

# Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης στους ηλικιωμένους

ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΚΙΚΑΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ  
Ουρολογική Κλινική, Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η συσχέτιση του γήρατος με τον καρκίνο απεικονίζεται με επιτυχία στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης: με το πέρασ της ηλικίας, ο κίνδυνος να εμφανίσει κάποιος καρκίνο κύστης αυξάνει, και παράλληλα η κλινική εικόνα του και η ανταπόκρισή του στις θεραπείες χειροτερεύει. Η φροντίδα αυτών των ασθενών απαιτεί τη γνώση δεδομένων τόσο από την γηριατρική όσο και από την ογκολογία, ώστε να προταθούν συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

**Σκοπός:** Με βάση τη σύγχρονη βιβλιογραφία, ψάχνουμε να αναλύσουμε το αν σχετίζεται η κλινική εικόνα του καρκίνου της κύστης με την ηλικία και με ποιους μηχανισμούς γίνεται αυτό, και να προτείνουμε έναν τρόπο διαλογής των ασθενών ως προς το ποιοι χρήζουν περαιτέρω ελέγχου και αντιμετώπισης.

**Υλικό και μέθοδος:** Έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην Αγγλική γλώσσα με την χρήση της πλατφόρμας δεδομένων του PubMed και Ovid Medline, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: "geriatric", "age", "elderly", "aging", "frailty" και "bladder cancer".

**Αποτελέσματα:** Οι περισσότερες μελέτες, ενώ προσπαθούν να επισημάνουν το όφελος της ουρολογικής παρέμβασης στον καρκίνο της κύστης στους ηλικιωμένους, δεν καταφέρνουν να αναδείξουν έναν παράγοντα που να ξεχωρίζει τους ασθενείς που πραγματικά θα ωφεληθούν απ' αυτήν.

**Συμπέρασμα:** Πρέπει να αναπτυχθούν μέθοδοι ελέγχου που να ενσωματώνουν τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, τις φυσικές ανικανότητες και την φυσική κατάσταση των ασθενών, γιατί η ηλικία από μόνη της είναι πτωχός προγνωστικός παράγοντας των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους, και το ποσοστό των καρκίνων που εμφανίζεται σ' αυτούς αυξάνει συγκριτικά με το αντίστοιχο των νεότερων ηλικιακά ομάδων. Μέχρι το 2030, πάνω από το 70% των καρκίνων περιμένουμε να συμβούν σε ανθρώπους άνω των 65 ετών<sup>1</sup>. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης απεικονίζει καλά τη σχέση μεταξύ καρκίνου και ηλικίας: ο μέσος όρος ηλικίας σε ασθενείς με καρκίνο της κύστης είναι τα 69 έτη για τους άντρες και τα 71 έτη για τις γυναίκες<sup>2</sup>.

Ο καρκίνος στην κύστη αποτελεί τον τέταρτο και όγδοο πιο συχνό καρκίνο στους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, και ο αριθμός νεοεμφανιζόμενων περιπτώσεων αυξάνει κάθε χρόνο σύμφωνα με τα αμερικάνικα στατιστικά δεδομένα (Σχήμα 1)<sup>3</sup>. Η μεγάλη ηλικία συχνά συνδέεται με χειρότερη πορεία νόσου, αλλά το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας είναι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες.

Με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης επιφανειακού καρκίνου κύστης υψηλότερου σταδίου και βαθμού κακοήθειας (Πίνακας 1)<sup>4-6</sup>.

Η συνολική πιθανότητα ανάπτυξης δι-

**Ο καρκίνος στην κύστη αποτελεί τον τέταρτο και όγδοο πιο συχνό καρκίνο στους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, και ο αριθμός νεοεμφανιζόμενων περιπτώσεων αυξάνει κάθε χρόνο. Η μεγάλη ηλικία συχνά συνδέεται με χειρότερη πορεία νόσου, αλλά το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας είναι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες**

θητικής νόσου αυξάνει με την ηλικία και ανέρχεται από 0,01-0,02% πριν την ηλικία των 40, σε 1,2-3,7% σε ηλικίες άνω των 70 ετών (Σχήμα 2).

