

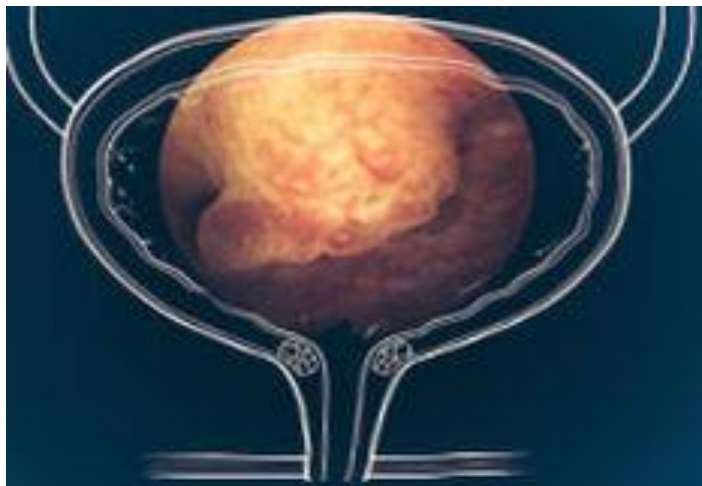
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

«Καρκίνος ουροδόχου κύστης και νοσηλευτικές διεργασίες»



ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΗΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΑΚΡΙΒΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΑΜ : 16455

ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν και ανταποκρίθηκαν με χαρά στην πρόσκλησή μου και διέθεσαν πολύτιμο χρόνο για την προσπάθειά μου στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας και τις συμβουλές τους.

Πρώτα από όλους, την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Χριστίνα Παπανικολάου , τον κ. Άρη Καλτσά Ιατρό-Ουρολόγο, τον κ. Νικόλαο Σοφικίτη Καθηγητή ουρολογίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την συμπαράσταση και την υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
---------------	---

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος.....	7
1.1 Οι νεφροί.....	7
1.2 Οι νεφρικοί κάλυκες-η νεφρική πύελος.....	8
1.3 Ουρητήρες.....	8
1.4 Η ουροδόχος κύστη.....	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.Φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος.....	12
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

3.1 Καρκίνος ουροδόχου κύστεως.....	13
3.2 Αιτιολογία.....	13
3.3 Σταδιοποίηση.....	16
3.4 Τύποι όγκων ουροδόχου κύστεως.....	17
Κλινική εικόνα.....	22
3.5 Διάγνωση.....	23
3.7 Απεικονιστικές τεχνικές.....	27
3.8 Κλινική πορεία.....	28
3.9 Πρόγνωση.....	29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

Θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου της ουροδόχου κύστεως

4.1 Γενικά.....	32
-----------------	----

4.2 Θεραπεία επιφανειακού καρκίνου.....	32
4.3 Ριζική κυστεκτομή.....	34
4.4 Χημειοθεραπεία.....	36
4.5 Συνδυασμένη θεραπεία διατήρησης της κύστης.....	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

Νοσηλευτική αντιμετώπιση στον όγκο της ουροδόχου κύστεως

Νοσηλευτική παρέμβαση.....	38
5.1 Υποδοχή του ασθενούς στην κλινική.....	38
5.2 Νοσηλευτική φροντίδα κατά τη χειρουργική θεραπεία.....	39
5.3 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα.....	40
5.4 Μετεγχειρητική φροντίδα.....	43
5.4.1 Διουρηθρική εκτομή και καυτηρίαση.....	45
5.4.2 Τμηματική εκτομή της κύστης.....	46
5.4.3 Κυστεκτομή-ολική αφαίρεση της κύστης.....	46
5.5 Ψυχολογική προσέγγιση ασθενούς κατά τη χειρουργική επέμβαση.....	47
5.6 Αποκατάσταση ασθενούς.....	49
5.7 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη.....	49
Άρθρα.....	51
Περιεχόμενα εικόνων και πινάκων.....	67
Βιβλιογραφία.....	68

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα εργασία, θα ασχοληθούμε με τις παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος και κυρίως τις παθήσεις της ουροδόχου κύστεως που όλο και συχνότερα εμφανίζονται στους συνανθρώπους μας

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Επιστημονικά περιοδικά, ιατρικά και νοσηλευτικά βιβλία, ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και ερευνητικά ιατρικά άρθρα
Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί μια επίπονη διαδικασία ερεθισμού της κύστης από διάφορους παράγοντες που αρκετά συχνά οδηγεί στο θάνατο
Με την αναγνώριση της νόσου καθώς και με τη σωστή αντιμετώπιση και παρέμβαση, όπως πρόληψη και μια σειρά εξετάσεων μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος ουροδόχου κύστης, ουρολοιμώξεις, απόφραξη ουρητήρων, κυστεκτομή.

Abstract

PURPOSE

In the present study we will deal with urinary tract diseases and especially bladder diseases that are more and more common in our fellow humans.

MATERIAL AND METHOD

Scientific journals, medical and nursing books, electronic databases and research medical articles
The method used is the bibliographic review of Greek and international bibliography.

CONSEQUENCES:

Bladder cancer is a painful process of bladder irritation by various factors that often leads to death
By recognizing the disease as well as by proper treatment and intervention, such as prevention and a series of examinations can be successfully addressed.

KEY WORDS:

Bladder cancer, urinary tract infections, obstruction ureters, cystectomy.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι το δεύτερο σε συχνότητα καρκίνωμα του ουρογεννητικού στον άνθρωπο μετά από αυτό του προστάτη. Στον άνδρα αποτελεί τον 4^ο κατά σειρά καρκίνο, μετά από αυτούς του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου, ενώ στη γυναίκα τον 8^ο.

Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες μεταξύ των πασχόντων είναι περίπου 3/1.

Η συχνότητα της νόσου εμφανίζει σαφή αυξητική τάση, η οποία μεταξύ άλλων οφείλεται και στην αύξηση του μέσου όρου ζωής του ανθρώπου, δεδομένου ότι ο καρκίνος της κύστης (όπως άλλωστε και οι περισσότερες μορφές καρκίνου) προσβάλλουν κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 69 έτη στους άνδρες και τα 71 στις γυναίκες, αλλά η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμη και σε παιδιά. Η ηλικία φαίνεται ότι σχετίζεται με τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος, αφού σε ασθενείς κάτω των 30 ετών υπερτερούν οι ευνοϊκότερες ιστολογικές μορφές. Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος εξέλιξης ενός επιφανειακού καρκινώματος σε διηθητικό είναι ο ίδιος σ' όλες τις ηλικίες.

Το καρκίνωμα της κύστης είναι περίπου διπλάσιο σε συχνότητα στους λευκούς απ' ότι στους μαύρους άνδρες, υπάρχουν δε ενδείξεις ότι αυτή η διαφορά συχνότητας περιορίζεται στα επιφανειακά καρκινώματα και όχι στα διηθητικά.

Συνήθως ξεκινούν από το βλεννογόνο της κύστης και είναι επιθηλιακοί ενώ σπάνια προέρχονται από τα τοιχώματα της κύστης όπως τα λειώματα, λειομυοσαρκώματα, ή το συνδετικό ιστό όπως τα ινώματα, ινοσαρκώματα, κ.λ.π. Αυτά τα ουροθηλιακά καρκινώματα είναι πολυκεντρικά και συχνά εμφανίζονται (και υποτροπιάζουν) σε πολλαπλές θέσεις στο κατώτερο ουροποιητικό σε προσβλημένο ασθενή.

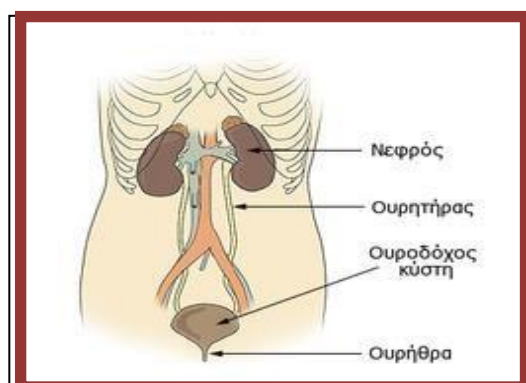
Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει σημαντικά αυξημένη συχνότητα του καρκίνου της κύστης σε εργαζόμενος που εκτίθενται σε διάφορες αρωματικές αμίνες, που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες χρωμάτων χημικών και καουτσούκ.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1. Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος

Με τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος επιτελείται η απέκκριση και η αποβολή από τον οργανισμό των άχρηστων και επιβλαβών προϊόντων της ανταλλαγής της ύλης με τα ούρα.

Το ουροποιητικό σύστημα διακρίνεται σε δύο μέρη, την εκκριτική, που αποτελείται από τους νεφρούς, με την οποία επιτελείται η απέκκριση των ούρων, και την αποχετευτική, με την οποία τα ούρα απομακρύνονται από τον οργανισμό. Η αποχετευτική μείρα αποτελείται από τους νεφρικούς κάλυκες, τις νεφρικές πυέλους, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. (εικόνα 1)



Εικ 1. Το ουροποιητικό σύστημα

1.1 Οι Νεφροί

Οι νεφροί είναι δύο, ένας δεξιός και ένας αριστερός, βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, κάτω από το διάφραγμα και εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, αντίστοιχα με τον 12^ο θωρακικό σπόνδυλο και τον 2^ο & 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται λίγο χαμηλότερα από τον αριστερό λόγω του υπερκείμενου ήπατος.

1.2 Οι νεφρικοί κάλυκες – η νεφρική πύελος

Οι νεφρικοί κάλυκες και η νεφρική πύελος αποτελούν την αρχή της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος. Τα τοιχώματα των καλύκων, της πύελου και των ουρητήρων περιέχουν λείες μυϊκές ίνες οι οποίες συσπώνται και εξωθούν τα ούρα στην ουροδόχο κύστη.

1.3 Ουρητήρες

Οι ουρητήρες είναι δύο λεπτοί και ελαστικοί, ινομώδεις σωλήνες που διασχίζουν τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και ενώνουν τη νεφρική πύελο με την ουροδόχο κύστη. Ο ουρητήρας μεταφέρει ούρα από τη νεφρική πύελο στην κύστη με ενεργητικό περισταλτισμό. Χωρίζονται σε τρεις μοίρες: την κοιλιακή, την πυελική, και την κυστική.

1.4 Η ουροδόχος κύστη

1.4.1 Γενικά

Η ουροδόχος κύστη είναι το πλέον πρόσθιο στοιχείο των πυελικών σπλάγχων. Παρόλο ότι εντοπίζεται ολόκληρη στην πυελική κοιλότητα όταν είναι κενή, διατείνεται προς τα πάνω στην κοιλιά όταν γεμίζει. Η κενή ουροδόχος κύστη έχει σχήμα τρίπλευρης πυραμίδας, που έχει αναποδογυρίσει και στηρίζεται σε ένα από τα χείλη της.

1.4.2 Η ανατομική θέση

Έχει κορυφή, βάση, μια άνω επιφάνεια και δυο πλάγιες κάτω επιφάνειες: Η κορυφή της ουροδόχου κύστης είναι στραμμένη προς το άνω χείλος της ηβικής σύμφυσης. Από την κορυφή ξεκινά και πορεύεται προς τα πάνω στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, μέχρι τον ομφαλό, ένα μόρφωμα γνωστό ως μέσος ομφαλικός (μέσος ομφαλοκυστικός) σύνδεσμος (υπόλειμμα του οραχού του εμβρύου, ο οποίος συμβάλλει στο σχηματισμό της ουροδόχου κύστεως).

Η βάση της ουροδόχου κύστης έχει σχήμα ανεστραμμένου τριγώνου και «βλέπει» προς τα πίσω και κάτω. Στις δυο άνω γωνίες της βάσης καταλήγουν οι δυο ουρητήρες και από την κάτω γωνία της ξεκινά προς τα κάτω η ουρήθρα. Στο εσωτερικό, το επιθήλιο της βάσης της κύστης είναι ομαλό και προσφύεται γερά στο υποκείμενο λείο μυϊκό στρώμα του τοιχώματος, σε αντίθεση με ότι παρατηρείται σε άλλες θέσεις της κύστης, όπου ο βλεννογόνο είναι αναδιπλωμένος και προσφύεται χαλαρά στο τοίχωμα.

Η ομαλή τριγωνική περιοχή του εσωτερικού της κύστης μεταξύ των στομιών εκβολής των ουρητήρων και της ουρήθρας είναι γνωστή με την ονομασία τρίγωνο.

Οι πλάγιες, κάτω επιφάνειες της κύστης εκτείνονται μεταξύ των ανελκτήρων του πρωκτού και των παρακείμενων έσω θυροειδών μυών πάνω από την πρόσφυση του πυελικού διαφράγματος. Η άνω επιφάνεια είναι υπόκυρτη, όταν η κύστη είναι άδεια και προβάλλει σαν φουσκωμένο μπαλόνι προς τα πάνω, όταν η κύστη γεμίζει.

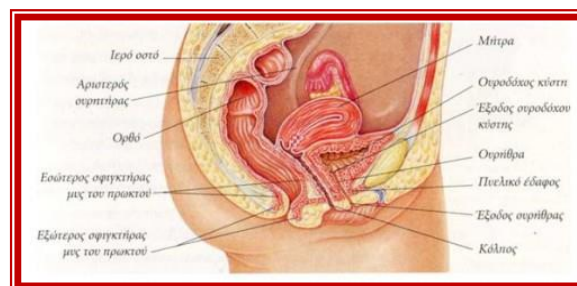
1.4.3 Αυχένος της ουροδόχου κύστης

Ο αυχένος της ουροδόχου κύστης περιβάλλει την αρχή της ουρήθρας στο σημείο όπου συναντώνται οι δυο πλάγιες κάτω επιφάνειες και η βάση.

1.4.4 Στήριξη

Ο αυχένος είναι το κατώτερο τμήμα της κύστης και το περισσότερο καθηλωμένο τμήμα της. Στηρίζεται στη θέση του από δυο ισχυρές ινομυώδεις ταινίες, που συνδέουν τον αυχένα και την πυελική μοίρα της ουρήθρας με την οπίσθια κάτω επιφάνεια των δύο ηβικών οστών.

Στις γυναίκες, οι ινομυώδεις αυτές ταινίες ονομάζονται ηβοκυστικοί σύνδεσμοι. Μαζί με τον υμένα του περινέου, τους ανελκτήρες του πρωκτού και τα ηβικά οστά, οι σύνδεσμοι αυτοί βοηθούν στη στήριξη της ουροδόχου κύστης.



Εικ.2: Ανατομική θέση ουροδόχου κύστεως στις γυναίκες

Στους άνδρες, οι δυο ινομυώδεις ταινίες είναι γνωστές ως ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι, επειδή συγχωνεύονται με την ινώδη κάψα του προστάτη, η οποία περιβάλλει τον αυχένα της κύστης και το παρακείμενο τμήμα της ουρήθρας.

Παρόλο ότι στον ενήλικο άτομο η ουροδόχος κύστη θεωρείται πυελικό όργανο, στα παιδιά έχει μια υψηλότερη θέση. Κατά τη γέννηση, η κύστη βρίσκεται σχεδόν ολόκληρη στην κοιλιά και η

1.4.6 Ιστολογία

Το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης αποτελείται από το μυικό τοίχωμα (προς τα έξω) και το βλεννογόνο (προς τα έσω). Μεταξύ των δυο αυτών χιτώνων παρεμβάλλεται χαλαρός υποβλεννογόνιος συνδετικός ιστός. Ο μυικός χιτώνας αποτελείται από τρεις στοιβάδες, την έξω επιμήκη, τη μέση κυκλωτή και την έσω επιμήκη ή υποβλεννογόνια στοιβάδα. Οι στοιβάδες αυτές δεν έχουν σαφή προσανατολισμό ή ακόμα και διαχωρισμό στο μεγαλύτερο μέρος της κύστης, εκτός από το στόμιο της, όπου βρίσκεται το έσω ουρηθρικό στόμιο. Οι τρεις μυικές στοιβάδες σχηματίζουν το λειτουργικό μυ της ουροδόχου κύστεως, που ονομάζεται εξωστήρας.

1.4.7 Αγγεία και νεύρα

Τα νεύρα των νεφρών προέρχονται από το νεφρικό πλέγμα και σχηματίζονται από κλάδους του συμπαθητικού και πνευμονογαστρικού. Η ουροδόχος κύστη αποθηκεύει τα ούρα και όταν πληρούται στέλνει σήμα στον νωτιαίο μυελό, ο οποίος με τη σειρά του θα μεταβιβάσει ώσεις για την εκκένωση της ουροδόχου κύστης. Το σήμα για εκκένωση δίνεται, συνήθως όταν η κύστη περιέχει 250-400 ml ούρων περίπου. Η ουροδόχος κύστη μπορεί να αποθηκεύσει 1000-1800ml ούρων. Η μέση ημερήσια αποβολή ούρων είναι περίπου 1000-1500ml.

1.5 Η Ουρήθρα

Η ουρήθρα είναι ένας λεπτός σωλήνας που αρχίζει από την ουροδόχο κύστη και επικοινωνεί με το περιβάλλον μέσω του στομίου μεταφέροντας τα ούρα από την ουροδόχο κύστη προς τα έξω. Εκτείνεται από τη βάση της κύστης μέχρι το έξω ουρηθρικό στόμιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1. Φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος

Η φυσιολογική λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος είναι να επεξεργάζεται το ανθρώπινο αίμα, να παίρνει όλα τα άχρηστα συστατικά, αυτά που θέλει και πρέπει να αποβάλλει ο οργανισμός, και να τα αποβάλλει από αυτόν με την μορφή των ούρων. Τα ούρα συλλέγονται στους νεφρικούς κάλυκες και προωθούνται από την πύελο προς την ουροδόχο κύστη.

Ούρηση είναι η πράξη της απέκκρισης των ούρων. Καθώς τα ούρα δημιουργούνται στους νεφρούς περνούν δια μέσου των ουρητήρων στην ουροδόχο κύστη. Η επιθυμία της ούρησης οφείλεται στην αύξηση της πίεσης στην κύστη που προκαλείται από την παρουσία των ούρων εκεί.

Οι νεφροί παράγουν κατά το 24ωρο 1200-1500 κ. εκ. ούρα περίπου. Το ποσό των ούρων που αποβάλλονται αυξομειώνεται. Αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως είναι η απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από τα κόπρανα ή τον ιδρώτα, το είδος του διαιτολογίου κ.α. τα ούρα είναι συνήθως πυροκίτρινα, διαυγή, με όξινη αντίδραση και ειδικό βάρος 1017- 1022. περιέχουν ανόργανα συστατικά, όπως NaCl, KCl, CaCl, φωσφορικά άλατα κ.λπ. Όταν τα ούρα είναι συμπυκνωμένα, τότε το χρώμα γίνεται σκούρο, ενώ σε αραιά ούρα το χρώμα τους είναι περισσότερο ανοιχτό.

Το φαινόμενο της ούρησης εξαρτάται από την απρόσκοπτη και φυσιολογική λειτουργία της κυστεοουρηθρικής συμβολής. Η συμβολή αυτή αποτελείται από τρία στοιχεία: Α) τον εξωστήρα μυ της κύστης, Β) τον έσω σφιγκτήρα ή στόμιο της κύστης και Γ) τον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

3.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Ο καρκίνος της κύστης ευθύνεται για το 2,6% όλων των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και το 1,4% στις γυναίκες. Η θνητότητα των γυναικών θεωρείται δυσανάλογα μεγάλη, ιδίως όταν συγκριθεί με τις λοιπές παραμέτρους της νόσου. Από το 1950 μέχρι σήμερα έχει καταγραφεί μείωση της θνητότητας κατά 33% περίπου και αυτή αφορά κυρίως τους άνδρες, οι οποίοι έχουν υψηλότερη 5ετή επιβίωση σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς. Τυχαία διάγνωση του καρκίνου της κύστης είναι αρκετά συχνή σε ζώντες ασθενείς (πχ κατά τη διάρκεια μιας διαγνωστικής κυστεοσκόπησης), σε υλικά νεκροτομών όμως το φαινόμενο αυτό είναι πρακτικά ανύπαρκτο. Η διαφορά αυτή υποδηλώνει ότι στην πράξη όλα τα καρκινώματα της ουροδόχου κύστης διαγιγνώσκονται πριν από το θάνατο του ανθρώπου, ίσως επειδή το «υποκλινικό στάδιο» της νόσου είναι πολύ βραχύ.

3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

3.2.1 Η επαγγελματική έκθεση σε χημικά καρκινογόνα υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 20% περίπου των καρκίνων της ουροδόχου κύστης. Αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου της κύστης έχουν οι εργάτες των βιομηχανιών πετρελαίου, ελαστικών, δέρματος, χημικών και βαφών, αλλά υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος σε οδηγούς αυτοκινήτων, υδραυλικούς ή ακόμη και τηλεφωνητές. Από το 1938 έχει καταδειχθεί ο καρκινογενετικός ρόλος της 2-ναφθυλαμίνης, ενώ μελέτες απέδειξαν την ισχυρή συσχέτιση της νόσου με διάφορες αρωματικές αμίνες, όπως βενζιδίνη, τολουιδίνη, 4-αμινοδιφαινύλη, 4-νιτροδιφαινύλη κ.λπ.

Άλλες ουσίες που κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου της κύστης είναι οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, τα νιτρικά άλατα των τροφών, καθώς και διάφορα τεχνητά γλυκαντικά (νατριούχος σακχαρίνη, κυκλαμάτη) χωρίς όμως να υπάρχει αναμφισβήτητη τεκμηρίωση του καρκινογενετικού τους ρόλου. Ισχυρή υποψία πρόκλησης καρκίνου είχε διατυπωθεί και για τον αλκυλιούντα παράγοντα χλωροναφθαζίνη.

Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες ουσίες, υπάρχουν άλλες, όπως η βιταμίνη Α και η β-καρωτίνη, οι οποίες θεωρούνται προστατευτικές έναντι του καρκίνου της κύστης. Άτομα που

προσλαμβάνουν με τις τροφές μικρές μόνο ποσότητες των ουσιών αυτών, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, ενώ έχειδειχθεί πειραματικά ότι η βιταμίνη Α μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη του καρκίνου που προκαλείται από χημικά καρκινογόνα.

