση. Η εμφύτευση της συσκευής και η τοποθέτηση του καθετήρα, μπορεί να συνοδεύονται από μια ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων και ο χειρουργός πρέπει να διαλέξει την κατάλληλη μέθοδο για τον άρρωστο και για τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Το **INFUSE-A-PORT** πρέπει να εμφυτεύεται μόνο από χειρουργό εκπαιδευμένο και έμπειρο στην τοποθέτηση του καθετήρα και την εμφύτευση της συσκευής.

- Προετοιμασία του INFUSE-A-PORT για εμφύτευση

Απαραίτητος εξοπλισμός:

- Μια ειδική βελόνη **INFUSAID**
 - Μια σύριγγα **10 ml** γεμάτη με ηπαρινισμένο ορό για ένεση (**100 units/ml**)
- 1) Τοποθετείται η αποστειρωμένη εσωτερική συσκευασία στο αποστειρωμένο πεδίο.
 - 2) Συνδέεται η ειδική βελόνη **INFUSAID** σε μια σύριγγα **10 ml** που περιέχει ηπαρινισμένο ορό.
 - 3) Τρυπιέται το διάφραγμα εισόδου και ενίονται **2-3 ml** ηπαρινισμένου ορού για να διωχθεί ο αέρας από το σύστημα

Ο εισερχόμενος καθετήρας πρέπει να τοποθετείται στην επιθυμητή θέση για την θεραπεία, με την κατάλληλη χειρουργική τεχνική για να αποφευχθεί η εκτόπιση του καθετήρα. Η θέση πρέπει να επιβεβαιωθεί με κατάλληλα ακτινολογικά δεδομένα.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Ο κύκλος επαναλαμβάνεται ανά 3 εβδομάδες (21 μέρες) και για τέσσερις κύκλους συνολικά. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων θα γίνει με σύγκριση των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων πριν και μετά την θεραπεία με τοπική έγχυση χημειοθεραπευτικών.

Ο κλινικός έλεγχος περιλαμβάνει :

- κλινική εξέταση,
- αμφίχειρη εξέταση

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει:

- κυστεοσκόπηση.
- ακτινογραφία θώρακος F/P
- ενδοφλέβιο πυελογραφία
- αξονική τομογραφία
- αιματολογικό έλεγχο
- βιοχημικό έλεγχο

Κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων ελέγχουμε την επιτυχία πλήρους ύφεσης ΠΥ ή μερικής ύφεσης ΜΥ. Εκτιμάται ακόμα και μικρή απάντηση (υποχώρηση του όγκου <50%).

Εκτιμούμε την απάντηση στη θεραπεία των κυστικών ενοχλημάτων όπως του άλγους, της συχνουρίας και της αιματουρίας.

Η τοξικότητα του σχήματος χημειοθεραπείας και οι ενδεχόμενες παρενέργειες από την εφαρμογή της συσκευής έγχυσης έχουν καταγραφεί.

V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της μελέτης, κρίθηκε σκόπιμο να τεθούν κριτήρια ανταπόκρισης (response criteria) στην εφαρμοζόμενη μέθοδο. Τα κριτήρια καθορίστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO, Handbook for reporting results of cancer treatment-Geneva, WHO Offset Publication 1979;48:27) και έχουν ως εξής:

Πλήρης ανταπόκριση (Complete Response): Εξαφάνιση κάθε απόδειξης μετρήσιμης νόσου για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων.

Μερική ανταπόκριση (Partial Response): 50% και πλέον μείωση των διαστάσεων (ελέγχονται οι δύο μεγαλύτερες διαμέτροι) της νεοεργασίας χωρίς ταυτόχρονη εμφάνιση νέων διηθήσεων στο πεδίο έγχυσης του χημειοθεραπευτικού για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Σταθερή νόσος (Stable Disease): Καμία αξιοσημείωτη μεταβολή στο μέγεθος της νεοεργασίας χωρίς όμως την εμφάνιση νέων διηθήσεων στο πεδίο έγχυσης του χημειοθεραπευτικού.

Επιδεινούμενη νόσος (Progressive Disease): Αύξηση του μεγέθους της νεοεργασίας ή εμφάνιση νέων διηθήσεων στο πεδίο έγχυσης του χημειοθεραπευτικού.

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘΟΔΟ

Σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρθηκαν ήδη, τα αποτελέσματά μας όσον αφορά την ανταπόκριση στη εφαρμοσθείσα θεραπεία είναι τα παρακάτω: Από τους 32 ασθενείς 12 (37,5%) παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση, 10 (31,2%) μερική ανταπόκριση, 8 (25%) στάσιμη νόσο και 2 (6,3%) προϊούσα επιδείνωση. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (Response rate) ήταν 68,7% σε διάστημα ελέγχου κατά μέσο όρο 36 μηνών. Η

ανταπόκριση στη μέθοδο, σε σχέση και με το στάδιο της νόσου φαίνεται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα και διαγράμματα.

Πίνακας V

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘΟΔΟ					
ΣΤΑΔΙΟ	ΑΡ. ΑΣΘΕΝΩΝ	ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠ.	ΜΕΡΙΚΗ ΑΝΤΑΠ.	ΣΤΑΘΕΡΗ ΝΟΣΟΣ	ΕΠΙΔΕΙΝ. ΝΟΣΟΣ
T3N0M0	9	6	3	-	-
T3N0M1	4	3	-	1	-
T3N1M0	2	1	-	1	-
T4N0M0	11	2	5	4	-
T3N0M0	4	-	2	1	1
T3N1M1	2	-	-	1	1
ΣΥΝΟΛΟ	32	12	10	8	2

Σε ότι αφορά την ανταπόκριση οι παράγοντες που φαίνεται ότι παίζουν κυρίαρχο ρόλο είναι οι ακόλουθοι:

1. Ο τρόπος αναπτύξεως του όγκου. Εάν δηλαδή ο όγκος είναι εξ ολοκλήρου θηλωματώδης, εκβλαστητικός ή αν παρουσιάζει συμπαγείς καρκινωματώδεις βλάστες με διηθητική ανάπτυξη. Στην τελευταία περίπτωση η πρόγνωση είναι δυσμενέστερη.

2. Ο τύπος των καρκινωματωδών κυττάρων. Όταν είναι μεταβατικού τύπου η πρόγνωση είναι καλύτερη παρά όταν είναι μικτού τύπου.

3. Ο βαθμός διαφοροποίησης των καρκινωματωδών κυττάρων και η ιστολογική διαβάθμιση. Αυτό φαίνεται όπως προκύπτει και από άλλες μελέτες, να έχει μεγαλύτερη προγνωστική σημασία στα καρκινώματα από μεταβατικό επιθήλιο.

4. Από το βαθμό της κατά βάθος διηθήσεως του κυστικού τοιχώματος (στάδιο επεκτάσεως).

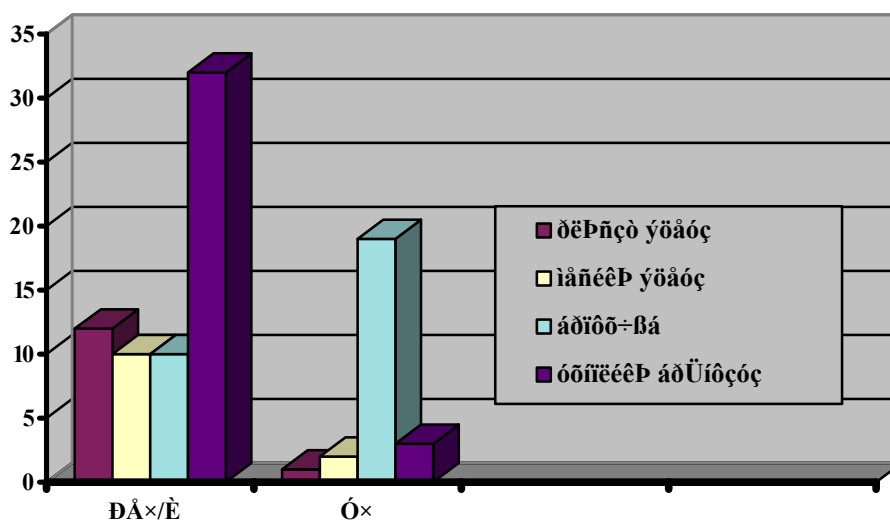
Συνοπτικά, τα στοιχεία που προαναφέρονται και συσχετίζονται με την ανταπόκριση, απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας VI

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΑΡ.	ΑΣΘ.	CR	PR	SD/PD
Θηλώδης όγκος (Papillary tumor)	21		11	7	3
Μη θηλώδης όγκος (Non >> >>)	11		1	3	7
Καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο	30		12	10	8
Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα	1			-	1
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	1		-	-	1

Διάγραμμα 1

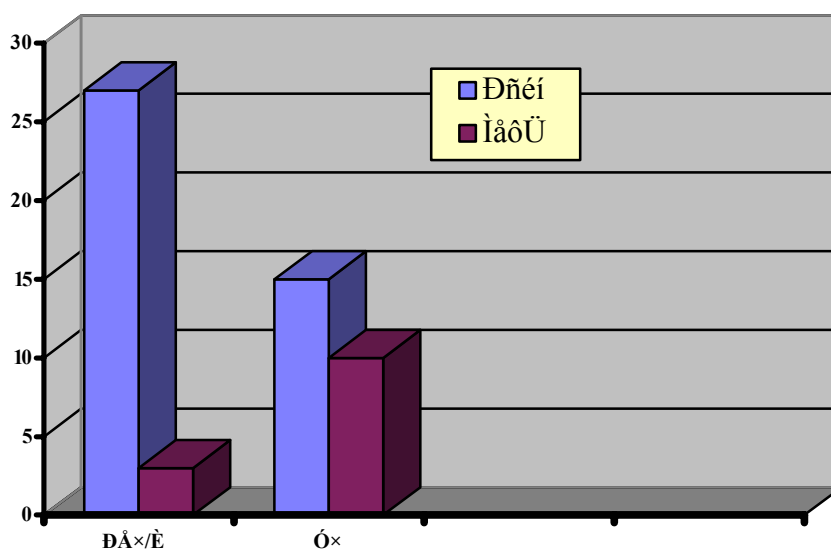
Αποτελέσματα από τη χημειοθεραπεία στις δύο ομάδες ασθενών



Η απάντηση στη θεραπεία των τοπικών συμπτωμάτων στις δύο ομάδες ασθενών παρατίθεται στο διάγραμμα 2.

Διάγραμμα 2

Υποχώρηση της αιματοουρίας ανάλογα προς το είδος της θεραπείας



Η αιματοουρία υποχώρησε σημαντικά περισσότερο με την τοπική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία σε σχέση με την συστηματική χημειοθεραπεία ($p < 0.001$).

ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση: Όπως προαναφέρθηκε 12 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση. Η διάμεση διάρκεια απάντησης ήταν 37 μήνες (95% CI: 19-66). Η 5ετής επιβίωση ανήλθε σε ποσοστό 25% (3/12 ασθενείς).

Ασθενείς με μερική ανταπόκριση: Παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια απάντησης ήταν 11,5 μήνες (95% CI: 5-19).

Στάσιμη νόσος: Διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς. Το διάστημα στασιμότητας κυμάνθηκε από 3 ως 11 μήνες οπότε οι 6/8 εμφάνισαν τοπική υποτροπή και ο άλλος απομακρυσμένες μεταστάσεις (οστικές).