Η αντιμετώπιση της υψηλού βαθμού κακοήθειας νόσου στους ηλικιωμένους κοστίζει και αποτελεί μια πρόκληση. Η σύγχρονη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου κύστης υψηλής κακοήθειας είναι η ενδοκυστική έγχυση BCG. Για τον διηθητικό ή τον επιφανειακό καρκίνο που υποτροπιάζει, η θεραπεία είναι η ριζική κυστεκτομή και η δημιουργία νεοκύστης από έντερο. Χημειοθεραπεία και ακτινοβολίες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την κυστεκτομή ή ως παρηγορητική θεραπεία. Στην Αμερική, το ετήσιο κόστος περιθαλήψης και θεραπείας αυτών των ανδρών ανέρχεται στα \$35 εκατομμύρια<sup>7</sup>.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να διερευνήσουμε πώς η μεγάλη ηλικία επηρεάζει την αποτελεσματικότητα, τους κινδύνους, τις παρενέργειες και τις δυνητικές επιπλοκές της θεραπείας που απαιτείται στα διάφορα στάδια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Τα δεδομένα στηριχτήκαν σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μεταξύ Ιανουαρίου 1996 και Ιανουαρίου 2010.

## Κλινικά αποτελέσματα ηλικιωμένων με καρκίνο της ουροδόχου κύστης

### Επιφανειακός καρκίνος κύστης

Η ανασκόπηση μιας πολυκεντρικής μελέτης φάσης II κατέληξε στο ότι η αποτελεσματικότητα είτε του BCG μόνου είτε

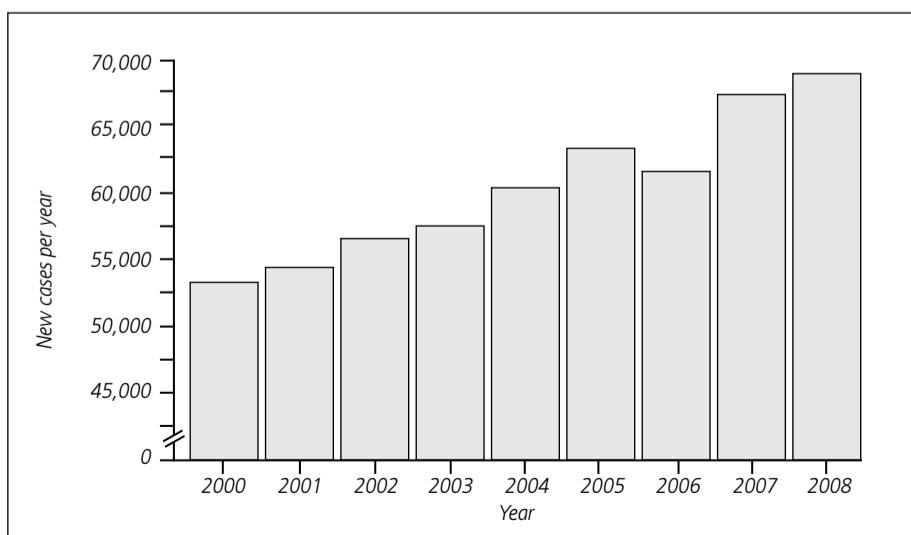
του BCG μαζί με ιντερφερόνη α μειώθηκε σε ασθενείς  $\geq 80$  ετών συγκρινόμενη με νεότερους ασθενείς<sup>8</sup>. Μετά από παρακολούθηση 24 μηνών η ανταπόκριση μειώθηκε κατά 22% σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 80$  ετών σε σχέση με ασθενείς ηλικίας 61-70 ετών (39% έναντι 61%).

Μια άλλη μελέτη αναφέρει την 20χρονη εμπειρία σε ένα και μόνο ίδρυμα σχετικά με την ανταπόκριση στο BCG και την επανεμφάνιση του όγκου σε ηλικιωμένους ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης<sup>9</sup>. Μια στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ως προς την επανεμφάνιση όγκου. Με την αύξηση της ηλικίας, η ανταπόκριση στην δράση του BCG ήταν μικρότερη, οι επανεμφάνισης του καρκίνου συχνότερες και οι περίοδοι ελεύθερες νόσου πιο μικρές.