3.2.2 Κάπνισμα

Η ισχυρή σχέση του καπνίσματος με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει πλήρως επιβεβαιωθεί. Υπολογίζεται ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 25-60% των περιπτώσεων καρκίνου της κύστης. Οι καπνιστές διατρέχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης του καρκινώματος από τους μη καπνιστές, ο δε κίνδυνος φαίνεται ότι σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, τη διάρκεια του καπνίσματος και το βαθμό εισπνοής του καπνού. Μολονότι δεν έχει αναγνωριστεί η υπεύθυνη για την ανάπτυξη του καρκίνου ουσία στους καπνιστές, εν τούτοις καρκινογενετική δράση φαίνεται ότι ασκούν οι νιτροζαμίνες, η 4-αμινοδιφαινύλη, η ο-τολουϊδίνη, η 2-ναφθυλαμίνη, καθώς και οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, οι οποίοι έχουν ανιχνευθεί σε αυξημένες ποσότητες στα ούρα καπνιστών.

Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται ότι έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου της κύστης, μείωση που πάντως είναι προοδευτική και μακροχρόνια. Υπολογίζεται ότι χρειάζονται τουλάχιστον 20 χρόνια από τη διακοπή του καπνίσματος ώστε ο σχετικός κίνδυνος να μειωθεί στα επίπεδα του μη καπνιστή και η περίοδος αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη για τον καρκίνο του πνεύμονα και τις καρδιαγγειακές νόσους.

3.2.3 Κατάχρηση αναλγητικών

Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αναλγητικών και ιδίως φαινακετίνης, η οποία έχει παρόμοια χημική δομή με την ανιλίνη, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος μεταβατικού επιθηλίου τόσο στην ουροδόχο κύστη όσο και στη νεφρική πύελο. Πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η φαινακετίνη προκαλεί αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ουροθηλίου και πιθανόν το ίδιο συμβαίνει και στον άνθρωπο. Πάντως, τα πειραματικά δεδομένα είναι μεν ενδεικτικά, αλλά όχι απολύτως αποδεικτικά της αιτιολογικής σχέσης της φαινακετίνης με τον καρκίνο.

3.2.4 Χρόνια κυστίτιδα και άλλες λοιμώξεις

Είναι γενικά παραδεκτό πως η χρόνια φλεγμονή της κύστης, μικροβιακή και μη, μπορεί να προκαλέσει καρκίνο. Ειδικότερα:

Οι ασθενείς με μόνιμο καθετήρα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος της

κύστης. Υπολογίζεται ότι το 2-10% των παραπληγικών με μόνιμο καθετήρα θα αναπτύξουν τη νόσο που στο 80% των περιπτώσεων θα είναι πλακώδους επιθηλίου.

Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας στην ανάπτυξη του καρκίνου της κύστης, ιδίως σε γυναίκες. Η ουρολοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση εξαιτίας της μετατροπής των νιτρικών των ούρων σε νιτροζαμίνες, αντίδραση η οποία καταλύεται από την αναγωγή των νιτρικών, ένα ένζυμο που παράγεται από πολλά βακτηρίδια. Εξ άλλου, λίθοι οι οποίοι παραμένουν στο ουροποιητικό για μεγάλο χρονικό διάστημα αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο της κύστης, πιθανόν επειδή προκαλούν τραυματισμό του ουροθηλίου.

Η ακριβής σχέση μεταξύ διαφόρων ιών και του καρκίνου της κύστης παραμένει ασαφής, παρ' ότι κατά καιρούς διάφοροι ιοί (HPV, ρετροϊοί, παπιλλομαϊοί, ιοί της ομάδας του απλού έρπητα, αδενοϊοί) έχουν θεωρηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου.

3.2.5 Κυκλοφωσφαμίδη

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει την κυκλοφωσφαμίδη και τους συναφείς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες με την ανάπτυξη καρκίνου στην κύστη. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς είναι 9 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Υπεύθυνη για την καρκινογένεση ουσία θεωρείται ο μεταβολίτης ακρολεΐνη.

3.2.6 Ακτινοβολία της πυέλου

Γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της κύστης και μάλιστα χαμηλής διαφοροποίησης και τοπικά εκτεταμένου.

3.2.7 Κληρονομικότητα

Αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις «οικογενούς» εμφάνισης καρκίνου της κύστης, δεν υπάρχουν επιδημιολογικές αποδείξεις κληρονομικότητας της νόσου. Επιπροσθέτως, δεν έχει επιβεβαιωθεί η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου σε άτομα που ανήκουν σε συγκεκριμένο τύπο αντιγόνων ιστοσυμβατότητας ή συγκεκριμένο φαινότυπο ομάδων αίματος.

3.3 Σταδιοποίηση

Στάδιο	Ο	Ουροθήλιο
Στάδιο	I	Χόριο
Στάδιο	II	Μυς
Στάδιο	III	Περιτόναιο Λίπος
Στάδιο	IV	Τοίχωμα κοιλιάς ή πυέλου Λεμφαδένες

Πίνακας 1. Στάδια καρκίνου ουροδόχου κύστεως

Στάδιο 0 - Καρκινικά κύτταρα έχουν προσβάλει επιφανειακά μόνο το στρώμα κυττάρων που καλύπτει το εσωτερικό της κύστης. Αυτός ο επιφανειακός καρκίνος μπορεί να γίνει διηθητικός και μετά να επεκταθεί και σε γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς.

Στάδιο I - Ο καρκίνος έχει επεκταθεί στο στρώμα του συνδετικού ιστού που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το ουροθήλιο – το εσωτερικό στρώμα κυττάρων που καλύπτει τον αυλό της κύστης.

Στάδιο II - Ο καρκίνος έχει επεκταθεί είτε στο εσωτερικό είτε στο εξωτερικό μισό του μυϊκού χιτώνα της ουροδόχου κύστης.

Στάδιο III - Ο καρκίνος έχει επεκταθεί από την ουροδόχο κύστη στον λιπώδη ιστό που περιβάλλει το εξωτερικό της κύστης και μπορεί να έχει προσβάλει τα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος (προστάτης, κόλπος, μήτρα).

Στάδιο IV - Επέκταση του καρκίνου από την ουροδόχο κύστη στο τοίχωμα της κοιλιά ή της πυέλου. Ο καρκίνος μπορεί να έχει επεκταθεί σ' έναν ή περισσότερους λεμφαδένες ή και σ' άλλα απομακρυσμένα όργανα του σώματος, όπως στους πνεύμονες.

3.4 ΤΥΠΟΙ ΟΓΚΩΝ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

3.4.1 Γενικά

Η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων της ουροδόχου κύστης είναι επιθηλιακής προέλευσης και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) συνιστά την κατάταξή τους σε 4 βασικούς ιστολογικούς τύπους: καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου, καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου, αδenoκαρκίνωμα και αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Σε αυτές, θα πρέπει να προστεθούν και οι μικτές μορφές, καθώς επίσης και μία σειρά σπάνιων όγκων επιθηλιακής και μη προέλευσης

3.4.2 Καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου (transitional cell carcinoma,TCC)

Περισσότερο από το 90% των καρκινωμάτων της κύστης ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία. Τα TCC διαφέρουν από το φυσιολογικό ουροθήλιο κατά το ότι έχουν:

Αυξημένο αριθμό στιβάδων με θηλώδη πτύχωση του βλεννογόνου,
Απώλεια του προσανατολισμού,
Διαταραχή της φυσιολογικής κυτταρικής ωρίμανσης από τα βασικά προς τα κορυφαία στρώματα,
Παρουσία γιγαντοκυττάρων,
Διαταραχή της σχέσης πυρήνας/πρωτόπλασμα,
Εμφανές πυρήνιο,
Συσσωματώματα (clumping) χρωματίνης,
Αυξημένο αριθμό μιτώσεων.

Πίνακας 2. Διαφορές των TCC με το φυσιολογικό ουροθήλιο

3.4.3 Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (grade) του TCC

Ως θήλωμα (papilloma) ορίζεται ένας μονήρης θηλωματώδης όγκος που περιέχει όχι περισσότερα από 7 στρώματα κυττάρων φυσιολογικού μεταβατικού επιθηλίου, τα οποία καλύπτουν έναν ινοαγγειακό μίσχο. Σύμφωνα μ' αυτόν τον ορισμό, τα θηλώματα είναι βλάβες καλοήθεις, υπάρχει όμως μεγάλη αμφισβήτηση κατά πόσον υφίστανται στην πραγματικότητα ή είναι (τουλάχιστον μερικά απ' αυτά) TCC grade I. Από κλινική άποψη αυτό δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία, γιατί και τα καρκινώματα grade I (ιδίως τα μονήρη) έχουν συνήθως καλοήγη συμπεριφορά.

Οι 3 βαθμοί κακοήθειας των TCC είναι οι εξής:

Grade I (καλώς διαφοροποιημένα) TCC.
Η ιστολογική τους εικόνα δεν απέχει πολύ από αυτή του φυσιολογικού ουροθηλίου. Υπάρχει αύξηση του αριθμού των κυτταρικών στιβάδων (πάνω από 7), μικρή διαταραχή της σχέσης πυρήνας/ πρωτόπλασμα, σπάνιες μιτώσεις και μικρή διαταραχή της ωρίμανσης των κυττάρων από τα βασικά προς τα κορυφαία στρώματα.
Grade II (μετρίως διαφοροποιημένα) TCC
Ο ινοαγγειακός μίσχος είναι πιο παχύς και η διαταραχή της ωρίμανσης από τη βάση προς την κορυφή πιο έντονη. Υπάρχει απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων, μεγαλύτερη αύξηση της σχέσης πυρήνας/πρωτόπλασμα, εμφανές πυρήνιο και περισσότερες μιτώσεις.
Grade III (κακώς διαφοροποιημένα) TCC
Στην κατηγορία αυτή δεν υπάρχει διαφοροποίηση των κυττάρων από τη βασική μεμβράνη προς το κορυφαίο στρώμα, υπάρχουν πολλές μιτώσεις, ενώ μέγιστη είναι και η διαταραχή της σχέσης πυρήνας/πρωτόπλασμα.

Πίνακας 3. Βαθμοί κακοήθειας TCC

3.4.4 Καρκίνωμα in situ (CIS) μεταβατικού επιθηλίου

Είναι ένα χαμηλής διαφοροποίησης, μη διηθητικό καρκίνωμα που εντοπίζεται στο επιθήλιο . Αποτελεί αλλοίωση με μεγάλο διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό και θεωρείται η αρχική φάση στην εξέλιξη του διηθητικού καρκινώματος. Μπορεί να εμφανίζεται μόνο του ή να συνοδεύει πρωτοπαθείς ή υποτροπιάζοντες όγκους της ουροδόχου κύστης, οποιουδήποτε βαθμού κακοήθειας. Εντοπίζεται κυρίως στο τρίγωνο και τη βάση της κύστης, γύρω από τα ουρητηρικά στόμια και στον αυχένα και σπανιότερα στο θόλο. Ουροθηλιακό καρκίνωμα insitu αναφέρεται και σε θέσεις έξω από την ουροδόχο κύστη, όπως στην ουρήθρα, τις σπερματοδόχους κύστες κ.λπ.

Η πιθανότητα μετατροπής ενός CIS σε διηθητικό καρκίνο υπολογίζεται κατά μέσο όρο σε 54%, είναι δε σημαντικά μεγαλύτερη στο διάχυτο CIS (78%), σε σύγκριση με το εστιακό (8%).

Κλινικά το CIS εκδηλώνεται κυρίως με ερεθιστικά φαινόμενα (συχνουρία, νυκτουρία, επιτακτική ούρηση). Παρ' όλα αυτά, το 25% των ασθενών είναι τελείως ασυμπτωματικοί.. Η κυστεοσκόπηση μπορεί να αποκαλύψει ερυθρότητα ή αυξημένη αγγείωση του βλεννογόνου,. Η κυτταρολογική εξέταση των ούρων αποβαίνει θετική στις πλείστες των περιπτώσεων.

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ενδοκυστική χορήγηση bacillus Calmette-Guerin (BCG) αποτελεί την αρχική θεραπευτική προσέγγιση του CIS.

3.4.5 Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου (squamous cell carcinoma, SCC)

Το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου είναι μια επιθετική μορφή του καρκίνου της κύστης με κακή πρόγνωση. Η μορφή αυτή του καρκίνου έχει γενικά συσχετιστεί περισσότερο με την πλακώδη μετάπλαση του ουροθηλίου παρά με το CIS. Η αναλογία πασχόντων ανδρών προς γυναίκες είναι 1,3-1,7/1, μικρότερη δηλαδή απ' αυτή του TCC.

Η θεραπεία του SCC πρέπει να είναι εξ αρχής επιθετική. Συνιστάται ριζική κυστεκτομή (με ή χωρίς προεγχειρητική ακτινοθεραπεία) που θα πρέπει να συνοδεύεται πάντα από ουρηθρεκτομή, λόγω του μεγάλου κινδύνου υποτροπής του καρκινώματος στην ουρήθρα. Η χημειοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική στο SCC.

3.4.6 Αδενοκαρκίνωμα

Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 0,5-2% όλων των πρωτοπαθών όγκων της κύστης. Διακρίνονται σε πρωτοπαθή και μεταστατικά.

Τα πρωτοπαθή αδενοκαρκινώματα έχουν συσχετιστεί τόσο με χρόνια φλεγμονή και ερεθισμό της κύστης, όσο και με τη σχιστοσωμίαση. Ισχυρή συσχέτιση επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει και με την αδενική κυστίτιδα.. Η αποβολή βλέννης με τα ούρα αποτελεί συχνό σύμπτωμα του αδενοκαρκινώματος επειδή ο όγκος είναι βλεννοπαραγωγός. Γενικά, τα αδενοκαρκινώματα έχουν κακή πρόγνωση. Η ριζική κυστεκτομή αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο θεραπείας, ενώ η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία δεν βοηθούν.

Τα αδενοκαρκινώματα του ουραχού είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι. Η πρόγνωση είναι κι εδώ κακή. Θεραπευτικά, η μερική κυστεκτομή με ταυτόχρονη αφαίρεση του ουραχού, του περιτοναίου, της εγκαρσίας περιτονίας και του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος έχει δώσει καλά αποτελέσματα.

Σπάνια, στην ουροδόχο κύστη αναπτύσσονται μεταστατικά αδενοκαρκινώματα, των οποίων η πρωτοπαθής εστία εντοπίζεται κυρίως στο ορθό, στόμαχο, προστάτη, μαστό κ.λπ.

3.4.7 Μικροκυτταρικό καρκίνωμα

Εμφανίζεται με συχνότητα μικρότερη του 1% όλων των όγκων της κύστης. Ο όγκος θεωρείται ότι προέρχεται είτε από κακοήγη εξαλλαγή νευροενδοκρινικών κυττάρων που υπάρχουν φυσιολογικά και στην ουροδόχο κύστη, είτε από κάποιο κοινό αρχέγονο μητρικό κύτταρο που έχει τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε διάφορους ιστολογικούς τύπους.

Είναι όγκος επιθετικός. Οι περισσότερες περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα ήταν σταδίου T3. Ο όγκος συχνότερα εντοπίζεται στα πλάγια τοιχώματα και είναι μεγάλος, συμπαγής, άμισχος ή πολυποειδής, με περιοχές νέκρωσης.

Η θεραπεία περιλαμβάνει ριζική κυστεκτομή και επικουρική συστηματική χημειοθεραπεία, λόγω του υψηλού μεταστατικού δυναμικού του όγκου. Η πρόγνωση είναι δυσμενής (πενταετής επιβίωση 8%).

3.4.8 Άλλοι όγκοι

Στην ουροδόχο κύστη έχουν περιγραφεί διάφοροι όγκοι επιθηλιακής και μη προέλευσης.

Στην πρώτη κατηγορία ανήκει το λαχνωτό αδένωμα, οι καρκινοειδείς όγκοι, το μελάνωμα και το καρκινοσάρκωμα. Το τελευταίο είναι πολύ επιθετικός όγκος που περιέχει τόσο επιθηλιακά όσο και μεσεγχυματικά στοιχεία.

Η πρόγνωση είναι κακή (πενταετής επιβίωση μικρότερη του 20%).

Στους μη επιθηλιακούς όγκους περιλαμβάνεται το φαιοχρωμοκύτωμα, το πρωτοπαθές λέμφωμα, καθώς και διάφοροι μεσεγχυματικοί όγκοι (σάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα κ.λπ.)

Κλινική εικόνα

Το συχνότερο σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζεται το νεόπλασμα της κύστης είναι η ανώδυνη αιματουρία, η οποία παρατηρείται στο 85% των ασθενών.

Η αιματουρία μπορεί να είναι είτε μακροσκοπική είτε μικροσκοπική, συχνά δε είναι διαλείπουσα γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση της νόσου, αφού μία αρνητική για αιμοσφαιρίνη γενική εξέταση ούρων πρακτικά δεν αποκλείει τη νόσο.

Συμπτώματα πλήρωσης (ερεθιστικά), όπως συχνουρία, νυκτουρία ή επιτακτική ούρηση είναι συχνότερα σε CIS ή διηθητικό όγκο.

Σπανιότερες εκδηλώσεις της νόσου είναι ο οσφυϊκός πόνος (είτε από οπισθοπεριτοναϊκές λεμφαδενικές μεταστάσεις, είτε από ουρητηρική απόφραξη), το οίδημα των κάτω άκρων και η ψηλαφητή μάζα (σε τοπικά προχωρημένη νόσο).

Η απώλεια βάρους χαρακτηρίζει τα τελικά στάδια της νόσου.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

3.5.1 Εργαστηριακή διερεύνηση

Δυστυχώς ο καρκίνος της κύστεως στα αρχικά στάδια που είναι ιάσιμος είναι ασυμπτωματικός και μπορεί να παραμείνει για μεγάλο διάστημα χωρίς κανένα σύμπτωμα. Το μοναδικό σύμπτωμα είναι η αιματουρία για το λόγο αυτό πρέπει κάθε αιματουρία να ελέγχεται ακόμη και όταν εμφανίζεται για πρώτη φορά. Ο έλεγχος γίνεται με τις εξής εξετάσεις:

3.5.2 Υπερηχογράφημα

Ο ρόλος του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι πολύ σημαντικός, αφού όλοι οι ασθενείς με μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία υποβάλλονται αρχικά σε υπερηχοτομογραφικό έλεγχο



Εικ.5 Υπερηχογράφημα ουροδόχου κύστεως

Οι όγκοι της κύστης αναγνωρίζονται σαν υπερηχογενείς μάζες που προβάλλουν στον αυλό. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα έχει ευαισθησία 90-92% στη διάγνωση του καρκίνου της κύστης. Αντίθετα, ο ρόλος του είναι μικρός στη διάγνωση της νόσου στον ουρητήρα. Ακόμη μεγαλύτερη ευαισθησία έχουν το διορθικό και το διουρηθρικό υπερηχογράφημα (91% και 96-100%, αντίστοιχα) που όμως δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη.

3.5.3 Ενδοφλέβια ουρογραφία

Αποτελεί αναντικατάστατη εξέταση στην εκτίμηση ενός ασθενούς με αιματουρία. Η αξία της έγκειται κυρίως στην μελέτη του ανώτερου ουροποιητικού, όπου μπορεί να αποκαλύψει κάποια απόφραξη ή ένα έλλειμμα σκιαγράφησης που είναι δυνατό να οφείλονται σε όγκο. Η ευαισθησία της είναι μικρότερη απ' αυτή του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση των όγκων

της κύστης. Έλλειμμα σκιαγράφησης ή ασύμμετρη διάταση της κύστης αποτελούν εικόνες ενδεικτικές επιφανειακού ή διηθητικού όγκου, αντίστοιχα. Η ενδοφλέβια ουρογραφία μπορεί ίσως να παραληφθεί σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο όγκο της κύστης, επειδή η πιθανότητα ύπαρξης όγκου στο ανώτερο ουροποιητικό είναι πολύ μικρή. Η εξέταση, έχει όμως απόλυτη ένδειξη σε περιπτώσεις υποτροπής, αφού τα νεοπλάσματα της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη όγκου στην κύστη σε ποσοστό 30- 50.

3.5.4 Κυτταρολογική εξέταση ούρων

Αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο κυρίως για την ανίχνευση εκείνων των όγκων της ουροδόχου κύστης που δεν αναγνωρίζονται κυστεοσκοπικά. Βασίζεται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη συνοχή και κατά συνέπεια, αποφολιδώνονται εύκολα, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζονται στα ούρα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους (αυξημένο μέγεθος πυρήνα, εμφανές πυρήνιο, αθροίσεις χρωματίνης κ.λπ.). Η διαγνωστική ικανότητα της κυτταρολογικής εξέτασης των ούρων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Όγκοι χαμηλής κακοήθειας (καλώς διαφοροποιημένοι), των οποίων τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρούς δεσμούς και άρα αποφολιδώνονται λιγότερο, ανιχνεύονται σε σαφώς μικρότερο ποσοστό απ' ότι οι κακώς διαφοροποιημένοι. Και στους τελευταίους όμως, τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ανέρχονται σε ποσοστό μέχρι και 20%. Εξ άλλου, η διαγνωστική αξία της εξέτασης αυξάνεται στους μεγάλους όγκους, επειδή αυτοί περιέχουν μεγάλο αριθμό αποφολιδούμενων νεοπλασματικών κυττάρων. Σημειώνεται, ότι η παραμονή των κυττάρων στα ούρα για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί στην εκφύλισή τους και, επομένως, τα πρώτα πρωινά ούρα δεν αποτελούν κατάλληλο δείγμα για την πραγματοποίηση της εξέτασης.

Η διαγνωστική ακρίβεια της κυτταρολογικής ούρων αυξάνεται από 65% σε 87% όταν, αντί για ένα, εξετασθούν τρία δείγματα ούρων. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα αναφέρονται σε ποσοστό 1-12% και οφείλονται σε λιθίαση, φλεγμονή, τραύμα ή εξέλκωση του βλεννογόνου της κύστης, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ενδοκυστικές εγχύσεις BCG κ.λπ. Η αναζήτηση νεοπλασματικών κυττάρων μεταβατικού επιθηλίου μπορεί να γίνει και σε εκπλύματα της κύστης και μάλιστα με πλέον αξιόπιστα αποτελέσματα.