Επιδεινούμενη νόσος: Διαπιστώθηκε σε 2 ασθενείς. Ο ένας εξ αυτών απεβίωσε σε 1 ½ μήνα από την έναρξη της θεραπείας με οξύ διαρροϊκό σύνδρομο, ενώ ο άλλος απεβίωσε μετά από 6 μήνες αντίστοιχα από την έναρξη της θεραπείας λόγω γενικευμένης καρκινομάτωσης.

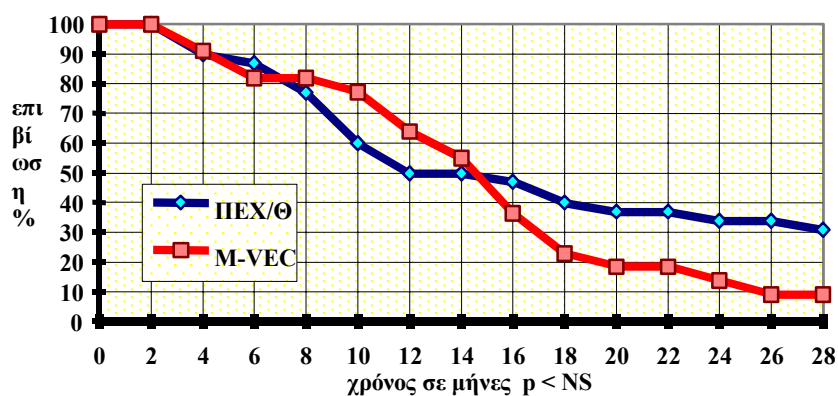
VI. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη δοκιμασία χ^2 που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση ποιοτικών παραμέτρων [D.Schwartz 1967] και έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα.

- A. Η κατανομή των ασθενών σε σχέση προς το στάδιο της νόσου στις δύο ομάδες ασθενών δεν διαφέρει. $\chi^2=0,78$ μη σημαντική διαφορά.
- B. Η δραστηριότητα των δύο τύπων θεραπείας όσον αφορά την επιτυχία ύφεσης διαφέρει σημαντικά στις δύο ομάδες παρόλο που φαίνεται ότι η ΠΕΧ/Θ να υπερτερεί της ΣΧ. $\chi^2=2,329$ [$p<0,03$].
- Γ. Η διαφορά στην επιτυχία ύφεσης της αιματοουρίας είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών $\chi^2=6,5$ $p<0,02$.
- Δ. Η διαφορά στην καταπολέμηση του πόνου επίσης δεν είναι στατιστικά σημαντική $\chi^2=0,043$ και ως προς την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας $\chi^2=0,05$ μη σημαντικό.

Η χορήγηση της χημειοθεραπείας αλλά και γενικότερα οι χειρισμοί των ασθενών της κάθε ομάδας είχαν και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στο παρακάτω διάγραμμα.

Διάγραμμα 3
Επιβίωση σε σχέση προς το είδος της θεραπείας



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές από την εφαρμογή της ενδοαρτηριακής περιοχικής χημειοθεραπείας, απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΑΡ. ΑΣΘΕΝΩΝ
Διάρροια	1
Επεισόδια εμετών	0
Λευκοπενία	1
Στοματικές εξελκώσεις	1
Αλωπεκία	1
Νευρολογικές διαταραχές	4
Συλλογή στη θήκη του port	2
Οξεία σωληναριακή νέκρωση	1

Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ των δυο ομάδων

Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν, από την εφαρμογή της περιοχικής ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας [ΠΕΧ] στους 32 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, καθώς και στους 22 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε συστηματική χημειοθεραπεία [ΣΧ] και αποτέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων παρατίθενται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

Ομάδα Μελέτης	πλήρης ύφεση	μερική ύφεση	Αποτυχία	αιματοουρία		πόνος		ουραιμία	
				προ	μετά	προ	μετά	προ	μετά
ΠΕΧ/Θ	12	10	10	27	3	16	8	11	7
ΣΧ	1	2	19	15	10	12	7	8	6
	p=0,0054	p=0,05	p=0,0001	P=0,16	p=0,0023	p=0,74	p=0,58	p=0,88	p=0,65

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Παρενέργεια	ΠΕΧ/Θ		ΣΧ		p (x ² test)
	Αρ. Ασθενών		αρ. Ασθενών		
ναυτία-έμετος	0	0%	20	91%	< 0.001
νευρίτιδα	4	12%	3	14%	0.843
λευκοπενία	1	3%	15	68%	< 0.001
θρομβοπενία	0	0%	1	4.5%	0.858
αλωπεκία	1	3%	18	82%	< 0.001
εντερορραγία	2	6%	3	14%	0.08
νεκρωτική δερματίτιδα	3	9%	5	23%	0.098

Από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται η υπεροχή της ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκων. Οι συχνές παρενέργειες της χημειοθεραπείας όπως ναυτία και έμετοι δεν εμφανίστηκαν καθόλου στους ασθενείς της μελέτης μας που αντιμετωπίστηκαν με ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία. Από τους 32 ασθενείς 1 μόνο παρουσίασε ελαφρά πτώση των λευκών (grade 1).

Τέσσερις από τους ασθενείς [12%] παρουσίασαν τοξική νευρίτιδα. Σε αυτούς χορηγήθηκε σύμπλεγμα βιταμινών Β για μικρό χρονικό διάστημα.

Στους δύο ασθενείς που παρουσίασαν εντερορραγία [ο ένας εμφάνισε και οξύ διαρροϊκό σύνδρομο και απεβίωσε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία], αποδώσαμε την εντερορραγία, σύμφωνα με τη γνώμη των γαστρεντερολόγων σε εκσεσημασμένη διήθηση του ορθού από τον όγκο.

Τρεις από τους ασθενείς παρουσίασαν νεκρωτική δερματίτιδα [9%], σε αντίθεση με 5 (23%) που εμφάνισαν την παρενέργεια αυτή στην ομάδα της συστηματικής χημειοθεραπείας.

VII. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περίπου το 25% όλων των νέων διαγνωσθέντων ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, ο οποίος κατατάσσεται 5ος μεταξύ του σχεδόν ενός εκατομμυρίου νέων περιπτώσεων καρκίνων ετησίως στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, είναι προχωρημένου σταδίου. Ένα άλλο 5 έως 40% από τους αρχικά ταξινομηθέντες ως επιφανειακούς όγκους, θα εξελιχθούν σε διηθητικούς και ενίοτε σε μεταστατικούς βάσει του βαθμού διαφοροποίησης, του μεγέθους, της πολυεστιακότητας, των συνυπαρχόντων *in situ* της αρχικής θεραπείας και ενός αριθμού δεικτών ορού και ιστών που ακόμη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Η πλήρης χειρουργική εκτομή, ακολουθούμενη από ανακατασκευή της ουροδόχου κύστης σε περιπτώσεις κυστεκτομής, είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστης, αποφέροντας το υψηλότερο θεραπευτικό ποσοστό από όλες τις θεραπευτικές επιλογές. Όμως σε ένα περίπου 20% των υποβληθέντων σε κυστεκτομή, βρίσκουμε απροσδόκητα λεμφαδενικές μεταστάσεις και οι μισοί και πλέον με εξωκυστική επέκταση παθολογοανατομικώς διαπιστούμενη θα εμφανίσουν τοπική υποτροπή με ή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ασθενείς με μακροσκοπική διήθηση των περιοχικών λεμφαδένων θα έχουν περίπου 19 μήνες επιβίωση και εκείνοι με απομακρυσμένες μεταστάσεις από 6 έως 9 μήνες. Η επικουρική (*adjuvant*) χημειοθεραπεία (συστηματική και περιοχική) έδειξε μια αύξηση του χρονικού διαστήματος ελευθέρως νόσου και της συνολικής επιβίωσης. Γι' αυτό το λόγο είναι αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας γι' αυτά τα στάδια σε πολλά κέντρα.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης θεωρείται χημειοευαίσθητος παρά το γεγονός ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών θα μπορεί πράγματι να θεραπευτεί ασχέτως του εφαρμοσθέντος θεραπευτικού σχήματος. Η ανατομική θέση της ουροδόχου κύστης με μία μόνο οδό τροφοδοσίας από τις δύο έσω λαγόνιες αρτηρίες την καθιστούν ιδανική για ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Πρωτοτυπήσαμε

χρησιμοποιώντας την ειδική συσκευή INFUSE-A-PORT εξολοκλήρου εμφυτεύσιμη στο σώμα του ασθενούς. Στο πρωτόκολλό μας τα χημειοθεραπευτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η epirubicin για ΠΕΧ/Θ και η 5-FU για συστηματική ΧΘ. Λίγες τεκμηριωμένες μελέτες θεραπευτικής αντιμετώπισης καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι διαθέσιμες με τον παραπάνω συνδυασμό¹⁰².

Η μεν epirubicin παράγωγο της doxorubicin είναι ένα ανθρακυκλικό ημισυνθετικό αντιβιοτικό με ιδιότητες παρόμοιες και ισχυρότερες της doxorubicin που έχει χρησιμοποιηθεί παλαιότερα ως μονοθεραπεία για ενδαρτηριακή έγχυση σε καρκίνο της ουροδόχου κύστης¹⁰³. Η επιλογή της 5FU για συστηματική έγχυση στηρίχθηκε στη γνωστή της δράση σε διάφορους τύπους καρκίνου. Η 5FU είναι ένας αντιμεταβολίτης και ίσως η παρατεταμένη συνεχής συστηματική χορήγηση να είναι αποτελεσματική στο να εκθέσει όλα τα καρκινικά κύτταρα στην αντιμεταβολική δράση λίγο πριν την κυτταρική διαίρεση. Η σκέψη εφαρμογής της ΠΕΧ/Θ στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης βασίστηκε σε 3 άξονες: **1)** βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής, θέτοντας υπό έλεγχο συμπτώματα όπως ο πόνος και η αιματουρία οφειλόμενα στην τοπική επέκταση του όγκου. Επιπλέον δε, έχει σαφώς χαμηλότερη τοξικότητα συγκριτικά με τη συστηματική ΧΘ¹⁰⁴. **2)** Αποτελεί σημαντικό όπλο στη φαρέτρα του ιατρού στο να διατηρήσει την ουροδόχο κύστη (bladder preserving strategy) με αυτονόητα πλεονεκτήματα¹⁰⁵. **3)** Πιθανότατα και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία είναι δυνατή η υποσταδιοποίηση της νόσου με σκοπό τη ριζικότερη θεραπεία¹⁰⁶.

Οι ρίζες της περιοχικής Χ/Θ μπορούν να αναζητηθούν στα 1950 στις Η.Π.Α. όπου ο Biermann και ο Klupp εισήγαγαν την ενδαρτηριακή έγχυση. Μεμονωμένη θεραπεία με έγχυση με χρήση συσκευής καρδιάς-πνευμόνων χρησιμοποιήθηκε από το Creech και Kremenz στο Tulane Medical School στην Ν. Ορλεάνη για χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων σε τοπικές μεταστάσεις μελανώματος των άκρων¹⁰⁷. Από τότε μπορούμε να πούμε ότι η ανάπτυξη της περιοχικής Χ/Θ δε γινόταν με τον ίδιο τρόπο.

