

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Χαράλαμπος Δεληβελιώτης

***Ορθότοπη Ειλεική Νεοκύστη (Μέθοδος
Radovana) μετά από ριζική κυστεκτομή για
καρκίνο της ουροδόχου κύστεως: Εκτίμηση των
επιπλοκών των λειτουργικών αποτελεσμάτων, της
εξέλιξης της νόσου και της ποιότητας ζωής σε 95
περιπτώσεις.***

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Νικόλαος Α. Κωστακόπουλος

ΑΘΗΝΑ 2017

Ημερομηνία αιτήσεως για τον ορισμό του θέματος διδακτορικής διατριβής:

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Τα μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

α. Χ. Δεληβελιώτης

β. Ι. Βαρκαράκης

γ. Α. Παπατσώρης

Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μιου Αθηνών

Επ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μιου Αθηνών

Επ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μιου Αθηνών

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής:

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής:

Τα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής:

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΠΙΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ'ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΨΥΧΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ. ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΕΙ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ. ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ,. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Ή ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Ή ΔΟΥΛΩΝ. ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Ή ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ Ή ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Εισαγωγή

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Καπνός

Επαγγελματική ενασχόληση

Ποιότητα πόσιμου νερού και συνολική πρόσληψη υγρών

Ιατρικό ιστορικό

Σχιστοσωμίαση

Φρούτα και λαχανικά

Χρωστικές μαλλιών

Οικογενής καρκίνος της κύστεως

Γονδιακοί πολυμορφισμοί

Γονίδια καρκινογόνου μεταβολισμού

Γονίδια επιδιόρθωσης του DNA

Άλλες οδοί και υποψήφια γονίδια

Αλληλεπίδραση γονιδίου-γονιδίου και περιβάλλοντος- γονιδίου

Συμπεράσματα

2.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Φυσιολογικό και υπερπλαστικό ουροθήλιο

Επίπεδες βλάβες με ατυπία

Θήλωμα

PUNLMP

Θηλώδες καρκίνωμα χαμηλού και υψηλού κινδύνου

Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Έλεγχος γενικού πληθυσμού για καρκίνο της κύστεως

Ποιός θα πρέπει να ελέγχεται;

Ποιές εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται για τον έλεγχο;

Σημεία και συμπτώματα

Κυτταροπαθολογία των ούρων

Καρκινικοί δείκτες

Απεικονιστικός έλεγχος του καρκίνου της κύστεως κατά την αρχική διάγνωση

Κυστεοσκόπηση

Διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστεως-Βιοψίες

4.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Όγκος PT1

Όγκος PT2

Όγκος PT3

Όγκος PT4

5.ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ.

Ο κατάλληλος χρόνος για κυστεκτομή

Μοριακοί δείκτες

Ριζική κυστεκτομή.

Ρομποτική ριζική κυστεκτομή.

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Άλλες θεραπείες για διηθητικό καρκίνο της κύστεως .

6.ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Ενδείξεις, αντενδείξεις και επιλογή των ασθενών

Κριτήριο επιλογής των ασθενών

Αποσωληνοποίηση

Ποιό τμήμα του εντέρου θα πρέπει να χρησιμοποιείται

Χωρητικότητα και χαρακτηριστικά πιέσεων των ρεζερβουάρς

Μεταβολικές επιπτώσεις

Υποκαλιαιμία και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Διαταραχές του ηπατικού μεταβολισμού

Ανώμαλος μεταβολισμός των φαρμάκων

Ανεπάρκεια της βιταμίνης B12

Μείωση σωματικής αύξησης

Αποορυκτοποίηση των οστών

Παραγωγή βλέννας

Μετεγχειρητική αποκατάσταση

Μακρόχρονη παρακολούθηση

Νεφρική λειτουργία μετά από εκτροπή των ούρων

Ουρολοιμώξεις

Τεχνικές μη εγκρατούς εκτροπής των ούρων

7.ΟΡΘΟΤΟΠΗ ΝΕΟΚΥΣΤΗ

Επιλογή ασθενών

Είναι αναγκαία η πρόληψη της παλινδρόμησης;

Ασφάλεια του ανώτερου ουροποιητικού

Εγκράτεια

Δυσουρία και στένωμα

Ογκολογική ασφάλεια

Πυελική υποτροπή μετά από κυστεκτομή και ορθότοπη νεοκύστη.

Ειδικές επιπλοκές

Τύποι ορθότοπης νεοκύστης

8.ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ ΚΑΙ ΕΚΤΡΟΠΗ ΟΥΡΩΝ

Η έννοια της ποιότητας ζωής και της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (ΣΥΠΖ).

Ερωτηματολόγια μέτρησης της ΣΥΠΖ.

Γενικά ερωτηματολόγια

Ειδικά ερωτηματολόγια

Προβληματισμοί στη χρήση των ερωτηματολογίων σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και εκτροπή των ούρων.

Συμπέρασμα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ABSTRACT

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες που αντιμετωπίζει ο ουρολόγος στην καθημερινή πράξη. Είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος μεταξύ των ανδρών του Δυτικού κόσμου, μετά τον καρκίνο του προστάτη, των πνευμόνων και του κόλου και έχει συσχετισθεί άμεσα με τη συνήθεια του καπνίσματος.

Τα τελευταία χρόνια έχει κατανοηθεί επαρκέστερα η φυσική ιστορία της νόσου και βρίσκεται σε εξέλιξη σχεδιασμός προγραμμάτων ελέγχων με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης, με την ανακάλυψη του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε πιο πρώιμα στάδια. Σ' αυτό συντελεί η εφαρμογή επίσης σε ευρεία κλίμακα νέων διαγνωστικών δεικτών, μη επεμβατικών και πλέον αξιόπιστων. Η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και η διεύρυνση των ενδείξεων της ορθότοπης νεοκύστης συνετέλεσαν στην αποδοχή από τον ασθενή της χειρουργικής θεραπείας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η καλή συνεργασία επίσης του ουρολόγου και του παθολογοανατόμου στη βάση του νέου συστήματος σταδιοποίησης και διαφοροποίησης του όγκου βελτίωσε τις θεραπευτικές επιλογές και την επιβίωση του ασθενούς.