3.5.5 Κυτταρομετρία ροής

Με τη μέθοδο αυτή μετράται το ποσό του DNA που περιέχεται σ' έναν κυτταρικό πληθυσμό. Τα φυσιολογικά κύτταρα περιέχουν σταθερό ποσό DNA στον πυρήνα τους, επειδή έχουν ορισμένο αριθμό χρωματοσωμάτων, είναι δηλαδή ευπλοειδικά. Αντίθετα, τα κύτταρα ενός όγκου μπορεί να είναι είτε ευπλοειδικά (διπλοειδικά ή πολυπλοειδικά), είτε ανευπλοειδικά (όταν περιέχουν παθολογικό αριθμό χρωματοσωμάτων και άρα και μη κανονικό ποσό DNA). Κατ' επέκταση και οι όγκοι χαρακτηρίζονται ως διπλοειδικοί, πολυπλοειδικοί και ανευπλοειδικοί. Η πλοειδικότητα ενός όγκου σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τόσο με την πιθανότητα υποτροπής και εξέλιξής του, όσο και με την επιβίωση του ασθενούς, αφού οι διπλοειδικοί όγκοι είναι συνήθως καλά διαφοροποιημένοι και άρα έχουν καλή πρόγνωση, σε αντίθεση με τους ανευπλοειδικούς που έχουν συνήθως δυσμενή. Οι τετραπλοειδικοί όγκοι έχουν συνήθως ενδιάμεση πρόγνωση.

Εκτός από την ανίχνευση ενός ανευπλοειδικού πληθυσμού, με την κυτταρομετρία ροής μπορεί να υπολογιστεί το ποσό των κυττάρων που βρίσκονται στη φάση της σύνθεσης του DNA.

3.5.5 Ανάλυση εικόνας (Image analysis cytometry)

Με τη μέθοδο αυτή, όπως και με την κυτταρομετρία ροής, ανιχνεύεται η πλοειδικότητα των κυττάρων ενός όγκου.

Η ανάλυση εικόνας όμως, θεωρείται πιο ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος κι αυτό ισχύει κυρίως για την ανίχνευση όγκων που περιέχουν μικρό αριθμό ανευπλοειδικών κυττάρων ανάμεσα σε μεγάλο αριθμό διπλοειδικών.

Η κυτταρομετρία ροής ανιχνεύει αυτούς τους όγκους ως διπλοειδικούς (χαμηλή ευαισθησία). Με την ανάλυση εικόνας όμως, το κάθε κύτταρο εξετάζεται χωριστά και υπολογίζεται η πλοειδικότητά του ανεξάρτητα από τα άλλα, με τελικό αποτέλεσμα την ακριβέστερη διάγνωση ενός όγκου.

Η μέθοδος αυτή στερείται ευαισθησίας στους όγκους χαμηλής κακοήθειας.

3.5.7 BTAtest

Το BTAtest είναι μία δοκιμασία συγκόλλησης με την οποία είναι δυνατή η ποιοτική ανίχνευση στα ούρα του λεγόμενου «αντιγόνου του όγκου» που αποτελείται από συμπλέγματα της βασικής μεμβράνης του ουροθηλίου. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η μέθοδος έχει υψηλή ειδικότητα (96%), αλλά χαμηλή ευαισθησία (40%). Πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν ότι η μέθοδος είναι ανώτερη της κυτταρολογικής ούρων.

3.5.8 NMP22

Οι NMPs (Nuclear Matrix Proteins) είναι τμήματα του σκελετού του πυρήνα του κυττάρου που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή και μεταγραφή του DNA, καθώς και στη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων. Η χρησιμότητά της ως καρκινικού δείκτη έχει μελετηθεί σε διάφορες ερευνητικές εργασίες.

3.5.9 Τελομεράση

Η τελομεράση είναι ένα ένζυμο που ανιχνεύεται φυσιολογικά μόνο στα γεννητικά κύτταρα, εκφράζεται όμως και σε πολλούς όγκους. Πρόσφατες μελέτες με PCR έδειξαν, ότι σε ασθενείς με καλοήθεις παθήσεις του ουροποιητικού δεν ανιχνεύεται δραστηριότητα τελομεράσης. Η τελομεράση δεν χρησιμοποιείται ακόμη ευρέως στην κλινική πράξη.

3.6 Άλλοι δείκτες

Οι κυτοκερατίνες, τα microsatellites, τα υαλουρονικό οξύ και υαλουρονιδάση, τα FDP προς το παρόν αξιολογούνται σε διάφορες μελέτες. Ειδικά η κυτοκερατίνη 19 ανιχνεύεται με την μέθοδο CYFRA 21-1, ενώ οι κυτοκερατίνες 8 και 18 με το UBC. Προς το παρόν όμως, η κυστεοσκόπηση παραμένει ο χρυσός κανόνας για την παρακολούθηση του καρκίνου της κύστης, αφού ιδανικός καρκινικός δείκτης δεν προβλέπεται ότι θα ανακαλυφθεί στο άμεσο μέλλον.

3.7 Απεικονιστικές τεχνικές

3.7.1 Κυστεοσκόπηση

Αποτελεί την τελική εξέταση με την οποία επιβεβαιώνεται η διάγνωση.

Συνήθως, οι επιφανειακοί όγκοι αναγνωρίζονται ως μισχωτές, θηλωματώδεις προσεκβολές του τοιχώματος της κύστης, σε αντίθεση με τους διηθητικούς που είναι, στην πλειοψηφία τους, συμπαγείς όγκοι με ευρεία βάση. Θα πρέπει να τονιστεί όμως, ότι τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά ενός όγκου δεν μπορούν με ακρίβεια να διαχωρίσουν αυτούς τους δύο τύπους νεοπλασματος της κύστης.

3.7.2 Αξονική τομογραφία (CTscan)

Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται τόσο για την εκτίμηση της τοπικής επέκτασης της νόσου, όσο και για την ανίχνευση πιθανών μεταστάσεων. Στην πρώτη περίπτωση, η CT θα πρέπει να γίνεται πριν την TURP, οπότε είναι πιθανό να αποκαλύψει πάχυνση του τοιχώματος ή και ασάφεια του περικυστικού λίπους, ένδειξη εξωκυστικής επέκτασης της νόσου. Η διαγνωστική της ακρίβεια είναι περιορισμένη επειδή αδυνατεί να ανιχνεύσει τυχόν μικροσκοπική εξωκυστική διήθηση ή να διαφοροδιαγνώσει με ακρίβεια τους επιφανειακούς από τους διηθητικούς όγκους. Διηθημένοι λεμφαδένες ανιχνεύονται με CT μόνο όταν το μεγέθός τους είναι μεγαλύτερο από 1 cm, ενώ ηπατικές μεταστάσεις ανιχνεύονται μόνο όταν έχουν μέγεθος μικρότερο των 2 cm.

3.7.3 Μαγνητική τομογραφία(MRI)

Με εξαίρεση τις οστικές μεταστάσεις, η MRI δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της CT στη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκινώματος της κύστης, έχει δε επιπλέον και το μειονέκτημα του αυξημένου κόστους.

3.7.4 Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος είναι απαραίτητη για την ανακάλυψη τυχόν μεταστάσεων

3.7.5 Σπινθηρογράφημα οστών

Συνήθως δεν χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση μεταστάσεων του καρκίνου της κύστης, εκτός αν ο ασθενής είναι συμπτωματικός, ή η αλκαλική φωσφατάση του ορού είναι αυξημένη.

3.7.6 Υπερηχογράφημα

Ενώ ο ρόλος του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση του καρκίνου της κύστης είναι πολύ σημαντικός, στη σταδιοποίηση της νόσου φαίνεται ότι έχει μικρή αξία. Σε πρόσφατη μελέτη, το διουρηθρικό υπερηχογράφημα αποδείχθηκε χρήσιμο στο διαχωρισμό επιφανειακών από διηθητικούς όγκους, στον υπολογισμό του βάθους διήθησης του τοιχώματος, καθώς και στην ανακάλυψη τυχόν εξωκυστικής επέκτασης της νόσου. Η μέθοδος αυτή δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή.

3.8 Κλινική πορεία

Οι πρωτοεμφανιζόμενοι όγκοι της ουροδόχου κύστης είναι επιφανειακοί (δηλαδή Ta ή T1) σε ποσοστό 75-85%. Οι υπόλοιποι εμφανίζονται εξ αρχής ως διηθητικοί και μάλιστα στο 50% απ' αυτούς υπάρχουν ήδη λανθάνουσες μεταστάσεις, οι οποίες θα γίνουν εμφανείς σε διάστημα ενός έτους από τη διάγνωση. Από τους ασθενείς με διηθητικό όγκο, το 80% έχει ελεύθερο ιστορικό για νεόπλασμα της κύστης. Όσον αφορά τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, το 60-65% των πρωτοεμφανιζόμενων όγκων είναι grade I και II, ενώ το υπόλοιπο 35-40% είναι grade III.

Σημαντικό και δύσκολο στην επίλυση πρόβλημα των επιφανειακών όγκων είναι οι πολλές υποτροπές. Υπολογίζεται ότι το 40-80% των όγκων αυτών υποτροπιάζουν μετά την αρχική διουρηθρική εκτομή (TURT). Συνήθως, οι όγκοι της κύστης υποτροπιάζουν τους πρώτους 12 μήνες μετά την TURT, ενώ οι ασθενείς με όγκους που υποτροπίασαν μία φορά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και άλλης υποτροπής.

Περίπου το 6% των Ta και το 46% των T1 όγκων εξελίσσονται σε διηθητικούς.

Εξ άλλου, και η επιβίωση των ασθενών με νεόπλασμα της κύστης σχετίζεται άμεσα με το στάδιο του όγκου.

3.9 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

3.9.1 Προγνωστικοί παράγοντες

Η εξέλιξη ενός επιφανειακού καρκινώματος σε διηθητικό καθορίζεται από μία σειρά προγνωστικών παραγόντων-δεικτών που είναι ως επί το πλείστον μορφολογικοί. Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι απ' αυτούς είναι το στάδιο, ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (grade), η συνύπαρξη CIS, το μέγεθος και η πολλαπλότητα του όγκου, καθώς και η συχνότητα των υποτροπών.

3.9.2 Στάδιο και βάθος διήθησης

Το στάδιο αντανακλά το βάθος της διήθησης και έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την υποτροπή και εξέλιξη ενός όγκου σε διηθητικό. Η πιθανότητα διηθητικής εξέλιξης ενός T1 όγκου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτήν ενός Ta. Η διήθηση της υποβλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας (muscularis mucosa) αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, αφού έχει δειχθεί ότι η πιθανότητα διηθητικής εξέλιξης είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε επιφανειακούς όγκους που διηθούν την υποβλεννογόνια μυϊκή στιβάδα ή και πέρα απ' αυτήν, η δε επιβίωση των ασθενών είναι σημαντικά μικρότερη. Η εκτίμηση πάντως της διήθησης της στιβάδας αυτής είναι δύσκολη, δεδομένου ότι η αναγνώρισή της είναι δυνατή σε λιγότερο από το 40% των τεμαχιδίων μιας διουρηθρικής εκτομής. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε, ότι η μέτρηση του βάθους διήθησης του χορίου αποτελεί σημαντικό βοήθημα προς την κατεύθυνση της πρόγνωσης: οι όγκοι T1 που διηθούν σε βάθος μεγαλύτερο του 1,5 mm εξελίσσονται ταχύτερα σε διηθητικούς συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η διήθηση του χορίου είναι μέχρι 1,5mm.

3.9.3 Grade

Όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης (υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας) εξελίσσονται συχνότερα σε διηθητικούς απ' ότι οι μέτρια και καλά διαφοροποιημένοι. Τα ποσοστά διηθητικής εξέλιξης που αναφέρονται για όγκους grade I, II και III είναι 10-20%, 19-37% και 33-64%, αντίστοιχα.

Πλήθος μελετών έχει δείξει, ότι συνοδός δυσπλασία ή CIS αυξάνει το ποσοστό εξέλιξης ενός επιφανειακού καρκίνου σε διηθητικό. Σε ασθενείς με CIS η έκταση του προσβληθέντος ουροθηλίου φαίνεται ότι αποτελεί επιπρόσθετο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, αφού η διάχυτη μορφή του CIS συμπεριφέρεται πιο επιθετικά από την εστιακή.

Επιπροσθέτως, ασθενείς με διάχυτο CIS και ερεθιστικά συμπτώματα αναπτύσσουν διηθητικό όγκο συχνότερα απ' αυτούς στους οποίους τα συμπτώματα αυτά ελλείπουν.

3.9.3 Αριθμός και μέγεθος

Η ύπαρξη πολλαπλών όγκων σχετίζεται κυρίως με αυξημένο ρυθμό υποτροπών, αλλά σύμφωνα με μερικούς ερευνητές και με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Όσον αφορά το μέγεθος, έχει παρατηρηθεί ότι όγκοι με μέγεθος μεγαλύτερο των 5 cm εξελίσσονται συχνότερα σε διηθητικούς απ' ότι εκείνοι με μέγεθος μικρότερο των 5 cm.

3.9.4 Συχνότητα υποτροπών

Η πιθανότητα υποτροπής ενός μονήρους ή πρωτοεμφανιζόμενου όγκου είναι περίπου η μισή εκείνης που παρατηρείται σε πολλαπλούς ή σε όγκους που έχουν ήδη υποτροπιάσει. Η πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν μία μόνον υποτροπή το χρόνο είναι μικρότερη από τη μισή εκείνης που παρατηρείται σε ασθενείς με περισσότερες της μίας υποτροπές το χρόνο.

3.9.5 Διήθηση αγγείων και λεμφαγγείων

Οι επιφανειακοί όγκοι διηθούν τα αγγεία σε ποσοστό 2,5-7%. Η είσοδος καρκινικών κυττάρων σε αγγειακούς ή λεμφαγγειακούς χώρους επηρεάζει αρνητικά τη βιολογική

συμπεριφορά ενός επιφανειακού όγκου: η πενταετής επιβίωση ασθενών με λεμφαγγειακή διήθηση είναι σαφώς μικρότερη εκείνης των ασθενών με νεοπλάσματα χωρίς το χαρακτηριστικό αυτό (44% έναντι 81%, αντίστοιχα).

3.10 Άλλοι προγνωστικοί δείκτες

Οι περισσότεροι από τους προγνωστικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν βασίζονται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Όμως, αν και τα νεοπλάσματα της κύστης έχουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά, η βιολογική τους συμπεριφορά είναι συχνά απρόβλεπτη. Το γεγονός αυτό οδήγησε τα τελευταία χρόνια την έρευνα προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης μη μορφολογικών δεικτών για τον ακριβέστερο καθορισμό της κλινικής πορείας και πρόγνωσης των όγκων της κύστης.

Ανάμεσα στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται και οι εξής:

α) Πλοειδικότητα του DNA των καρκινικών κυττάρων. β) Αντιγόνα ομάδων αίματος και άλλα σχετιζόμενα με τον όγκο αντιγόνα. γ) Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης. δ) Μόρια διακυττάριας προσκόλλησης. ε) Ογκογονίδια και πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες. στ) Ογκοκατασταλτικά γονίδια. ζ) Χρωματοσωμιακές αλλαγές, η) Αγγειογενετικοί παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

«ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ»

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1 Γενικά

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου της κύστης καθορίζεται από το στάδιο της νόσου. Ασθενείς με επιφανειακό νεόπλασμα αρχικά υποβάλλονται σε διουρηθρική εξαίρεση του όγκου (TURT) και στη συνέχεια, ανάλογα με το στάδιο ή το βαθμό κακοήθειας, είτε εντάσσονται σε πρόγραμμα συστηματικής παρακολούθησης, είτε υποβάλλονται σε επικουρική ενδοκυστική θεραπεία. Παρακολούθηση ενδείκνυται σε μικρούς, πρωτοεμφανιζόμενους επιφανειακούς όγκους χαμηλής κακοήθειας (T_{agrade}I), στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ή και διηθητικής εξέλιξης θεωρείται μικρός. Αντίθετα, σε ασθενείς με πολλαπλούς, μεγάλους και υποτροπιάζοντες όγκους, καθώς και σε εκείνους με όγκους T₁ ή συνοδό CIS (που θεωρούνται υψηλού κινδύνου) χορηγείται επικουρική ενδοκυστική θεραπεία. Ασθενείς με διηθητικούς όγκους T₂ ή T₃ είναι υποψήφιοι για ριζική κυστεκτομή που μπορεί να ακολουθηθεί από συστηματική χημειοθεραπεία ανάλογα με τα παθολογοανατομικά ευρήματα. Τοπικά εκτεταμένοι ή ανεγχείρητοι όγκοι (T₄) μπορούν να αντιμετωπιστούν αρχικά με συστηματική χημειοθεραπεία σε μια προσπάθεια μείωσης της νεοπλασματικής μάζας και στη συνέχεια με ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ανάλογα με την ανταπόκριση. Τέλος, ασθενείς με μεταστατική νόσο αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία.

4.2 Θεραπεία επιφανειακού καρκίνου

4.2.1 Διουρηθρική εκτομή(TURBT)

Η διουρηθρική εκτομή αποτελεί την αρχική αντιμετώπιση οποιουδήποτε όγκου της ουροδόχου κύστης. Στο υλικό της διουρηθρικής εκτομής θα πρέπει να περιλαμβάνεται και μυϊκός ιστός, ώστε να είναι δυνατός ο ακριβής καθορισμός του σταδίου.

4.2.2 Κυστεκτομή

Ριζική κυστεκτομή γενικά δεν ενδείκνυται στον επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις πολλαπλών, συμπτωματικών όγκων που είναι αδύνατον να εξααιρεθούν διουρηθρικά, καθώς και το CIS όταν αποτύχει η συντηρητική θεραπεία με BCG.

4.2.3 Ενδοκυστική θεραπεία

Η ενδοκυστική χορήγηση χημειοθεραπευτικών και ανοσοθεραπευτικών παραγόντων γίνεται για τους εξής λόγους: α) Προφυλακτικά, μετά από μία φαινομενικά πλήρη διουρηθρική εκτομή ενός όγκου με σκοπό την πρόληψη των υποτροπών. β) Θεραπευτικά, μετά από μία ατελή διουρηθρική εκτομή, με σκοπό την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου όγκου ή τυχόν συνυπάρχοντος CIS .γ) Συμπληρωματικά, για την πρόληψη υποτροπής λόγω εμφύτευσης εναπομεινάντων νεοπλασματικών κυττάρων.

4.2.4 Ενδοκυστική χημειοθεραπεία

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χορηγούνται ενδοκυστικά στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι:

Thiotepa: Είναι το παλαιότερο από τα φάρμακα του είδους.. Ανήκει στους αλκυλιούντες παράγοντες και δρα αναστέλλοντας την σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων και, κατ' επέκταση, την πρωτεϊνοσύνθεση στα καρκινικά κύτταρα.

Ethoglucid: Είναι παλαιότερος χημειοθεραπευτικός παράγοντας με αδιευκρίνιστο μηχανισμό
Αδριαμυκίνη (Doxorubicin): Είναι αντιβιοτικό ιδιαίτερα τοξικό στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. δράσης.

Epirubicin :Είναι παράγωγο της αδριαμυκίνης με μικρότερη τοξικότητα.

Mitoxantrone: Είναι συνθετικός χημειοθεραπευτικός παράγοντας με δομή και λειτουργία παρόμοια μ' αυτή της δοξορουβικίνης.

MitomycinC (MMC): Ανήκει στα αντιβιοτικά και δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA.

4.2.5 Ενδοκυστική ανοσοθεραπεία

Περιλαμβάνει την ενδοκυστική χορήγηση παραγόντων-τροποποιητών της βιολογικής απάντησης (biological response modifiers), οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν αλλαγές στην τοπική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού απέναντι στο νεόπλασμα όπως:

Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Το αντιφυματικό εμβόλιο BCG αποτελείται από εξασθενημένα στελέχη *Mycobacterium bovis*, η δε ενδοκυστική χορήγησή του αποτελεί μορφή της ονομαζόμενης «ενεργητικής μη ειδικής ανοσοθεραπείας». Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του BCG στους επιφανειακούς όγκους της ουροδόχου κύστης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Ιντερφερόνες: Είναι ουσίες με αντινεοπλασματικές και ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες, οι οποίες εκκρίνονται από διάφορα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού ως αποτέλεσμα διαφόρων ερεθισμάτων.

Ιντερλευκίνες: Ανήκουν (όπως και οι ιντερφερόνες) στις λεμφοκίνες και θεωρούνται ουσίες με αντινεοπλασματική δράση

Bropirimine: Ανήκει στην κατηγορία των παραγόντων που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού (biological response modifiers).

Άλλοι παράγοντες: Εκτός από τις προαναφερθείσες ουσίες, υπάρχουν και άλλες της ίδιας κατηγορίας που η αποτελεσματικότητά τους αναμένεται να προσδιοριστεί στο μέλλον.

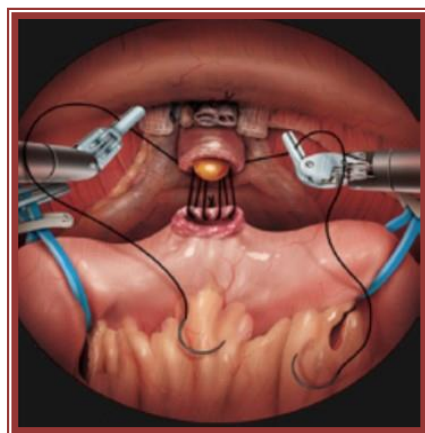
4.3 Ριζική κυστεκτομή

Αποτελεί το χρυσό κανόνα στην αντιμετώπιση της μη μεταστατικής διηθητικής νόσου. Η πραγματοποίησή της ενδείκνυται σε τοπικά εντοπισμένους όγκους, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί και ως θεραπεία διάσωσης (salvage cystectomy) σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε συντηρητικές μεθόδους ή υποτροπίασαν μετά από αυτές.