Σε κάθε 10ετία εμφανιζόταν ένα κύμα ενθουσιασμού, το οποίο συνήθως ακολουθούσε βαθιά απογοήτευση. Αυτό μπορεί εύκολα να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα θεαματικά αρχικά αποτελέσματα οδηγούσαν

τις ομάδες των ερευνητών στη χρήση αυτών των μεθόδων, χωρίς τις απαραίτητες γνώσεις επί του θέματος.

Τρεις παράγοντες καθυστέρησαν την τελική ανάπτυξη.

1. Η γνώση των τεχνικών και φαρμακολογικών προϋποθέσεων
2. Ο σωστός καθορισμός των ενδείξεων.
3. Αξιόπιστες μελέτες για τον καθορισμό μιας ομογενούς ομάδας ασθενών¹⁰⁵

Λίγες ομάδες ερευνητών διαπίστωσαν ότι η αποτυχία οφείλεται κυρίως στην άγνοια των βασικών αρχών, τεχνικών ενδείξεων.

Ξανάρχισαν από την αρχή, αναζητώντας πρωτόκολλα για τον καθορισμό ενδείξεων σε όγκους με διαφορετική χημειοευαισθησία και αγγείωση, προσπαθώντας να τελειοποιήσουν τεχνικές και θεραπευτικά σχήματα που είναι ακόμη σε δοκιμή και πολύ μακριά από το να είναι τέλεια. Με άλλα λόγια είναι ακόμη πολλοί άγνωστοι παράγοντες και πιθανοί δρόμοι που πρέπει να αποφευχθούν, αλλά και νέες, πολλαπλά υποσχόμενες ενδείξεις που πρέπει να εξετασθούν.

Οι Tsujino S. και συν.¹⁰⁸ αντιμετώπισαν δεκαεπτά ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστης με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών (COMPA-cisplatin, vincristine, methotrexate, perlomycin and adriamycin) μέσω καθετήρος το άκρο του οποίου προωθήθηκε μέχρι το διχασμό της κοιλιακής αορτής. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης εφαρμόσθηκε ίσχαιμη περιδεδση στο ύψος του μηρού 250mmHg. Από τους 17 ασθενείς στους 4 επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση, στους 14 μερική και στους 3 καμία ανταπόκριση.

Οι Morita και συν.¹⁰⁹ αντιμετώπισαν 33 ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης σταδίου T₃ (9 ασθενείς) και T₄ (24 ασθενείς) με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών (cisplatin, doxorubicin) με σύγχρονη έγχυση αγγειοτενσίνης II. Στους 14 επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση, στους 19 μερική. Παρά τα ομολογουμένως καλά αποτελέσματα της εφαρμογής της ΠΕΧ/Θ υπάρχουν και αντίθετες απόψεις.

Το κενό της πειραματικής επιβεβαίωσης της υπεροχής της ενδαρτηριακής έναντι της ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας κάλυψαν οι Hoshis και συν.¹¹⁰ με την πειραματική μελέτη σε ιστούς των κονίκλων στους οποίους ενοφθάλμισαν καρκινικά κύτταρα. Διαπίστωσαν ότι οι όγκοι της

ομάδος των κόνικλων που αντιμετωπίστηκαν με ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία μειώθηκαν σε μέγεθος και σε ένα ποσοστό 37,5% εξαφανίσθηκαν. Επίσης κανείς κόνικλος δεν εμφάνισε πνευμονικές μεταστάσεις. Αντιθέτως οι όγκοι της ομάδος που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβιες χημειοθεραπείες αυξήθηκαν σε μέγεθος και 2 εμφάνισαν πνευμονικές μεταστάσεις. Όλοι οι όγκοι της ομάδας ελέγχου αυξήθηκαν σε μέγεθος και εμφάνισαν πνευμονικές μεταστάσεις. Η πυκνότητα των χημειοθεραπευτικών ουσιών στον όγκο της ουροδόχου κύστης ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ενδοαρτηριακές χημειοθεραπείες απ' ότι στις ενδοφλέβιες.

Η οδός των έσω λαγονίων αρτηριών για ΠΕΧ/Θ χρησιμοποιήθηκε και από τον Naoki Mitsuhiata και συν.¹¹¹ σε ασθενείς με καρκίνο της ουρ. κύστης σταδίου T₃ ή T₄ με τη χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων όπως 50-80mg/m² Cis-platiumm; 30-50 mg/m² Dxorubicin και Angiotensin II.

Για την αύξηση της δράσης των αντικαρκινικών φαρμάκων που εγχύονται ενδοαρτηριακά, προσπάθησαν να συνδυάσουν την θεραπεία με αγγειοτενσίνη II. Η προκαλούμενη από την αγγειοτενσίνη II αύξηση της ροής αίματος μέσα στον όγκο αποδίδεται σε μία αύξηση της ροής στα αγγεία του όγκου και στη γύρω περιοχή¹¹².

Η προσθήκη της αγγειοτενσίνης II στο θεραπευτικό σχήμα προκαλεί εκλεκτική αύξηση της ροής του αίματος στη περιοχή του όγκου. Η αύξηση της ροής του αίματος συνοδεύεται με μία αύξηση της εξωαγγειακής διαπερατότητας η οποία μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση στη μεταφορά των αντικαρκινικών φαρμάκων στους καρκινικούς ιστούς¹¹³.

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση αγγειοτενσίνης II μαζί με άλλα φάρμακα ενδοαρτηριακά σε πειραματόζωα προκαλεί μείωση ροής αίματος στους φυσιολογικούς ιστούς στη περιοχή έγχυσης, μία δευτερεύουσα αύξηση ροής αίματος στον όγκο η οποία δεν έχει απάντηση κατ' ευθείαν στη αγγειοτενσίνη II και μία σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση των χρησιμοποιούμενων ταυτόχρονα αντικαρκινικών φαρμάκων στον ιστό του όγκου¹¹⁴.

Σαν συνοδό αντικαρκινικό φάρμακο χρησιμοποιήθηκε και το tetrahydropyranlyl-doxorubicin αντί της doxorubicin το οποίο είναι ένα νέο

ανθρακυκλικό αντικαρκινικό φάρμακο που ανακαλύφθηκε από τον Umezawa και τους συν.¹¹⁵.

Αυτό το φάρμακο φαίνεται να είναι σε μεγάλο βαθμό κατάλληλο για ενδοαρτηριακή έγχυση, εφόσον κατανέμεται λιγότερο στη καρδιά, δέρμα και στο ήπαρ από ότι η doxorubicin και η α΄ φάση του χρόνου απάλειψης της ημιπεριόδου ζωής στο αίμα είναι γρήγορη περίπου 0,78, αφού ένα μεγάλο μέρος ενσωματώνεται σε ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα κατά την πρώτη κυκλοφορία.

Έτσι η tetrahydropyranyl-doxorubicin συνιστάται όταν παρουσιάζεται καρδιοτοξικότητα στη doxorubicin σε παράλληλη χημειοθεραπεία¹¹⁶.

Ενώ η ενδοαρτηριακή έγχυση ως θεραπεία είναι αυστηρά μία περιοχική θεραπεία, αυτή εφαρμόζεται (α) για την υποσταδιοποίηση του καρκίνου της ουρ. κύστης ο οποίος επιμένει (β) περιοχικά στο έλεγχο της ενδοπυελικής νόσου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ουρ. κύστης ο οποίος συνοδεύεται και με απομακρυσμένες μεταστάσεις¹¹⁷.

Επίσης είναι χρήσιμη για τον έλεγχο εγκεφαλικών, πνευμονικών και ηπατικών μεταστάσεων, που είναι καθοριστικά για την πρόγνωση, ανακουφίζει απο τον καρκινικό πόνο που οφείλεται σε οστικές μεταστάσεις και σαν παρηγορική θεραπεία που βοηθά στο έλεγχο της ανεξέλεγκτης αιμορραγίας.

Τα αποτελέσματα θα οδηγήσουν στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και της γενικής κατάστασης η οποία θα διευκολύνει την συστηματική χημειοθεραπεία.

Ο Yoko Kubota¹¹⁸ και συνεργάτες μελέτησε την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής ενδοαρτηριακής έγχυσης χ/θ φαρμάκων σε 27 ασθενείς με καρκίνο της ουρ. κύστης που διηθούσε τον μυϊκό χιτώνα. Ιστολογικώς σοβαρή καταστροφή της δομής του όγκου βρέθηκε σε 7 περιπτώσεις στην αφαιρεθείσα ουρ. κύστη. Σε αυτές τις περιπτώσεις η 3ετής και 5ετής επιβίωση ήταν 100% ενώ σε εκείνες τις περιπτώσεις μετρίου βαθμού καταστροφής της δομής η 3ετής επιβίωση ήταν 52-57%.

Δεν παρατήρησαν σοβαρές παρενέργειες. Πιστεύουν ότι η προεγχειρητική θεραπεία προσφέρει πλεονεκτήματα για μερικούς ασθενείς με καρκίνο της ουρ. κύστης που διηθεί τον μυϊκό χιτώνα.

Ο Yoko Kubota από το 1976 εφαρμόζει την προεγχειρητική χ/θ σε ασθενείς σταδίου T₂-T₃.

Στη μελέτη αυτή παρά το ότι δεν παρατήρησε διαφορά στο ποσοστό επιβίωσης στους ασθενείς με ή χωρίς προεγχειρητική θεραπεία, βρήκε ότι μερικοί ασθενείς ευεργετούνται. Μετά από αυτές τις αρχικές αναφορές η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία δοκιμάστηκε σε μια μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων με μεγάλη ποικιλία φαρμάκων.

Έχοντας υπόψη όλη την προηγούμενη προσπάθεια ανεύρεσης μιας πιο αποτελεσματικής θεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αποφασίσαμε την μελέτη της ενδαρτηριακής χορήγησης επιρουβικίνης και 5-φθοροουρακίλης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου. Οι 21 ασθενείς [65,6%] είχαν ήδη υποβληθεί σε τοπική ακτινοθεραπεία του όγκου και όλοι οι ασθενείς ήταν σταδίου T2-T4.

Μετά την θεραπεία με ΠΕΧ/Θ από τους 32 ασθενείς, 12 (37,5%) παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση, 10 (31,2%) μερική ανταπόκριση, 8 (25%) στάσιμη νόσο και 2 (6,3%) προϊούσα επιδείνωση. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (Response rate) ήταν 68,7% σε κατά μέσο όρο διάστημα ελέγχου 36 μηνών. Η ΠΕΧ έδωσε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Από τους 22 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε συστηματική χημειοθεραπεία, 1[4,5%] παρουσίασε πλήρη ύφεση, 2 ασθενείς [9%] παρουσίασαν μερική ύφεση και είχαμε αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής σε 19 [86%] ασθενείς.

Εικοσι επτά (27) από τους ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη προσήλθαν με αιματουρία η οποία ανετάχθει ή μειώθηκε αισθητά σε 24 ασθενείς μετά την ενδαρτηριακή χορήγηση φαρμάκων.