Όλα τα πιο πάνω δεδομένα αποτέλεσαν κίνητρο για τη μελέτη 95 ασθενών με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεοπροστατεκτομή και ορθότοπη νεοκύστη με τη μέθοδο ειλεοκύστη Padovana (Vesica Ileala, Padovana-VIP) προκειμένου να εκτιμηθούν οι επιπλοκές, τα λειτουργικά αποτελέσματα, η εξέλιξη της νόσου και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και Διευθυντή της Β' Ουρολογικής Κλινικής του Παν/μίου Αθηνών κο Χαράλαμπο Δεληβελιώτη για την επίβλεψη στην ολοκλήρωση της διατριβής καθώς και τα άλλα δύο μέλη της συμβουλευτικής Επιτροπής Ιωάννη Βαρκαράκη και Αθανάσιο Παπατσώρη για τη συνολική τους βοήθεια.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης ομόψυχα τους δασκάλους μου στη Ουρολογία, μέλη ΔΕΠ της Β' Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για όλη τη βοήθεια που μέχρι τώρα μου έχουν προσφέρει.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο	Κωστακόπουλος
Όνομα	Νικόλαος
Όνομα πατρός	Αθανάσιος
Όνομα μητρός	Ευγενία
Ημερ.γέννησης	5/6/1989
Τόπος γέννησης	Αθήνα
Επάγγελμα	Ιατρός
Ξένες γλώσσες	Αγγλικά, Γερμανικά

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ολοκλήρωσα τη βασική και μέση εκπαίδευσή μου στη Σχολή Μωραΐτη Αθηνών από την οποία απεφοίτησα το 2007 με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ».

Το 2007, μετά από Πανελλήνιες εξετάσεις εισήχθη στην Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Κρήτης, από την οποία το 2008 έλαβα μεταγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Αθηνών από την οποία απεφοίτησα το 2007 με βαθμό 8,35.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Εκπονώ διδακτορική διατριβή με θέμα «Ορθότοπη ειλεϊκή νεοκύστη»(μέθοδος Padovana) μετά από ριζική κυστεκτομή για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως: Εκτίμηση των επιπλοκών, των λειτουργικών αποτελεσμάτων, της εξέλιξης της νόσου και της ποιότητας ζωής σε 95 περιπτώσεις»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1.Λειτουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα σε 95 περιπτώσεις ριζικής κυστεκτομής και δημιουργίας εγκρατούς ορθότοπης νεοκύστης κατά V.I.P (PADOVANA)σε μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.
ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΤΕΚΕΡΛΕΚΗΣ Π, ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ Β, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

7^ο Ογκολογικό Συνέδριο στην Πρωτοβάθμια περίθαλψη. Αθήνα, 13-14 Δεκεμβρίου 2013.

2.PCA-3 ούρων για τον καρκίνο του προστάτη.Πόσο αξιόπιστο είναι ;

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΧΑΤΖΗΔΑΡΕΛΛΗΣ Ε, ΚΑΡΕΛΗΣ Α, ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ Ι, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

3.Εφαρμογή ταινίας ελευθέρως τάσης (TVT και TOT)σε γυναίκες με ακράτεια από προσπάθεια (SUI): Η εμπειρία μας 10 χρόνια μετά.

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΤΕΚΕΡΛΕΚΗΣ Π, ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ Β, ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΗΣ Ε, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

22^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο. 16-19 Οκτωμβρίου 2014, Ηράκλειο Κρήτης.

4.Η χρήση του βελονισμού στην αντιμετώπιση των LUTS σχετιζόμενων με χρόνια προστατίτιδα και χρόνια πυελικό άλγος.

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, ΜΟΥΤΑΦΗΣ Α, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΛΙΒΕΡΑΝΟΥ Σ, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

22^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 16-19 Οκτωβρίου 2014, Ηράκλειο Κρήτης

5.Λειτουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα σε 95 περιπτώσεις ριζικής κυστεκτομής και δημιουργίας εγκρατούς ορθότοπης νεοκύστης κατά V.I.P (PADOVANA) σε μυοδιηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως.

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΤΕΚΕΡΛΕΚΗΣ Π, ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ Β, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

22^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 16-19 Οκτωμβρίου, Ηράκλειο Κρήτης .

6. Η δεκαετής εμπειρία σε 2455 περιπτώσεις βαλλιστικής ουρητηρολιθοτριψίας .

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Β, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΜΟΥΤΑΦΗΣ Α, ΧΑΤΖΗΔΑΡΕΛΛΗΣ Ε, ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.

22^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 16-19 Οκτωμβρίου 2014, Ηράκλειο Κρήτης.

7. ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ

ΧΩΡΟΥ:ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ Ν, ΦΑΚΑΛΟΥ Μ, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΒΑΛΣΑΜΙΔΗΣ Χ, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β'Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ

29^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο. Αθήνα 12-15 Νοεμβρίου 2014.

8.ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ:ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.

ΦΑΚΑΛΟΥ Μ, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ Μ, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β'Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 12-15 Νοεμβρίου 2014

9.ΣΧΙΣΟΣΤΩΜΙΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

ΦΑΚΑΛΟΥ Μ, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ Μ, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΖΟΥΓΡΗ Σ, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β' Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ, Παθολογοανατομικό Τμήμα.

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 12-15 Νοεμβρίου 2014.

10. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΡΗΞΗ ΣΠΛΗΝΟΣ: ΜΙΑ ΠΑΡΑΠΛΑΝΗΤΙΚΑ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΟΝΤΟΤΗΤΑ

ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ Ν, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ Χ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ Μ, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β' Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα, 12-15 Νοεμβρίου 2014.

11. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ : ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΦΑΚΑΛΟΥ Μ, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ Χ, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΜΙΧΑΣ Γ, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β' Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ.

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα, 12-15 Νοεμβρίου 2014.

12. ΣΠΑΝΙΟ ΑΙΤΙΟ ΕΠΙΜΕΝΟΝΤΟΣ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΑΛΓΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ

ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ Ν, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ Χ, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΜΙΧΑΣ Γ, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β' Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνας 12-15 Νοεμβρίου 2014.

13. ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗ ΞΕΝΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.

ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ Ν, ΦΑΚΑΛΟΥ Μ, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Α, **ΚΩΣΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν**, ΜΙΧΑΣ Γ, ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ Γ.

Β' Χειρουργικό Τμήμα Σισμανόγλειο ΓΝΑ

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα 12-15 Νοεμβρίου 2014.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 35^{ες} Αθηναϊκές Ουρολογικές ημέρες
Αθήνα, Μάιος 8-10 Μαΐου 2015

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 29^ο Πανευρωπαϊκό Ουρολογικό Συνέδριο. 10-15 Απριλίου 2014, Στοκχόλμη Σουηδίας.
2. Global Congress on Prostate Cancer 2015. Ρώμη 5-8 Φεβρουαρίου 2015.