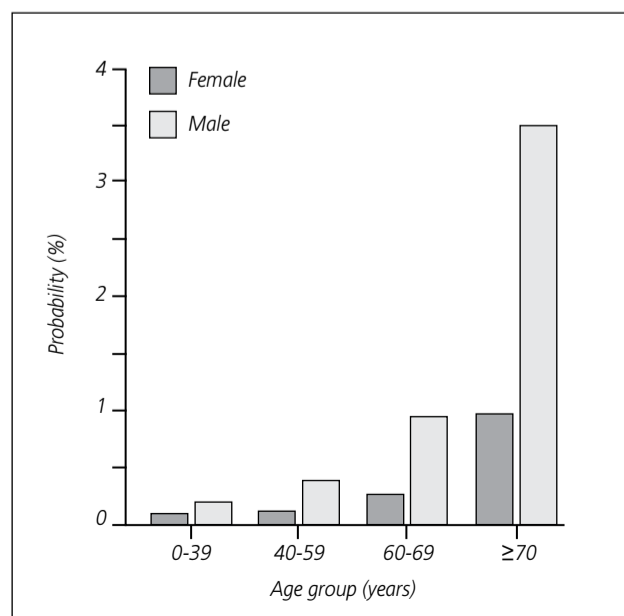
Παρόλα αυτά, μεταγενέστερες πολυπαραγοντικές αναλύσεις, απέδειξαν ότι μόνο το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας παραμένουν οι σημαντικότεροι παράγοντες ανταπόκρισης στην θεραπεία.

### Διηθητικός καρκίνος ουροδόχου κύστης

Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα της κύστης



Σχήμα 1. Νέες περιπτώσεις καρκίνου κύστης ανά έτος (American Cancer Society Cancer Facts & Figures 2002–2008).



Σχήμα 2. Η πιθανότητα (%) διηθητικού καρκίνου κύστης σε συνάρτηση με την ηλικία (American Cancer Society Facts & Figures 2008).

**Πίνακας 1. Το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο σταδίου  $\leq T1$  ή  $\geq T2$  σε σχέση με την ηλικία**

Age (years)	$\leq T1$ (%)		$\geq T2$ (%)	
	Prout GR et al. (2005) <sup>7</sup>	Konety BR and Joslyn SA (2003) <sup>8</sup>	Prout GR et al. (2005) <sup>7</sup>	Konety BR and Joslyn SA (2003) <sup>8</sup>
<55	79.6	ND	19.4	ND
55-64	78.7	65.6	21.3	23.8
65-74	77.5	67.6	22.5	24.4
75-84	74.6	66.5	25.4	20.8
$\geq 85$	71.3	51.0	28.7	32.4

διπλασιάζει τις επιπλοκές στους ασθενείς με καρκίνο κύστης και αυξάνει το κόστος περίθαλψης κατά \$700 το μήνα, σύμφωνα με τα αμερικάνικα στατιστικά δεδομένα<sup>7</sup>. Αυτό που συνήθως συμβαίνει είναι ότι οι άνω των 70 ετών ασθενείς δεν δέχονται την ίδια φροντίδα όπως οι νεότεροι τους, με αποτέλεσμα στην βιβλιογραφία να μην υπάρχουν αρκετά συγκρίσιμα στοιχεία.

Φαίνεται πως οι γηραιότεροι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο κύστης υποβάλλονται σπανιότερα σε ριζική κυστεκτομή απ' ό,τι οι νεότεροι. Οι Prout και συν απέδειξαν ότι ενώ το 40-50% των <75 ετών ασθενών χειρουργήθηκαν, το αντίστοιχο ποσοστό για τις ηλικίες 75-79 και 80-84 ετών ήταν μόλις 24% και 16%<sup>4</sup>.

Η δημιουργία εμπειριστωμένων κριτηρίων για την αντιμετώπιση του καρκίνου της κύστης αποτελεί έναν υψίστης σημασίας στόχο για την ουρολογική, παθολογική και ακτινοθεραπευτική ογκολογία.

Η μεγαλύτερη σειρά περιστατικών που περιέχει σύγχρονα δεδομένα αναφέρεται σε 10807 ασθενείς με διηθητικό καρκίνο κύστης<sup>10</sup>. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ηλικιακές ομάδες με όρια <60, 60-69, 70-79 και >79 έτη. Συνολικά 8034 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή, από τους οποίους 2077 είχαν ακτινοβληθεί στα πλαίσια αρχικής θεραπείας. Οι ασθενείς της μεγαλύτερης ηλικιακής ομάδας υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή σπανιότερα και δεν είχαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την παράταση του χρόνου ζωής (18 μήνες) σε σύγκριση με αυτούς που δεν χειρουργήθηκαν (15 μήνες). Ενδιαφέρον παρουσίασε η παρατήρηση ότι το μικρό όφελος της ριζικής κυστεκτομής εξαφανίστηκε στους ασθενείς με περιορισμένο ή καθόλου λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι συγγραφείς επιπλέον κατέληξαν ότι το όφελος της κυστεκτομής έναντι της ακτινοθεραπείας είναι αμελητέο σε ηλικίες άνω των 79 ετών.