Από τους 16 ασθενείς που παραπονούνται για έντονο άλγος στην περιοχή, στους 8 παρουσιάστηκε εξαφάνιση του άλγους ή αισθητή μείωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Από τους 14 ασθενείς με δυσουρικά ενοχλήματα 9 μόνο παρέμειναν με τα ίδια ενοχλήματα. Ο αριθμός των ασθενών με ουραιμία ελαττώθηκε με την ενδαρτηριακή χορήγηση χημειοθεραπευτικών από 11 σε 7.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρά το ότι οι ασθενείς υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση έχουν σχετικά λιγότερες παρενέργειες από εκείνους που υπεβλήθησαν σε συστηματική

χημειοθεραπεία. Τα προβλήματα που σχετίζονται με τον ενδαρτηριακό καθετήρα ήταν ελάχιστα. Κανένας ασθενής δεν είχε αιμορραγικές, θρομβωτικές ή εμβολικές επιπλοκές οφειλόμενες στην διατήρηση του καθετήρα. Μόνο μία λοίμωξη κατώτερων ουροφόρων οδών παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συνήθεις παρενέργειες της συστηματικής χημειοθεραπείας, όπως ναυτία έμετος διάρροιες, αλωπεκία δεν παρουσιάστηκαν σε κανένα από τους ασθενείς.

Τέσσερις από τους ασθενείς παρουσίασαν τοξική νευρίτιδα. Σε αυτούς χορηγήθηκε σύμπλεγμα βιταμινών Β για μικρό χρονικό διάστημα. Στους δύο ασθενείς που παρουσίασαν, ο ένας εντερορραγία και ο άλλος οξύ διαρροϊκό σύνδρομο και απεβίωσε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, αποδώσαμε την εντερορραγία, σύμφωνα με τη γνώμη των γαστρεντερολόγων σε εκσεσημασμένη διήθηση του ορθού από τον όγκο. Πέντε από τους ασθενείς παρουσίασαν νεκρωτική δερματίτιδα. Μια ασθενής με μητρορραγία λόγω διήθησης και συχνής χρήσης αναλγητικών, παρουσίασε βελτίωση, χωρίς πόνο και αιμορραγίες.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της κύστης και απογοητευτική γενική κατάσταση, με δραματική και επίμονη κλινική εικόνα, η εφαρμογή της περιοχικής χημειοθεραπείας με το πλεονέκτημα της μόνιμης τοποθέτησης του συστήματος infuse-a-port προσφέρει θεαματικά θα λέγαμε αποτελέσματα και καλύτερεύει αισθητά την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

Είναι εμφανές ότι υπάρχει αρκετός δρόμος σε ότι αφορά στη διερεύνηση της εφαρμογής της ΠΕΧ/Θ στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Οι προσπάθειες συνεχίζονται με σκοπό την κατά δυνατό μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Είναι απαραίτητο να τεθούν προς συζήτηση και περαιτέρω διερεύνηση οι κάτωθι προβληματισμοί:

1. Συστηματική ή περιοχική Χ/Θ ή και τα δύο.
2. Είδος-δοσολογία Χ/Θ φαρμάκων.
3. Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ΠΕΧ/Θ.

Οι προαναφερόμενοι προβληματισμοί καθιστούν επιβεβλημένη τη διαρκή μελέτη και έρευνα του θέματος.

Πάντα πρέπει να θυμόμαστε ακόμα, ότι η περιοχική ενδαρτηριακή Χ/Θ βρίσκεται σε αρχικό στάδιο και όταν καθορίζονται οι ενδείξεις της, πρέπει να γίνεται αυστηρή διάκριση μεταξύ παρηγορικών και θεραπευτικών δυνατοτήτων. Απ' αυτή την πλευρά θεώρησης έχουν πολλά ακόμα να γίνουν που βρίσκονται ακόμα στην αρχή. Παρόλα αυτά ένα πράγμα είναι σίγουρο. Ότι η ΠΕΧ/Θ προς το παρόν προσφέρει στον ασθενή μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί μια θεραπευτική πρόκληση, αφού τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης με τις καλύτερες διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους δεν ξεπερνούν το 45%. Μια από τις τελευταίες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία. Τα πλεονεκτήματά της είναι ότι 1) δεν προκαλεί συστηματικές παρενέργειες, 2) δύναται να εφαρμοστεί και σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, 3) επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον όγκο 4) διατηρεί την ουροδόχο κύστη (bladder preserving strategy) και 5) ευνοείται από την ανατομική θέση της ουροδόχου κύστεως, αφού υπάρχει μόνο μια οδός τροφοδοσίας, από τις δύο έσω λαγόνιες αρτηρίες.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και οι τυχόν παρενέργειες της ενδαρτηριακής περιοχικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η μελέτη περιελάμβανε 32 ασθενείς (30 άνδρες και 2 γυναίκες), μέσης ηλικίας 65.6 ετών (47-85) και με στάδιο νόσου T3 ή T4, όπου η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία ήταν η ενδεδειγμένη θεραπευτική προσπέλαση. Μελετήθηκε η δυνατότητα της περιοχικής χημειοθεραπείας να βελτιώσει τα τοπικά προβλήματα (όγκος, αιματουρία, πόνος και ουραιμία) ή/και να οδηγήσει σε χειρουργική αφαίρεση ανεγχείρητους όγκους, μετά την επιτυχή συρρίκνωση αυτών. Σαν ομάδα μαρτύρων χρησιμοποιήθηκαν 22 ασθενείς με το ίδιο στάδιο νόσου που υπεβλήθησαν σε συστηματική χημειοθεραπεία με το καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα M-VEC (Μεθοτρεξάτη, Βινβλαστίνη, Επιρουμπικίνη και Σισπλατίνη).

Η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία έγινε μετά την τοποθέτηση καθετήρα τύπου infuse-a-port στον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου αρτηρίας, αμφοτερόπλευρα, κάτω από γενική αναισθησία, με τομή στα σημεία McBurney. Η επέμβαση ήταν καλά ανεκτή σε όλους τους ασθενείς χωρίς να παρουσιαστούν σημαντικές παρενέργειες. Στη συνέχεια έγινε έγχυση epirubicin 10 mg σε κάθε πλευρά για τρεις μέρες και συγχρόνως ενδοφλέβια χορήγηση 5-fluorouracil 750 mg και leucovorin 200 mg επίσης για τρεις μέρες. Ο κύκλος επαναλήφθηκε κάθε 21 ημέρες και για 4 συνολικά

κύκλους. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με κλινική εξέταση, κυστεοσκόπηση και εργαστηριακό έλεγχο.

Πλήρης ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε 12 ασθενείς (37.5%), μερική σε 10 ασθενείς (31.2%), στάσιμη νόσος σε 8 ασθενείς (25%) και επιδεινούμενη νόσος σε 2 ασθενείς (6.3%). Η μέθοδος ήταν πολύ καλά ανεκτή, χωρίς σημαντικές επιπλοκές και έθεσε υπό έλεγχο τόσο την αιματουρία όσο και το πυελικό άλγος. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, στην ομάδα μαρτύρων πλήρης ύφεση επιτεύχθηκε σε 1 ασθενή (4.5%), μερική σε 2 (9.1%) και οι υπόλοιποι είχαν στάσιμη ή επιδεινούμενη νόσο, ενώ σημαντικά μεγάλο ποσοστό εμφάνισε παρενέργειες της συστηματικής χημειοθεραπείας. Η διαφορά των δύο μεθόδων ήταν στατιστικά σημαντική (μέθοδος χ^2) ως προς την επιτυχία ύφεσης της αιματουρίας ($p < 0.02$) και την όλη ανταπόκριση ($p < 0.03$) και μη στατιστικά σημαντική ως προς την καταπολέμηση του πόνου και την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης, η εφαρμογή της περιοχικής χημειοθεραπείας φαίνεται να βελτιώνει την κλινική εικόνα, να οδηγεί την νόσο σε ύφεση και να καλυτερεύει την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ δεν επηρεάζει σημαντικά τον ασθενή με το γεγονός ότι διατηρεί την ουροδόχο κύστη και δεν εμφανίζει σημαντικές παρενέργειες. Η περαιτέρω βελτίωση της μεθόδου, ο ακριβής καθορισμός των ενδείξεων και η καλύτερη επιλογή των χημειοθεραπευτικών, αποτελούν τους στόχους του μέλλοντος.

SUMMARY

Locally advanced bladder cancer is a therapeutic challenge for the physician, since 5-years survival does not exceed 45% in such patients. One of the latest developments for the treatment of locally advanced bladder cancer is intra-arterial infusion of chemotherapeutics. Its has the following advances: 1) it has not systemic adverse effects, 2) it can be applied to elderly people, 3) it delivers high concentrations of the applied drug into the tumor tissue, 4) it preserves the urinary bladder and 5) it is favored by the anatomical position of the urinary bladder and by its arterial blood supply, that comprises form only one major root, the interior iliac artery.

This study was performed to evaluate the therapeutic efficacy and the adverse reactions of the intra-arterial chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer. The study groups were two: Treatment group (32 patients, 30 males and 2 females, mean age of 65.6 years, disease stage T3 or T4) and control group (22 patients which underwent systemic chemotherapy with the M-VEC regimen). The remission of local symptomatology (tumor size, local pain, hematuria, renal insufficiency) and the possibility of post-treatment surgical resection of the tumor were the objectives of the treatment.

Intra-arterial chemotherapy was performed after insertion of an infuse-a-port catheter in the anterior branch of the interior iliac artery. The catheter was inserted under general anesthesia with a bilateral incision and was tolerated well. No patient suffered from any complication of the surgical procedure. Infusion of epirubicin 10 mg in each catheter was performed at days 1, 2 and 3 and at concurrently intravenous infusion of leucovorin 200 mg and 5-fluorouracil 750 mg was given. Therapy was repeated every 21 days for a total number of four cycles. Results were estimated by clinical examination, cystoscopy and laboratory evaluation.

There was a 68.7% total response rate (complete response: 37.5% and partial response: 31.2%). No major side effects were attributed to the intra-arterial chemotherapy. Pelvic pain and hematuria remitted in most patients. In contrast control patients had a 13.6% total response rate (one

complete response and two partial responses) and they experienced major adverse effects of the systemic chemotherapy. The difference between the two methods was statistical significant in respect to hematuria remission ($p < 0.02$) and overall response ($p < 0.03$) and intra-arterial chemotherapy led to a higher percentage of remission in respect to pain and renal insufficiency (though not statistical significant).