3. 30^ο Πανερωπαϊκό Ουρολογικό Συνέδριο. 19-24 Μαρτίου 2015
Μαδρίτη Ισπανίας.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. PCA-3 Urine for prostate Cancer. How reliable it?
ARGIROPOULOS V, KOSTAKOPOULOS N, etal
Global Congress on Prostate Cancer 2015. Ρώμη 5-8 Φεβρουαρίου
2015.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. VIP neobladder (Padovana) reconstruction following radical
cystectomy for bladder cancer: Complications, functional outcome
and quality of life evaluation in 95 cases.
Nikolaos Kostakopoulos, Vassilis Protogerou, Andreas Skolarikow,
Ioannis Varkarakis, Athanasios Papatsoris, Theodore Troupis, Maria
Piagou, Charalambos Deliveliotis.
Annali Italiani di Chirurgia 2015, 86:362-7

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ocular Side-Effects of Urological Pharmacy
N.Kostakopoulos, V.Argyropoulos
Hellenic Urology, 26: 28-31, 2014
2. The tension –free vaginal tape for managing female stress
Incontinence in 95 cases
N.Kostakopoulos, P.Tekerlekis, V.Argiropoulos, A.Kostakopoulos
Hellenic Urology, 27(2): 51-54, 2015

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι διεθνώς η έβδομη πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες και η 17^η στη γυναίκα. Το 2002 διαγνώστηκαν περίπου 357.000 νέες περιπτώσεις, ενώ 145.000 ασθενείς πέθαναν από τη νόσο(1). Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ο καρκίνος της κύστεως αποτελεί το 5-10% όλων των κακοηθειών μεταξύ των ανδρών(2). Η επίπτωση της νόσου είναι ιδιαίτερα υψηλή στη Νότια Ευρώπη, στη Βόρεια Αφρική, και στη Δυτική Ευρώπη. Η συχνότητα της νόσου είναι χαμηλή στην Ιαπωνία, την Κορέα και την Κίνα. Μέρος των διαφορών μεταξύ των κρατών οφείλεται στις διαφορές καταγραφής ή αναφοράς των όγκων pTa. Δυστυχώς αυτό κάνει τη σύγκριση μεταξύ των χωρών, πολύ δύσκολη(3). Η θνησιμότητα διεθνώς ανέρχεται σε 2-10 ανά 100.000 άρρενες, και 0,5-4 ανά 100.000 γυναίκες. Ο καρκίνος της κύστεως είναι 3-4 φορές πιο συχνός στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες(1). Η αυξημένη συχνότητα στον άνδρα εξηγείται εν μέρει από τις διαφορές του φύλου, από το κάπνισμα, και από την επαγγελματική ενασχόληση (οι δύο πιο ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για τον καρκίνο της κύστεως). Οι Αφροαμερικανοί εμφανίζουν χαμηλότερη επίπτωση, αλλά υψηλότερη θνησιμότητα, σε σχέση με τους Καυκάσιους. Οι πρώτοι διαγιγνώσκονται με πιο επιθετικούς και περισσότερους προχωρημένους όγκους(4). Ο μη ουροθηλιακός καρκίνος της κύστεως βρίσκεται πιο συχνά στους Αφροαμερικανούς και πιθανόν αυτό επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση.

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΠΝΟΣ

Ο πιο τεκμηριωμένος προδιαθεσικός παράγοντας για καρκίνο της κύστεως είναι το κάπνισμα σιγαρέττων, αν και αυτή η συσχέτιση δεν είναι τόσο ισχυρή όσο για το κάπνισμα και τους όγκους του αναπνευστικού. Σε σύγκριση με εκείνους που δεν κάπνισαν ποτέ, τα άτομα που κάποτε κάπνιζαν εμφανίζουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο της κύστεως(5-7). 30-50% όλων των καρκίνων της κύστεως οφείλεται στο κάπνισμα σιγαρέττων(5,6). Ο κίνδυνος της νόσου τείνει να αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας καπνίσματος και την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων(5,8). Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως άμεσα κατά 30% μετά 1-4 χρόνια και 60% μετά 25 χρόνια(8). Οι καπνιστές αφιльтρων τσιγάρων εμφανίζουν 35-50% υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση μ'αυτούς που καπνίζουν τσιγάρα με φίλτρο. Ο κίνδυνος επίσης είναι υψηλότερος σ'αυτούς που καπνίζουν «μαύρο καπνό», σε σχέση με «λευκό καπνό», αν και οι διάφορες μελέτες δεν συμφωνούν για το επίπεδο της εν λόγω διαφοράς (9-11).

Η 4-αμινοβιφαινύλη θεωρείται ο πιο σημαντικός καρκινογόνος παράγοντας των τσιγάρων. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες είναι η β-ναφθυλαμίνη, τα βενζόνια, το κάδμιο, το χρώμιο, το ραδόνιο, το νικέλιο και περισσότερες από 60 καρκινογόνες ουσίες.

Διεθνώς η τάση της συχνότητας του καρκίνου της κύστεως συμβαδίζει με την καπνιστική συμπεριφορά. Στις Δυτικές χώρες η συχνότητα του καρκίνου της κύστεως και η θνησιμότητά του έχουν μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Στην Ευρώπη η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 16% περίπου στους άνδρες και κατά 12% στις γυναίκες, την τελευταία δεκαετία.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΗ

Έχει εκτιμηθεί πως η επαγγελματική έκθεση ενοχοποιείται για το 20% όλων των καρκίνων της κύστεως(13). Η έκθεση στη β-ναφθυλαμίνη, στην 4-αμινοβιφαινύλη και στη βενζιδίνη, βασικά μεταξύ των εργατών χρώσης μεταξωτών και της βιομηχανίας ελαστικών, είναι ο πιο τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου από την επαγγελματική ενασχόληση για τον καρκίνο της κύστεως(5,14).

Τα τελευταία χρόνια τα πιο πάνω χημικά έχουν απομονωθεί από το χώρο εργασίας και έτσι συμβάλλουν ελάχιστα στη συχνότητα της νόσου στις Δυτικές χώρες. Όμως, παραμένουν αρκετοί άλλοι καρκινογόνοι παράγοντες, όπως η ορθο-τολουιδίνη, η οποία ακόμη χρησιμοποιείται στη βιομηχανία των χρωστικών, των ελαστικών και στη φαρμακευτική βιομηχανία(5,14,15).

