

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών

ΜΕΛΗ

- ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.:** Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Χανίων
ΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν.: Διευθυντής Ουρολογικού Τμήματος Νοσοκ. «Αμαλία Φλέμινγκ»
- ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ε.:** Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων
ΖΑΧΑΡΗΣ Γ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Λάρισα
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών
- ΛΙΑΚΑΤΑΣ Ι.:** Αν. Διευθυντής Α' Ουρολογικής Κλινικής ΓΠΝΑ «Γ. Γεννηματάς»
- ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.:** Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας
ΠΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Γ.: Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογίας Νοσ. «Αγ. Σάββας»
- ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.:** Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσοκ. Άρτας
- ΠΑΠΑΤΣΩΡΗΣ Γ.:** Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Πατρών
ΠΙΚΡΑΜΕΝΟΣ Δ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Αθήνα
ΡΩΜΠΗΣ Β.: Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκ. Θεσ/νίκης
- ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.:** Χειρουργός Ουρολόγος
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσ. Καθαμάτας
- ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ Κ.:** Λέκτορας Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης
ΦΩΛΡΑΤΟΣ Δ.: Χειρουργός Ουρολόγος
ΛΑΜΠΟΥ Χ.: Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής «Θριάσιο» Νοσοκ. Ελευσίνας
- ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.:** Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Ν. ΑΝΤΩΝΙΟΥ

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

- Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα.
- Θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας.
- Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις.
- Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών.
- Ειδικά άρθρα.
- Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου.
- Ουρολογία και Πληροφορική.
- Επιστολές προς τη σύνταξη.
- Ουρολογία και Ιστορία.
- Βιβλιοπαραυσιάσεις, βιβλιοκρισίες.
- Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα.
- Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων.
- Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία.
- Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων.
- Πρακτικά ουρολογικά θέματα.
- Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία.
- Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

- Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).
- Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:
 - α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
- Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.
- Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:
 - α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή Jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)
 - β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"»

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επικφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ, αποστείλτε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση:

ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY

Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/ση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα
 Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Ενδοκυστική χημειοθεραπεία στο μη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως

Λ. ΡΟΥΣΗΣ¹, Χ. ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ²

¹Χειρουργός Ουρολόγος ²Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' ΓΝ'Άρτας

Εισαγωγή

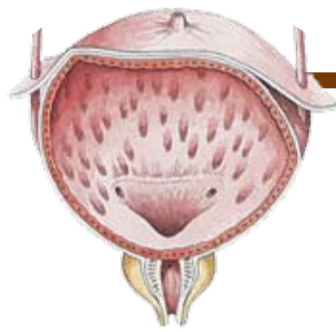
Οι όγκοι της ουροδόχου κύστεως αρχικά, αντιμετωπίζονται με διουρηθρική εκτομή, η οποία επιτρέπει την σταδιοποίηση και τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας. Παρόλα αυτά, οι όγκοι εκ μεταβατικού επιθηλίου που αντιμετωπίζονται μόνο με διουρηθρική εκτομή υποτροπιάζουν τον πρώτο χρόνο σε ποσοστό 50-80%, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους, ενώ μπορεί να εξελιχθούν στην πενταετία σε ποσοστό 7-40%¹. Ως εκ τούτου, η επικουρική θεραπεία, μέρος της οποίας είναι και η ενδοκυστική χημειοθεραπεία, κρίνεται απαραίτητη. Παρόλο που τα ποσοστά υποτροπής είναι συγκριτικά μικρότερα, όταν εφαρμόζεται ενδοκυστική χημειοθεραπεία, παραμένουν υψηλά και κυμαίνονται από 36-44%, ανάλογα με το εφαρμοζόμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα².

Σε μεταανάλυση 6 μεγάλων δοκιμών, που περιελάμβαναν 2535 ασθενείς, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με διουρηθρική εκτομή μόνο ή με διουρηθρική και ενδοκυστική χημειοθεραπεία και χρόνο παρακολούθησης έως 7 χρόνια, διαπιστώθηκε μείωση των ποσοστών υποτροπής στις ομάδες της χημειοθεραπείας, αλλήλ όχι ουσιαστικό όφελος στα ποσοστά εξέλιξης³.