In conclusion, intra-arterial chemotherapy for patients with locally advanced bladder cancer 1) is well tolerated, 2) improves quality of life and 3) leads to higher remission rates. In the future the optimization of the method, the precise characterization of inclusion criteria and the selection of the chemotherapeutic drugs that will be applied will lead to further improvement and possibly to better treatment for patients with locally advanced bladder cancer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, Moskovitz B, Nativ O: Urine cytology, tumour markers and bladder cancer. *Br J Urol* 1998; 82: 647-654
2. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F: Comparative sensitivity of urinary CYFRA-21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen and NM22 to detect bladder cancer. *J Urol* 1999; 162: 1951-1956.
3. Jost PS, Gosling AJ, Dixon JS: The morphology of normal human bladder urothelium. *J. Anat.* 167: 103-115, 1989.
4. Junqueira LC and Carneiro J. *Basic Histology, Large Medical Publication* 3rd edition, 1980.
5. Koss LG: Some ultrastructure aspects of experimental and human carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1977; 37: 2824-2835.
6. Raghavan D., Shipley W, Garnic M, Russell P, Richie J: Biopsy and management of Bladder Cancer. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 1129-38.
7. Δ. Δελακάς, Ν. Αγγαντη, Β. Θεοδοσίου, Γ. Δατσέρης, Α. Κρανίδης, Δ.Α. Σπαντιδός. Η εμφάνιση της ras p21 ογκοπρωτεΐνης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
8. Russell PJ, Jelbart M, Wills E. et al: Establishment and characterization of a new human bladder cancer cell line showing features of squamous and glandular differentiation. *Int. J. Cancer* 1988; 41: 79-84.
9. Hicks RM: Discussion of morphological markers of early neoplastic changes in the urinary bladder. *Cancer Res.* 1977; 37: 2822-2823.
10. Cairns J: Mutation Selection and the Natural History of Cancer. *Nature.* 255: 197-200, 1975.
11. Koss LG: Tumors of the urinary bladder. *Atlas of tumor Pathology* 2nd series. Fascicle 11 Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1975.
12. Mostofi FK, Davis CJ, Seslerhenn IA: Pathology of tumors of the urinary tract In: Skinner DG, Lieskovsky G, eds. *Diagnosis and*

- management of genitourinary cancer. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988; 83-117.
13. Broders AC. Epithelioma of the genitourinary organs. *Ann Surg.* 1922; 75: 574-604.
 14. Barnes KW, Dick AL, Hadley HL et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res.* 1977; 37: 2895-2897.
 15. Wigkstrom H, Edsmy F, Lundh B. The value of preoperative classification in accordance with the TNM system. *Eur. Urol.* 1984; 10: 101.
 16. Torti FM, Lum BL. The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 1983; 2: 505-31.
 17. Lerman RJ, Hunter RVP, Whitmore WF: papilloma of the urinary bladder *Cancer* 1970; 25: 333-342.
 18. Falor WH & Ward RM. Cytogenetic analysis: a potential index for recurrence or early carcinoma of the bladder. *J. Urol* 1976; 115: 49-52.
 19. Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in England and Wales in relation to cigarette smoking and saccharin consumption. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28: 233-40.
 20. Howe GR, Burch SD, Miller AB et al: Tobacco Use, Occupation, Coffee, Various Nutrients and Bladder Cancer. *J N C J* 1980; 64; 701-713.
 21. Cole R, Hoover R, Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972; 29: 1250-1260.
 22. Dimette RM, Sproat HF, Sayegh ES: The classification of carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis and metaplasia. *J Urol* 1956; 75: 680-686.
 23. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS et al: Factors of prognostic and therapeutic significance in patients with bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1981; 7: 575-9.
 24. Cutler SJ, Heney NM, Friedell GH: Longitudinal study of patients with bladder cancer: factors associated with disease recurrence and

- progression In: Bonney WW, Prout GR eds. Bladder cancer AUA monographs. Vol I Baltimore: Williams & Wilkins, 1982; 35-47.
25. Nichols JA, Marshall VF: The treatment of bladder carcinoma by local excision of fulguration *Cancer* 1956; 9: 559-565.
 26. Barnes RW, Bergman RT, Hadley HT, et al: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J Urol* 1967; 97: 864-868.
 27. Whitmore WF: Management of invasive bladder neoplasm. *Semin Urol* 1983; 1: 34.
 28. Pizza G, Severini G, Menniti D, et al: Tumor regression after intravesical injection of interleukin 2(IL-2) in bladder cancer: Preliminary report, *Int J Cancer* 1984; 34: 359-367.
 29. Goffinet DR, Schneider MJ, Glatstein EJ, et al: Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology* 1975; 117: 149-152.
 30. Van der Werf-Messing B: Carcinoma of the bladder treated by pre-operative radiation followed by cystectomy. *Cancer* 1973; 32: 1084-1088.
 31. Hewett CB, Babiszewski JF, Antunez AR: Update on intracavitary radiation in the treatment of bladder tumors. *J Urol* 1981; 126: 323-325.
 32. Matsumoto K, Kakizoe T, Mikuriza S, et al: Clinical evaluation of intra-operative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; 47: 509-513.
 33. Soloway MS: Bladder cancer: Management of an increasingly common tumor. *Postgrad Med* 1983; 73: 139-151.
 34. Fukui T, Yokokawa M, Mitani G, et al: In vivo staining test with methylene blue for bladder cancer. *J Urol* 1983; 130: 252-255.
 35. Benson RC, Farrow GM, Kinsey JH, et al: Detection and localization of in situ carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 548-555.
 36. Kowalkowski TS, Lamm DL: Intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. In: Resnick M (editor): *Current Trends in Urology*. Williams & Wilkins, 1988.

37. Zbar B, Rapp WJ. Immunotherapy of guinea pig with BCG. *Cancer* 1974; 34: 1352-1974.
38. Catalona WJ: Urothelial tumors of the urinary tract in *Cambell's Urology*, Saunders (eds) 1992: 1122.
39. Lamm DL, De Haven JI, Shrever J, et al: A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous bacillus calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; 144: 64.
40. Brosman SA: Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy. *Techniques and Results. J Urol Klin North Am* Aug. 1992; 559-560.
41. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al. Long term follow up of patients treated with 1 or 2,6-weeks courses of intravesical bacillus-Calmette Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652.40.
42. Brosman SA: The influence of Tice strain BCG treatment in patients with transitional cell carcinoma in situ. In Debruyne FMI, Denis L, Meijden APM van der (eds): *BCG in Superficial Bladder Cancer*, New York, Alan R Liss, 1989; p 193.
43. Hudson MA, Yuan JJ, Catalona WJ, et al. Adverse impact of fibrin clot inhibitors on intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 1990; 144: 1362-1364.
44. Alvarez-Mon M, Molto LM, Manzano L, Olivier C, Carballido JA: Immunomodulatory effect of interferon α 2b on natural killer cells and T lymphocytes from patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Anti-Cancer Drugs* 3 (supplement 1): 5-8.
45. Berman B, Wietzerbin J: Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- α (IFN- α), and interferon- γ (IFN- γ) receptors on human normal and scleroderma dermal fibroblasts in vitro. *J Dermatol Sci* 1992, 3: 82-90.
46. Aguet M: High affinity binding of labeled mouse interferon to a specific cell surface receptor. *Nature* 1980, 284: 459-461.
47. Lau J et al: Interferon-alpha receptor expression and regulation in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1991, 13: 332-338.

48. Bartoletti R, Massimini G, Criscuolo D, Rizzo M: Interferon alpha-2a in superficial bladder cancer prophylaxis: toleration and long-term follow-up. Aphase I-II study. *Anticancer Res*, 1991; 11: 2167.
49. Stuart-Harris RC et al: The clinical application of the interferon: A review. *NSW Therapeutic Assessment Group Med. Journal of Aust.* 1992; 156: 869-72.
50. Hisazumi H, Misahi T, Myoshi N: Photoradiation therapy of bladder tumors. *J Urol* 1983; 130: 685-687.
51. Smith JA Jr, Dixon JA: Argon laser phototherapy of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131: 655-656.
52. Hofstter A, Frank F, Keditsch E, et al: Endoscopic neodymium-YAG laser application for destroying bladder tumors. *Eur Urol* 1981; 7: 278-282.
53. Helmstein K: Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic pressure technique. *Br J Urol* 1972; 44: 434-450.
54. Hansen RI, Nerstrom B, Djurhuus JC, et al: Late results from mucosal denudation of urinary bladder papillomatosis. *Acta Chir Scand* 1976; 472: 73-76.
55. Bracken RB, McDonald MW, Johnson DE: Cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology* 1981b; 28: 459-463.
56. Utz DC, Schmitz SE, Fugelso PD, et al: A clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1973; 32: 1075.
57. Resnick MI, O' Connor VJ Jr: Segmental resection for carcinoma of the bladder: Review of 102 patients. *J Urol* 1973; 109: 1007-1010.
58. Magri J: Partial cystectomy: Review of 104 cases. *Br J Urol* 1962; 34: 74-86.
59. Faysal MH, Freiha FS: Evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the bladder. *Urology* 1979; 14: 352-356.

60. Bloom HJG: Treatment of T₃ bladder Cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy, second report and review. *Brit. J. Urol.* 1982; 54: 136-151
61. Caldwell WL. The role of irradiation in the management of clinical stage B1 (grade II and III) and stages B2 and C bladder cancer. *Cancer Res.* 1977; 37: 2759-2763.
62. Miller LS, Johnson DC: Megavoltage radiation for bladder carcinoma. Alone postoperative, or preoperative radiation. Seventh National Cancer Conference Proceeding. 1973; 771, 782.
63. Skinner DG, Kaufmann JJ: Management of bladder cancer. *Trans Am Assn, Genits Urinary Surg.* 1978; 70: 113-117.
64. Rose MA, Shipley WV: Definitive irradiation for patients with invasive bladder carcinoma. Results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys Suppl.* 1. 1983; 9: 77.
65. Rasmussen RD: Radical cystectomy for residual of recurrent tumors after definitive radiotherapy. *Salvage cystectomy Dan Med Bull* 39(1): 98-100.
66. Van der werf Messing B. Cancer of the urinary bladder treated by interstitial radium implant. *Int J Rad Onc* 1978; 4: 373-378.
67. Shehata WM, Meyer RI, Constand JT: Curative and paliative Radiotherapy of Bladder Cancer *Radiology*, 1983; 146: 523-526.
68. Birkhead BM, Conley JG: Intensive radiotherapy of locally advanced bladder cancer: *Cancer*: 1976; 37: 2746-2748.
69. Goldie JH: Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 1-7.
70. Ackermann R, Altwein GE, Bartsch G, Hohenfellner R, Huland H, Riebben H, Weissbach L: *Therapie urologischer Tumoren.* Karger Verlag, 1991.
71. Sternberg C, Yagoda A: M-VAC chemotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 133: 403-409.

72. Vogelzang NG, Moortmeier JA, Chyodak GW. Neoadjuvant M-VAC for invasive bladder cancer. *J Urol* 1989; 141-245A.
73. Cora N, Stenberg, et al: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* September 15, 1993; Vol. 72, No. 6
74. Haker WG, Meyers FJ, El-Bolkainy MN: Cisplatin Methotrexate and Viblastine (CMV): An effective Chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract: A Northern California Oncology Group Study.
75. Logothetis C, Dexeus F, Chong C, Sella A, Ayala A, Ro J, Pilat S: Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: The M.D. Anderson Hospital experience.
76. Logothetis C, Johnson D, Chong C, Dexeus FA, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson A, Bbaiian R, Wishow K, Eschenbach A. Adjuvant Cyclophosphamide, Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy for Bladder Cancer: An update. *ASCO* 1988; 6: 1590-1596.
77. Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C, Davin J-L, Vincent P, Reboul F: Combined Radiation Therapy and Cisplatin for Locally Advanced Carcinoma of the Urinary Bladder.
78. Scher HL, Herr HW, Sternberg C. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: experience with the M-VAC regimen. *Br J Urol* 1989; 64: 250-256.
78. Κωστακόπουλος Α, Πικραμένος Δ, Αραβαντινός Γ, Αντωνόπουλος Π, Σακκάς Γ, Σκάρλος Δ: Συστηματική χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, επιαδριαμυκίνη και καρμποπλατίνη (M-VEP) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως από μεταβατικό επιθήλιο. *Ελλ. Ουρολ.* 1993; 5:116-119.
79. Logothetis C, Hossan E, Sella A: Fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2a in the treatment of metastatic chemotherapy-refractory urothelial tumors. 1991; 83: 285-288.
80. Sternberg CN, et al: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1993; 72: 1975-1982