Αυξημένος κίνδυνος αναφέρεται μεταξύ των ζωγράφων και των ελαιοχρωματιστών(έκθεση σε πιθανά καρκινογόνα, συστατικά των χρωμάτων π.χ βενζιδίνη, φορμαλδεΰδη, πολυχλωριούχα βιφαινύλια και άσβεστος, καθώς και διαλυτικά όπως η βενζίνη, η διοξάνη κ.ά)(16). Αυξημένος κίνδυνος αναφέρεται επίσης μεταξύ των εργατών δέρματος και των κατασκευαστών παπουτσιών, αν και ο υπεύθυνος παράγοντας είναι ακόμη άγνωστος. Ένας μέτρια αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της κύστεως αναφέρεται στους εργάτες αλουμινίου, σιδήρου και ατσαλιού που πιθανόν να οφείλεται σε έκθεση σε αρωματικές αμίνες και στους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (17).

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία πως τα παράγωγα πετρελαίου αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως. Αυξημένος κίνδυνος επίσης ανακαλύφθηκε μεταξύ οδηγών φορτηγών και λεωφορείων. Βρέθηκε μια αυξημένη τάση κινδύνου ανάλογα με τη διάρκεια της απασχόλησης. Αν και αυξημένος κίνδυνος έχει αναφερθεί για πολλά άλλα επαγγέλματα, δεν έχει τεκμηριωθεί(19,20).

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΟΣΙΜΟΥ ΝΕΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ

Χλωριωμένο πόσιμο νερό: Στις ΗΠΑ, τον Καναδά και πολλές άλλες χώρες, αλλά όχι στη Δυτική Ευρώπη, το νερό απολυμαίνεται με χλώριο. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χλωρίωσης, το χλώριο αντιδρά με οργανικά στοιχεία του νερού, με αποτέλεσμα την παραγωγή αλλογενοποιημένων οργανικών στοιχείων, (κυρίως τριαλομεθάνες, όπως χλωροφόρμιο και βρωμοφόρμιο). Διάφορες βιολογικές διαδικασίες και μελέτες *in vitro* έδειξαν πως μερικά από τα πιο πάνω στοιχεία προκαλούν μειώσεις και είναι καρκινογόνα. Παρόλα αυτά μια Αυστραλιανή μελέτη έδειξε πως το χλωριωμένο νερό δεν σχετίζεται με τη βλάβη του DNA στα κύτταρα της κύστεως(21).

Οι περισσότερες όμως κλινικές μελέτες αναφέρουν πως η πόση χλωριωμένου νερού αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως. Ο κίνδυνος είναι σχετικά μικρός, έχει όμως σημαντικές διαστάσεις λόγω του μεγέθους του εκτιθέμενου πληθυσμού(22-27).

Αρσενικό στο πόσιμο νερό: Διάφορες μεγάλες μελέτες έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ της ύπαρξης αρσενικού στο πόσιμο νερό και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της κύστεως. Μερικές μελέτες προέρχονται από ενδημική περιοχή της Ταϊβάν. Μεταξύ 1930 και τα μέσα της δεκαετίας 1960, ο πληθυσμός της εν λόγω περιοχής εκτίθετο σε λίαν μολυσμένο νερό από τοπικά πηγάδια (επίπεδα αρσενικού 170-800μg/L- τα σημερινά επίπεδα είναι 10μg/L το μέγιστο). Οι εν λόγω μελέτες έδειξαν μια σαφή δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση με τον καρκίνο της κύστεως. Το Μπαγκλαντές και η Δυτική Βεγγάζη έχουν χρόνιο πρόβλημα, με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού στο πόσιμο νερό, που σε κάποιες πηγές ξεπερνά τα 2000-4000μg/L(28). Τα επίπεδα αρσενικού στο πόσιμο νερό στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη είναι πολύ χαμηλότερα από εκείνα που αναφέρονται σε περιοχές της Ασίας. Συνολικά δεν βρέθηκε καμιά σαφής συσχέτιση, μεταξύ της χαμηλής έκθεσης σε αρσενικό στο πόσιμο νερό και του κινδύνου καρκίνου της κύστεως.

Συνολική πρόσληψη υγρών: Η μεγάλη κατανάλωση υγρών πιθανόν να μειώνει την έκθεση σε καρκινογόνα με τη διαλύσή τους στα ούρα και με τη μείωση του χρόνου επαφής τους με το τοίχωμα της κύστεως, λόγω της συχνουρίας που προκαλείται(30-33).

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Οι **χρόνιες ουρολοιμώξεις** συσχετίζονται με τον καρκίνο της κύστεως, ιδιαίτερα με το διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα(34-36). Ο εν λόγω τύπος καρκίνου μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού, στους οποίους η χρόνια κυστίτιδα είναι συχνή. Αυτό μπορεί να είναι

αποτέλεσμα σχηματισμού νιτρικών και νιτροζαμινών από τη βακτηριακή χλωρίδα και / ή της φλεγμονώδους διαδικασίας η οποία οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες πιθανότητες αυτόματης βλάβης του DNA.

Η **υψηλή κατανάλωση αναλγητικών** που περιέχουν φαινακετίνη, αυξάνει τον κίνδυνο ουροθηλιακού καρκίνου της νεφρικής πυέλου και των ουρητήρων, δεν ενοχοποιείται όμως σοβαρά για κίνδυνο καρκίνου της κύστεως(37,38).

Η κυκλοφωσφαμίδη, ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως(κυρίως ουροθηλιακού) και η σχέση που εμφανίζεται, είναι σαφώς δόσοεξαρτώμενη(39). Είναι έντονα τοξική για το βλεννογόνο της κύστεως και προκαλεί κυτταρικές ανωμαλίες στο επιθήλιο. Οι περισσότεροι όγκοι που οφείλονται στην κυκλοφωσφαμίδη παρουσιάζονται σαν διηθητικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης με σχετικά βραχύ χρόνο λανθάνουσας περιόδου(6-13 χρόνια). Από τους 4 γνωστούς μεταβολίτες της κυκλοφωσφαμίδης, η ακρολεΐνη και η φωσφαμίδη μουστάρδα ενώνονται με το DNA, και η ακρολεΐνη είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνη για την πρόκληση τοξικότητας της κύστεως.

Η **ακτινοθεραπεία** είναι γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο της κύστεως(40). Οι Kaldor και συνεργάτες(40) αναφέρουν μια μελέτη όγκων της ουροδόχου κύστεως σε γυναίκες που είχαν προηγουμένως θεραπευθεί για καρκίνο ωοθηκών. Ο κίνδυνος όγκων της κύστεως βρέθηκε μεγαλύτερος για τις ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία(θιοτέπα και μελφαλάνη) από εκείνες που είχαν αντιμετωπισθεί με χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, ο κίνδυνος βρέθηκε μεγαλύτερος σε ασθενείς που έκαναν και τα δύο. Σε μια άλλη μελέτη των Neugut και συνεργατών(41) βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της κύστεως μερικά χρόνια μετά από ακτινοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη.