Ενδείξεις ενδοκυστικής χημειοθεραπείας

Η ενδοκυστική χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε όγκους χαμηλού και ενδι-

άμεσου κινδύνου. Ως γνωστόν, στους όγκους υψηλού κινδύνου θεραπεία εκλογής είναι το BCG. Στους όγκους χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι Ta, grade 1, μονήρεις, μικρότεροι των 3 εκατοστών όγκοι, ενώ στους ενδιάμεσου κινδύνου περιλαμβάνονται οι Ta, grade 1-2, πολλαπλοί ή υποτροπιάζοντες όγκοι^{4,5}.



Οι όγκοι της ουροδόχου κύστεως αρχικά, αντιμετωπίζονται με διουρηθρική εκτομή, η οποία επιτρέπει την σταδιοποίηση και τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας. Η ενδοκυστική χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε όγκους χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου.

Καθιερωμένα φάρμακα

Τα εγκεκριμένα και καθιερωμένα σήμερα χημειοθεραπευτικά είναι η μιτομυκίνη, η επιρουβικίνη, η δοξορουβικίνη και η θειοτέπα, με τα δυο πρώτα να είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα, ειδικά στην Ευρώπη.

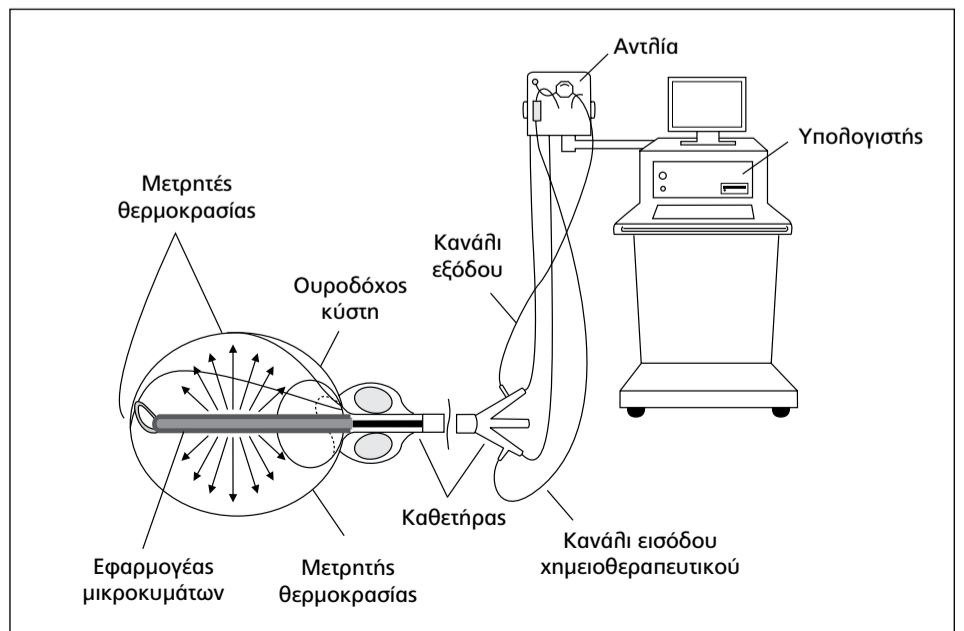
Η μιτομυκίνη -C είναι αηκλιωτικός παράγοντας που δρα μέσω αναστολής σύνθεσης του DNA. Έχει μεγάλο Μ.Β. και έτσι δεν υπάρχει μεγάλος κίνδυνος απορρόφησης στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά τη διουρη-

θρική εκτομή. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δόση είναι 40 mg.