81. Shipley W, Kaufman D. The potential for bladder sparing in invasive bladder cancer with transurethral surgery, radiotherapy and chemotherapy. ASCO 1992, Educational Booklet: 190-197.
82. Fair W, Fuks Z, Scher H, Cancer of the bladder. In: Cancer, ed. V. De Vita. S. Hellman, S. Rosenberg, Lippincott, Philadelphia, 4th ed. 1993; 1052-1072.
83. Sarosdy MF, Lamm DL, Williams RD, Moon TD, Flanigan RC, Crawford ED, Wilks NE, Earhart RH, Merritt JA: Phase I trial of oral bropirimine in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 31-33.
84. Sarosdy MF, Lowe BA, Schellhammer PF, Lamm DL, Graham SD, Grossman HB, See WA, Peabody JO, Moon TD, Flanigan RC, Crawford ED, Morganroth J: Oral bropirimine immunotherapy of carcinoma in situ the bladder: Results of a phase II trial. *Urology* 1996; 48: 21-27.
85. Klopp G.T., Alford T.C., Batemen J.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy. *Ann Surg.* 1950; 132: 811-832.
86. Ensminger W.D., Gyves J.W.: Regional cancer chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 1984; 68: 101-115.
87. Speyer JL, Sygarbaker PH., Collins JM: Portal levels and hepatic clearance of 5-FU after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res.* 1981; 41: 1916-1922.
88. Stephens FO, Why use regional chemotherapy? Principles and Pharmacokinetics. *Reg. Cancer Treat* 1988; 1: 4-10.
89. Link KH, Aigner KR, Kuehn W, Kern DH: Prospective correlative chemosensitivity testing in high dose intra-arterial chemotherapy. *Cancer Res.* 46: 4837-4840, 1986.
90. Schenken L: Proliferative character and growth modes of neoplastic disease as determinants of chemotherapy efficacy. *Cancer Treat. Rep.* 1976; 60: 1761-1776.
91. Chen HSG, Gross JF: Intraarterial infusion of anti-cancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 31-40.

92. Nevin JE III, Melnick I, Baggerly JT et al: Advanced carcinoma of bladder: Treatment using hypogastric artery infusion with 5-Fluorouracil, either as a single agent or in combination with Bleomycin or Adriamycin and supervoltage radiation. *J Urol* 1974; 112: 752-758.
93. Stewart DJ, Eapan Hirt WE et al: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J Urol* 1987; 138: 302-305.
94. Eapan L, Stewart D, Danjoux C, Genest P, Futter N, David Moors, Alan Irvine, Juanita Crook, Susan Aitken, Lee Gerig, Rebecca Peterson and Pasteur Rasuli. Intraarterial Cisplatin and Concurrent Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 7: 230-235.
95. Jakse G, Frommhold H, Nedden DZ: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1985; 55: 1659-1664.
96. Skov K: Modification of radiation response by metal complexes: A review with emphasis of nonplatinum studies. *Radiat Res* 1987; 112: 217-242.
97. Stewart D, Leavens M, Maor M, et al: Human central nervous system distribution of cis-platinum and use as a radiosensitizer in malignant brain tumors. *Cancer Res* 1982; 42: 2474-2479.
98. Stewart D, Benjamin R, Zimmerman S et al: Clinical pharmacology of intraarterial cis-platinum. *Cancer Res* 1983, 43: 917-920.
99. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB et al: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987, 258: 931-935.
100. Stephens FO: Pharmacokinetics of intra-arterial chemotherapy. *Cancer Res.* 1983; 86:1-12.
101. Machover D, Goldschmidt E, et al: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986; 4: 685-696.

102. Abul Mokarim, Masataka Uetani, Ichiro Sakamoto, Nobuyuki Hayashi, Koichiro Nomata and Hiroshi Ohtani: Transarterial Infusion of Cisplatin and Doxorubicin in Bladder Cancer. *Acta Oncologica* 36 (1997).
103. Sumiyoshi Y, Uyama T and Kagawa S: Intra-arterial Adriamycin chemotherapy in combination with radiotherapy for advanced bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, suppl, 1992; 30:55.
104. Wallace S, Chang V.P. et al: Transcatheter intraarterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer* 1982; 49: 640-645.
105. Tommaso PG, J Edson Pontes et al: Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma the bladder: Results and follow up. *The Journal of Urology*, Vol. 142, Florida.
106. Susumu Tsujino, Yoshio Ono, Makoto Miki: Neoadjuvant induction intraarterial COMPA (cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin and adriamycin) chemotherapy for invasive bladder cancer: Is it possible to preserve the bladder? *Reg Cancer Treat*, 1996; 9: 116-121.
107. Aigner KR: Regional chemotherapy. Editorial review article, *Regional Cancer Treatment*, 1994; 2: 55-66.
108. Tsujino S, Ito T, Aizawa T, Namiki K, Ohno Y, Yamamoto S, Ishibashi K, Miki M, Yamauchi T, Kawai T: Intra-arterial COMPA (cis-diammine-dichloroplatinum (II), vincristine, methotrexate, peplomycin, adriamycin) chemotherapy for bladder cancer. *Hinyokika Kyo*; 1992; 38(10): 1101-1107.
109. Morita T, Kikuchi T, Hara Y, Ishikawa S, Kobayashi Y, Ishiyama S, Tozuka K, Goto K, Takahashi K, Yoshikawa H, et al: Intra-arterial infusion chemotherapy with [Sar1, Ile8] angiotensin II for bladder cancer. *Am J Clin Oncol*, 1992; 15(3): 188-193.
110. Hoshis, Mao H, Takahashi T, Suzuki K, Nose M, Orikasa S: Internal iliac infusion chemotherapy for rabbit invasive bladder cancer. *Int J Urol (JAPAN)*, 1997; 4 (5) 493-9.

111. Naoki Mitsuhashi, Masahiro Seki, Yosuke Matsumura, Hiroyuki Ohmori: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. Department of Urology, School of Medicine, Japan, Vol. 136, The Journal of Urology.
112. Sasaki Y, Imaoka S, et al: Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intra-arterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. *Cancer*, 1985; 55: 217.
113. Suzuki M, Hori K et al: A new approach to cancer chemotherapy: selective enhancement of tumor blood flow with angiotensin II. *J Natl Cancer Inst*, 1981; 67: 663.
114. Hori KJ, Suzuki M, Abe I, Saito and Sato H: Increase in tumor microvascular pressure by angiotensin-induced hypertension: implication for pharmacokinetic analysis of drug delivery into tumor tissue. *Jap J. Cancer Chemotherapy* 1983; 10: 953.
115. Umezawa H, Takahashi Y, Kinoshita M, Naganawa H, Masuda T, Ishizuka M, Tatsuta K and Takeuchi T: Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin. *J Antibiot* 1979; 32: 1982.
116. Dantchev D, Paintrand M, Hayat M, Bourut C and Mathé G: Low heart and skin toxicity of a tetrahydropyranyl derivative of adriamycin (THP-ADM) as observed by electron and light microscopy. *J Antibiot* 1979; 32: 1085.
117. Aota Y, Okamoto N, Morikawa S, Yoshida K: Intra-arterial chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *Reg Cancer Treat* 1996; 9: 122-127.
118. Kubota Y, Kakizaki H, Numasawa K, Suzuki K, Kato H: Preoperative Intra-arterial Infusion chemotherapy for patients with bladder cancer. *Eur Urol* 1989; 16: 189-194.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο: Παναγιωτίδης Χρόνης

Όνομα πατρός: Θεόδωρος

Όνομα μητρός: Πολυξένη

Εθνικότητα : Ελληνική

Έτος γέννησης: 1948

Τόπος γέννησης: Ελασσώνα, Ν. Λαρίσης

Οικογενειακή Κατάσταση: Παντρεμένος, Πατέρας 2 παιδιών.

Διεύθυνση: Χαλδίας 65, Καλαμαριά, 55133 Θεσσαλονίκη (οικίας),
Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης, Ουρολογική Κλινική, Αλ.
Συμεωνίδη 2, 54007, Θεσ/νίκη (εργασίας)

Τηλέφωνο: (+30310) 439-593 (οικίας), (+30310) 898-505 (εργασίας)
0973096945 (φορητό)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Απολυτήριο Λυκείου Ελασσώνας Λαρίσης (1967)
- Αποφοίτηση από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
Απονομή του πτυχίου Ιατρικής του Ιατρικού τμήματος της Σχολής
Επιστημών Υγείας (1968-1975)
 - Αγροτικό Ιατρείο Κουμπουριανών Καρδίτσας (1975-1976)
 - Στρατιωτική θητεία (1975-1977)
 - Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Ουρολογίας (14/07/1981)
- Fellow of E.B.U.

ΓΛΩΣΣΕΣ

Καλή γνώση Αγγλικής

ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

- Ειδικός Ουρολόγος στο ΙΚΑ Ρόδου: 1/10/1981-30/8/1984
 - Επιμελητής στο Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης.
 - Επιμελητής Β' στο Α.Ν.Θ. 'Θεαγένειο' (27/3/1986-23/2/1990)
 - Επιμελητής Α' στο Α.Ν.Θ. 'Θεαγένειο' (23/2/1990-12/12/1999)
- Αναπληρωτής Διευθυντής στο Α.Ν.Θ. 'Θεαγένειο' (12/12/1999-σήμερα)

ΆΛΛΕΣ ΕΜΠΕΙΡΙΕΣ

- Εκλεγμένο μέλος Επιστημονικής Επιτροπής του Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ» εκπρόσωπος Επιμελητών Α' επί δυο θητείες και αναπληρωματικό μέλος Αναπληρωτών Διευθυντών στο Επιστημονικό Συμβούλιο του ΑΝΘ «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»
- Εκλεγμένο μέλος Δ.Σ., εκπρόσωπος ιατρών του Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ» επί δυο θητείες.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Bundenberg - Aachen Γερμανίας - Ουροδυναμική και Παιδοουρολογία (Ιούνιος- Ιούλιος 1981)
2. Ουρολογική Κλινική Λονδίνου San Bartholomew's Hospital (Ιούνιος- Ιούλιος 1988)
3. Urologische Klinik Prof. Dr. Renter, Stuttgart Γερμανίας, Ενδοσκοπική Ουρολογία. (11/3/91-22/3/91)
4. Στη ριζική προστατεκτομή στο University of Colorado, Denver, USA. (11-15/3/96)
5. Στη χειρουργική κατωτέρου ουροποιητικού συστήματος και στη βραχυθεραπεία του προστάτου, Division of Urology, Ohio State University, Columbus USA. (16/3/96-5/7/96)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ & ΣΥΛΛΟΓΟΙ

1. Μέλος Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος.
2. Μέλος Ελληνικής Εταιρείας Ερεύνης του Καρκίνου.
3. Μέλος Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας.
4. Μέλος της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης.
5. Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής του 8^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Ογκολογίας.
6. Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρολογικής

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ουρολογίας της Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ.(1986-1995)
 - α) Σύγχρονες απόψεις για την αντιμετώπιση του Ca προστάτου (1986-87)
 - β) Όγκοι Νεφρών (1987-88)
 - γ) Νεοπλάσματα πέους (1988-89)
 - δ) Νεοπλασματικοί δείκτες ουροποιητικού συστήματος (1989-90)
 - ε) Φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με Ca νεφρού, ουροδόχου κύστης, προστάτου (1990-91)
 - στ) Η μη Χειρουργική Θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (1991-92)
 - ζ) Ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού στο α) καρκίνο νεφρού, β) πέους, γ) όρχεως (1994-95)
 - η) Ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού στο α) καρκίνο νεφρού, β) πέους, γ) όρχεως, νοεότερα δεδομένα (2002)
- ΙΕΚ Ευόσμου: Διδασκαλία στο Τμήμα Νοσηλευτικής & Τραυματολογίας (2002)
- Συμμετοχή στην έκδοση βιβλίου με τίτλο: «Καρκίνος των όρχεων» (2002)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 8^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο.