Σε μια άλλη μεγάλη σειρά 888 ασθενών<sup>11</sup> μελετήθηκε και αποδείχθηκε ότι η μεγάλη ηλικία σχετίζεται με νόσο μεγαλύτερου σταδίου και μικρότερη πιθανότητα θεραπευτικής παρέμβασης, λόγω του ότι η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μια άλλη όμως σειρά 404 ασθενών άνω των 70 ετών<sup>12</sup>, συμπεραίνεται πως οι προσεκτικά διαλεγμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς όχι μόνο μπορούν να χειρουργηθούν αλλά μπορούν να ευνοηθούν σημαντικά από ένα ριζικό χειρουργείο.

Δύο είναι οι μελέτες που μιλάνε ακριβώς για τη σχέση της ηλικίας και των αποτελεσμάτων της ριζικής κυστεκτομής. Σ' αυτές, έχει χρησιμοποιηθεί η κλίμακα Karnofsky για να περιγράψει το performance status των ασθενών, όπως φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

Από 80-100% ο ασθενής είναι ικανός να ανταπεξέλθει στις καθημερινές του ανάγκες και στην δουλειά του, από 50-70% δεν μπορεί να δουλέψει αλλά μπορεί να αυτοεξυπηρετηθεί στο σπίτι, χρησιμοποιώντας από μέτρια μέχρι καθόλου βοήθεια από άλλο άτομο, αντίστοιχα, ενώ από 0-40% της κλίμακας, ο ασθενής δεν μπορεί να αυτοεξυπηρετηθεί ούτε στο ελάχιστο, χρήζει ειδικής περίθαλψης και μιλάμε για μια ταχέως επιδεινούμενη νόσο.

Στην πρώτη μελέτη, μια ανασκόπηση 44 ασθενών ηλικίας >80, οι Stroumbakis και συν.<sup>14</sup> αναφέρουν μια μέση επιβίωση 25 μηνών, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο σε ποσοστό 66% στο εξάμηνο, και πτώση του performance status (κλίμακα Karnofsky) από το 70% στη βασική γραμμή στο 65% και στον 1ο και στον 3ο μήνα μετά το χειρουργείο.

Η άλλη μελέτη από τους Weizer και συν.<sup>15</sup> μελέτησε 152 ασθενείς ηλικίας  $\geq 70$  ετών, εκ των οποίων 33 (22%) άνω των 80, που αντιμετωπίστηκαν για διηθητικό καρκίνο κύστης. 106 υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή είτε ως αρχική είτε ως δεύτερη θεραπεία. Υπολογίστηκε η σχέση του KPS score πριν την τελική θεραπεία με το αποτέλεσμα. Το ποσοστό επιβίωσης την 4ετία ήταν 14% για αυτούς με KPS score <80 και 33% για αυτούς με KPS score >80. Η μέση επιβίωση όλου του δείγματος ήταν 22 μήνες.

Πραγματοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση που περιελάμβανε ηλικία, KPS score, συζυγική κατάσταση, μέθοδο θεραπείας, κινητικότητα και στάδιο της νόσου, βρέθηκε πως ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης ήταν το KPS score. Από την άλλη μεριά, η ηλικία από μόνη της δεν αρκούσε να προβλέψει την συνολική επιβίωση.