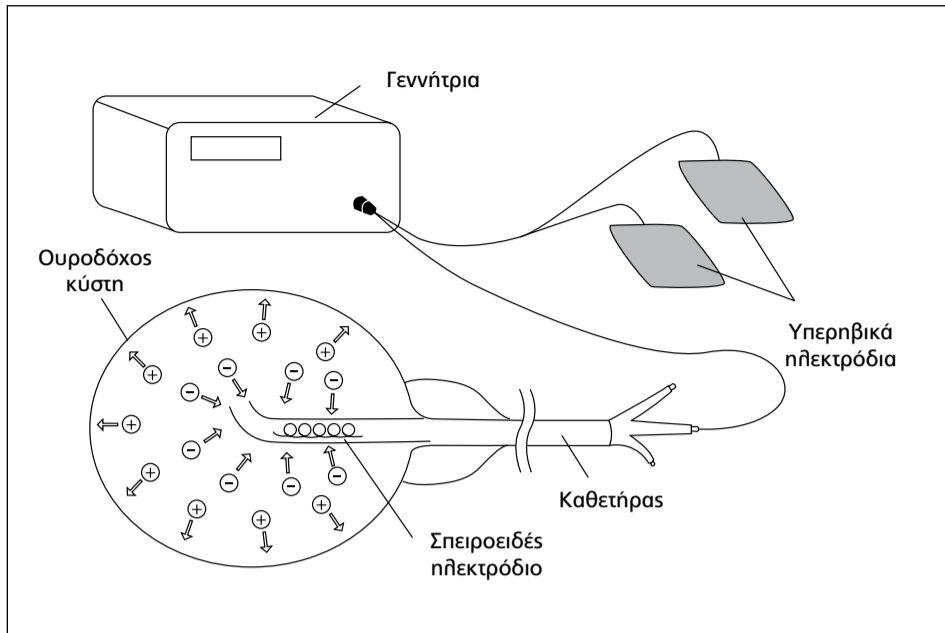
Η χημική κυστίτιδα είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ποσοστό 3-30%. Η συμπτωματολογία της περιλαμβάνει συχνουρία, δυσουρία, υπερηβικό άλγος. Απολέπιση δέρματος μπορεί να εμφανιστεί στις παλάμες, στα πέλματα, στο περίνεο, στο θώρακα και στο πρόσωπο σε ποσοστό 4-12%. Η μυελοκαταστολή είναι εξαιρετικά σπάνια

επιπλοκή. Άλλη σπάνια επιπλοκή είναι η ρίκνωση της ουροδόχου κύστεως. Διαφυγή εκτός της ουροδόχου κύστεως, σε περίπτωση διάτρησης, μπορεί να προκαλέσει πνευμικό άλγος, περιτονίτιδα, ίνωση, ή νέκρωση.

Η επιρουβικίνη και η δοξορουβικίνη είναι ανθρακυκλινικά αντιβιοτικά. Η επιρουβικίνη είναι παράγωγο της δοξορουβικίνης και χρησιμοποιείται συχνότερα ειδικά στην Ευρώπη, καθώς έχει ίδια ή και καλύτερη δράση, σε σχέση με τη δεύτερη και μικρότερη τοξικότητα. Έχουν υψηλό Μ.Β. και,



Σχήμα 1. Η τεχνική EMDA.



Σχήμα 2. Η τεχνική της υπερθερμίας.

όπως με τη μιτομυκίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά τη διουρηθρική εκτομή. Η χρησιμοποιούμενη δόση είναι 50-80 mg. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η χημική κυστίτιδα σε ποσοστό 13-56%. Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ασυνήθεις και περιλαμβάνουν πυρετό, γαστρεντερικές διαταραχές και αντιδράσεις υπερευαισθησίας^{6,7}.

Βελτίωση αποτελεσματικότητας

Δεδομένου της ύπαρξης υποτροπών και εξέλιξης της νόσου και μετά τη χρήση των χημειοθεραπευτικών, κρίνεται απαραίτητη και μελετάται η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ενδοκυστεϊκής χημειοθεραπείας. Αυτή μπορεί να γίνει μέσω των εξής τρόπων: της επιλογής του κατάλληλου χρόνου έναρξης και διάρκειας της θεραπείας, της βελτίωσης της φαρμακοκινητικής των χημειοθεραπευτικών και ενδεχομένως της χρήσης ρυθμιστικών παραγόντων.

Όσον αφορά στην επιλογή του κατάλληλου χρόνου έναρξης της έγχυσης, υπάρχει μια πρόσφατη μεταανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών με συνολικά 1476 ασθενείς με όγκους Ta και T1 και μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3,4 έτη, η οποία έδειξε ότι η ενδοκυστεϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού, αμέσως μετά τη διουρηθρική εκτομή, μειώνει το σχετικό κίνδυνο υποτροπής κατά 40%⁸. Σε όλες τις μελέτες, η έγχυση έγινε εντός 24ώρου από τη διουρηθρική εκτομή, ενώ υπάρχει και μια μελέτη, η οποία έδειξε ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι διπλάσιος αν το χημειοθεραπευτικό χορηγηθεί μετά το 24ωρο⁹. Αν υπάρχει υποψία διάτρησης της κύστεως, δεν πρέπει να χορηγείται το χημειοθεραπευτικό, λόγω του κινδύνου επιπλοκών.