128

- 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο.
- 11^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο.
- 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας.
- 12^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο.
- 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας.
- 7^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο.
- I' Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
- 1^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας.
- 4^ο Διαπανεπιστημιακό Ουρολογικό Συμπόσιο.
- 3^ο Συμπόσιο Ελληνογερμανικού Συνδέσμου Ουρολόγων.
- 4^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
- 1^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο.
- 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας.
- ΙΑ' Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
- 2^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο.
- XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής.
- 1^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο.
- 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας.
- 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας.
- 12^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο.
- 13^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο.
- Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του καρκίνου (1/9/1986-Διεθνές Συμπόσιο)
- Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του καρκίνου (3/6/1989-Συμπόσιο)
- Ουρολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος -Διημερίδα (30/5/1992)
- Αθηναϊκές Ουρολογικές Ημέρες 1982.
- Αθηναϊκές Ουρολογικές Ημέρες 1986.
- Αθηναϊκές Ουρολογικές Ημέρες 1988.-2002

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**Με Ανακοινώσεις**

1. **Παναγιωτίδης Χ.**, Παρασκευόπουλος Π., Βακαλίκος Ι.
«Περιοχική Χημειοθεραπεία Ca ουροδόχου κύστεως».
 7^ο Μεσογειακό Συνέδριο Χημειοθεραπείας, Βαρκελώνη, 20/05/1990.
2. Vainas I., Dimitriades K., **Panagiotidis Ch.**, Ioannidis S., Kortsaris A., Galactidou V., Stergiou I., Tsirintanis I., Tsoitou-Xiarehou M., Kapetanios D.
«Addition of a somatostatin analogus (CSMS-A) in complete antian-drogen treatment schedules (CAT) in patients with advanced prostatic» 21st National Cancer Congress of the German Cancer Society Hamburg, 7-11 March 1994
3. Papageorgiou, D. Sahpazidou, P. Stravoravdi, G. Geromichalos, J. Boukovinas, P. Papakotoulas, **Ch. Panagiotidis**, K. Dimitriadis. " Antitu-mor Effect of IL-2 Alone and in Combination with EB1089 on Leukemia P388. Journal of Interferon and Cytokine Research vol 21 supp 1, 2001.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**Χωρίς Ανακοινώσεις**

1. 3rd International Symposium on Advances in Urologic oncology, San Remo, Italy, March 7-9, 1991
2. 22nd International Congress of Urology, Seville, November 5, 1991
3. 4th International Urology "Preceptorship" The University of Colorado, Denver, March 11-15, 1996
5. 13th EAU Congress, Barcelona, March 21-25, 1998
6. 17th World Congress on Endourology and SW, Rodos, Greece
7. 2nd Symposium Griechisch-Deutscher, Urologenverband, Santorini-Griechenland, June 16-17, 1995
8. 5th Symposium of the Greek-German Urological Association, Corfu, Greece, June 24-26, 1999
9. 3rd Symposium of Greek-German Urological Union, Heraklion, Greece, 1997
10. XV EAU Congress, April 12-15 2000, Brussels

11. XVI EAU Congress, April 7-10 2001, Geneva
12. XVII EAU Congress, February 23-26 2002, NEC, Birmingham, United Kingdom

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

1. Καρκίνος προστάτου, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης, Θεαγένειο. «Νεοπλασματικοί Δείκτες του προστάτου», 28 Απριλίου 1986.
2. Στρογγυλή τράπεζα. Περιοχική Χ/Θ καρκίνου ουροδόχου κύστεως.
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, 29/11/1991.
«Θεραπευτικές επιλογές ορμονοαντόχου μεταστατικού καρκίνου του προστάτου».
3. Στρογγυλή τράπεζα. 2^ο Μακεδονικό Ουρολογικό Συμπόσιο. 22-24 Οκτωβρίου 1999.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. “ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΟΥΡΗΤΗΡΑ”
Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Σ. Παρασκευόπουλος, Κ. Πουρνάρας, Ι. Βακαλίκος. Ελληνική Ουρολογία 1:37, 1989
2. “ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ”
Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Ι. Χρυσός, Κ. Χατζημπούσιος, Σ. Παρασκευόπουλος, Ι. Βακαλίκος. Ελληνική Ουρολογία, 2: 164-167, 1990.
3. “ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗΣ ΟΥΡΩΝ, ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΟΞΙΝΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΟΣΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ”
Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, Σ. Παρασκευόπουλος, **Χ. Παναγιωτίδης**, Α. Μπούτη, Α. Σκίρτα, Ι. Βακαλίκος. Ουρολογικά Νέα, 2:91-94, 1996.
4. “ΕΙΔΙΚΟ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (PSA)”.

Παναγιωτίδης Χ. Επιμελητής Α΄ Ουρολογική Κλινική Α.Ν.Θ. “ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ”. Ιατρικά θέματα. Τεύχος 10, σελ. 37. Απρίλιος, Μάιος, Ιούνιος 1998.

5. “ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ”: **Χ. Παναγιωτίδη**, Χειρ. Ουρολόγου Αναπληρωτού Διευθυντού Ουρολογικής κλινικής, ΑΝΘ Θεαγένειο
6. “ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ”, Ιατρικά Θέματα, Τεύχος 20, 2000.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΕ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Παναγιωτίδης Χ.**, Πεφτουλίδης Σ., Μουρατίδου Δ., Βακαλίκος Ι. “Μετάσταση καρκίνου προστάτου σε όρχη”. Συνέδριο Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 29/05/1987.
2. **Παναγιωτίδης Χ.**, Βακαλίκος Ι., Πεφτουλίδης Σ., Μουρατίδου Δ., Χατζηγεωργίου Ν., Μπλάτζας Γ. “Η περιοχική χημειοθεραπεία (ενδοαρτηριακώς) στο προχωρημένο καρκίνο της κύστεως”. XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και International Surgical Forum, 1988.
3. **Παναγιωτίδης Χ.**, Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., Χατζημπούσιος Κ., Βακαλίκος Ι. “Επανορθωτική επέμβαση ουροτηροκοιλιακού συριγγίου”. Συνέδριο Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 24/02/1989.
4. **Παναγιωτίδης Χ.**, Κορατζής Ι., Πεφτουλίδης Σ., Δημάσης Ν., Βλιακόφτης Ι., Βακαλίκος Ι. “Non-Hodgkin. Λεμφώματα υποδυόμενα νεοεξεργασίες οργάνων ουροποιητικού συστήματος”. Συνέδριο Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 23/06/1989.
5. **Παναγιωτίδης Χ.**, Παρασκευόπουλος Σ., Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., Βακαλίκος Ι. “Καρκίνος του πέους. Η πείρα μας από την αντιμετώπιση 41 ασθενών στη δεκαετία 1979-1989”. 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 6-8 Οκτωβρίου 1989.

6. **Παναγιωτίδης Χ.**, Φιλανταζή Χ., Γκάρα Γ., Βακαλίκος Ι. “Ογκος πέους τύπου *Bushke-Lowenstein (Verrucous Carcinoma-Giant Condyloma Acuminatum)*”. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Πειραιά, 4 - 7 Νοεμβρίου 1993.
7. **Παναγιωτίδης Χ.**, Γραικού Α., Χαραλαμπίδου Μ., Βακαλίκος Ι. “Λειομυοσάρκωμα ουροδόχου κύστεως επί μιας περιπτώσεως”. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Πειραιά, 4 - 7 Νοεμβρίου 1993.
8. **Παναγιωτίδης Χ.**, Βαϊνάς Η., Ιωαννίδης Σ., Τζοίτου-Ξιάρχου Μ., Κορτσάρης Α., Γαλακτίδου Γ., Στεργίου Ι., Τσιριντάνης Ι., Δημητριάδης Κ., “Ο ρόλος των αναλόγων της σωματοστατίνης (*SMS-F*) σε σχήμα πλήρους αντιαδρογονικής θεραπείας (*ΠΑΘ*) ασθενών με προχωρημένο καρκίνο προστάτη (*ΠΚΠ*)”. 12^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Χαλκιδικής, 12-15 Οκτωβρίου 1994.
9. **Παναγιωτίδης Χ.**, Γραικού Α., Σουλτογιάννης Ι. “Αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστεως”. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 1995.
10. **Παναγιωτίδης Χ.**, Πεφτουλίδης Σ., Τόλιου Θ., Καισαριδίου Δ., Ξηρού Π., Παπαβασιλείου Π., Καλαϊτζίδης Σ., Βακαλίκος Ι. “Ογκοκύττωμα νεφρού”. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 1995.
11. **Παναγιωτίδης Χ.**, Νταχάμπε Ν., Δημάσης Ν., Δημητριάδης Κ., Παπαβασιλείου Π. “Ριζική διαπεριτοναϊκή νεφρεκτομή με πρόσθια υποπλεύρια τομή. Εμπειρία 14 ασθενών”. 14^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κω, 1-5 Οκτωβρίου 1998.
12. Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βακαλίκος Ι. “Η πείρα μας από τη χρήση της *Mitomycin-C* και ενδοφωτογραφική απεικόνιση των αλλαγών του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως”. Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, 1987.
13. Δημόπουλος Θ., Βακαλίκος Ι., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βούρος Δ. “*TBC* Ουροποιητικού συστήματος σε υποδυόμενη νεοπλασία της ουροδόχου κύστεως”. Συνέδριο Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 21/11/1978.

14. Βακαλίκος Ι., Δημόπουλος Θ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βούρος Δ. *“Κλειστές κακώσεις νεφρών”*. Συνέδριο Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 21/11/1978.
15. Βακαλίκος Ι., Δημόπουλος Θ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βούρος Δ. *“Η διαγνωστική συμβολή του σπινθηρογραφήματος των οστών στις νεοπλασίες του ουροποιογεννητικού συστήματος”*. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ουρολογικής Εταιρείας, 07/09/1979.
16. Δημόπουλος Θ., Βακαλίκος Ι., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βούρος Δ. *“Η σημασία του προσδιορισμού των καρκινοεμβρυϊκών αντιγόνων στους όγκους των όρχεων”*. 1^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Αθήνα.
17. Βακαλίκος Ι., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βούρος Δ. *“Αδενοκαρκίνωμα επινεφριδίου”*. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 10/10/1986.
18. Βακαλίκος Ι., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μουρατίδου Δ., Δεστούνη Ε. *“Λειομυοσάρκωμα Προστάτου”*. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 14/12/1986.
19. Βακαλίκος Ι., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Δημάσης Ν., Παρασκευόπουλος Σ., Πουρνάρας Κ. *“Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου ουρητήρα”*. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 21/12/1987.
20. Βακαλίκος Ι., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Δημάσης Ν., Παρασκευόπουλος Σ., Πουρνάρας Κ. *“Αντιμετώπιση υπερπλασίας προστάτη σε ασθενή με νόσο του Recklinghausen”*. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 21/12/1987.
21. Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Χατζημπούσιος Κ., Παρασκευόπουλος Σ., Πουρνάρας Κ. *“Συντηρητική αντιμετώπιση ταυτόχρονου και αμφοτερόπλευρου αδενοκαρκινώματος των νεφρών”*. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 21/12/1987.