Εξ άλλου, η ριζική κυστεκτομή αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο αντιμετώπισης και των καρκινωμάτων που δεν εξορμούνται από το μεταβατικό επιθήλιο (αδενοκαρκίνωμα, καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου).

Αντένδειξη για την εκτέλεση κυστεκτομής αποτελεί η συνύπαρξη σοβαρών ιατρικών προβλημάτων που μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η ριζική κυστεκτομή στον άνδρα περιλαμβάνει την enbloc αφαίρεση της κύστης, του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων (ριζική κυστεοπροστατεκτομή), ενώ στη γυναίκα η κύστη αφαιρείται μαζί με τη μήτρα, τα εξαρτήματα, την ουρήθρα και το πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου (πρόσθια εξεντέρωση).



Εικ.6 Ριζική κυστεκτομή

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τα τελικά άκρα των ουρητήρων αποστέλλονται για ταχεία βιοψία, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα διήθησής τους από τον όγκο ή από συνυπάρχονCIS.

Αναπόσπαστο τμήμα της κυστεκτομής παραμένει η πυελική λεμφαδενεκτομή, ο ρόλος της οποίας έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαράθεσης.

4.3.1 Μερική κυστεκτομή

Ο ρόλος της μερικής κυστεκτομής στην αντιμετώπιση του διηθητικού καρκίνου είναι σήμερα περιορισμένος. Μερική κυστεκτομή μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις μονήρους όγκου εντοπιζόμενου σε περιοχή της κύστης που να επιτρέπει την επί υγιούς εξαίρεσή του, όπως είναι ο θόλος, καθώς και όγκου που εντοπίζεται σε εκκόλπωμα.

Ασφαλής θεωρείται η αφαίρεση 2 cm φυσιολογικού τοιχώματος της κύστης γύρω από τον όγκο. Επιπρόσθετες προϋποθέσεις είναι η καλή λειτουργικότητα και η επαρκής χωρητικότητα της κύστης.

4.3.2 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί εναλλακτική της κυστεκτομής θεραπευτική μέθοδο. Εφαρμόζεται συνήθως με τη μορφή εξωτερικής ακτινοβολίας (30-40 συνεδρίες μέχρι συνολικής δόσης 68 Gy).. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωτερική ακτινοβολία είναι 26-59% για το στάδιο T2 και 20-38% για το στάδιο T3.

Η ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη σε μονήρεις, μικρού μεγέθους και χαμηλού σταδίου όγκους. Ερεθιστικά κυστικά συμπτώματα, πρωκτίτιδα και εντερίτιδα παρατηρούνται συχνά μετά την εφαρμογή της ακτινοβολίας, συνήθως όμως οι παρενέργειες αυτές είναι

παροδικές και εύκολα ελεγχόμενες.

Εκτός από τη χρήση της ως ριζικής θεραπευτικής μεθόδου, η ακτινοβολία έχει εφαρμοστεί σε διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα πριν την πραγματοποίηση κυστεκτομής, με σκοπό την αντιμετώπιση τυχόν μικροσκοπικής τοπικής επέκτασης του όγκου και, άρα, τη μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής.

Ενώ όμως αυτή η θεραπευτική πρακτική αποδείχθηκε, σε ορισμένες κλινικές μελέτες, αποτελεσματική, η επιβίωση των ασθενών δεν φαίνεται να βελτιώνεται.

4.4 Χημειοθεραπεία

Απόλυτη ένδειξη για τη χορήγηση χημειοθεραπείας αποτελεί ο μεταστατικός καρκίνος της κύστης. Έχει υπολογιστεί ότι το 30-40% των ασθενών με διηθητικό καρκίνο θα αναπτύξουν τελικά μεταστάσεις, ανεξάρτητα αν υποβληθούν σε κυστεκτομή ή ριζική ακτινοθεραπεία. Η πολυδύναμη χημειοθεραπεία, δηλαδή η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών φαρμάκων, έχει αποδειχθεί περισσότερο δραστική από τη μονοθεραπεία.

Εκτός όμως από το μεταστατικό νεόπλασμα, χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και στις εξής περιπτώσεις: 1) προεγχειρητικά 2) περιεγχειρητικά και 3) μετεγχειρητικά.

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί φαρμάκων που είναι δραστικά έναντι του καρκίνου της κύστης. Ενδεικτικά αναφέρονται τα σχήματα CISCA (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πλατίνα) και CMV (πλατίνα, μεθοτρεξάτη και βινβλαστίνη). Χρυσό κανόνα όμως, στη χημειοθεραπεία του μεταστατικού καρκίνου της κύστης αποτελεί η συνδυασμένη χορήγηση μεθοτρεξάτης, βινβλαστίνης, αδριαμυκίνης και πλατίνας (σχήμα M-VAC).

Παράγοντες που θεωρούνται προγνωστικοί ευνοϊκού αποτελέσματος στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι η ηλικία κάτω των 60 ετών, η καλή φυσική κατάσταση, η μικρού βαθμού λεμφαδενική νόσος, η μη απώλεια βάρους πριν την έναρξη της θεραπείας και τα χαμηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό.

4.5 Συνδυασμένη θεραπεία διατήρησης της κύστης

Η ελκυστική προοπτική της διατήρησης της κύστης σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνο, οδήγησε στην ανάπτυξη διαφόρων θεραπευτικών συνδυασμών χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης κριτικής και προς το παρόν θεωρείται ερευνητική.

Οι ασθενείς τίθενται σε πρωτόκολλα εντατικής παρακολούθησης με κυστεοσκοπήσεις και πολλαπλές βιοψίες, ώστε να διαγνωστεί έγκαιρα τυχόν υποτροπή του όγκου. Διατήρηση της κύστης επιτυγχάνεται στο 40% των περιπτώσεων, ενώ ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται το μικρό μέγεθος του όγκου, η απουσία υδρονέφρωσης, η μακροσκοπική εξαίρεση όλου του όγκου, καθώς και η πλήρης ύφεση με τη χημειοθεραπεία.

Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση έχει ήδη εφαρμοστεί σε λίγες περιπτώσεις ασθενών με μονήρη, διηθητικό καρκίνο σταδίου T2, στον οποίο προηγήθηκε προσπάθεια πλήρους αφαίρεσής του διουρηθρικά («ριζική» TURΤ). Η χρησιμότητα της θεραπείας διατήρησης της κύστης θα πρέπει να κριθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Κεφάλαιο V

«Νοσηλευτική αντιμετώπιση στον όγκο της ουροδόχου κύστεως»

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΥΡΟΔΟΧΟ ΚΥΣΤΗ

Οι νοσηλευτές που ασχολούνται με τον ασθενή που πάσχει από καρκίνο της ουροδόχου κύστεως έχουν σαν κύριο στόχο και σκοπό την αντιμετώπιση της νόσου. Ταυτόχρονα, ενημερώνουν για τις επιπτώσεις της ασθένειας, που πολύ συχνά έχουν σχέση με τη λειτουργία και άλλων οργάνων και συστημάτων και την ακεραιότητά τους. Οι αποφάσεις που λαμβάνονται αναφορικά με τη θεραπεία, στη φάση που γίνεται η διάγνωση της ασθένειας, συνήθως είναι κριτικές. Στον ασθενή που διαπιστώνεται μετάσταση του καρκίνου δεν υπάρχει αντιμετώπιση. Η αξιοποίηση των θεραπευτικών δυνατοτήτων, που υπάρχουν σήμερα στη διάθεσή μας, σε σχέση με τη νοσηρότητα ή θνησιμότητα που δημιουργεί η θεραπευτική αγωγή είναι πολύ δύσκολη. Αν η θεραπεία δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί, οι επιδιώξεις του ιατρού και στόχος των νοσηλευτών θα πρέπει να είναι:

- Η πρόληψη νέων μεταστάσεων του καρκίνου.
- Η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα της ασθένειας.
- Η εξασφάλιση για τον ασθενή μιας καλής ποιότητας ζωής για περισσότερο χρονικό διάστημα. Οι βασικοί μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη βοήθεια του ασθενούς με καρκίνο στην ουροδόχο κύστη είναι τρεις, η χειρουργική, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

5.1 Υποδοχή του ασθενούς στην κλινική

Σημαντική προϋπόθεση της γρήγορης και ομαλής προσαρμογής του ασθενούς στο τμήμα, είναι η σωστή αντιμετώπισή του από το νοσηλευτικό προσωπικό από τις πρώτες κιόλας ώρες της νοσηλείας. Η ύπαρξη ενδιαφέροντος και κατανόησης των προβλημάτων του ασθενούς βοηθούν στην ανάπτυξη ιδανικού θεραπευτικού περιβάλλοντος.

Απαραίτητο και εξίσου σημαντικό με το ιατρικό είναι το νοσηλευτικό ιστορικό από την ισχύ της παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο. Συμπλήρωσή του πρέπει να αποτελεί βασική μέριμνα των νοσηλευτών, αφού δίνει τις κατευθυντήριες γραμμές στη νοσηλευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Οι πληροφορίες δίνονται από:

- Τον ίδιο τον ασθενή.
- Τους συγγενείς ή τους συνοδούς του.
- Από τα ιατρικά ή άλλα δελτία του ασθενούς.

Η ευστροφία και η παρατηρητικότητα του νοσηλευτή επιστρατεύονται κατά την συμπλήρωση του ιστορικού, αφού κάποια από τα προβλήματα του ασθενούς είτε αποκρύπτονται εσκεμμένα είτε δεν γίνονται γνωστά από παραμέληση.

Εξίσου, σημαντική στην αντιμετώπιση των προβλημάτων του ασθενούς είναι η Νοσηλευτική Διεργασία. Πρόκειται για μια σειρά από σχεδιασμένες ενέργειες προκειμένου να ικανοποιηθούν οι ανάγκες και να επιλυθούν τα προβλήματα του ασθενούς.

5.2 Νοσηλευτική φροντίδα κατά τη χειρουργική θεραπεία.

Η νοσηλευτική φροντίδα κατά τη χειρουργική θεραπεία διακρίνεται στην προεγχειρητική και μετεγχειρητική φροντίδα.

Χειρουργική θεραπεία: Οι χειρουργικές παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος απαιτούν εξατομικευμένη και υψηλής ποιότητας νοσηλευτικής φροντίδας. Αυτό μπορεί να γίνει τότε όταν ο/η νοσηλευτής/τρια είναι κατάλληλα προετοιμασμένοι για να αντιμετωπίσουν την προεγχειρητική προετοιμασία και μετεγχειρητική φροντίδα των ασθενών.

Πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση του ουροποιητικού συστήματος προηγείται μακρύ στάδιο μελέτης. Στην περίοδο αυτή ο ασθενής προετοιμάζεται κατάλληλα, ώστε όλη η μετεγχειρητική πορεία του να είναι κατά το δυνατόν ομαλότερη.

5.3 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα

Ο προεγχειρητικός κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, η προετοιμασία του ασθενή για την εγχείρηση καθώς και η προεγχειρητική φροντίδα έχουν την ίδια μεγάλη σπουδαιότητα με τα όσα συμβαίνουν στο χειρουργείο. Η εγχείρηση από μόνη της δεν είναι παρά μια από τις φάσεις της θεραπευτικής διαδικασίας.

Η αντιμετώπιση του ασθενούς με Ca κύστης προεγχειρητικά είναι η ίδια σε όλους του τύπους επέμβασης. Προτεραιότητα δίνουμε στην ανάπτυξη της θεραπευτικής σχέσης ασθενούς – νοσηλευτή/τριας. Στηρίζουμε τη σχέση αυτή σε διαχρονικές αξίες όπως είναι ο σεβασμός, στην αξιοπρέπεια και την ατομικότητα του ασθενούς, το δικαίωμα στην αυτοέκφραση των συναισθημάτων του, την εκτόνωση των ανησυχιών και της αγωνίας του που αφορούν τη διάγνωση.

▪ Νοσηλευτική εκτίμηση του ασθενούς.

Πρωταρχικός σκοπός του προεγχειρητικού ελέγχου της κατάστασης του ασθενή είναι ο προσδιορισμός των καταστάσεων εκείνων που επηρεάζουν (αυξάνουν) τον εγχειρητικό κίνδυνο. Η εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο επιτρέπει τη διαπίστωση και άλλων προβλημάτων υγείας που τυχόν συνυπάρχουν, άσχετα με το αν έχουν σχέση με τη σχεδιαζόμενη εγχείρηση ή όχι.

Προετοιμασία ασθενούς

Η προετοιμασία ασθενούς χωρίζεται σε:

- Γενική προεγχειρητική προετοιμασία
- Τελική προεγχειρητική προετοιμασία
- Η γενική προεγχειρητική προετοιμασία περιλαμβάνει:

Τόνωση του ηθικού: Απαραίτητο είναι η ενθάρρυνση του ασθενούς να εκφράσει τις ψυχολογικές του ανάγκες. Συνήθως το νοσηλευτικό προσωπικό έχει χρόνο και ευκαιρίες να το πετύχει αυτό, επειδή η παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο μέχρι την ημέρα της εγχειρήσεως είναι μεγάλη.

Ιατρικές εξετάσεις:

Στη γενική προεγχειρητική ετοιμασία περιλαμβάνεται η εξέταση του ασθενούς που θα χειρουργηθεί από:

-Χειρουργό – ουρολόγο, για εκτίμηση της καταστάσεως του ασθενούς, επιβεβαίωση ακριβούς διαγνώσεως και λήψη ιστορικού.

-Αναισθησιολόγο, για την εξέταση αυτή αποσκοπεί να καθορίσει το είδος του αναισθητικού ή των αναισθητικών.

-Καρδιολόγου, για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας του ασθενούς.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις πριν από κάθε εγχείρηση είναι:

-Γενική αίματος

-Γενική ούρων

-Σακχάρου ορού

-Ουρίαορού

-Ηλεκτροκαρδιογράφημα

-Ακτινογραφία θώρακος

-Ομάδα αίματος,Rhesus

-Κρεατινίνη ορού και ούρων

-Σπειρομέτρηση

-Αέρια αίματος

-Χρόνος προθρομβίνης

-Χρόνος ατελούς θρομβοπλαστίνης

-Πλήρης έλεγχος αιμόστασης.

Ο ρόλος του/της νοσηλευτή/τριας στις διαγνωστικές εξετάσεις: ο ρόλος Νοσηλευτή στις διαγνωστικές εξετάσεις είναι σημαντικός. Ενημερώνει τον ασθενή για το είδος της εξέτασης και ταυτόχρονα βοηθά τον ιατρό στην εξέταση.

Καθαριότητα του ασθενούς: Αυτή χωρίζεται σε:

-Καθαρισμό του εντερικού σωλήνα με τη χρήση καθαρτικών φαρμάκων ή με καθαρτικό υποκλυσμό.

-Καθαριότητα του σώματος του ασθενούς.

Η θρέψη του ασθενούς ενισχύεται λαμβάνοντας υπό προσωπικές προτιμήσεις λόγω ότι τα άτομα με χειρουργικές παθήσεις είναι μεγάλης ηλικίας και έχουν προβλήματα θρέψης.

Ελέγχεται το κυκλοφορικό και αναπνευστικό σύστημα με ιδιαίτερη επιμέλεια για πρόληψη των μετεγχειρητικών επιπλοκών, ο εργαστηριακός έλεγχος πληροφορεί τον/την νοσηλεύτη/τρια για τον βαθμό της λειτουργίας του ουροποιητικού συστήματος και τις παρεμβάσεις που πρέπει να γίνουν.

Η φροντίδα στοματικής κοιλότητας, επιβάλλεται προεγχειρητικά για πρόληψη μετεγχειρητικών αναπνευστικών προβλημάτων.

Η προεγχειρητική διδασκαλία που αφορά, μετεγχειρητικές δραστηριότητες του ασθενούς σε σχέση με το βήχα και τις βαθιές αναπνοές, τα ενδοφλέβια υγρά, το μόνιμο καθετήρα, τον πόνο, τις ενεργητικές κινήσεις, την έγερση κλπ. Συμβάλλει την ομαλή μετεγχειρητική πορεία και την πρόληψη των επιπλοκών.

Για τον πόνο, του χορηγούνται καταπραΰντικά με ιατρική εντολή. Στην ανακούφιση του πόνου βοηθά και η εφαρμογή θερμοφόρας στο υπογάστριο και η χορήγηση μυοχαλαρωτικών μετά από ιατρική οδηγία. Παροτρύνουμε τον ασθενή να λαμβάνει άφθονα υγρά.

Γίνεται μέτρηση των προσλαμβανομένων και αποβαλλομένων υγρών. Σε περίπτωση που ο ασθενής φέρει ουροκαθετήρα ελέγχεται η βαρύτητά του, το ποσόν και τα χαρακτηριστικά των ούρων, λαμβάνονται μέτρα ασηψίας για αποφυγή μολύνσεων.^{40,41,42}

Εξασφάλιση επαρκούς και καλού ύπνου: Για την αποφυγή αϋπνίας και εξασφάλιση καλού και επαρκούς ύπνου, χορηγείται στον ασθενή, τη νύχτα της παραμονής της εγχειρήσεως, ηρεμιστικό και υπνωτικό φάρμακο.

Γενικά το σχέδιο της προεγχειρητικής φροντίδας στηρίζεται στη μείωση του φόβου και της αγωνίας, στη διδασκαλία που αφορά τις ασκήσεις των κάτω άκρων, τις βαθιές αναπνοές, τις μακροπρόθεσμες προσδοκίες και δραστηριότητες του ασθενούς και τους σκοπούς της αποκατάστασής του μετεγχειρητικά.

5.4 Μετεγχειρητική φροντίδα

Η μετεγχειρητική φροντίδα του ασθενούς, αποτελεί σοβαρή απασχόληση του νοσηλευτικού προσωπικού, το οποίο θα συντελέσει:

- Στην προστασία του ασθενούς από τις διάφορες φάσεις της ανανήψεως.
- Στην παρακολούθηση της μετεγχειρητικής εξέλιξης της ασθένειάς του.
- Στην ανακούφισή του από ενοχλήματα.
- Στην πρόληψη επιπλοκών.
- Στην βοήθεια του ασθενούς, για να επανέλθει το ταχύτερο στη φυσιολογική του κατάσταση.

Η μετεγχειρητική φροντίδα αρχίζει από τη στιγμή που ο ασθενής μεταφέρεται από το χειρουργείο στο θάλαμο και τελειώνει με την πλήρη αποκατάστασή του.

Αμέσως μετά την επιστροφή του ασθενούς από το χειρουργείο γίνεται η τακτοποίησή του στο έτοιμο χειρουργικό κρεβάτι του.

Αυτή περιλαμβάνει:

- Την προφύλαξη του ασθενούς από ρεύματα αέρα κατά τη μεταφορά του από το χειρουργείο στο θάλαμο.
- Το πρώτο μέλημα είναι η επισκόπηση τραύματος και η τακτοποίηση των παροχετεύσεων.
- Παρακολούθηση ζωτικών σημείων και καταγραφή τους.
- Την κατάλληλη τοποθέτηση του αρρώστου στο κρεβάτι, η οποία είναι η ύπτια με το κεφάλι γυρισμένο προς τα δεξιά, για αποφυγή πνιγμονής λόγω εμέτων.
- Τον έλεγχο της καταστάσεως του ασθενούς και την παρακολούθησή του.
- Την παρακολούθηση του ασθενούς μέχρι την αφύπνισή του.
- Τη συνεχή νοσηλευτική επίβλεψη του ασθενούς η οποία περιλαμβάνει:
- Τη λήψη αρτηριακής πίεσεως, σφυγμών και αναπνοών κάθε 15 λεπτά ή συχνότερα ακόμη και αραιότερα εάν αυτό κριθεί αναγκαίο.
- Αξιολόγηση χαρακτήρα αναπνοών και χρώματος ασθενούς.
- Παρακολούθηση της συχνότητας και του ρυθμού του καρδιακού παλμού μέσω

ακρόασης και παρακολούθηση του Η.Κ.Γ.

- Αρρυθμίες μπορεί να σημειωθούν σε οποιοδήποτε χρόνο και συμβάλλουν στη μετεγχειρητική θνησιμότητα. Οι αρρυθμίες εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα άνω των 50 ετών. Αρχίζει αμέσως η λήψη αντιαρρυθμικών μέτρων σύμφωνα με την ιατρική εντολή.
- Διατήρηση μιας αρτηριακής γραμμής για διευκόλυνση συχνών προσδιορισμών των αερίων αίματος, των ηλεκτρολυτών του ορού, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη και της άμεσης (κεντρικής) αρτηριακής πίεσεως.
- Παρακολούθηση κεντρικής φλεβικής πίεσεως.
- Ανύψωση της κεφαλής κατά 30° - 40° αφού ανανήψει ο ασθενής.
- Την ανακούφιση του αρρώστου, με την καλή νοσηλευτική φροντίδα, από τον πόνο και άλλες δυσκολίες, από τις οποίες υποφέρει κυρίως κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά την εγχείρηση.

Η ένταση του πόνου εξαρτάται από την επέμβαση και την αντίδραση του ασθενούς, καθώς και την ικανότητά του να τον αντιμετωπίζει.

- Χορηγούνται ναρκωτικά (συνήθως σε μικρές συχνές δόσεις μορφίνης ή μεπεριδίνης) για απαλλαγή από τον πόνο ώστε να μπορεί ο ασθενής να αναπνέει βαθιά και να βήχει πιο αποτελεσματικά. Γίνεται αντικατάστασή τους από το στόμα (κωδεΐνης) αναλγητικά το συντομότερο δυνατό.
- Αποφεύγεται η καταστολή της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας με μεγάλη δόση ναρκωτικών.
- Γίνεται παρακολούθηση της αποβολής ούρων, για άμεσο έλεγχο του όγκου του παλμού και της αιμάτωσης των οργάνων. Ο ασθενής πρέπει να αποβάλλει τουλάχιστον 30ml ούρων ανά ώρα. Το ειδικό βάρος των ούρων δείχνει την ενυδάτωση του ασθενούς.
- Χορήγηση εφυγρασμένου οξυγόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο για εξασφάλιση μέγιστης οξυγόνωσης και παρακολούθηση αερίων αίματος.
- Εκτίμηση ασθενούς για αναπνευστική δυσχέρεια στο συσφιγκτικό αίσθημα στο θώρακα.
- Ενθάρρυνση και προαγωγή αποτελεσματικού βήχα. Ο επίμονος μη

αποτελεσματικός βήχας εξαντλεί τον ασθενή και οι εκκρίσεις οδηγούν σε ατελεκτασία και πνευμονία.