Αρκεί, όμως, μια μόνο δόση χημειοθεραπευτικού μετά τη διουρηθρική; Όπως αναφέρεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής ουρολογικής εταιρίας, αυτή είναι αρκετή για τους όγκους χαμηλού κινδύνου, όταν χορηγείται εντός 6ώρου¹⁰. Σε ασθενείς με όγκους ενδιάμεσου κινδύνου, συνιστάται θεραπεία συντήρησης με σχήμα 4-8 εβδομαδιαίων εγχύσεων και ενδεχομένως μηνιαίες εγχύσεις για 6-12 μήνες.^{10,11}

Η άλλη παράμετρος, η βελτίωση της φαρμακοκινητικής, μπορεί να επιτευχθεί με την πρόληψη της αραίωσης του φαρμάκου, της ρύθμισης του pH των ούρων, της παραμονής του φαρμάκου εντός της ουροδόχου για επαρκές χρονικό διάστημα

και μέσω αύξησης της διαπερατότητας του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πλήρη κένωση της κύστεως. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με αλληγή στη θέση του καθετήρα, ενώ ο περιορισμός της λήψης υγρών για 6 ώρες πριν την έγχυση φαίνεται ότι μπορεί να περιορίσει την αραίωση του φαρμάκου έως και κατά 20%^{10,12}. Επίσης, έχει

Η ενδοκυστεϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού παράγοντα πρέπει να γίνεται άμεσα μετεγχειρητικά σε όλους ανεξαιρέτως τους μη διηθητικούς όγκους της ουροδόχου κύστεως.

προταθεί η χορήγηση 0,2 mg δεσμοπρεσσίνης 1 ώρα πριν την έγχυση, σε συνδυασμό με περιορισμό λήψης υγρών, εφόσον βέβαια δεν αντενδείκνυται, όπως όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια ή υπονατρίαζία¹³.

Σε σχετική τυχαίοποιημένη μελέτη, που διερευνούσε την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της μιτομυκίνης, διαπιστώθηκε αυξημένη κυτταρική πρόσληψη του φαρμάκου και αυξημένη διαπερατότητα του μυϊκού τοιχώματος στο φάρμακο όταν αλκαλοποιήθηκε το pH. Η επίτευξη pH πάνω από 7 μπορεί να γίνει με χορήγηση 1,5 γραμ. σόδας το προηγούμενο βράδυ και μισή ώρα πριν την ενδοκυστεϊκή χορήγηση^{10,12}.

Όσον αφορά στο ποια είναι η κατάλληλη διάρκεια παραμονής του χημειοθεραπευτικού στην ουροδόχο, γενικά συστήνεται παραμονή όσον το δυνατό περισσότερο. Οι 1-2 ώρες είναι μια λογική διάρκεια¹⁴.

Η αύξηση της διαπερατότητας έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών για διάφορες παθολογίες και δυσλειτουργίες της ουροδόχου κύστεως, μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος. Στην κατεύθυνση αυτή έχουν αναπτυχθεί μοντέρνες τεχνικές, όπως η EMDA (ElectroMotive Drug Administration) και η τοπική υπερθερμία με εφαρμογή μικροκυμάτων και πιο πρόσφατα η χρησιμοποίηση βιοπροσκολλητικών μικροσφαιρών. Ο όρος EMDA περιγράφει τη μεταφορά των υδροδιαλυτών φαρμάκων κάτω από την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου. Βασίζεται στην ιοντοφόρηση και σε ηλεκτροωσμωτικά φαινόμενα. Ο βαθμός μεταφοράς των φαρμάκων είναι ανάλογος της έντασης

του εφαρμοζόμενου ρεύματος. Φαίνεται ότι αυξάνει τη μεταφορά του φαρμάκου δια μέσου των βιολογικών μεμβρανών κατά 3-4 φορές και αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητά του, σε σχέση με την παθητική χορήγηση¹⁵.

Παρομοίως, φαίνεται από σχετικές τυχαίοποιημένες μελέτες ότι και η χορήγηση φαρμάκου, σε συνδυασμό με τοπική υπερθερμία, αυξάνει την αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την απλή χορήγηση του¹⁶. Τέλος, η ιδέα των βιοπροσκολλητικών μικροσφαιρών βασίζεται στην ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου στο ουροθήλιο και όπως προκύπτει από μελέτες σε ζώα, όπου χορηγήθηκε πακλιταξέλη, φαίνεται υποσχόμενη και αποτελεσματική¹⁷.