#### Μηχανισμοί που επηρεάζουν την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με την αύξηση της ηλικίας

Έχουν προταθεί διάφοροι υποθετικοί μηχανισμοί για τη συσχέτιση του καρκίνου με την αύξηση της ηλικίας, μέσω των οποίων η βιολογική διεργασία της γήρανσης θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη και/ή πρόοδο του καρκίνου στους ηλικιωμένους.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ογκοπρωτεΐνη p53, μια ογκοκαταστατική πρωτεΐνη που σχετίζεται τόσο με την ηλικία όσο και με την εμφάνιση καρκίνου. Συγκεκριμένα, η γενετική αλληλαγή στο γονίδιο p53 (TP53) αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη αλληλαγή που παρατηρείται στον ανθρώπινο καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της κύστης) και η ικανότητα ανταπόκρισης στο p53 φαίνεται να ποικίλει ανάλογα της ηλικίας<sup>16</sup>.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία αλληλαγές

στη συχνότητα μεταλλάξεων και οι επιγενετικές αλληλαγές μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη καρκίνου στην κύστη σε πιο προχωρημένη ηλικία. Οι Stuart και συν<sup>17</sup> έδειξαν σε μελέτες σε πειραματόζωα (ποντίκια) ότι η συχνότητα μεταλλάξεων στην κύστη αυξανόταν με την ηλικία σε αναλογία μεγαλύτερη από κάθε άλλο ιστό, αλλά το φάσμα αυτών των μεταλλάξεων ήταν το ίδιο με αυτό που παρατηρήθηκε και σε νεότερα πειραματόζωα. Κάτι τέτοιο σημαίνει ότι οι μεταλλάξεις στα γηραιότερα ποντίκια οφείλονταν σε βλάβες στην αλληλοϋπάρχουσα του DNA που πραγματοποιήθηκαν σε νεότερη ηλικία και αθροίστηκαν με τις πολλαπλές μιτώσεις, παρά σε γενετικές βλάβες που προκλήθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν αξιολογούμενες αλληλαγές στις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ηλικία, ως αποτέλεσμα της βλάβης από οξειδωτική, αλληλαγής στην πιστότητα της DNA πολυμεράσης ή στην ικανότητα αυτόματης επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA. Όλα αυτά μαζί υποδηλώνουν ότι η οξειδωτική ή το άθροισμα των λαθών στο πυρηνικό DNA δεν συμβάλλουν στο γήρας της κύστης και στον καρκίνο αυτής.

Η υπερμεθυλίωση του DNA στις περιοχές εκείνες που εκφράζονται τα ογκοκαταστατικά γονίδια είναι η περισσότερο μελετημένη επιγενετική αλληλαγή. Πρακτικά, η υπερμεθυλίωση του DNA οδηγεί σε σιγή του γονιδίου και στην περίπτωση των ογκοκαταστατικών γονιδίων, στον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η μεθυλίωση του νουκλεοτιδίου κυττοσίνης-γουανίνης (CpG) έχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια του καρκίνου της κύστης και την πρόγνωση των ασθενών<sup>18-20</sup>. Το 2007, οι Marsit και συν.<sup>21</sup>, σε μια σειρά 331 ασθενών, απέδειξαν ότι η ετερογένεια στο χρωμόσωμα 9 εμφανίζεται συχνά στον καρκίνο της κύστης και η σιγή του ογκοκαταστατικού γονιδίου που σχετίζεται με τον καρκίνο της κύστης (DBC1), που εντοπίζεται στην περιοχή αυτή, περιέχει πολλαπλά νησίδια CpG.

Τέλος, οι Gu και συν.<sup>22</sup> μελέτησαν την επίδραση της προχωρημένης ηλικίας στο επίπεδο έκφρασης του mRNA των τεσσάρων σπουδαιότερων υποστηρικτών της γονιδιακής σταθερότητας: του p53 και των ενζύμων ataxia telangiectasia mutated (ATM), telomerase reverse transcriptase και telomeric repeat binding factor 2. Με τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων στη μελέτη σε ηλικιακές ομάδες (<57, 57-65 και >65 έτη), τα επίπεδα έκφρασης των παραπάνω παραγόντων μειώθηκαν με την αύξηση της ηλικίας στους ασθενείς με καρκίνο κύστης το ίδιο όπως και στην ομάδα ελέγχου.

#### Προτάσεις για το μέλλον

Αν και η ηλικία αποτελεί έναν σοβαρό

**Πίνακας 2. Η κλίμακα του Karnofsky**

#### Karnofsky performance status (KPS; %)

*Able to carry on normal activity and to work; no special care needed*

- 100: Normal; no complaints; no evidence of disease
- 90: Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease
- 80: Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease

*Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed*

- 70: Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work
- 60: Requires occasional assistance, but is able to care for most of his/her personal needs
- 50: Requires considerable assistance and frequent medical care

*Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly*

- 40: Disabled; requires special care and assistance
- 30: Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent
- 20: Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary
- 10: Moribund; fatal processes progressing rapidly
- 0: Dead

επιβαρυντικό παράγοντα ανάπτυξης του καρκίνου της κύστης, η ύπαρξη συνοδών νόσων και η φυσική κατάσταση του ασθενούς αποδείχθηκε ότι επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου περισσότερο από την ηλικία από μόνη της. Στο μέλλον λοιπόν, οι μελέτες που αναφέρονται στους ηλικιωμένους θα πρέπει να ενσωματώσουν αυτές τις παραμέτρους.