- Βαθιά αναπνοή, σύσπαση των κοιλιακών μυών και βίαιος βήχας.
- Βοήθεια ασθενούς να βήχει κάθε μια έως δυο ώρες κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου και μετά, όταν είναι ανάγκη.
- Επίσης, γίνεται συχνός ακριβής και πλήρης έλεγχος της λειτουργικότητας των παροχέτευτικών σωλήνων, κάνοντας επισκόπηση και εκτίμηση του υγρού παροχέτευσης από το τραύμα και τον καθετήρα.

Εκτός από τα γενικά αυτά καθήκοντα, η κυρίως μετεγχειρητική φροντίδα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης.

5.4.1 Διουρηθρική εκτομή και καυτηρίαση

Μετά από μια τέτοια επέμβαση, γίνεται μέτρηση και συσχέτιση προσλαμβανομένων-αποβαλλομένων υγρών κάθε 4 ώρες για ένα 24ωρο και μετά για 8ώρες.

Ελέγχονται τα ούρα για αίμα σε κάθε ούρηση, εάν δεν υπάρχει μόνιμος καθετήρας. Αν υπάρχει καθετήρας, η δοκιμασία ούρων γίνεται κάθε 2 ώρες. Η εξέταση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη είναι εξετάσεις ρουτίνας για να εκτιμάται η απώλεια αίματος. Παρακολούθηση των ούρων για θρόμβους και γίνονται πλύσεις για τη διατήρηση της ελεύθερης ροής των ούρων. Γίνεται χορήγηση αίματος και υγρών ενδοφλεβίως ανάλογα με την ιατρική οδηγία. Χορηγούνται παυσίπονα και αντισπασμωδικά για τον πόνο και τους σπασμούς. Η πρόληψη της μόλυνσης γίνεται με προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και συχνή λήψη θερμοκρασίας. Στη μετεγχειρητική φροντίδα επίσης περιλαμβάνεται η διδασκαλία που αφορά στον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων, την ανεπιθύμητη δράση και τα σημεία τοξικότητας. Παρέχονται επίσης, διαιτητικές συμβουλές (συνεχείς λήψη 3000ml υγρών/24ωρο). Συμβουλευούμε τον ασθενή για επανάληψη κυστεοσκοπικής εξέτασης και μετανοσοκομειακής παρακολούθησης κάθε τρεις μήνες για ένα χρόνο και μετά κάθε έξι μήνες.

5.4.2 Τμηματική εκτομή της κύστης

Γίνεται συνεχής παρακολούθηση και αξιολόγηση του υγρού παροχέτευσης από το σωλήνα κυστεοστομίας και το μόνιμο καθετήρα. Η παροχέτευση της κυστεοστομίας περιλαμβάνεται στα αποβαλλόμενα.

Διαβεβαιώνουμε τον ασθενή ότι η χωρητικότητα της κύστης βαθμιαία θα αυξηθεί. Η άμεση χωρητικότητα της κύστης, μετεγχειρητικά είναι μέχρι 60ml. Αργότερα, μπορεί να φτάσει στα 200ml με 400ml.

Συμβουλεύουμε τον ασθενή να λαμβάνει με τέτοιο τρόπο τα υγρά ώστε να αποφεύγει τη συχνή ούρηση.

- Κάθε φορά που λαμβάνει υγρά να είναι μικρή η ποσότητα,
- περιορισμός των υγρών 2 ώρες πριν βγει,
- αποφυγή λήψης υγρών μετά τις 6μμ,
- βοήθεια του ασθενή για παραδοχή της αλλαγής στο σωματικό είδωλο και αυτοεκτίμηση,
- παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης ανάλογα με την πορεία του ασθενούς.

5.4.3 Κυστεκτομή – ολική αφαίρεση της κύστης

Παίρνουμε μέτρα για τη διατήρηση της βατότητας των καθετήρων με πλύσεις κάθε δυο ώρες. Τήρηση ισοζύγιο αποβαλλομένων και προσλαμβανομένων υγρών. Παρακολούθηση της περιοχής γύρω από το σημείο του καθετήρα για οίδημα. Αν υπάρχει ουροσυλλέκτης, τον αδειάζουμε συχνά για αποφυγή παλινδρόμησης. Παρακολουθούμε τυχόν σημεία μόλυνσης. Μέτρηση θερμοκρασίας κάθε δυο ώρες. Παρακολούθηση για διάταση της κατώτερης κοιλίας – ειδικά για ασθενείς με νεοκύστη επειδή η διάταση μπορεί να προκαλέσει τάση στα ράμματα και ρήξη.

Συχνά χρησιμοποιείται ρινογαστρικός σωλήνας μετά το χειρουργείο για μείωση της διάτασης του εντέρου.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές δυνατόν να εμφανιστούν μετά από ουρητηροσιγμοειδοστομία εξαιτίας της επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών των ούρων από τον ορθό. Φροντίζουμε το δέρμα γύρω από το στόμιο με προστατευτικά σκευάσματα. Κάνουμε προσεκτική μέτρηση του στομίου για ακριβές μέγεθος του ανοίγματος. Η εφαρμογή του σάκου γίνεται με ακρίβεια και σταθερότητα για αποφυγή εξάσκησης πίεσης στο στόμιο. Ανάλογα με τον τύπο εκτροπής της ροής των ούρων εφαρμόζουμε έγκαιρη διδασκαλία που αφορά τη φροντίδα. Αφιερώνουμε χρόνο στον ασθενή για να προσαρμοστεί στην εκτροπή της ροής των ούρων και να προχωρήσει προς την πλήρη ανεξαρτησία.

Ακτινοθεραπεία

Η χρήση της ακτινοθεραπείας για τον εντοπισμένο διηθητικό καρκίνο της κύστης, υστερεί έναντι της κυστεκτομής τόσο λόγω των υποτροπών και της δημιουργίας νέων όγκων, όσο και λόγω των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορούν να εμφανιστούν μετά την κυστεκτομή. Πλεονεκτήματα της περιλαμβάνουν φυσιολογική διούρηση και τη διατήρηση της σεξουαλικής ικανότητας.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία έχει αποκτήσει μια σημαντική θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Η χημειοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς που παρουσιάζονται με μεταστατική νόσο ή που υποτροπιάζουν μετά από ριζική κυστεκτομή ή ριζική ακτινοθεραπεία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συμπληρωματική χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς που υπέστησαν ριζική κυστεκτομή, αλλά έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ελαττώνει την πιθανότητα υποτροπής. Η προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα της ριζικής αφαίρεσης του όγκου.

5.5 Ψυχολογική προσέγγιση ασθενούς κατά τη χειρουργική επέμβαση.

Για τον ασθενή, η χειρουργική επέμβαση είναι συνήθως ένας παράγοντας που του προκαλεί ένταση. Ο ασθενής βρίσκεται σε ένα περιβάλλον ξένο, μακριά από το οικογένειά του, με ελάχιστους συγγενείς να του συμπαρασταθούν και με σοβαρή οικονομική θυσία. Είναι φανερό ότι το υγειονομικό σύστημα υπεισέρχεται ως παράγοντας ψυχολογικής

επιβάρυνσης του χειρουργικού ασθενούς.

Οι συνθήκες νοσηλείας είναι ένας δεύτερος επιβαρυντικός παράγοντας. Θάλαμοι με πολλά κρεβάτια, επαφή με βαριά πάσχοντες ασθενείς, έλλειψη προσωπικής ζωής, αλλαγή στις συνθήκες ύπνου και διατροφής του επιτείνουν το άγχος και την ανησυχία του.

Στους παράγοντες αυτούς πρέπει να προστεθούν οι συνθήκες διεξαγωγής της διαγνωστικής διαδικασίας, ο πόνος από τις παρακλινικές εξετάσεις, η ανησυχία για την αναισθησία και την έκβαση της εγχείρησης και άλλοι.

Ο σεβασμός στην προσωπικότητα του ασθενούς πρέπει να εξασφαλίζεται ακόμα και στις πιο αντίξοες συνθήκες νοσηλείας.

Η λήψη του ιστορικού πρέπει να γίνεται σε συνθήκες που να εξασφαλίζουν το νοσηλευτικό απόρρητο και την προσωπική επαφή του ασθενούς με το νοσηλευτικό προσωπικό.

Ο ασθενής έχει απόλυτο δικαίωμα να γνωρίζει τη φύση της πάθησής του και τις προοπτικές ίασής του με τη χειρουργική επέμβαση. Εναπόκειται στον/η νοσηλευτή/τρια να κάνει αυτή την ενημέρωση με τον πιο πειστικό, διακριτικό και ήπιο τρόπο ή να την αναβάλλει όταν νομίζει ότι η απόλυτη αλήθεια μπορεί να έχει δυσμενείς ψυχολογικές επιπτώσεις.

Ο ασθενής έχει απόλυτο δικαίωμα, εφόσον βρίσκεται σε ικανοποιητική νοητική κατάσταση, να αρνηθεί μια διαγνωστική ή θεραπευτική πράξη, εφόσον αυτή αντιβαίνει σε θρησκευτικές ή φιλοσοφικές του πεποιθήσεις. Με εξαίρεση ίσως ορισμένες εντελώς ακραίες περιπτώσεις (άρνησης μετάγγισης αίματος απολύτως αναγκαίου για τη ζωή) το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να σέβεται τις θρησκευτικές και φιλοσοφικές πεποιθήσεις του ασθενούς. Η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τις διαγνωστικές εξετάσεις και τη χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι αποτέλεσμα μιας ολοκληρωμένης ενημέρωσής του από τον/την νοσηλευτή/τρια και όχι μια τυπική διοικητική πράξη.

Στον ασθενή πρέπει να εξασφαλίζεται η απαραίτητη ψυχική ηρεμία για την αντιμετώπιση του stress της χειρουργικής επέμβασης. Η στάση του/της νοσηλευτή/τριας στην ενημέρωση του ιδίου και του περιβάλλοντός του είναι καθοριστικός παράγοντας.

Σε περιπτώσεις που σοβαρά οικογενειακά, κοινωνικά ή οικονομικά προβλήματα δημιουργούν συνθήκες ψυχολογικής ανασφάλειας στον ασθενή, ο/η νοσηλευτής/τρια πρέπει να καταφύγει στη βοήθεια κοινωνικών λειτουργών για να εξασφαλίσει τη διευθέτησή τους.

Για την αντιμετώπιση όλων αυτών των προβλημάτων που αντιμετωπίζει ο ασθενής, ο/η νοσηλευτής/τρια πρέπει να «σκύψει» πάνω σε αυτόν και τα προβλήματά του με αγάπη και κατανόηση. Ο ασθενής πρέπει να ενθαρρύνεται, να μιλά για τα συναισθήματά του. Ο/η

νοσηλευτής/τρια πρέπει να τον ακούει με προσοχή και σοβαρότητα. Απλές σαφείς ανακοινώσεις, διευκρινήσεις, σταθερό ενδιαφέρον, ελαττώνουν τους φόβους και τις ανησυχίες.

Η προσφορά μας, θα είναι επιτυχής μόνο όταν συνειδητοποιήσουμε πως η «ποιότητα ζωής» παράλληλα με τη «διάρκεια ζωής» πρέπει να είναι ο στόχος μιας ολοκληρωμένης προσέγγισής μας στους ασθενείς.

5.6 Αποκατάσταση ασθενούς

Σήμερα, όταν μιλάμε για αποκατάσταση, εννοούμε την προσπάθεια που καταβάλλεται από τα μέλη της ομάδας υγείας καθώς και από το ίδιο το άτομο να επανενταχθεί ομαλά στο κοινωνικό σύνολο. Για να γίνει όμως αυτό η ασθένεια, δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται μόνο οργανικά, αλλά συγχρόνως ψυχολογικά και κοινωνικά.

Όλα τα μέλη της ομάδας υγείας πρέπει να κρατήσουν στάση κατανόησης, σωστής επικοινωνίας και συνεργασίας με τον ασθενή.

Στη φάση της αποκατάστασης, ασκεί μεγάλη επίδραση η οικογένεια του ασθενούς και το κοινωνικό του περιβάλλον, θα πρέπει να δούμε τους παράγοντες αυτούς με την διπλή τους όψη:

- Το θετικό και υποστηρικτικό ρόλο τους στον ασθενή και
- Την ανάγκη του ασθενούς για υποστήριξη.

Για να υλοποιηθεί αυτή η φιλοσοφία της αποκατάστασης, θα πρέπει οι ασθενείς να φροντίζονται από ειδικευμένα μέλη της ομάδας υγείας στην ψυχολογία του ασθενούς με τέτοιου είδους πάθηση.

Απαραίτητα είναι τα ειδικά προγράμματα αποκαταστάσεως του ασθενούς. Η εφαρμογή των προγραμμάτων αυτών θα αρχίζει στο νοσοκομείο και θα συνεχίζεται στην οικεία με τη βοήθεια των υπηρεσιών υγείας της κοινότητας και με τα κέντρα ψυχοκοινωνικής αποκαταστάσεως του κοινωνικού περιβάλλοντος του ασθενούς.

5.7 Ο ρόλος του/της νοσηλευτή/τριας στην πρόληψη

Ο ρόλος του/της νοσηλευτή/τριας στην πρόληψη του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι σημαντικός, έγκειται στην ενημέρωση για μεθόδους πρόληψης όπως είναι οι περιοδικές σωματικές εξετάσεις, προγράμματα εξέτασης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, αυτοεξέταση των όρχεων και του πέους και αποφυγή παραγόντων κινδύνου

(κάπνισμα, καφεΐνη, φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία της ουροδόχου κύστεως: διουρητικά, ναρκωτικά αναλγητικά, αντιψυχωσικά, α- ή β- αποκλειστές ή αγωνιστές, αντιχολινεργικά, αγχολυτικά, υπνωτικά και αποκλειστές διαύλου ασβεστίου) . Επίσης, με τις μεθόδους ανίχνευσης που γίνονται με εργαστηριακές εξετάσεις(αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ, αυξημένη κρεατινίνη ορού κτλ), με την ακτινογραφία, αξονική τομογραφία, βιοψία και ενδοσκοπική εξέταση. Στον έλεγχο της κυστεοσκόπησης αναζητούμε προειδοποιητικά σημεία.

Τα πιο σημαντικά είναι όταν ο ασθενής παρατηρήσει αλλαγές στις συνήθειες της ουροδόχου κύστεως, συμπαγής περιοχή ή παρουσία όγκου στο σημείο, που βρίσκεται η ουροδόχος κύστη, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή αίσθημα τεινεσμού, δέρμα ωχρό, ξηρό και κνησμός(εξαιτίας της ουραιμίας και των ουρικών κρυστάλλων). Κάθε άτομο που έχει εμφανίσει ένα από τα πιο πάνω σημεία και η παρουσία του παρατείνεται πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή του ιατρού, διότι αν διαγνωστεί έγκαιρα καρκίνος της ουροδόχου κύστεως ο ασθενής θα μπορέσει να λάβει πρώιμα τη σωστή θεραπεία η οποία θα είναι τότε πολύ αποτελεσματική.

Ο καρκίνος μπορεί να προληφθεί από τους ανθρώπους, όταν αποφύγουν προσωπικές συνήθειες που είναι γνωστό ότι παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην καρκινογένεση της κύστεως όπως είναι η διατροφή(λίπος), ενώ τροφές που ενδείκνυται να καταναλώνονται στη θέση του λίπους είναι το ελαιόλαδο, το ιχθυέλαιο και το σογιέλαιο. Οι φυτικές ίνες είναι εξίσου σημαντικές. Η αποφυγή της παχυσαρκίας, το αλκοόλ και του καφέ(κάποια ουσία του καφέ όχι η καθεαυτό καφεΐνη).

ΑΡΘΡΑ

ΑΡΘΡΟ 1

Archives of Gerontology and Geriatrics

ABSTRACT

Introduction: Although antimuscarinics are typically the first-line pharmacological treatment option for overactive bladder, patients often discontinue therapy. The aim of this research project is to identify the rate of antimuscarinic discontinuation, switching, and continuation and differences in discontinuation among different antimuscarinics.

Methods: Using the 5% random sample of Medicare Claims Data, we identified a cohort of patients aged ≥ 66 years old who newly initiated antimuscarinics between January 1, 2007 and December 31, 2012. Treatment discontinuation was defined as no subsequent fills of the initial antimuscarinic in the days' supply plus a 30 day grace period. We ascertained percentages of patients who discontinued antimuscarinics, switched antimuscarinics, or died within 12 months of antimuscarinic initiation. Cox proportional hazards models were used to determine time to discontinuation of individual antimuscarinics relative to oxybutynin immediate-release (IR).

Results: Among the 42,886 new-users of antimuscarinics, 71.8% discontinued, 10.8% switched, and 3.2% died prior to antimuscarinic discontinuation or switching while only 14.2% continually filled an antimuscarinic for one year. In the multivariable analysis, patients who were initiated on oxybutynin extended-release (ER), tolterodine, trospium, darifenacin, solifenacin, and fesoterodine were significantly less likely to be discontinued therapy compared to oxybutynin IR ($p < 0.001$).

Conclusion: After one year of antimuscarinic initiation, only 14% of older adult patients continuously utilized their initial antimuscarinic therapy suggesting a need for clinical interventions to improve continual use of antimuscarinics.

Αρχεία Γeronτολογίας και Γηριατρικής

Εισαγωγή: Παρόλο που τα αντιμουςκαρινικά φάρμακα είναι συνήθως η πρώτη φαρμακολογική θεραπευτική επιλογή για υπερδραστήρια κύστη, οι ασθενείς συχνά διακόπτουν τη θεραπεία. Σκοπός αυτού του ερευνητικού έργου είναι ο προσδιορισμός του ποσοστού, τη διακοπή της αντιμουςκαρινικής θεραπείας, τη μετάβαση και τη συνέχιση και τις διαφορές στη διακοπή μεταξύ διαφορετικών αντιμουςκαρινικών..

Μέθοδοι: Χρησιμοποιώντας το τυχαίο δείγμα 5% των δεδομένων των ισχυρισμών της Medicare, εντοπίσαμε μια ομάδα ασθενών ηλικίας ≥ 66 ετών που ξεκίνησαν πρόσφατα αντιμουςκαρινικά φάρμακα μεταξύ της 1ης Ιανουαρίου 2007 και της 31ης Δεκεμβρίου 2012

Θεραπεία: η διακοπή ορίστηκε ως μη μεταγενέστερη πλήρωση του αρχικού αντιμουςκαρινικού στην προσφορά ημερών συν 30 ημέρες

Περίοδος χάριτος. Διαπιστώσαμε τα ποσοστά των ασθενών που διέκοψαν τα αντιμουςκαρινικά φάρμακα, τα μεταλλαγμένα αντιμουςκαρινικά, ή πέθαναν εντός 12 μηνών από την έναρξη της αντιμουςκαρινικής θεραπείας. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα ανάλογων κινδύνων Cox για τον

προσδιορισμό του χρόνου διακοπής των μεμονωμένων αντιμουςκαρινικών σε σχέση με την άμεση απελευθέρωση οξυβουτυνίνης(IR).

Αποτελέσματα: Μεταξύ των 42.886 νέων χρηστών αντιμουςκαρινικών, το 71,8% διέκοψε, το 10,8% άλλαξε και το 3,2% πέθανε πριν από την αντιμουςκαρινική διακοπή ή την εναλλαγή ενώ μόνο το 14,2% πλήρωσε συνεχώς ένα αντιμουςκαρινικό για έναν χρόνο. Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, οι ασθενείς που ξεκίνησαν με χορήγηση οξυβουτυνίνης (ER), tolterodine, trospium, darifenacin, solifenacin και fesoterodine ήταν σημαντικά λιγότερο πιθανό να διακοπεί θεραπεία σε σύγκριση με την οξυβουτυνικήIR ($p < 0,001$).

Συμπέρασμα: Μετά από ένα χρόνο αντιμουςκαρινικής έναρξης, μόνο το 14% των ηλικιωμένων ενήλικων ασθενών συνεχώς χρησιμοποιείται η αρχική αντιμουςκαρινική τους θεραπεία υποδηλώνει την ανάγκη κλινικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της συνεχούς χρήσης των αντιμουςκαρινικών.

ΑΡΘΡΟ 2

Implications of micro papillary urothelial carcinoma variant on prognosis following radical cystectomy: A multi-institutional investigation

Abstract

Purpose: To determine the association of micropapillary urothelial carcinoma (MUC) variant histology with bladder cancer outcomes after radical cystectomy.

Materials and Methods: Information on MUC patients treated with radical cystectomy was obtained from five academic centers. Data on 1,497 patients were assembled in a relational database. Tumor histology was categorized as urothelial carcinoma without any histological variants (UC; $n = 1,346$) or MUC ($n = 151$). Univariable and multivariable models were used to analyze associations with recurrence-free (RFS) and overall (OS) survival.

Results: Median follow-up was 10.0 and 7.8 years for the UC and MUC groups, respectively. No significant differences were noted between UC and MUC groups with regard to age, gender, clinical disease stage, and administration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (all, $P \geq 0.10$). When compared with UC, presence of MUC was associated with higher pathologic stage (organ-confined, 60% vs. 27%; extravesical, 18% vs. 23%; node-positive, 22% vs. 50%; $P < 0.01$) and lymphovascular invasion (29% vs. 58%; $P < 0.01$) at cystectomy. In comparison with UC, MUC patients had poorer 5-year RFS (70% vs. 44%; $P < 0.01$) and OS (61% vs. 38%; $P < 0.01$). However, on multivariable analysis, tumor histology was not independently associated with the risks of recurrence ($P = 0.27$) or mortality ($P = 0.12$).