Στο σχήμα 1 απεικονίζεται η τεχνική EMDA. Το σύστημα περιλαμβάνει ένα ειδικό καθετήρα, ο οποίος περιέχει ένα σπειροειδές ηλεκτρόδιο, το οποίο αποτελεί την άνοδο, και 2 ηλεκτρόδια τα οποία εφαρμόζονται υπερθηρικά και αποτελούν την κάθοδο και μια γεννήτρια ηλεκτρικού ρεύματος. Τα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι το κόστος, η ανάγκη ύπαρξης εκπαιδευμένου νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού και η μεγάλη διάρκεια κάθε συνεδρίας¹⁸.

Στο σχήμα 2 απεικονίζεται η τεχνική της υπερθερμίας. Το σύστημα αυτό αποτελείται από ένα computer και ένα ειδικό καθετήρα, μέσα από τον οποίο διέρχεται ο εφαρμογέας μικροκυμάτων, δια των οποίων προκαλείται τοπική υπερθερμία. Μέσα από τον ειδικό

φαρμάκων, έχει στραφεί και στη μελέτη νέων φαρμάκων. Μέχρι τώρα, οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει στο εργαστήριο και σε πειραματόζωα. Λιγότερες μελέτες έχουν γίνει σε ανθρώπους, κυρίως φάσης I και II, ενώ κάποιες έχουν γίνει σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με BCG.

Αρκετά φάρμακα βρίσκονται υπό μελέτη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν η πιραρουβικίνη, η γεμισταβίνη και η apaziquone (E09).

Η πιραρουβικίνη είναι ανθρακυκλικός παράγοντας, παράγωγο της δοξορουβικίνης (τετραύδοκυανουρίλη - δοξορουβικίνη). Σε τυχαίοποιημένη μελέτη με 160 ασθενείς, βρέθηκε ότι μετά από χορήγηση μιας δόσης 30 mg μέσα σε 6 ώρες από τη διουρηθρική εκτομή, σε μονήρεις όγκους κύστεως Ta, T1 μικρότερους από 3 cm, μειώνονται σημαντικά τα ποσοστά υποτροπής²⁰.

Η γεμισταβίνη είναι ανάλογο της κυτιδίνης και ήδη χορηγείται ενδοφλεβίως στο μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, σε συνδυασμό με την πλάτινη. Αρχικά, δοκιμάστηκε σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου που δεν ανταποκρίθηκαν στο BCG και που αρνήθηκαν να υποβληθούν σε κυστεκτομή και προτάθηκε ως θεραπευτική επιλογή στην κατηγορία αυτή των ασθενών, λόγω της καλής αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και της ικανοποιητικής ανοχής σ' αυτό (πλήρης ανταπόκριση 50% με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 19 μήνες)²¹. Επίσης, σε μελέτες φάσης I και II διαπιστώθηκε ότι σχήμα χορήγησης 2000 mg από το φάρμακο για 6 εβδομάδες, σε όγκους ενδιάμεσου κινδύνου, ήταν καλά ανεκτό με μικρό ποσοστό επιπλοκών και ικανοποιητικά ποσοστά αποτελεσματικότητας, καθιστώντας το ως πιθανό φάρμακο δεύτερης γραμμής ενδοκυστεϊκής θεραπείας^{22,23}.

Η apaziquone έχει δομή παρόμοια της μιτομυκίνης, αλλά διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Γίνονται μελέτες φάσης II και φαίνεται να πλεονεκτεί της μιτομυκίνης στο ότι η δράση της είναι καλύτερη στο όξινο pH των ούρων²⁴.