22. Πεφτουλίδης Σ., Δημάσης Ν., **Παναγιωτίδης Χ.**, Χατζημπούσιος Κ., Βακαλίκος Ι. “Αδενοκαρκίνωμα του νεφρού. Ανασκοπική μελέτη 218 ασθενών στη δεκαετία 1979-1989”. 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 6-8 Οκτωβρίου 1989.
23. Πεφτουλίδης Σ., Δημάσης Ν., **Παναγιωτίδης Χ.**, Χατζημπούσιος Κ., Βακαλίκος Ι. “Καρκίνος από μεταβατικό επιθήλιο ανωτέρου ουροποιητικού. Εμπειρία μιας δεκαετίας”. 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 6-8 Οκτωβρίου 1989.
24. Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μανωλιάδης Ι., Κορτσάρης Α., Βακαλίκος Ι. “Αντιμετώπιση μεταστατικού καρκίνου του νεφρού με Ιντερφερόνη (A₂b) και Βιμπλασίνη”. Συνεδρία Ουρολογικής Εταιρείας, 28/04/1990.
25. Βούρος Δ., Βακαλίκος Ι., Δημόπουλος Θ., **Παναγιωτίδης Χ.** “Τρόπος αντιμετώπισης και θεραπευτικά αποτελέσματα επί του καρκίνου της κύστεως”. Συνεδρία Ιατρικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 08/06/1978.
26. Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., Παρασκευόπουλος Σ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μπούτη Α., Σκύρτα Α., Βακαλίκος Ι. “Συγκριτική μελέτη υδροξυπρολίνης ούρων προστατικής όξινης φωσφατάσης ούρου και σπινθηρογραφήματος οστών σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου και οστικές μεταστάσεις”. 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 6-8 Οκτωβρίου 1989.
27. Δημητριάδης Κ., Νοικοκυράκης Α., Στεργίου Ι., Τσιριντάνης Ι., Βαϊνάς Η., Ζαρογουλίδη Κ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Καπλάνης Κ., Σιδηράς Θ. “Παρηγορική ενδοογκική χορήγηση IFN-β (Beraferon^R) σε προθεραπευμένους όγκους”. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Πειραιά, 4-7 Νοεμβρίου 1993.
28. Σκευούδη Σ., Τσπλακίδου Μ., Νέπκα Χ., Κιζιρίδου Α., **Παναγιωτίδης Χ.**, Τόλιου Θ., Δεστούνη Χ. “Συμβολή της κυτταρολογικής εξέτασης των ουρών στα νεοπλάσματα του ουροποιητικού συστήματος”. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ογκολογίας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 1995.

29. Παρασκευόπουλος Σ.Π., Τσαβδαρίδης Δ., Χατζηχαρίση Ε., Πιστεύου Κ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μπούτης Λ. “Σεμίνωμα των όρχεων, αποτελέσματα από μακροχρόνια παρακολούθηση”. 12^ο Βορειοελλαδικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 11-13 Απριλίου 1997.
30. Παρασκευόπουλος Σ.Π., Τσαβδαρίδης Δ., Χατζηχαρίση Ε., **Παναγιωτίδης Χ.**, Πιστεύου Κ., Καισαρίδου Δ., Ράππου Α., Μπούτης Λ. “Μη σεμινωματικοί όγκοι των όρχεων, αποτελέσματα από μακροχρόνια παρακολούθηση”. 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, 12-15/10/1997.
31. Παρασκευόπουλος Σ.Π., Χατζηχαρίση Ε., Τσαβδαρίδης Δ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μπούτης Λ. “Μπορούν να ιαθούν οι μη σεμινωματικοί όγκοι των όρχεων”. 13^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 15-17 Μαΐου 1998.
32. Δημάσης Ν., Πεφτουλίδης Σ., Δημητριάδης Σ., Παπαβασιλείου Χ., **Παναγιωτίδης Χ.**, Βακαλίκος Ι. “Συνδυασμένη ενδοκυστική χορήγηση *mitoxantron* (*Novantron*) και *Interferone-α* (*Intron-A*)”. 14^ο Πανελλήνιο ουρολογικό Συνέδριο, Κως, 1-5 Οκτωβρίου 1998.
33. Παρασκευόπουλος Σ.Π., Τσαβδαρίδης Δ., Χατζηχαρίση Ε., Μπούτη Α., **Παναγιωτίδης Χ.**, Μπούτης Λ. “Χημειοθεραπεία του μη σεμινωματικού καρκίνου των όρχεων. Το σήμερα είναι καλύτερο από το χθές”. 14^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κως, 1-5 Οκτωβρίου 1998.
34. Π. Παρασκευόπουλος, Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Κ. Πουρνάρας, Ι. Βακαλίκος “Αντιμετώπιση Ασθενούς με Νόσο του Von Recklinghausen και υπερπλασία του Προστάτου” Ουρολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, 21/12/1987.
35. Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Ι. Χρυσός, Κ. Χατζημπούσιος, Σ. Παρασκευόπουλος, Ι. Βακαλίκος. “Συντηρητική αντιμετώπιση αμφοτερόπλευρου σύγχρονου όγκου των νεφρών” Ουρολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, 24/2/1989. Ελληνική Ουρολογία, 2:164-167, 1990.

36. Σ. Πεφτουλίδης, Ν. Δημάσης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Ι. Χρυσογονίδης, Δ. Μουρατίδου, Λ.Μπούτης, Ι. Βακαλίκος, “Όγκος του Λεκιθικού Σάκου του Όρχεως (Yolk Sac Tumor) σε Ενήλικες Ασθενείς- 2 περιπτώσεις”. 9^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 10/1989.
37. Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Ν. Δημάσης, Ι. Μανωλιάδης, Ι. Βακαλίκος. “Η Εφαρμογή της Περιοχικής Χημειοθεραπείας Ενδαρτηριακώς, στον Τοπικά Εκτεταμένο καρκίνο Κύστεως”. 11^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 11/1992.
38. Ν. Δημάσης, Σ. Πεφτουλίδης, **Χ. Παναγιωτίδης**, Ι. Μπιλιάγκας, Ι. Βακαλίκος. “Αποτελέσματα από την Ενδοκυστική Χορήγηση Κυτταροστατικού (Farnotubicin) και Βιολογικού Τροποποιητή (Intron-A) σε επιφανειακούς Όγκους της Ουροδόχου Κύστεως” 11^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 11/1992
39. **Παναγιωτίδης Χ.**, Πεφτουλίδης Σ., Δημάσης Ν., Πατακιούτα Φ., Γραικός Κ., Βακαλίκος Ι. “Αγγειομυολιπώματα νεφρού: Εμπειρία μας από 6 περιπτώσεις”. 2^ο Μακεδονικό Ουρολογικό Συμπόσιο. 22-24 Οκτωβρίου 1999.
40. Χρυσογονίδης Ι., **Παναγιωτίδης Χ.** “Αιμάτωμα Όρχεως Υποδύμενο Νεοπλασία”. XII Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, 18-22 Οκτωβρίου, 2000.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Α. Κυστεοσκοπική εικόνα προ της ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 1. Β. Κυστεοσκοπική εικόνα μετά την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 2. Α. Κυστεοσκοπική εικόνα προ της ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 2. Β. Κυστεοσκοπική εικόνα μετά την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 3. Α. Κυστεοσκοπική εικόνα προ της ΠΕΧ/Θ.



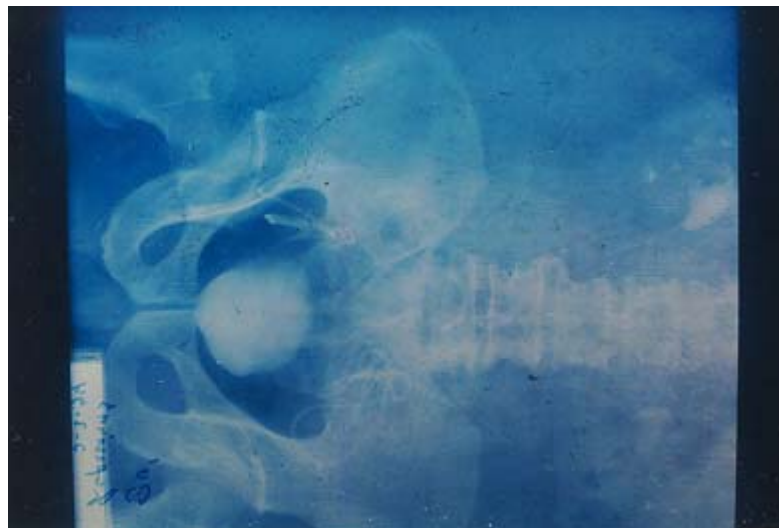
Εικόνα 3. Β. Κυστεοσκοπική εικόνα μετά την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 3. Γ. Κυστεοσκοπική εικόνα μετά έτος από την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 4. Α. Πυελογραφία εικόνα προ της ΠΕΧ/Θ.



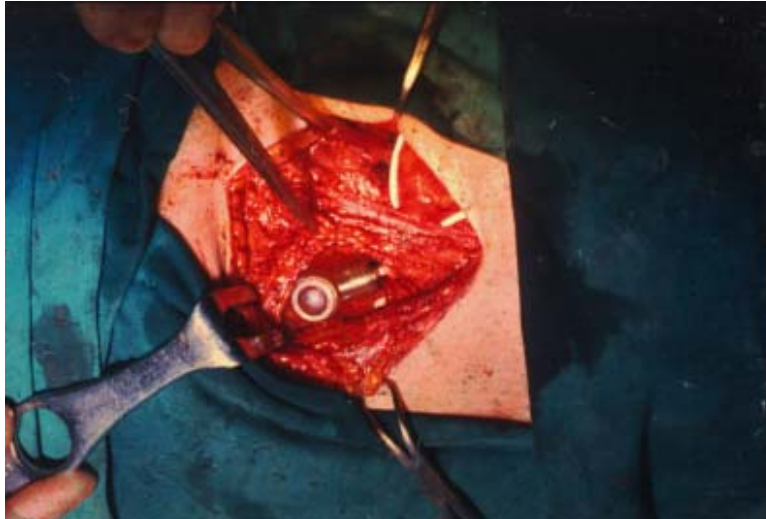
Εικόνα 4. Β. Πυελογραφία μετά την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 5. Α. Πυελογραφία προ της ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 5. Β. Πυελογραφία εικόνα μετά την ΠΕΧ/Θ.



Εικόνα 6. Καθήλωση του Port υποδορίως.



Εικόνα 7. Τεχνική έγχυσης ενδαρτηριακώς



Εικόνα 10. Αγγειογραφία έσω λαγονίων αρτηριών
α) έσω λαγονίος αρτηρία, β) άνω γλουτιαία αρτηρία,
γ) πλαγία ιερά αρτηρία, δ) θυροειδής αρτηρία,
ε) κάτω γλουτιαία αρτηρία, στ) αιδοϊκή αρτηρία.
ζ) καθετήρες στις έσω λαγονίες αρτηρίες.