Conclusions: This multi-institutional analysis demonstrated that the presence of MUC was associated with locally advanced disease at radical cystectomy. However, clinical outcomes were comparable to those with pure UC after controlling for standard clinicopathologic predictors.

Επιπτώσεις της παραλλαγής μικροπατίδων ουροθηλιακού καρκινώματος στην πρόγνωση μετά από ριζική κυστεκτομή: Μια διεπιστημονική έρευνα.

Σκοπός: Να προσδιοριστεί η συσχέτιση της ιστολογίας παραλλαγής μικρο πλατρινούχου ουροθηλιακού καρκινώματος (MUC) με τα αποτελέσματα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης μετά από ριζική κυστεκτομή.

Υλικά και μέθοδοι: Πληροφορίες για ασθενείς με MUC που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριζική κυστεκτομή ελήφθησαν από πέντε ακαδημαϊκά κέντρα. Τα δεδομένα σε 1.497 ασθενείς συγκεντρώθηκαν σε μια σχεσιακή βάση δεδομένων. Η ιστολογία του όγκου κατηγοριοποιήθηκε ως ουροθηλιακό καρκίνωμα χωρίς ιστολογικό ιστορικό παραλλαγές (UC, $n = 1.346$) ή MUC ($n = 151$). Χρησιμοποιήθηκαν μη μεταβλητά και πολυπαραγοντικά μοντέλα για την ανάλυση συσχετίσεων με επιβίωση χωρίς επανάληψη (RFS) και συνολική (OS) επιβίωση.

Αποτελέσματα: Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 10,0 και 7,8 έτη για τις ομάδες UC και MUC, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων UC και MUC αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, το στάδιο της κλινικής ασθένειας και τη χορήγηση χημειοθεραπείας με νεοαπετρεπτές και ανοσοενισχυτικές ουσίες (όλα, $P > 0,10$). Σε σύγκριση με το UC, η παρουσία του MUC συσχετίστηκε με υψηλότερο παθολογικό στάδιο (60% έναντι 27%, 18% έναντι 23%, 22% έναντι 50%, $P < 0,01$) και της λεμφοαγγειακής εισβολής (29% έναντι 58%, $P < 0,01$) στην κυστεκτομή. Σε σύγκριση με το UC, οι ασθενείς με MUC είχαν φτωχότερες 5-yearRFS (70% έναντι 44%, $P < 0,01$) και OS (61% έναντι 38%, $P < 0,01$). Ωστόσο, σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ιστολογική εξέταση των όγκων δεν συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τους κινδύνους υποτροπής ($P = 0,27$) ή θνησιμότητας ($P = 0,12$).

Συμπεράσματα: Αυτή η πολυεθνική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία του MUC συσχετίστηκε με τοπικά προχωρημένη ασθένεια σε ριζική κυστεκτομή. Ωστόσο, οι κλινικές εκβάσεις ήταν συγκρίσιμες με εκείνες με καθαρό UC μετά από έλεγχο για τυπικούς κλινικοπαθολογικούς προγνωστικούς δείκτες.

ΑΡΘΡΟ 3

Toxicology in Vitro

A B S T R A C T

Naphthoquinone derivatives have been widely documented with regard to their biological properties, and particularly their anticancer activities. In the 9,10-anthraquinone family, aza-annulation involving one of the carbonyl oxygen atoms has afforded more potent, possibly less toxic analogues. We recently carried out different modifications on the naphthoquinone skeleton to generate 3-chloro-2-amino- and 3-chloro-2-(*N*-acetamido)-1,4-naphthoquinone and 3,4-dihydrobenzo[*f*]quinoxalin-6(2*H*)-one derivatives. These three series of compounds were now tested against normal human fibroblasts and six human cancer cell lines. Some of the dihydrobenzoquinoxalinone derivatives were not only more potent than their 1,4-naphthoquinone counterparts, but also exhibited 10- to 14-fold selectivity between bladder carcinoma and normal cells and were equipotent with the non-selective reference drug used (etoposide). The fusion of an additional azaheterocycle to the 1,4-naphthoquinone nucleus modulates both the activity, selectivity and mechanism of action of the compounds. The electrochemical properties of selected compounds were evaluated in an attempt to correlate them

with cytotoxic activity and mechanism of action. Finally, 3D-QSAR CoMFA and CoMSIA models were built on the AGS, J82, and HL-60 cell lines. The best models had values of r^2_{pred} = 0.815; 0.823 and 0.925. The main structural relationships found, suggest that acetylation and alkylation of the amino group with large groups would be beneficial for cytotoxic activity.

Τοξικολογία invitro

Τα παράγωγα ναφθοκινόνης έχουν τεκμηριωθεί ευρέως σε σχέση με τις βιολογικές τους ιδιότητες και ιδιαίτερα με τις αντικαρκινικές τους δράσεις. Στην οικογένεια 9,10-ανθρακινόνης, η αζω-δακτυλίωση που περιλαμβάνει ένα από τα άτομα καρβονυλίου οξυγόνου έχει δώσει πιο ισχυρά, πιθανώς λιγότερο τοξικά ανάλογα. Πρόσφατα πραγματοποιήσαμε διάφορες τροποποιήσεις στον σκελετό ναφθοκινόνης για να παραχθεί 3-χλωρο-2-αμινο- και 3-χλωρο-2-(N-ακεταμιδο) -1,4-ναφθοκινόνη και 3,4-διϋδροβενζο [(2H) -όνης. Αυτές οι τρεις σειρές ενώσεων δοκιμάστηκαν τώρα έναντι φυσιολογικών ανθρώπινων ινοβλαστών και έξι ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών γραμμών. Ορισμένα από τα παράγωγα ενός διϋδροβενζοκινόξαλινίου δεν ήταν μόνο πιο ισχυρά από τα αντίστοιχα 1,4-ναφθοκινόνης αλλά επίσης εμφάνισαν 10- έως 14-πλάσια επιλεκτικότητα μεταξύ καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης και φυσιολογικών κυττάρων και ήταν ισοδύναμα με το χρησιμοποιούμενο μη επιλεκτικό φάρμακο αναφοράς (ετοποσίδη) . Η σύντηξη ενός επιπλέον αζαετεροκυκλικού στην 1,4-ναφθοκινόνη ο πυρήνας ρυθμίζει τόσο τη δραστηριότητα, την εκλεκτικότητα και τον μηχανισμό δράσης των ενώσεων. Οι ηλεκτροχημικές ιδιότητες των επιλεγμένων ενώσεων αξιολογήθηκαν σε μια προσπάθεια να συσχετιστούν με κυτταροτοξική δράση και μηχανισμό δράσης. Τέλος, τα μοντέλα 3D-QSAR CoMFA και CoMSIA κατασκευάστηκαν στις κυτταρικές σειρές AGS, J82 και HL-60. Τα καλύτερα μοντέλα είχαν τιμές r^2_{pred} = 0.815. 0,823 και 0,925. Οι κύριες δομικές σχέσεις που βρέθηκαν, υποδεικνύουν ότι η ακετυλίωση και η αλκυλίωση της αμινομάδας με μεγάλες ομάδες θα ήταν επωφελείς για την κυτταροτοξική δραστηριότητα.

ΑΡΘΡΟ 4

International Journal of Hygiene and Environmental Health

A B S T R A C T

Background: Recent and comprehensive estimates for the number of new cancer cases in France attributable to occupational exposures are lacking.

Objectives: To estimate the number of new cancer cases attributable to occupational exposures, using a newly developed methodology and the most recent data, for a comprehensive set of occupational carcinogens in France in 2015.

Methods: Surveys among employees, the national labor force data, a cohort of agricultural workers, national monitoring of workers exposed to ionizing radiation and job-exposure matrix in France were used. The number and proportion of new cancer cases attributable to established occupational carcinogens (Group 1) was estimated using estimation of lifetime exposure and risk estimates from cohort studies. Cancer data were obtained from the French Cancer Registries Network.

Results: In France in 2015, an estimated 7905 new cancer cases, 7336 among men and 569 among women, were attributable to occupational exposures, representing 2.3% of all new cancer cases (3.9% and 0.4% among men and women respectively). Among men and women, lung cancer was impacted the most, followed by mesothelioma and bladder cancer in men, and by

mesothelioma and ovary in women. These cancers contributed to 89% of the total cancers attributable to occupational carcinogens in men, and to 80% in women. The main contributing occupational agent was asbestos among men (45%) and women (60%).

Conclusions: Currently, occupational exposures contribute to a substantial burden of cancer in France. Enhanced monitoring and implementation of protective labor policies could potentially prevent a large proportion of the cancers.

Διεθνής Εφημερίδα Υγιεινής και Περιβαλλοντικής Θεραπείας

Ιστορικό: Δεν υπάρχουν πρόσφατες και συνολικές εκτιμήσεις για τον αριθμό των νέων κρουσμάτων καρκίνου στη Γαλλία που οφείλονται σε επαγγελματικές εκθέσεις.

Στόχοι: Να εκτιμηθεί ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου που αποδίδονται σε επαγγελματικά ανοίγματα, χρησιμοποιώντας μια μεθοδολογία που αναπτύχθηκε πρόσφατα και τα πιο πρόσφατα δεδομένα, για ένα ολοκληρωμένο σύνολο επαγγελματικών καρκινογόνων παραγόντων στη Γαλλία το 2015.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν έρευνες μεταξύ των εργαζομένων, τα δεδομένα του εθνικού εργατικού δυναμικού, μια ομάδα αγροτικών εργαζομένων, η εθνική παρακολούθηση των εργαζομένων που εκτίθενται σε ιονίζουσα ακτινοβολία και ο πίνακας έκθεσης εργασίας στη Γαλλία. Ο αριθμός και η αναλογία των νέων περιπτώσεων καρκίνου που αποδίδονται σε καθιερωμένους επαγγελματικούς καρκινογόνους παράγοντες (Ομάδα 1) εκτιμήθηκε με βάση την εκτίμηση της διάρκειας ζωής και των εκτιμήσεων κινδύνου από τις μελέτες κοόρτης. Τα στοιχεία για τον καρκίνο λήφθηκαν από το Γαλλικό Δίκτυο Καρκίνων Καρκίνου.

Αποτελέσματα: Στη Γαλλία το 2015, υπολογίστηκαν 7905 νέες περιπτώσεις καρκίνου, 7336 μεταξύ ανδρών και 569 γυναίκες, οι οποίες αντιστοιχούσαν στο 2,3% όλων των νέων κρουσμάτων καρκίνου (3,9% και 0,4% μεταξύ ανδρών και γυναικών αντίστοιχα). Μεταξύ των ανδρών και των γυναικών, ο καρκίνος του πνεύμονα επηρεάστηκε περισσότερο, ακολουθούμενος από μεσοθηλίωμα και καρκίνο της ουροδόχου κύστης στους άνδρες και από μεσοθηλίωμα και ωοθήκες στις γυναίκες. Αυτοί οι καρκίνοι συνέβαλαν στο 89% των συνολικών καρκίνων που οφείλονται σε επαγγελματικούς καρκινογόνους παράγοντες στους άνδρες και στο 80% στις γυναίκες. Η κύρια συμβολή (45%) και οι γυναίκες (60%).

Συμπεράσματα: Επί του παρόντος, οι επαγγελματικές εκθέσεις συμβάλλουν στη σημαντική επιβάρυνση του καρκίνου στη Γαλλία. Η ενισχυμένη παρακολούθηση και εφαρμογή προστατευτικών πολιτικών εργασίας θα μπορούσε να αποτρέψει ένα μεγάλο μέρος αυτών των καρκίνων.

ΑΡΘΡΟ 5

Early Reduction in ct DNA Predicts Survival in Patients with Lung and Bladder Cancer Treated with Durvalumab

ABSTRACT

Purpose: Immunotherapy has transformed the treatment of many solid tumors, with some patients deriving longterm benefit, but how to identify such patients remains unclear. Somatic mutations detected in circulating tumor DNA (ctDNA) from plasma can be an indicator of disease progression, response to therapy, and clonality of primary and metastatic lesions. Hence, ctDNA analysis can provide a valuable noninvasive and tumor-specific marker for longitudinal

monitoring of tumor burden. We explored the use of ctDNA to predict survival on durvalumab, an anti-PD-L1 therapy.

Experimental Design: Variant allele frequencies (VAF) of somatic mutations in 73 genes were assessed in ctDNA using targeted sequencing in a discovery cohort consisting of 28 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and two validation NSCLC and urothelial cancer (UC) cohorts of 72 and 29 patients, respectively, to correlate ctDNA changes with clinical outcomes.

Results: Somatic variants were detected in 96% of patients.

Changes in VAF preceded radiographic responses, and patients with reduction in VAF at 6 weeks had significantly greater reduction in tumor volume, with longer progression-free and overall survival.

Conclusions: ctDNA VAF changes are strongly correlated with duration of treatment, antitumor activity, and clinical outcomes in NSCLC and UC. Early on-treatment reduction in ctDNA VAF may be a useful predictor of long-term benefit from immunotherapy. Prospective studies should validate these findings and the value of utilizing early changes in ctDNA for therapeutic decision making by identifying nonresponders to checkpoint inhibitor monotherapies and guiding combination therapies.

Η πρόωμη μείωση του ctDNA προβλέπει επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης που λαμβάνουν θεραπεία με Durvalumab

Σκοπός: Η ανοσοθεραπεία έχει μεταμορφώσει τη θεραπεία πολλών συμπαγών όγκων, με ορισμένους ασθενείς να αποκομίζουν μακροχρόνιο όφελος, αλλά ο τρόπος ταυτοποίησης παρόμοιων ασθενών παραμένει ασυμπτωματικός. Οι σωματικές μεταλλάξεις που ανιχνεύονται στο κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) από το πλάσμα μπορεί να είναι ένας δείκτης της εξέλιξης της νόσου, της αντίδρασης στη θεραπεία και της κλωνικότητας των πρωτοπαθών και μεταστατικών αλλοιώσεων. Ως εκ τούτου, η ανάλυση ctDNA μπορεί να παράσχει έναν πολύτιμο μη επεμβατικό και όγκο-ειδικό δείκτη για τη διαχρονική παρακολούθηση του όγκου του όγκου. Εξετάσαμε τη χρήση του ctDNA για να προβλέψουμε την επιβίωση σε θεραπεία με durvalumab, μια αντι-PD-L1 θεραπεία.

Πειραματικός Σχεδιασμός: Οι συχνότητες των αλληλόμορφων παραλλαγών (VAF) των σωματικών μεταλλάξεων σε 73 γονίδια αξιολογήθηκαν σε ctDNA χρησιμοποιώντας στοχοθετημένη αλληλουχία σε μια ομάδα ανακαλύψεων αποτελούμενη από 28 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) και δύο NSCLC και καρκίνους ουροθελίας (UC) ομάδες των 72 και 29 ασθενών, αντίστοιχα, για τη συσχέτιση των αλλαγών του ctDNA με τα κλινικά αποτελέσματα.

Αποτελέσματα: Ανιχνεύθηκαν σωματικές παραλλαγές στο 96% των ασθενών.

Οι αλλαγές στο VAF προηγήθηκαν των ακτινογραφικών αποκρίσεων και οι ασθενείς με μείωση του VAF στις 6 εβδομάδες είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στον όγκο του όγκου, με μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη και συνολική επιβίωση.

Συμπεράσματα: Οι αλλαγές του ctDNA VAF συσχετίζονται έντονα με τη διάρκεια της θεραπείας, τη δραστηριότητα κατά του όγκου και τις κλινικές εκβάσεις σε NSCLC και UC. Η πρόωμη μείωση στη θεραπεία του ctDNA VAF μπορεί να είναι ένας χρήσιμος παράγοντας πρόβλεψης για μακροχρόνιο όφελος από την ανοσοθεραπεία. Οι προοπτικές μελέτες θα πρέπει να επικυρώσουν αυτά τα ευρήματα και την αξία της χρήσης των πρώιμων αλλαγών στο ctDNA για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με τον εντοπισμό των μη ανταποκρινόμενων σε μονοθεραπείες αναστολέων σημείων ελέγχου και συνδυασμού καθοδήγησης θεραπείας.

ΑΡΘΡΟ 6

CD4⁺ T cells induce rejection of urothelial tumors after immune checkpoint blockade

ABSTRACT

Immune checkpoint blockade (ICB) provides clinical benefit to a minority of patients with urothelial carcinoma (UC). The role of CD4⁺ T cells in ICB-induced antitumor activity is not well defined; however, CD4⁺ T cells are speculated to play a supportive role in the development of CD8⁺ T cells that kill tumor cells after recognition of tumor antigens presented by MHC class I. To investigate the mechanisms of ICB-induced activity against UC, we developed mouse organoid based transplantable models that have histologic and genetic similarity to human bladder cancer. We found that ICB can induce tumor rejection and protective immunity with these systems in a manner dependent on CD4⁺ T cells but not reliant on CD8⁺ T cells. Evaluation of tumor infiltrates and draining lymph nodes after ICB revealed expansion of IFN- γ -producing CD4⁺ T cells. Tumor cells in this system express MHC class I, MHC class II, and the IFN- γ receptor (Ifngr1), but none were necessary for ICB-induced tumor rejection. IFN- γ neutralization blocked ICB activity, and, in mice depleted of CD4⁺ T cells, IFN- γ ectopically expressed in the tumor microenvironment was sufficient to inhibit growth of tumors in which the epithelial compartment lacked Ifngr1. Our findings suggest unappreciated CD4⁺ T cell dependent mechanisms of ICB activity, principally mediated through IFN- γ effects on the microenvironment.

Τα κύτταρα CD4 + T προκαλούν απόρριψη ουροθηλικών όγκων μετά από αποκλεισμό του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου

Ο αποκλεισμός ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (ICB) παρέχει κλινικό όφελος σε μια μειονότητα ασθενών με καρκίνωμα του ουροθηλούς (UC). Ο ρόλος των CD4 + T κυττάρων στην προκαλούμενη από ICB αντικαρκινική δράση δεν είναι καλά καθορισμένη. Ωστόσο, τα T κυττάρων CD4 + υποτίθεται ότι παίζουν υποστηρικτικό ρόλο στην ανάπτυξη CD8 + T κυττάρων που θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα μετά την αναγνώριση των αντιγόνων όγκου που παρουσιάζονται από την MHC κατηγορίας I. Για να διερευνηθούν οι μηχανισμοί της προκαλούμενης από ICB δραστηριότητας εναντίον του UC, αναπτύξαμε οργανοειδή βάση ποντικού μεταμοσχεύσιμα μοντέλα που έχουν ιστολογική και γενετική ομοιότητα με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Βρήκαμε ότι το ICB μπορεί να επάγει απόρριψη όγκου και προστατευτική ανοσία με αυτά τα συστήματα κατά τρόπο που εξαρτάται από CD4 + T κύτταρα αλλά δεν εξαρτάται από CD8 + T κύτταρα. Η αξιολόγηση των διηθημάτων όγκου και αποστράγγισης των λεμφαδένων μετά από ICB αποκάλυψε την επέκταση των CD4 + T κυττάρων που παράγουν IFN- γ . Τα κύτταρα όγκου σε αυτό το σύστημα εκφράζουν MHC τάξης I, MHC κατηγορίας II και τον υποδοχέα IFN- γ (Ifngr1), αλλά κανένα δεν ήταν απαραίτητο για απόρριψη όγκου που προκαλείται από ICB. Η εξουδετέρωση IFN- γ παρεμπόδισε την ICB δραστηριότητα και σε ποντίκια που εξαντλήθηκαν από CD4 + T κύτταρα, η IFN- γ εκτοπικώς εκφρασμένη στο μικροπεριβάλλον του όγκου ήταν επαρκής για να αναστείλει την ανάπτυξη όγκων στα οποία το επιθηλιακό διαμέρισμα δεν είχε Ifngr1. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν μη-εκτιμημένους μηχανισμούς εξαρτώμενους από CD4 + T που σχετίζονται με τη δράση της ICB, κυρίως με τη μεσολάβηση των επιδράσεων της IFN- γ στο μικροπεριβάλλον.

ΑΡΘΡΟ 7

Treatment of muscle-invasive bladder cancer in Canada: A survey of genitourinary medical oncologists and urologists

Abstract

Introduction: Uptake of neo adjuvant chemotherapy (NC) for muscle invasive bladder cancer (MIBC) has been low despite evidence of a survival benefit. The primary aim of this study was to better understand why the rates are low and determine what factors specifically influence the decision to recommend NC for MIBC.

Methods: A 31-question survey was emailed between 2009 and 2011 to medical oncologists belonging to the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO); and to urologists belonging to the Canadian Urologic Oncology Group (CUOG). We gathered data on practice characteristics, referrals for NC, factors influencing NC use, and chemotherapy regimens offered.

Responses were summarized using descriptive statistics. **Results:** In total, 26/30 (87%) medical oncologists and 25/84 (30%) urologists, who were primarily academic, completed the survey. Most clinicians (medical oncologists 96%, urologists 88%) recommended NC for MIBC, because they considered it to be the standard of care, but most medical oncologists saw ≤ 6 referrals annually. Performance status, presence of comorbidities and renal function were key considerations in offering NC. NC was not offered if performance status ≥ 2 (medical oncologists 38%, urologists 44%), age > 80 (medical oncologists 46%, urologists 39%), or glomerular filtration rate ≤ 40 mL/min (medical oncologists 81%, urologists 50%).

Conclusions: Most academic clinicians in Canada believe that cisplatin-based combination NC is the standard of care for MIBC and recommend it for patients with a adequate performance status and renal function. Using a multidisciplinary approach to treat this disease may be one strategy to increase referral rates for NC and uptake of NC.

Θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης στον Καναδά: Μια έρευνα του γεννητικών ογκολόγων και ουρολόγων

Εισαγωγή: Η πρόσληψη νέο αγγειοθεραπευτικής χημειοθεραπείας (NC) για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC) ήταν χαμηλή παρά τα αποδεικτικά στοιχεία για το όφελος επιβίωσης. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν να κατανοήσουμε καλύτερα γιατί τα ποσοστά είναι χαμηλά και να καθορίσουμε ποιοι παράγοντες επηρεάζουν συγκεκριμένα την απόφαση να συστήσουμε NC για το MIBC.