Στους κόλπους της γηριατρικής έχει εμφανιστεί ένα καινούργιο μέτρο που ονομάζεται frailty score και η τιμή του βασίζεται σε παραμέτρους, όπως η αναίτια απώλεια βάρους, το αίσθημα κόπωσης, η αδυναμία, η περιορισμένη φυσική άσκηση και η μείωση της ταχύτητας βόδισις<sup>13</sup>. Το frailty score οφείλει να ελεγχθεί στο αν μπορεί να προβλέψει τα αποτελέσματα των θεραπειών για τον καρκίνο της κύστης στους ηλικιωμένους.

#### Συμπερασματικά

Ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης του καρκίνου της κύστης στους ηλικιωμένους παραμένει άγνωστος.

Αν και πολλοί συγγραφείς προτείνουν επιθετική θεραπεία, ελάχιστα επιβεβαιώνουν την υπεροχή στην επιβίωση αυτής της αντιμετώπισης.

Από την άλλη, 2 μελέτες συμπεριέλαβαν την κατάσταση λειτουργικής ικανότητας των ηλικιωμένων ως προγνωστικό παράγοντα και αποδείχθηκε ότι είναι πιο ισχυρός από την ηλικία από μόνη της.

Οι μηχανισμοί που καθορίζουν το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου στην κύστη βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο. Οι μελλοντικές έρευνες οφείλουν να λάβουν υπόψη τις αλληλαγές στην κύστη που οφείλονται στην

⇒ ηλικία και τα αποτελέσματα θεραπειών που βασίζονται σε μετρήσιμα κριτήρια όπως το frailty score, ώστε να δοθεί φώς σε μια από τις πιο δαπανηρές και θανατηφόρες ασθένειες που εμφανίζεται πιο συχνά στους ηλικιωμένους.

### Βιβλιογραφία

1. Edwards BK et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer* 2002; 94:2766-2792
2. Lynch CF and Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995; 75:316-329.
3. American Cancer Society (online 2008) *Cancer Facts & Figures 2008*; [http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf] (accessed 21 January 2009).
4. Prout GR Jr et al. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 2005; 104:1638-1647.
5. Konety BR and Joslyn SA. Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J Urol* 2003; 170:1765-1771.
6. Briggs NC et al. Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men. *Cancer* 1992; 69:1445-1451
7. Cooksley CD et al. Clinical model of cost of bladder cancer in the elderly. *Urology* 2008; 71:519-525.
8. Joudi FN et al. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol* 2006; 175:1634-1639.
9. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology* 2007; 70:65-68.
10. Chamie K et al. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJU Int* 2008; 102:284-290.
11. Nielsen ME et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 51:699-706.
12. Figueroa AJ et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998; 83:141-147.
13. Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-M156.
14. Stroumbakis N et al. Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol* 1997; 158:2113-2117.
15. Weizer AZ et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007; 177:1287-1293.
16. Feng Z et al. Declining p53 function in the aging process: a possible mechanism for the increased tumor incidence in older populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:16633-16638.
17. Stuart GR et al. Mutation frequency and specificity with age in liver, bladder and brain of lacI transgenic mice. *Genetics* 2000; 154:1291-1300.
18. Maruyama R et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001; 61:8659-8663.
19. Marsit CJ et al. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27:112-116.
20. Jones PA et al. DNA methylation in bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 4):7-8.
21. Marsit CJ et al. Promoter hypermethylation is associated with current smoking, age, gender and survival in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28:1745-1751.
22. Gu J et al. Roles of tumor suppressor and telomere maintenance genes in cancer and aging-an epidemiological study. *Carcinogenesis* 2005; 26:1741-1747

*Η εργασία «Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ» ανακοινώθηκε στο 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Λεμεσός Κύπρου, 23-27 Οκτωβρίου 2010.*