ΣΧΙΣΤΟΣΩΜΙΑΣΗ(ΒΙΛΧΑΡΖΙΑ)

Το πλακώδες καρκίνωμα της κύστεως συσχετίζεται με τη λοίμωξη από schistosoma hematobium, εδώ και πολλά χρόνια(42,43). Η εν λόγω λοίμωξη είναι συχνή σε περιοχές της Αφρικής και της Μέσης Ανατολής όπου το πλακώδες καρκίνωμα της κύστεως είναι ιδιαίτερα υψηλό(43,44). Τα άτομα με χρόνια σχιστοσωμίαση ενδεχόμενα αναπτύσσουν πλακώδες καρκίνωμα της κύστεως σαν αποτέλεσμα των μεγάλων ποσοτήτων καρκινογόνων νιτρικών στα ούρα και/ή της ανοσοανεπάρκειας των μολυσμένων ασθενών.

ΦΡΟΥΤΑ ΚΑΙ ΛΑΧΑΝΙΚΑ

Το 1997, ένα διεθνές πάνελ κατέληξε στο συμπέρασμα πως υπήρχαν σημαντικά στοιχεία για το μειωμένο κίνδυνο καρκίνου της κύστεως όταν υπάρχει αυξημένη κατανάλωση λαχανικών, αν και οι μελέτες παρατήρησης για την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι ασαφείς(45-48). Σε μια μεταανάλυση των Steinmaus και συνεργατών(49) βρέθηκε συσχέτιση αυξημένου κινδύνου καρκίνου της κύστεως και διατροφής πτωχής σε φρούτα και λαχανικά. Τα εν λόγω αποτελέσματα δείχνουν πως διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά πιθανόν βοηθάει στην πρόληψη του καρκίνου της κύστεως. Άλλες μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση(50-52).

Αν και τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πηγές πολλών βιταμινών, μεταλλικών και άλλων βιοενεργών στοιχείων που πιθανόν προλαμβάνουν τον καρκίνο, οι φυτικές τροφές μπορεί να περιέχουν καρκινογόνα στοιχεία, όπως τα φυτοφάρμακα που πολλές φορές τα ίχνη τους παραμένουν στα χορταρικά που καταναλώνονται. Πρόσφατη μελέτη όμως δεν απέδειξε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στα φυτοφάρμακα και του κινδύνου καρκίνου της κύστεως.

ΆΛΛΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Άλλοι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η κατάχρηση οينوπνευματωδών και καφέ. Τα στοιχεία όμως που υπάρχουν είναι αρκετά ασαφή(31,53,54). Τα θετικά ευρήματα σε ορισμένες μελέτες ίσως οφείλονται στο ότι οι δύο πιο πάνω παράγοντες συνήθως συνοδεύονται με το κάπνισμα. Τα τεχνητά γλυκαντικά(55,56) και η αυξημένη πρόσληψη λίπους(49) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί, χωρίς όμως επαρκή στοιχεία. Η κατανάλωση επίσης μαύρου τσαγιού(33,57) συνοδεύεται με ελαφρώς μειωμένο κίνδυνο καρκίνου της κύστεως. Η φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της κύστεως σε δύο μεγάλες μελέτες(58,59).

ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ ΜΑΛΛΙΩΝ

Μερικές χρωστικές μαλλιών περιέχουν αρωματικές αμίνες, όπως 4-αμινομπιφαινύλη, οι οποίες σε μικρές ποσότητες απορροφώνται από το δέρμα. Η επαγγελματική έκθεση σε χρωστικές μαλλιών από τους κομμωτές, τους κουρείς και τους αισθητικούς αναφέρεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως(60,61,62,63,65). Σε μια μεγάλη μελέτη της Καλιφόρνιας(64) βρέθηκε πως οι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν χρωστική μαλλιών τουλάχιστον μια φορά το μήνα εμφάνισαν διπλάσιο κίνδυνο καρκίνου κύστεως σε σχέση με εκείνες που

δεν χρησιμοποιούσαν χρωστικές. Τα εν λόγω αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια άλλη μεγάλη Ισπανική μελέτη(62-64).Έτσι είναι δύσκολο να συμπεράνει κανείς για το ρόλο των χρωστικών μαλλιών στην πρόκληση καρκίνου της κύστεως.

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Ο οικογενής καρκίνος της κύστεως είναι εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο συγκρινόμενο με την οικογενή εμφάνιση πολλών άλλων όγκων. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλές αναφορές στη βιβλιογραφία. Πολλές απ'αυτές δείχνουν μια πρώιμη ηλικιακή εμφάνιση, γεγονός που δηλώνει τη γενετική συμμετοχή(66). Επιδημιολογικές μελέτες από Ολλανδία και Ισπανία έδειξαν πως ο κίνδυνος καρκίνου της κύστεως είναι περίπου διπλάσιος σε περιπτώσεις που συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν καρκίνο της κύστεως(67,68). Η αιτιολογία της οικογενειακής εμφάνισης πιθανόν να οφείλεται σε γονιδιακούς παράγοντες οι οποίοι πρέπει να ελέγχονται(69).

ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Όπως πιο πάνω αναφέρεται, ο καρκίνος της κύστεως βασικά οφείλεται σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα. Όμως υπάρχει επίσης ένα σαφές γονιδιακό στοιχείο για την αιτιολογία του καρκίνου της κύστεως, όπως προκύπτει από την οικογενή εμφάνιση του όγκου. Η ταυτοποίηση χαμηλής διαπερατότητας γονιδιακών θέσεων μας δίνει επιπρόσθετα ισχυρά στοιχεία για τη γονιδιακή εμπλοκή στον καρκίνο της κύστεως. Αν και ο σχετικός κίνδυνος είναι μέτριος, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί είναι πιθανόν να εμπλέκονται σε ένα μεγάλο ποσοστό καρκίνων της κύστεως λόγω της υψηλής τους επίπτωσης στον πληθυσμό. Επειδή υπάρχει κατανόηση για τους οδούς και τα γονίδια που εμπλέκονται στον καρκινογόνο μεταβολισμό και στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή, πολυάριθμες μελέτες εκτίμησαν τις συσχετίσεις μεταξύ γονιδιακών πολυμορφισμών στις εν λόγω οδούς και στον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως. Πιο κάτω αναφέρονται οι συνηθέστερες γονιδιακές ποικιλίες.

ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Γενικά, ο μεταβολισμός των καρκινογόνων αποτελείται από δύο φάσεις, τη φάση I και II. Τα ένζυμα της φάσης I, κυρίως το CYP450, τυπικά ενεργοποιούν τα καρκινογόνα, ενώ τα ένζυμα της φάσης II γενικά τα απενεργοποιούν. Η ισορροπία μεταξύ των ενζύμων της φάσης I και II αποτελεί καθοριστικό σημείο για τη συγκέντρωση τοπικών αντιδραστικών ουσιών.

Υπάρχουν περίπου 60 ανθρώπινα γονίδια CYP καταναμεμένα σε 18 οικογένειες και 42 υποοικογένειες(70).Τα ανθρώπινα CYP γονίδια είναι σε μεγάλο βαθμό πολυμορφικά. Για παράδειγμα, το CYP2D6 έχει >100 ποικιλίες αλληλίων και το CYP2C9 έχει 37 διαφορετικά αλλήλια. Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει διάφορους πολυμορφισμούς του γονιδίου CYP και τη σχέση τους με τον καρκίνο της κύστεως , συμπεριλαμβανομένων CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1(71,72).Κανείς όμως από τους γονότυπους δεν έδειξε σαφή συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως.Υπάρχουν πολύ λόγοι για το γεγονός αυτό, όπως η μελέτη μικρών δειγμάτων, οι ασθενείς συσχετίσεις μεταξύ γονοτύπων και φαινοτύπων, η μειωμένη ενεργειακή δραστηριότητα και οι ποικιλίες στη συχνότητα των πολυμορφικών αλληλίων σε διάφορους εθνικούς πληθυσμούς.

Η NADPH κινίνη οξειδοοικοδομική είναι ένα κυτταρολυτικό ένζυμο που καταλύει δύο- ή τέσσερες μειώσεις ηλεκτρονίων των κινονοειδών στοιχείων σε λιγότερο τοξικές υδροκινόνες.Ο πολυμορφισμός ενός μη συνώνυμου μονήρους νουκλεοτιδίου(ns SNP), Pro 187Ser, έχει μελετηθεί ευρέως σε πολλούς τύπους καρκίνου. Διάφορες μελέτες ελέγχου με μικρά δείγματα (< 300 περιπτώσεις) έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ μια μεταανάλυση μεταξύ Καυκασίων βρήκε μια ήπια αύξηση κινδύνου για ποικιλία γονοτύπων(73).

Οι γλουταθιόνες 5-τρανσφεράσες (GSTs) είναι ομάδες ενζύμων της φάσης II που καταλύουν τη σύνδεση της γλουταθιόνης με ευρεία ποικιλία ξеноβιοτικών και καρκινογόνων στοιχείων. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον επτά οικογένειες GST στα θηλαστικά(α,μ,ο,π,σ,τ και ζ) και διάφοροι λειτουργικοί πολυμορφισμοί έχουν εκτιμηθεί στις μελέτες που σχετίζονται με τον καρκίνο(74). Η ποικιλία Ile105Val του GSTP1 ίσως έχει ένα μέτριο αποτέλεσμα στον καρκίνο της κύστεως, όπως βρέθηκε σε μια πρόσφατη μεταανάλυση. Άλλοι συνήθεις πολυμορφισμοί εμφανίζουν ελάχιστη επίδραση στον καρκίνο της κύστεως(75).

Τα ένζυμα NATs καταλύουν τη μεταβολική ενεργοποίηση των αρωματικών και ετεροκυκλικών αμινών, στοιχείων καρκινογόνων, με ακετυλοποίηση. Τα NAT1 και NAT2 είναι δύο ευδιάκριτα ισοένζυμα που υπάρχουν στους ανθρώπους, έχουν εκτεταμένο πολυμορφισμό που κατηγοριοποιεί τον πληθυσμό σε φαινότυπους ταχείας , μέσης και βραδείας ακετυλίωσης(77).Ο συνδυασμός NAT2 βραδείας ακετυλίωσης γονότυπου και κινδύνου καρκίνου της κύστεως , έχει μελετηθεί ευρέως και βρέθηκε σχετικός με αυξημένο κίνδυνο της νόσου(75,78). Επιπρόσθετα βρέθηκε πως υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ γονότυπου NAT2 και καπνίσματος. Άλλοι πολυμορφισμοί άλλων γονιδιακών ενζύμων φάσης II έχουν μελετηθεί σε μικρότερης κλίμακας μελέτες, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί ο ρόλος τους στη γένεση του καρκίνου της κύστεως(72,75,78) .

ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA

Υπάρχουν 4 μείζονα συστήματα επιδιόρθωσης του DNA στα κύτταρα των θηλαστικών: εκτομή νουκλεοτιδίου, εκτομή βάσης, σπάσιμο της διπλής έλικας και έλλειμμα επιδιόρθωσης. Ο καπνός και τα καρκινογόνα του περιβάλλοντος πιθανόν να προκαλούν ποικίλες βλάβες του DNA που απαιτούν σαφείς οδούς επιδιόρθωσης. Οι πολυμορφισμοί στους οδούς επιδιόρθωσης του DNA, ιδιαίτερα στα τρία πρώτα συστήματα μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου της κύστεως. Υπάρχουν πολύ μικρές μελέτες που ερευνήσαν αυτό το ρόλο, σε καμία όμως από τα συνήθως μελετημένα SNPs στην επιδιόρθωση των γονιδίων του DNA δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο της κύστεως(72,79-87). Τελευταίες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων και μεταanalύσεις έδειξαν πως δύο XPD ns SNPs, Asp312Asn και Lys751Gln μπορεί να έχουν μέτρια επίδραση στον καρκίνο της κύστεως. Το ίδιο ισχύει για το Thr214Met ns SNP στο γονίδιο XRCC3(87).

ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Επιπρόσθετα με τον καρκινογόνο μεταβολισμό και την επιδιόρθωση του DNA, υπάρχουν πολυάριθμες ατομικές αναφορές υποψηφίων SNPs στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου(79), στην απόπτωση(88), στη φλεγμονώδη απόκριση(89), στα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης(89,90), στο μικροπεριβάλλον του όγκου(91), στις G πρωτεΐνες(94), στην αγγειογένεση(95) και σε άλλους οδούς σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου της κύστεως(72). Τα αποτελέσματα όμως χρειάζονται εφαρμογή σε ανεξάρτητους πληθυσμούς. Επίσης η ταχεία εξέλιξη της γονιδιακής τεχνολογίας έχει επιτρέψει τη γονιδιακή αποτύπωση σε ευρεία κλίμακα. Ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για την αξιολόγηση, σε σχέση με τον καρκίνο της κύστεως, 10 γονιδιακών θέσεων σε ένα ανεξάρτητο πληθυσμό(95).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ-ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ-ΓΟΝΙΔΙΟΥ

Η προσέγγιση του υποψηφίου γονιδίου έχει δώσει λίγα παραδείγματα σαφών συσχετίσεων (π.χ GSTM1 και NAT2), καταλήγει όμως σε πολυάριθμα ασαφή αποτελέσματα. Η τάση των μελετών συσχέτισης του καρκίνου είναι η μελέτη πέραν της προσέγγισης του υποψηφίου γονιδίου και η εφαρμογή ενός γονότυπου βασισμένου στις διάφορες οδούς και τελευταία η εφαρμογή των ερευνών GWA (genome-wide association). Μερικές πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν τη συνδυασμένη

επίδραση πολλαπλών γονιδίων καθώς και τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου προς γονίδιο και γονιδίου προς το περιβάλλον, χρησιμοποιώντας διάφορα εργαλεία μη παραμετρικά, όπως η ταξινόμηση και η "regression tree" (ART) και η πολυπαραγοντική διαστασιομετρία μείωσης(79-83).