Μέθοδοι: Μια έρευνα 31 ερωτήσεων αποστέλλεται μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου μεταξύ 2009 και 2011 σε ιατρούς ογκολόγους που ανήκουν στην Καναδική Ένωση Παραγωγών Οφθαλμικών Ογκολόγων (CAGMO). και σε ουρολόγους που είναι υπεύθυνοι για την καναδική ομάδα ουρολογικής ογκολογίας (CUOG). Συγκεντρώσαμε δεδομένα σχετικά με τα χαρακτηριστικά της πρακτικής, τις παραπομπές για NC, τους παράγοντες που επηρεάζουν τη χρήση NC και τα προγράμματα χημειοθεραπείας που προσφέρονται.

Οι απαντήσεις συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία.

Αποτελέσματα: Συνολικά, ολοκληρώθηκε η έρευνα 26/30 (87%) ιατρικών ογκολόγων και 25/84 (30%) ουρολόγοι, οι οποίοι ήταν κυρίως ακαδημαϊκοί. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί (ιατρικοί oncologists 96%, ουρολόγοι 88%) συνέστησαν NC για το MIBC, επειδή θεωρούσαν ότι είναι το πρότυπο περίθαλψης, αλλά οι περισσότεροι ιατροί ογκολόγοι είδαν ≤ 6 παραπομπές ετησίως. Η κατάσταση των επιδόσεων, η παρουσία συνωστισμών και η νεφρική λειτουργία ήταν βασικές εκτιμήσεις στην προσφορά NC. Το NC δεν προσφέρθηκε αν το επίπεδο απόδοσης ≥ 2

(ιατρικοί ογκολόγοι 38%, ουρολόγοι 44%), ηλικίας > 80 (ιατρικοί ογκολόγοι 46%, ουρολόγοι 39%) ή ποσοστό σπειραματικής διήθησης ≤ 40 mL / min (ιατρικοί ογκολόγοι 81%, ουρολόγοι 50%).

Συμπεράσματα: Οι περισσότεροι ακαδημαϊκοί κλινικοί γιατροί στον Καναδά πιστεύουν ότι ο συνδυασμός NC που βασίζεται σε σισπλατίνη είναι το πρότυπο φροντίδας για το MIBC και το συνιστά για ασθενείς με επαρκή κατάσταση απόδοσης και νεφρική λειτουργία. Η χρήση μιας πολυεπιστημονικής προσέγγισης για τη θεραπεία αυτής της ασθένειας μπορεί να είναι μια στρατηγική για την αύξηση των ποσοστών παραπομπής για NC και την πρόσληψη NC.

ΑΡΘΡΟ 8

New Insights in Bladder Cancer Diagnosis: Urinary mi RNAs and Proteins

Abstract: Bladder cancer is the 10th-most common cancer worldwide. The diagnosis and follow-up of patients require costly invasive methods and due to these expenses, bladder cancer continues to be one of the expensive malignancies. Early diagnosis is crucial in bladder cancer as it is in other cancers; therefore, non-invasive biomarkers for early diagnosis are very important. In this review, we aimed to focus on the most recent investigations on potential urinary micro RNA (mi RNA) and protein biomarkers for bladder cancer diagnosis and their associated pathways. Studies performed by different groups were compiled and the biomarker properties of various proteins and mi RNAs in the urine of bladder cancer patients were evaluated. Key studies were obtained by searching.

Νέες ιδέες στη διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης: miRNAs και πρωτεΐνες ούρων

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο δέκατος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως. Η διάγνωση και η παρακολούθηση των ασθενών απαιτούν δαπανηρές επεμβατικές μεθόδους και εξαιτίας αυτών των δαπανών, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης εξακολουθεί να είναι ένας από τους δαπανηρούς κακοήθεις όγκους. Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης όπως συμβαίνει και με άλλους καρκίνους. Συνεπώς, οι μη επεμβατικοί βιοδείκτες για την έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντικοί. Σε αυτήν την ανασκόπηση, στοχεύαμε να επικεντρωθούμε στις πιο πρόσφατες έρευνες σχετικά με δυνητικά βιολογικά δείγματα μικρο-RNA (miRNA) και πρωτεϊνών για τη διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και τις σχετικές διαδρομές τους. Έγιναν μελέτες που διεξήχθησαν από διαφορετικές ομάδες και αξιολογήθηκαν οι ιδιότητες βιοδεικτών διαφόρων πρωτεϊνών και miRNA στα ούρα των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Έγιναν βασικές μελέτες με αναζήτηση.

ΑΡΘΡΟ 9

Identification of key candidate genes and biological pathways in bladder cancer

Background: Bladder cancer is a malignant tumor in the urinary system with high mortality and recurrence rates. However, the causes and recurrence mechanism of bladder cancer are not fully

understood. In this study, we used integrated bio informatics to screen for key genes associated with the development of bladder cancer and reveal their potential molecular mechanisms.

Αναγνώριση βασικών υποψήφιων γονιδίων και βιολογικών οδών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Ιστορικό: Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι κακοήθης όγκος στο ουροποιητικό σύστημα με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και υποτροπής. Ωστόσο, οι αιτίες και ο μηχανισμός επανάληψης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε ολοκληρωμένη βιοπληροφορική για την εξέταση των βασικών γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ουροδόχου κύστης καρκίνο και αποκαλύπτουν τους πιθανούς μοριακούς τους μηχανισμούς

ΑΡΘΡΟ 10

Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes

Context: The incidence of bladder cancer is three to four times greater in men than in women. However, women are diagnosed with more advanced disease at presentation and have less favorable outcomes after treatment.

Objective: To review the literature on potential biologic mechanisms underlying differential gender risk for bladder cancer, and evidence regarding gender disparities in bladder cancer presentation, management, and outcomes.

Evidence acquisition: A literature search of English-language publications that included an analysis of the association of gender with bladder cancer was performed using Pubmed. Ninety-seven articles were selected for analysis with the consensus of all authors.

Evidence synthesis: It has been shown that the gender difference in bladder cancer incidence is independent of differences in exposure risk, including smoking status. Potential molecular mechanisms include disparate metabolism of carcinogens by hepatic enzymes between men and women, resulting in differential exposure of the urothelium to carcinogens. In addition, the activity of the sex steroid hormone pathway may play a role in bladder cancer development, with demonstration that both androgens and estrogens have biologic effects in bladder cancer in vitro and in vivo. Importantly, gender differences exist in the timeliness and completeness of hematuria evaluation, with women experiencing a significantly greater delay in urologic referral and undergoing guideline-concordant imaging less frequently.

Correspondingly, women have more advanced tumors at the time of bladder cancer diagnosis. Interestingly, higher cancer-specific mortality has been noted among women even after adjusting for tumor stage and treatment modality.

Conclusions: Numerous potential biologic and epidemiologic factors probably underlie the gender differences observed for bladder cancer incidence, stage at diagnosis, and outcomes. Continued evaluation to define clinical applications for manipulation of the sex steroid pathway and to improve the standardization of hematuria evaluation in women may improve future patient outcomes and reduce these disparities.

Patient summary: We describe the scientific basis and clinical evidence to explain the greater incidence of bladder cancer in men and the adverse presentation and outcomes for this disease in women. We identify goals for improving patient survival and reducing gender disparities in bladder cancer.

Ο καρκίνος του φύλου και της ουροδόχου κύστης: Μια συλλογική ανασκόπηση της αιτιολογίας.

Βιολογία και Αποτελέσματα

Πλαίσιο: Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερος στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Ωστόσο, οι γυναίκες έχουν διαγνωστεί με πιο προηγμένη ασθένεια κατά την παρουσίαση και έχουν λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία.

Στόχος: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους δυνητικούς βιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους βασίζεται ο διαφορετικός κίνδυνος λόγω του φύλου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και στοιχεία σχετικά με τις διαφορές μεταξύ των φύλων στην παρουσίαση, τη διαχείριση και τα αποτελέσματα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Απόκτηση αποδεικτικών στοιχείων: Μια βιβλιογραφική αναζήτηση δημοσιεύσεων αγγλικής γλώσσας που περιελάμβανε ανάλυση της συσχέτισης του φύλου με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας Pubmed. Ενενήντα επτά άρθρα επιλέχθηκαν για ανάλυση με τη συναίνεση όλων των συγγραφέων.

Σύνθεση αποδείξεων: Έχει αποδειχθεί ότι η διαφορά φύλου στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ανεξάρτητη από τις διαφορές στον κίνδυνο έκθεσης, συμπεριλαμβανομένου του καθεστώτος καπνίσματος. Οι πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον διαφορετικό μεταβολισμό των καρκινογόνων ουσιών από τα ηπατικά ένζυμα μεταξύ ανδρών και γυναικών, με αποτέλεσμα τη διαφορετική έκθεση του ουροθελίου στα καρκινογόνα. Επιπροσθέτως, η δραστηριότητα της οδού στεροειδούς ορμόνης φύλου μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης, με απόδειξη ότι τόσο τα ανδρογόνα όσο και τα οιστρογόνα έχουν βιολογικές επιδράσεις στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης *in vitro* και *in vivo*. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την έγκαιρη και πληρότητα της αξιολόγησης της αιματοουρίας, ενώ οι γυναίκες παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη καθυστέρηση στην ουρολογική παραπομπή και υποβάλλονται σε συχνότερη απεικόνιση των κατευθυντήριων γραμμών.

Αντίστοιχα, οι γυναίκες έχουν πιο προχωρημένους όγκους κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Είναι ενδιαφέρον ότι έχει σημειωθεί υψηλότερη θνησιμότητα ανά καρκίνο μεταξύ των γυναικών, ακόμη και μετά από προσαρμογή για το στάδιο του όγκου και τη θεραπεία.

Συμπεράσματα: Πολλοί δυνητικοί βιολογικοί και επιδημιολογικοί παράγοντες πιθανώς στηρίζουν τις διαφορές φύλου που παρατηρούνται για τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης, το στάδιο της διάγνωσης και τα αποτελέσματα. Η συνεχής αξιολόγηση για τον προσδιορισμό κλινικών εφαρμογών για χειρισμό της οδού στεροειδούς φύλου και για τη βελτίωση της τυποποίησης της αξιολόγησης της αιματοουρίας στις γυναίκες μπορεί να βελτιώσει τα μελλοντικά αποτελέσματα των ασθενών και να μειώσει αυτές τις ανισότητες.

Περίληψη ασθενούς: Περιγράφουμε την επιστημονική βάση και τα κλινικά στοιχεία για να εξηγήσουμε τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους άνδρες και την ανεπιθύμητη παρουσίαση και τα αποτελέσματα αυτής της ασθένειας στις γυναίκες. Αναγνωρίζουμε στόχους για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών και τη μείωση των ανισοτήτων μεταξύ των φύλων στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

ΑΡΘΡΟ 11

Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants

Molecular subtyping may inform on prognosis and treatment response in bladder cancer. However, intratumoral molecular heterogeneity is not well studied in this disease and could complicate efforts to use molecular subtyping to guide patient management. To investigate intratumoral heterogeneity in bladder cancer, we examined molecular subtypes in a consecutive, retrospective cystectomy series of histologic variant bladder cancers and conventional urothelial carcinomas co-occurring with them. Molecular subtypes were assigned as per the approach reported by Lund University, an approach that incorporates cell cycle alterations and markers of differentiation, to give the urothelial-like, genomically unstable, basal-squamous, mesenchymal-like, and neuroendocrine-like subtypes. The majority (93%) of tumors were classified as urothelial-like, genomically unstable, or basal-squamous. Among patients with more than one tumor histology, 39% demonstrated molecular heterogeneity among the different tumor histologies.

This was greatest for the basal-squamous subtype, 78% of which co-occurred with either urothelial-like or genomically unstable carcinoma (among cases with multiple histologies). In contrast, there was no co-occurrence of urothelial-like and genomically unstable carcinoma in the same patient. The findings indicate that bladder cancer is often molecularly heterogeneous, particularly in the basal-squamous subtype. This raises the concern for sampling error in laboratory tests that guide therapy based on molecular subtyping.

Patient summary: In this report, we investigated molecular diversity among different areas from the same tumor in patients with bladder cancer. We found that different areas from the same tumor are often molecularly different. We conclude that this biological diversity must be taken into account when interpreting clinical molecular tests performed on bladder cancer samples.

Ενδοσωματική ετερογένεια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με μοριακό Υποτύπων και ιστολογικών παραλλαγών

Η μοριακή υποτύπου μπορεί να ενημερώσει την πρόγνωση και την απόκριση της θεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, η ενδομοριακή μοριακή ετερογένεια δεν μελετήθηκε καλά σε αυτή τη νόσο και θα μπορούσε να περιπλέξει τις προσπάθειες για χρήση μοριακής υποτύπου για να καθοδηγήσει τη διαχείριση του ασθενούς. Για να ερευνήσουμε την ενδο-ορμονική ετερογένεια στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, εξετάσαμε τους μοριακούς υποτύπους σε μια διαδοχική, αναδρομική σειρά κυστεκτομής ιστολογικών παραλλαγών καρκίνου της ουροδόχου κύστης και συμβατικών ουροθηλιακών καρκινωμάτων που συμβαίνουν μαζί τους. Οι μοριακοί υποτύποι κατανεμήθηκαν σύμφωνα με την προσέγγιση που αναφέρθηκε από το Πανεπιστήμιο Lund, μια προσέγγιση που ενσωματώνει αλλοιώσεις κυτταρικού κύκλου και δείκτες διαφοροποίησης, για να δώσει υπόστρωμα παρόμοιο με το γλουτοθελλικό, γονιδιωματικά ασταθές, βασικό πλακώδες, μεσεγχυματικό και νευροενδοκρινικό. Η μεγαλύτερη (93%) όγκοι ταξινομήθηκαν ως ουροθηλιακά, γονιδιακά ασταθή ή βασικά πλακώδη. Μεταξύ των ασθενών με περισσότερες από μία ιστολογικές ιστοκαλλιέργειες, το 39% κατέδειξε μοριακή ετερογένεια μεταξύ των διαφορετικών ιστολογιών όγκων.

Αυτό ήταν μεγαλύτερο για τον βασικό-πλακώδη υποτύπο, από το οποίο το 78% συνυπήρξε είτε

με καρκινωμάτια που μοιάζει με ουροθηλιακό είτε γονιδιακά ασταθές (μεταξύ των περιπτώσεων με πολλαπλές ιστολογίες). Αντίθετα, δεν υπήρξε ταυτόχρονη εμφάνιση καρκινώματος που μοιάζει με ουροθηλιακό και γονιδιακώς ασταθές στον ίδιο ασθενή. Τα ευρήματα δείχνουν ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι συχνά μοριακά ετερογενής, ιδιαίτερα στον βασικό-πλακώδη υποτύπο. Αυτό εγείρει την ανησυχία για το σφάλμα δειγματοληψίας στο [7TD \$ DIF] εργαστηριακές εξετάσεις που καθοδηγούν τη θεραπεία με βάση την μοριακή υποτυπία. Περίληψη ασθενούς: Στην παρούσα έκθεση, ερευνήσαμε τη μοριακή ποικιλομορφία μεταξύ διαφορετικών περιοχών από τον ίδιο όγκο σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Διαπιστώσαμε ότι διαφορετικές περιοχές από τον ίδιο όγκο είναι συχνά μοριακά διαφορετικές. Συμπεραίνουμε ότι αυτή η βιολογική ποικιλομορφία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των κλινικών μοριακών εξετάσεων που διενεργούνται σε δείγματα καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

ΑΡΘΡΟ 12

Prognostic Implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive Disease

Abstract

The category “[1TD\$DIF]BCG[2TD\$DIF]-unresponsive disease”, formulated by experts at the request of the United States Food and Drug Administration, denotes a group of patients with recurrent nonmuscle-invasive bladder cancer for whom continued BCG treatment is unlikely to provide benefit. Although quickly adopted for trial design, many of the nuances within the definition lack validation. In this study, we evaluated the prognostic value of BCG unresponsive designation recurrence induction at least maintenance]course of BCG) by comparing the oncologic outcomes of these patients with those recurring after induction BCG alone. We confirm that appropriately defined, BCG-unresponsive patients are more likely to require salvage radical cystectomy (54.5% vs 17.9%, $p = 0.002$). Moreover, those opting for second-line bladder-sparing therapies are less likely to remain free of tumor recurrence (23% vs 69.2%, $p = 0.003$). On multivariate analysis, BCG-unresponsive disease independently predicts inferior high-grade recurrence-free survival (hazard ratio [HR]: 6.25, 95% confidence interval [CI]: 2.27–16.67; $p < 0.001$) and cystectomy-free survival (HR: 3.85, 95% CI: 1.49–10.0; $p = 0.006$). Our data confirm the prognostic implication of the BCG unresponsive definition recurrence of high grade disease after induction and one course of maintenance BCG, and support its use in counseling and risk stratification of patients with tumor recurrence after BCG. Patient summary: Patients who have -unresponsive disease, that is, high-grade nonmuscle-invasive bladder cancer recurring after BCG induction and maintenance, have a low likelihood to respond to further BCG treatment and should consider radical cystectomy or clinical trial enrollment.

Προγνωστική επίδραση της Αμερικανικής Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων που ορίζει την BCG μη ανταποκρινόμενη ασθένεια

Η κατηγορία “[1TD \$ DIF] BCG [2TD \$ DIF] μη ανταποκρινόμενη σε ασθένεια”, που διατυπώθηκε από εμπειρογνώμονες κατόπιν αιτήματος της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών, υποδηλώνει μια ομάδα ασθενών με υποτροπιάζοντα μη επεμβατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης για τον οποίο συνεχίστηκε η θεραπεία BCG είναι απίθανο να προσφέρει όφελος. Παρόλο που υιοθετήθηκε γρήγορα για σχεδιασμό δοκιμών, πολλές από τις

nuances with in τον ορισμό στερούνται επικύρωσης. Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήσαμε την προγνωστική αξία της επαγωγής υποτροπής μη ανταποκρινόμενης σε BCG κατά τη συντήρηση τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της BCG), συγκρίνοντας τις ογκολογικές εκβάσεις αυτών των ασθενών με εκείνες που επαναλαμβάνονται μετά από επαγωγή BCG μόνο. Επιβεβαιώνουμε ότι οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε BCG, είναι πιο πιθανό να απαιτήσουν αποκατάσταση ριζικής κυστεκτομής (54,5% έναντι 17,9%, $p = 0,002$). Επιπλέον, όσοι επιλέγουν θεραπείες εξοικονόμησης ουροδόχου κύστης δεύτερης γραμμής είναι λιγότερο πιθανό να παραμείνουν απαλλαγμένοι από επανεμφάνιση όγκου (23% έναντι 69,2%, $p = 0,003$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η ασθένεια που δεν ανταποκρίνεται στην BCG προβλέπει ανεξάρτητα επιβίωση χωρίς κακοήγη υποτροπή (αναλογία κινδύνου [HR]: 6,25, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 2,27-16,67 · $p < 0,001$) και επιβίωση χωρίς κυστεκτομή (HR: 3,85, 95% CI: 1,49-10,0, $p = 0,006$). Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν την πρόγνωση της BCG μη ανταποκρινόμενης επανάληψης ορισμού υψηλής ασθένειας μετά από επαγωγή και μία πορεία συντήρησης BCG και υποστηρίζουν τη χρήση της στην παροχή συμβουλών και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με υποτροπή όγκου μετά από BCG.

Περίληψη ασθενούς: Ασθενείς που παρουσιάζουν μη ανταποκρινόμενη ασθένεια, δηλαδή υψηλού βαθμού μη επεμβατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που επαναλαμβάνεται μετά από επαγωγή και συντήρηση BCG, έχουν χαμηλή πιθανότητα να ανταποκριθούν σε περαιτέρω θεραπεία με BCG και θα πρέπει να εξετάσουν τη ριζική κυστεκτομή ή την εγγραφή σε κλινικές δοκιμές.

ΑΡΘΡΟ 13

Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes

Abstract

Background: Urothelial carcinoma arising in a bladder diverticulum (UCBD) is uncommon, and data on treatment and outcome are sparse. Objective: To analyze clinicopathological characteristics of UCBD and to compare outcome after radical cystectomy (RC) and partial cystectomy (PC). Design, setting, and participants: Data of 115 UCBD patients treated with RC ($n = 81$) or PC ($n = 34$) between 2000 and 2016 were collected from 11 institutional databases and were analyzed retrospectively. Median follow-up was 5.0 yr (95% confidence interval [CI]: 4.0–6.2). Outcome measurements and statistical analysis: Upstaging of tumor stage at diagnostic transurethral resection (TUR) to the RC/PC specimen was investigated. Overall survival (OS) and metastasis-free survival (MFS) after RC and PC were analyzed using Kaplan-Meier estimates, and compared using the log-rank test. Intravesical recurrences after PC were reported. A multivariable Cox proportional-hazard model was used to identify factors associated with OS. Results and limitations: There were no statistically significant differences in clinico-pathological characteristics between RC and PC groups. Fifty-five percent of patients with cTa/is/1 at diagnostic TUR had $\geq$ pT2 tumors at RC/PC. Five-year OS and MFS were, respectively, 62% and 66% for RC and 66% and 55% for PC ($p = 0.9$ and $p = 0.6$). Intravesical tumor recurrence was seen in six of 34 (18%) PC patients. In multivariable analysis, positive surgical margins and extravesical disease ($\geq$ pT2) were associated with worse.