Συμπεράσματα

Όπως προκύπτει από μεταανάλυσεις, η ενδοκυστεϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού παράγοντα πρέπει να γίνεται άμεσα μετεγχειρητικά σε όλους ανεξαιρέτως τους μη διηθητικούς όγκους της ουροδόχου κύστεως. Οι ασθενείς με όγκους μετρίου κινδύνου πρέπει να ακολουθούν κάποιο σχήμα ενδοκυστεϊκών εγχύσεων. Απλές και ανέξοδες μέθοδοι, όπως η πλήρης κένωση της ουροδόχου κύστεως και η αποφυγή λήψης υγρών πριν την έγχυση, μπορεί να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, ενώ οι πιο πολύπλοκες τεχνικές, όπως η υπερθερμία και η EMDA, έχουν θέση σε εξειδικευμένες περιπτώσεις και πρέπει να χρησιμοποιούνται με κριτήριο τη σχέση κόστος - όφελος.

Υπάρχουν αρκετά νέα φάρμακα στο προσκήνιο, τα οποία, όμως, προς το παρόν πρέπει να χορηγούνται στο πλαίσιο ερευνητικών πρωτοκόλλων. Για τα νέα αυτά φάρμακα απαιτείται περαιτέρω έρευνα με περισσότερες μελέτες, κυρίως φάσης III και συγκριτικές μελέτες με τα ήδη εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά.

Βιβλιογραφία

1. Kurth KH, Denis L, Bouffloux C et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. Eur J Cancer 1995; 31:1840-6.
2. Kamat AM, Lamm DL et al. Intravesical therapy for bladder cancer. Urology 2000; 55:161-8.
3. Pawinski A, Sylvester R, Kurth K et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. J Urol 1996; 156:1934.

Νέα φάρμακα

Η έρευνα, εκτός από τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των ήδη υπαρχόντων

4. Oosterling W, Lobel B, Jakse G et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002; 41:105-12.
5. Melekos M, Zarakovitis I, Fokaefs E et al. Intravesical bacillus Calmette - Guerin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and / or multiple superficial bladder tumors. Oncology 1996; 53:281-8.
6. Huland H, Kloppel G, Feddersen I et al. Comparison of different schedules of cytostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. J Urol 1990; 144:68.
7. Thrasher J and Crawford E. Complications of intravesical chemotherapy. Urol Clin North Am 1992; 19:529.
8. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004; 171:2186-90.
9. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P et al. FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol 2002; 42:167-174.
10. Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R et al. Guidelines on TaT1 bladder cancer. EAU Guidelines 2007.
11. Nomata K, Noguchi M, Kanetake H et al. Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder cancer: results of a randomized trial with epirubicin comparing short and long - term maintenance treatment. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50:266-270.
12. AU JL, Badalament RA et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:597-604.
13. Cliff AM, Heatherwick B, Scoble J et al. The effect of fasting or desmopressin before treatment on the concentration of mitomycin C during intravesical administration. BJU Int 2000; 86:644-7.
14. Burgues JP, Jimenez JF et al. Improving efficacy of intravesical chemotherapy. Eur Urol 2006; 50:225-34.
15. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. J Urol 2003; 170:777-82.
16. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21:4270-6.
17. Le Visage C, Rioux-Leclercq N, Haller M et al. Efficacy of paclitaxel released from bioadhesive polymer microspheres on mode superficial bladder cancer. J Urol 2004; 171:1324-9.
18. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF et al. Thermo chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. A pilot study on marker lesion. Eur Urol 2001; 39:95-100.
19. Naito S, Kotoh S, Omoto T et al. The Kyushu University Urological Oncology Group. Prophylactic intravesical instillation chemotherapy against recurrence after a transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized controlled trial of doxorubicin plus verapamil versus doxorubicin alone. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42:367-72.
20. Okamura K, Ono Y, Kinukawa T et al. Randomized study of single early instillation of (2'R)-4'-O-tetrahydropyranyl - doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. Cancer 2002; 94:2363-8.
21. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette - Guerin - refractory transitional - cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2002; 20:3193-8.
22. Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JL et al. Intravesical gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. Eur Urol 2004; 45:182-6.
23. Seretta V, Galuffo A, Pavone C et al. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: phase I-II study on marker lesions. Urology 2005; 65:65-9.
24. van der Heijden A, Moonen P, Cornel E et al. Intravesical instillation of Apaziquone for superficial bladder cancer: toxicity and marker response. J Urol 2006; 176:1349-53.

Σημείωση: το άρθρο βασίστηκε σε σχετική εισήγηση που παρουσιάστηκε στη 2^η επιστημονική συνάντηση του τμήματος Ουρογεννητικής Ογκολογίας, η οποία έλαβε χώρα στην Καθαμπάκα στις 7-10 Ιουνίου 2007.