Οι Wu και συνεργάτες(79) εκτιμώντας το 44 SNPs στην επιδιόρθωση του DNA και στα γονίδια του κυτταρικού κύκλου, βρήκαν μια σημαντική επίδραση γονίδιο-δοσοεξαρτώμενη στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της κύστεως ανάλογη με τον αυξημένο αριθμό αλληλίων υψηλού κινδύνου.Επιπλέον υποομάδες με υψηλό κίνδυνο καρκίνου είχαν υψηλότερα επίπεδα γονιδιακής βλάβης.Είναι εμφανές πως η αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος είναι σημαντική στην αιτιολογία του καρκίνου της κύστεως, ιδιαίτερα όσον αφορά στα γονίδια NER και την επίδρασή τους από το κάπνισμα(79-83).

ΜΕΛΕΤΗ GWA ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Υψηλής ανάλυσης μελέτες GWA με εκτεταμένη ανασύσταση των θετικών ευρημάτων μπορεί να χαρτογραφήσουν διάφορες ύποπτες γονιδιακές θέσεις. Για τον καρκίνο της κύστεως υπάρχουν τρεις τουλάχιστον μελέτες σε εξέλιξη που πιθανόν να δώσουν θεαματικά αποτελέσματα τα αμέσως προσεχή έτη.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Οι περισσότερες από τις φαινοτυπικές δοκιμασίες μετρούν επίπεδα της βλάβης του DNA και την ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA.Οι Schabath και συνεργάτες (96)εφήρμοσαν την εξέταση Comet για να εκτιμήσουν τη βλάβη του DNA στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που προκύπτει από τη benzopyrene diol epoxide (BPDE) και τη γ-ακτινοβολία σε περιπτώσεις καρκίνου της κύστεως και σε άτομα φυσιολογικά βρήκαν πως τα υψηλότερα επίπεδα βλάβης του DNA μετά από γ-ακτινοβολία και μετά από θεραπεία BPDE συνοδεύονταν με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο της κύστεως. Η μιτωτική διαδικασία είναι ένας τεκμηριωμένος γενετικός προδιαθεσικός παράγοντας για καρκίνο(97). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η υψηλή BPDE και η ευαισθησία σε γ-ακτινοβολία συνοδεύονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο της κύστεως(98). Επίσης σε άλλη μελέτη βρέθηκε πως η μικρή ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο(99).

Άλλος φαινοτυπικός δείκτης είναι το μήκος του τελομερίου στο PBLs.Τρεις ανεξάρτητες μελέτες έδειξαν πως η βράχυνση του

τελομερίου είναι προδιαθεσικός παράγοντας για καρκίνο της κύστεως(100-102).

ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Τελευταία επιδίωξη είναι η κατασκευή μοντέλου για την πρόβλεψη του κινδύνου, περιλαμβάνοντας περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες που μπορεί να προβλέψει εξατομικευμένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στο επιδημιολογικό μοντέλο αποτελούσαν ο αριθμός των πακέτων και ο χρόνος καπνίσματος, η έκθεση σε πετρελαιοειδή, αρωματικές αμίνες, υγρά στεγνού καθαρισμού, ραδιενεργά υλικά και αρσενικό. Ακολουθώς ενσωματώθηκαν τα δεδομένα της μιτωτικής ευαισθησίας με αποτέλεσμα τη βελτίωση της πρόβλεψης (Από AUC 0,70 σε AUC 0,80). Με την προσθήκη πολλαπλών γονιδιακών παραγόντων υπάρχει σημαντική προοπτική για την πρόβλεψη του καρκίνου της κύστεως στο μέλλον με την υιοθέτηση του εν λόγω μοντέλου στο γενικό πληθυσμό και την εφαρμογή του στην κλινική πράξη(98).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το κάπνισμα και η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες στο χώρο εργασίας είναι οι βασικές αιτίες για τον καρκίνο της κύστεως. Θεωρητικά, τουλάχιστον το μισό όλων των περιπτώσεων καρκίνου της κύστεως μπορεί να προληφθεί με προγράμματα διακοπής του καπνίσματος και προφύλαξης από επαγγελματική έκθεση. Η ακτινοβολία της ελάσσοнос πυέλου, το σχιστόσωμα και διάφορα φάρμακα έχουν τεκμηριωθεί σαν παράγοντες κινδύνου, αλλά η συνεισφορά τους στην επίπτωση του καρκίνου της κύστεως είναι πολύ μικρότερη. Άλλοι, εκτός από τους προηγούμενους, σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ή παράγοντες του τρόπου διαβίωσης δεν έχουν πιστοποιηθεί ότι συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της κύστεως. Δεν είναι γνωστός κληρονομικός καρκίνος της κύστεως, αν και οι φορείς RB1 φαίνεται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Όμως, η προδιάθεση για καρκίνο της κύστεως τροποποιείται από συνήθειες βλάβες του DNA. Γονιδιακές διαταραχές πιθανόν να ευνοούν την εμφάνιση της νόσου. Οι μελλοντικές επιδημιολογικές έρευνες πρέπει να δώσουν μεγαλύτερη προσοχή σε διάφορους τύπους καρκίνου της κύστεως, ιδιαίτερα σε χαμηλού και υψηλού grade καρκίνους. Ίσως απαιτηθούν μεγάλες διεθνείς συνεργασίες για την τεκμηρίωση των διαφορών μελετών. Ο τελικός σκοπός είναι η κατασκευή ενός μοντέλου πρόβλεψης του καρκίνου, που θα

περιλαμβάνει περιβαλλοντικούς και γονιδιακούς παράγοντες με σκοπό την εξατομικευμένη πρόβλεψη των πιθανοτήτων ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως.