Ουροθηλιακό καρκίνωμα στην εκτροπή της ουροδόχου κύστης: Πολυκεντρική ανάλυση χαρακτηριστικών και κλινικών αποτελεσμάτων

Ιστορικό: Το καρκίνωμα του ουροθηλίου που εμφανίζεται σε ένα εκτροπικό κύστη (UCBD) είναι άγνωστο και τα δεδομένα για τη θεραπεία και την έκβαση είναι αραιά. Στόχος: Η ανάλυση των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών του UCBD και η σύγκριση των αποτελεσμάτων μετά τη ριζική κυστεκτομή (RC) και τη μερική κυστεκτομή (PC). Σχεδιασμός, ρύθμιση και συμμετέχοντες: Τα δεδομένα των 115 ασθενών με UCBD που έλαβαν RC (n = 81) ή PC (n = 34) μεταξύ 2000 και 2016 συλλέχθηκαν από 11 θεσμικές βάσεις δεδομένων και αναλύθηκαν αναδρομικά. Η μέση παρακολούθηση ήταν 5 έτη (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 4,0-6,2). Μετρήσεις των αποτελεσμάτων και στατιστική ανάλυση: Εξετάστηκε η ανύψωση του σταδίου του όγκου στη διαγνωστική διουρηθρικήεκτομή (TUR) στο δείγμα RC / PC. Η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS) μετά από RC και PC αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή log-rank. Οι ενδοκυτικές επαναλήψεις μετά από PC αναφέρθηκαν. Για τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με το λειτουργικό σύστημα χρησιμοποιήθηκε ένα πολυπαραγωγικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Αποτελέσματα και περιορισμοί: Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ ομάδων RC και PC. Το πενήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών με cTa / is / 1 στο διαγνωστικό TUR είχε όγκους $\geq$ pT2 σε RC / PC. Το πενταετές λειτουργικό σύστημα και το MFS ήταν αντίστοιχα 62% και 66% για RC και 66% και 55% για PC (p = 0,9 και p = 0,6). Η ενδοκοιλιακή επανεμφάνιση όγκου παρατηρήθηκε σε έξι από 34 (18%) ασθενείς με H / Y. Σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, τα θετικά χειρουργικά περιθώρια και η εξωρεσιακή ασθένεια ($\geq$ pT2) συσχετίστηκαν με χειρότερα.

ΑΡΘΡΟ 14

The frequencies of micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds as biomarkers of genomic instability in patients with urothelial cell carcinoma

Bladder urothelial cell carcinoma (UCC) has become a globally common cancer, with an estimated 430000 new cases diagnosed in 2012, and it has a higher incidence rate in men than in women and increased frequency in industrial areas and in people exposed to arsenic, cigarette smoking, alcohol, and so on. Typically, UCC presents with haematuria, and 75% of patients with UCC initially have non-muscle invasive urothelial carcinoma (NMIUC, Ta), of low or high grade, with a high chance of recurrence (~60%) and long-term patient surveillance. UCC is associated with aneuploidy (tetrasomy) of chromosomes 3, 7, and 17 as well as a loss of 9p21. Cystoscopy is the gold standard for the detection of bladder tumours, followed by urine cytology and the UroVysion™ (Vysis, Downers Grove, IL) FISH test. Except for cytology, other methods, although they have high detection rates, are expensive, time consuming and uncomfortable. The integrity or completeness of genomic information is a fundamental prerequisite for life. In human tumour cells, some of one or more of the cell's protective mechanisms are disrupted, and consequently, the cell's genomic integrity is compromised. Chromosomal instability (CIN) is a hallmark cause of the aneuploidy that is observed in most solid tumour cells and is often associated with the missegregation of chromosomes that results from improper kinetochore-microtubule attachments and the consequent presence of lagging chromosomes during anaphase. Chromosome breakage, loss and rearrangement are important initiating events in cancer, and thus, the use of biomarkers of chromosomal damage, such as micronuclei (MN), nucleoplasmic bridges.

Οι συχνότητες των μικροπυρήνων, των πυρηνοπλασματικών γεφυρών και των πυρηνικών μαστών ως βιοδείκτες γονιδιακής αστάθειας σε ασθενείς με καρκίνωμα ουροθηλιακών κυττάρων

Το καρκίνωμα ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης (UCC) έχει καταστεί παγκοσμίως κοινός καρκίνος με εκτιμώμενα 430000 νέα κρούσματα που διαγνώστηκαν το 2012 και έχει υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες και αυξημένη συχνότητα στις βιομηχανικές περιοχές και στα άτομα που εκτίθενται σε αρσενικό, τσιγάρο το κάπνισμα, το αλκοόλ και ούτω καθεξής. Συνήθως, η UCC εμφανίζεται με αιματουρία και το 75% των ασθενών με UCC αρχικά έχουν μη επεμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (NMIBC, Ta), χαμηλής ή υψηλής ποιότητας, με μεγάλη πιθανότητα επανεμφάνισης (~ 60%) και μακροχρόνιου ασθενούς επιτήρησης. Το UCC σχετίζεται με ανευπλοειδισμό (τετρασώμωση) των χρωμοσωμάτων 3, 7 και 17 καθώς και με απώλεια 9p21. Η κυτοσκόπηση είναι το χρυσό πρότυπο για την ανίχνευση των όγκων της ουροδόχου κύστης, ακολουθούμενη από την κυτταρολογία των ούρων και τη δοκιμασία FISH των UroVysion™ (Vysis, DownersGrove, IL). Εκτός από την κυτταρολογία, άλλες μέθοδοι, αν και έχουν υψηλά ποσοστά ανίχνευσης, είναι δαπανηρές, χρονοβόρες και δυσάρεστες. Η ακεραιότητα ή η πληρότητα των γονιδιωματικών πληροφοριών αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για τη ζωή. Στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα, μερικοί από τους έναν ή περισσότερους από τους προστατευτικούς μηχανισμούς του κυττάρου διαταράσσονται και συνεπώς η γονιδιωματική ακεραιότητα του κυττάρου υποβαθμίζεται. Η αστάθεια χρωμοσωμάτων (CIN) αποτελεί χαρακτηριστική αιτία της ανευπλοειδίας που παρατηρείται στα περισσότερα συμπαγή καρκινικά κύτταρα και συσχετίζεται συχνά με την κακή διαίρεση των χρωμοσωμάτων που προκύπτει από τα ακατάλληλα προσκολλημένα kinetochore-μικροσωληνίσκων και την επακόλουθη παρουσία καθυστερημένων χρωμοσωμάτων κατά την αναφάση. Η θραύση, η απώλεια και η αναδιάταξη χρωμοσωμάτων είναι σημαντικά εναρκτήρια συμβάντα στον καρκίνο και, συνεπώς, η χρήση βιολογικών δεικτών χρωμοσωμικής βλάβης, όπως μικροπυρήνων (MN), πυρηνοπλασματικών γεφυρών

ΑΡΘΡΟ 15

Programmed death ligand-1 is associated with tumor infiltrating lymphocytes and poorer survival in urothelial cell carcinoma of the bladder

Drugs blocking programmed death ligand-1 (PD-L1) have shown unprecedented activity in metastatic and unresectable bladder cancer. The purpose of the present study was to investigate the expression, clinical significance and association of PD-L1 with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in resectable urothelial cell carcinoma of the bladder (UCB). In this retrospective study, 248 UCB patients who received radical cystectomy or transurethral resection were examined. Immunohistochemistry was used to evaluate PD-L1 expression and stromal CD8+ TIL, Th1 orientation T cell (T-bet+) and PD-1+ TIL densities within the intratumoral regions and associated stromal regions. Of the 248 specimens, 23% showed PD-L1 expression in tumor cells and 55% in tumor-infiltrating immune cells. CD8+ TIL, T-bet+ TIL and PD-1+ TIL were distributed throughout the tumor tissues and were more frequently distributed in stromal regions than in intratumoral regions. PD-L1+ tumor cells and PD-L1+ immune cells were positively associated with aggressive clinical features (all $P < .05$). Both PD-L1+ tumor cells and PD-L1+ immune cells were associated with poorer recurrence-free and overall survival (all $P < .05$). Multivariate analysis showed that PD-L1+ immune cells were an independent

prognostic factor for overall ($P = .001$) and recurrence-free survival ($P = .024$). Notably, high stromal CD8+ TIL and PD-1+ TIL density were associated with poorer overall survival ($P = .031$ and $P = .001$, respectively). In the stroma, CD8+ TIL density has strong positive association with PD-L1+ immune cells and PD-1+ TIL density (all $P < .0001$). These results suggested that an exhausted immune state occurred in the tumor stroma in UCB. Further clinical development of immune-checkpoint inhibitors may be effective for resectable patients with UCB.

Ο προγραμματισμένος συνδέτης θανάτου-1 σχετίζεται με λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο και φτωχότερη επιβίωση στο καρκίνωμα των ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης

Τα φάρμακα που εμποδίζουν τον προγραμματισμένο συνδέτη θανάτου-1 (PD-L1) έχουν δείξει πρωτοφανή δραστηριότητα στον μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της έκφρασης, της κλινικής σημασίας και της συσχέτισης του PD-L1 με τα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (TIL) στο εκτοπισμένο καρκίνωμα ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης (UCB). Σε αυτή την αναδρομική μελέτη, εξετάστηκαν 248 ασθενείς με UCB που έλαβαν ριζική κυστεκτομή ή διαφραγματοθεραπεία. Η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η έκφραση PD-L1 και οι στρωματικές πυκνότητες CD8 + TIL, Th1 προσανατολισμού T κυττάρων (T-βήτα +) και PDL-1 + TIL εντός των ενδομυϊκών περιοχών και των σχετικών στρωματικών περιοχών. Από τα 248 δείγματα, 23% έδειξαν έκφραση PD-L1 σε κύτταρα όγκου και 55% σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο. CD8 + TIL, T-bet + TIL και PD-1 +

Τα TIL διανεμήθηκαν σε όλους τους ιστούς των όγκων και κατανεμήθηκαν συχνότερα σε περιοχές στρωματικών από ό, τι στις ενδομυϊκές περιοχές. Τα κύτταρα όγκου PD-L1 + και τα ανοσοκύτταρα PD-L1 + συσχετίστηκαν θετικά με επιθετικά κλινικά χαρακτηριστικά (όλα τα $P < .05$). Τόσο τα καρκινικά κύτταρα PD-L1 + όσο και τα ανοσοποιητικά κύτταρα PD-L1 + συσχετίστηκαν με φτωχότερη ελεύθερη υποτροπή και συνολική επιβίωση (όλα $P < .05$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος PD-L1 + ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη συνολική ($P = .001$) και επιβίωση χωρίς επανεμφάνιση ($P = .024$). Ειδικότερα, η υψηλή στρωματική πυκνότητα CD8 + TIL και PD-1 + TIL συσχετίστηκε με φτωχότερη συνολική επιβίωση ($P = .031$ και $P = .001$, αντίστοιχα). Στο στρώμα, η πυκνότητα CD8 + TIL έχει ισχυρή θετική συσχέτιση με τα ανοσοκύτταρα PD-L1 + και την πυκνότητα PD-1 + TIL (όλα $P < .0001$). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι μια εξαντλημένη άνοση κατάσταση εμφανίστηκε στο στρώμα όγκων στο UCB. Περαιτέρω κλινική ανάπτυξη των αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου μπορεί να είναι αποτελεσματική για τους ασθενείς που μπορούν να ελεγχθούν με UCB.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικ.1 Το ουροποιητικό σύστημα.....	7
Εικ.2 Ανατομική θέση ουροδόχου κύστεως στις γυναίκες.....	9
Εικ.3 Ανατομική θέση ουροδόχου κύστεως στους άντρες.....	10
Εικ.4 Ανατομία ουροδόχου κύστεως.....	10
Εικ.5 Υπερηχογράφημα ουροδόχου κύστεως.....	23
Εικ.6 Ριζική κυστεκτομή.....	35

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Στάδια καρκίνου ουροδόχου κύστεως.....	16
Πίνακας 2. Διαφορές των TCC με το φυσιολογικό ουροθήλιο.....	17
Πίνακας 3. Βαθμοί κακοήθειας TCC.....	18

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αιγυπτιάδου Μ., Κορφιάτη Αικ., Κουρσούμη Ρ. , Ανατομία-Φυσιολογία, Στ Έκδοση, Εκτύπωση Ροντογιάννη και Υιοί Ο.Ε. , Αθήνα 2004,σ.185-191.
2. Μπαρμπαλιάς Γ.Α., Ουρολογία , Εκδόσεις Tytorama, Επίτομος 1^ηΈκδοση, Αθήνα 2004, σ.213-217.
3. NetterFrank H., Marschall S. Runge and M AndrewGreganti, Επιμέλεια: Ρούσσος Χαράλαμπος, Βαϊόπουλος Γ. κ.ά., Παθολογία Βασικές Αρχές, Τόμος 2^{ος} , Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2009σ.859.
4. Susan C. De Wit, Επιμέλεια: Κοτρώτσιου Ευαγγελία, Βασικές αρχές και δεξιότητες της νοσηλευτικής φροντίδας, Εκδόσεις Λαγός Δ., Αθήνα2001, σ.600.
5. Richard L. Drake, WayneVogl, Adam W.M. Mitchell, Επιμέλεια: Σκανδαλάκης Παν., Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης,GRAY'S ANATOMY, 2η Ελληνική Έκδοση, Αθήνα, 2007σ.450.
6. J.G. McGeown, Επιμέλεια: Μολυβδάς Πασχάλης – Αδάμ, Γουργουλιάνης Κ., Χατζηευθυμίου Α., Συνοπτική φυσιολογία του ανθρώπου, Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., 2^η Έκδοση, Αθήνα 2009,σ.166.
7. Evelyn R. Επιμέλεια: Ανατομία και Φυσιολογία για νοσηλευτές, Έκδοση16η,Εκδόσεις Πέργαμος, Αθήνα 2005, σ. 174-176.
8. LeeGoldman, M.D. –J.ClaudeBennett, M.D. Επιμέλεια: Ρούσσος Χ. , Τόμος 1, Νοσολογία, Φυσιοπαθολογία-Διάγνωση-Θεραπεία, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2002,σελ.1189.
9. ArthurG.Guyton, M.D. Επιμέλεια: Χατζημηνά Ιωάννη, ΙατρικήΦυσιολογία, Τόμος 2^{ος} , Έκδοση8^η , Επιστημονικές Εκδόσεις ΠαρισιάνοςΓρ. , Αθήνα 2002,σ.385-387.
10. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, Επιμέλεια: Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Ιατρική φυσιολογία, κυτταρική και μοριακή προσέγγιση, Τόμος II, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2006,σ.984
11. Walter S., Επιμέλεια: Αδαμόπουλος Δ. , Αντωνίου Α., Λοιμώξεις

ουροφόρων οδών και πυελονεφρίτιδα, Εσωτερική Παθολογία, Τόμος 2^{ος} , Έκδοση 14^η , Εκδόσεις ΠαρισιάνοςΓρ., Αθήνα 2000.

12. Mengert T., Eisenberg M., Copass M., Επιμέλεια: Δαμιανός Α., Καρατζάς Σ., Εγχειρίδιο επείγουσας θεραπευτικής, Έκδοση 4η , Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2000,σ.245.

13. Susan C. DeWit, Επιμέλεια: Λαμπρινού Αικ. και Λεμονίδου Χρ.,Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, Τόμος 1, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2009,σ.218-220.

14. Turner A. και Savill J., Επιμέλεια: Αλεξόπουλος Δ. και Βέμμος Κ.,Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας, Έκδοση 19^η , Εκδόσεις ΠαρισιάνοςΓρ., Αθήνα 2005, σ.177.

15. Delmar'sKarla L. Luxner, Επιμέλεια: Βολτυράκη – Γκεσούλη Ευτυχίακαι Νταφογιάννη Χρυσούλα, Παιδιατρική Νοσηλευτική, Έκδοση 3^η, Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2011,σ.275-276.

16. David Candy, GrahamDavies and EuanRoss, Επιμέλεια: Κωνσταντόπουλος Ανδρέας, Κλινική παιδιατρική και υγεία παιδιού, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2002,σ.300.

17. Αθανασοπούλου Π., Οικονόμου Μιχαήλ και Ρίζος Μ., Νοσολογία, ΒΈκδοση, Εκτύπωση Ροντογιάννη και Υιοί Ο.Ε., Αθήνα 2002,σ.183-186.

18. Ρηγάτος Α. Γεράσιμος, Εγκόλπιο ογκολογίας, Εκδόσεις ASCENT,Αθήνα 2009, σ.167.

19. Μητσογιάννης Η.Χ. και Μελέκος Μ.Δ., Σύγχρονη Ουρολογία,Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2006, σ.777

20. Ρηγάτος Α. Γεράσιμος, Η ιστορία του καρκίνου και της ογκολογίας,Εκδόσεις Ascent, Αθήνα 2009, σ.167

21. Dorland's, Επιμέλεια: Κατούλης Κ. Αλέξανδρος, Ιατρικό λεξικό, Έκδοση24^η,Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2007.

22. www.cancerresearchuk.org17/09/2013

23. Δετοράκης Ι., Βασικές αρχές της υγιεινής, Επιστημονικές εκδόσεις

Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2003,σ.186-188.

24. Pocket guidelines, European Association of Urology, Επιμέλεια: ΣοφράςΦ., ΕκδόσειςPavloroulou Group, Έκδοση 2011 Κρήτη,σ.7-30.
 25. Jessica Corner and Christopher Bailey, Επιμέλεια: Πατηράκη – ΚουρμπάνηΕλισάβετ, Νοσηλευτικήογκολογία – τοπλαίσιοφροντίδας, ΕκδόσειςΠασχαλίδηςΠ.Χ. Αθήνα 2009,σ.58.
 26. Trounce's, GreensteinBen, Επιμέλεια: Βόζνιακ Γκρέτα και Ηλιάδης Χαράλαμπος, Κλινική φαρμακολογία για νοσηλευτές, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2007.
 27. Gary David Steinberg, Mark H. Katz, et al www.emedicinehealth.com,2014
- Jemal A., Thomas A., Murray T. and Thun M., Cancer statistics 2002 CA Cancer J Clin 2002.
- 28.Melekos, MD, Zarakovitis IE., Fokefs ED. Et al Intraversical bacillus Calmette-Guerin versus Epirubicin in the prophylaxis of recurrentsand/or multiple superficial bladder tumors, Oncology, pages539-541.
 29. Παπαδόπουλος Κ. Ηλίας, Ουρολογική Ογκολογία, Έκδοση 1^η, Εκδόσεις ΖΗΤΑ, Αθήνα 2000, σ.322.
 30. Δημόπουλος Α. Κωνσταντίνος, Ουρολογία, Εκδόσεις ΠασχαλίδηςΠ.Χ. Αθήνα 2000,σ.500-503.
 31. Ηρειώτου Π., Καρβούνης Ι. και Τράπαλη Μ., Κλινική Βιοχημεία Ι, Εκδόσεις ΟΕΔΒ, Αθήνα 2001, σ.66-72.
 32. Χατζημουρατίδης Κ., Μη ειδικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, Σύγχρονη ουρολογία, Επίτομος, Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2006., σ543.Wein, KavoussiL., NovickA., PartinA., PetersC., Campbell – Walsh, Urology, 10thEdition, InternationalEdition, Copyright 2012 bySaunders., p.1777-1833.
 33. Μπονάτσος Γ., Κακλαμάνος Ι. και Γολεμάτης Β., Χειρουργική Παθολογία Έκδοση 4^η , Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ., Αθήνα 2006,σ.278.
 34. Susan C. De Wit, Επιμέλεια: Λαμπρινού Αικ. και ΛεμονίδουΧρ.,Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, Τόμος 2^{ος} , Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2009,σ.1144-1149.
 35. YairLotan, ToniK. Choueiri, www.uptodate.com27/7/2012

36. Μαρτίνης Σ., Γλεντζές Β., Αγγελίδης Π., Στάθης Χ., Περιβολιώτης Χ., Πούλια Ηρ., Αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως με τη διουρηθρικήεκτομή και ενδοκυστικήχημειο –ανοσοθεραπεία, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, Αθήνα2003.

37. Ingatavicius D., Workman L., Επιμέλεια: Βασιλειάδου Ασπασία,Παθολογική

– Χειρουργική νοσηλευτική – Κριτική σκέψη για συνεργατική φροντίδα, Τόμος 1^{ος} , Έκδοση 5^η, Εκδόσεις Βήτα medicalart, Αθήνα 2008, σ. 552-4.

38. Μαλγαρινού Μ. Α. – Κωνσταντινίδου Σ. Φ. , Νοσηλευτική Γενική Παθολογική Χειρουργική, Τόμος Β , Εκδόσεις 23η , Αθήνα 2002,σ.404-405.

39. Σαχίνη-Καρδάση Άννα και Μαρία Πάνου, Παθολογική καιΧειρουργική Νοσηλευτική – νοσηλευτικές διαδικασίες, Τόμος 2ος, Εκδόσεις Βήτα, Έκδοση 2η , Αθήνα, 2002,σ.338-340.

40. Αθανάτου Ελευθερία Κ., Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, Έκδοση ΣΤ, Αθήνα 2000, σ.502-511.

41. Priscilla Lemone and Karen Burke, Επιμέλεια: Παναγιώτα –Μπροκαλάκη, Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική – Κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς, Τόμος 1^{ος} , Έκδοση 3^η , Εκδόσεις Λαγός Δ., Αθήνα 2006, σ. 386.

42. Jean, Lungton, Margaret, Kindlen, Palliative Care: The nursing role.London, Churchill Livingstone 2009.

43. FredericS. Bongard, DarryYSue., Επιμέλεια: ΜπαλτόπουλοςΙ.Γ.,Σύγχρονη Εντατικολογία, διάγνωση και θεραπεία, Έκδοση 2^η, ΕκδόσειςΠασχαλίδηςΠ.Χ., Αθήνα 2005, σ.31,σ.154.

44. Σαχίνη-Καρδάση Άννα και Μαρία Πάνου, Παθολογική καιΧειρουργική Νοσηλευτική, Τόμος 2ος, Εκδόσεις Βήτα, Έκδοση 2η , Αθήνα, 2002, σελ.338-340.

Παπανικολάου Γ. Δρ., Σύγχρονη διατροφή και διαιτολογία – Βασικοίκανόνες διατροφής και δίαιτας για όλες τις ηλικίες, δίαιτες για όλες τις παθήσεις, Έκδοση 6^η , Εκδόσεις Θυμάρι, Αθήνα 2005,σ.472.

45. Adam S. Feldman, Chi-Yuan Hsu, Michael Kurtz, Kerry C Cho,www.uptodate.com20/03/2013

46. Michael A O'Donnell, www.uptodate.com,27/07/2012

47. Sonia Domingos-Pereira, Laurent Derré, LoaneWarpelin-Decrausaz et al.

[Πληκτρολογήστε κείμενο]