2

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Το 1998 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO)(103) και η Διεθνής Εταιρεία των παθολογοανατόμων του ουροποιητικού κατέληξε στη νέα ταξινόμηση των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστεως η οποία έγινε διεθνώς αποδεκτή. Η εν λόγω ταξινόμηση προέκυψε από την ανάγκη να αναπτυχθεί διεθνώς αποδεκτή ταξινόμηση για τις νεοπλασίες της κύστεως που θα μπορεί να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά από τους παθολογοανατόμους, τους ουρολόγους και τους ογκολόγους. Η εν λόγω ταξινόμηση καλύπτει επίσης και την ονοματολογία των προκαρκινικών βλαβών (Πίνακας 1).

Φυσιολογικό και υπερπλαστικό ουροθήλιο

Πολλοί παθολογοανατόμοι χρησιμοποιούν κατά κόρον τη διάγνωση της ήπιας δυσπλασίας για να περιγράψουν επίπεδες βλάβες με ελάχιστο διαταραγμένο αυξητικό πρότυπο ή κυτταρικό υπερχρωματισμό. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση ο όρος ήπια δυσπλασία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται και οι επίπεδες αυτές βλάβες με ελάχιστη κυτταρολογική ατυπία και δομική διαταραχή θα πρέπει να χαρακτηρίζονται φυσιολογικές.

Η επίπεδη ουροθηλιακή νεοπλασία συνίσταται σε σημαντική πάχυνση του βλεννογόνου χωρίς κυτταρολογική ατυπία και μπορεί να εμφανίζεται παρακείμενα σε χαμηλής κακοήθειας ουροθηλιακά νεοπλάσματα. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα ότι αποτελεί δυνητικά προκαρκινική κατάσταση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 . Ταξινόμηση ουροθηλιακών βλαβών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τη Διεθνή Εταιρεία Παθολογοανατόμων του Ουροποιητικού (WHO/ISUP).

- ***Φυσιολογικό***
Φυσιολογικό
- ***Υπερπλασία***
Επίπεδη υπερπλασία
Θηλώδης υπερπλασία
- ***Επίπεδες βλάβες με ατυπία***
Αντιδραστική (φλεγμονώδης) ατυπία*
Δυσπλασία +
Καρκίνωμα in situ
- ***Θηλώδη νεοπλάσματα***
Θήλωμα PUNLMP
Θηλώδες καρκίνωμα, χαμηλού grade
Θηλώδες καρκίνωμα, υψηλής κακοήθειας

PUNLMP= θηλώδη ουροθηλιακά νεοπλάσματα χαμηλής κακοήθειας

* περιλαμβάνει περιπτώσεις που παλιότερα χαρακτηρίζονταν σαν ήπια δυσπλασία +περιλαμβάνει περιπτώσεις που παλιότερα χαρακτηρίζονταν σαν σοβαρή δυσπλασία

Η θηλωματώδης ουροθηλιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από παρουσία ουροθηλίου ποικίλου πάχους με κυμαινόμενη ανάπτυξη. Σε αντίθεση με τους θηλωματώδεις ουροθηλιακούς όγκους, οι εν λόγω βλάβες δεν εμφανίζουν διακριτούς ινοαγγειακούς πυρήνες. Η θηλωματώδης ουροθηλιακή νεοπλασία χωρίς κυτταρολογική ατυπία λόγω της συχνής συνύπαρξης με είτε ταυτόχρονο, είτε προηγούμενο ιστορικό χαμηλής κακοήθειας θηλώδους νεοπλασματος της κύστεως θεωρείται ότι είναι προκαρκινική βλάβη των εν λόγω νεοπλασμάτων. Η θηλωματώδης ουροθηλιακή υπερπλασία μπορεί επίσης να πλαισιώνεται από ουροθήλιο με κυτταρολογική ατυπία που κυμαίνεται από δυσπλασία μέχρι επίπεδο καρκίνωμα *in situ*, τα οποία συχνά συνυπάρχουν και θεωρούνται ότι είναι πρόδρομες καταστάσεις θηλωματωδών ουροθηλιακών καρκινωμάτων υψηλής κακοήθειας.

Επίπεδες βλάβες με ατυπία

Πρίν υπάρξει ομοφωνία για την ταξινόμηση, πολλοί παθολογοανατόμοι χρησιμοποιούσαν τους όρους ατυπία και δυσπλασία για να δηλώσουν είτε φλεγμονώδη ατυπία ή προκαρκινική κατάσταση. Το σύστημα WHO/ISUP χαρακτηρίζει τα εν λόγω ευρήματα σαν αντιδραστική ατυπία η οποία δεν θεωρείται νεοπλαστική.

Σαν δυσπλασία (ενδοουροθηλιακή νεοπλασία) ορίζεται η βλάβη με εκτιμητέες κυτταρολογικές και δομικές ανωμαλίες που πιστεύεται ότι είναι νεοπλασματικές, λίγο απέχοντας από τη διάγνωση του καρκινώματος *in situ*. Η δυσπλασία μπορεί να είναι πρόδρομος διηθητικού καρκινώματος.

Το καρκίνωμα *in situ* είναι μια επίπεδη βλάβη του ουροθηλίου και τεκμηριωμένα πρόδρομος βλάβη του διηθητικού καρκίνου της κύστεως. Σε πολλές περιπτώσεις πριν από την ομόφωνη ταξινόμηση, το καρκίνωμα *in situ* συχνά υποεκτιμάτο και περιγραφόταν σαν μέτρια δυσπλασία ή ατυπία. Σύμφωνα με το σύστημα WHO/ISUP, όλα τα καρκινώματα *in situ* είναι, εξ'ορισμού, βλάβες υψηλής κακοήθειας.

Ταξινόμηση των θηλωδών ουροθηλιακών νεοπλασμάτων

Η ταξινόμηση των εν λόγω νεοπλασμάτων έχει αποτελέσει θέμα πολλών αντιφατικών απόψεων. Το σύστημα WHO/ISUP καθόρισε κριτήρια τα οποία βασίζονται στα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά των θηλών και στη συνολική οργάνωση των κυττάρων και περιλαμβάνουν το μέγεθος και το σχήμα του πυρήνα, την περιεκτικότητα σε χρωματίνη, τα πυρηνόλια, τις μιτώσεις και τα κύτταρα ομπρέλλα. Η ομοφωνία στην ταξινόμηση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστοπαθολογοανατομίας προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα.

Θήλωμα

Το σύστημα WHO/ISUP θέτει πολύ αυστηρά ιστολογικά κριτήρια για τη διάγνωση του θηλώματος, σύμφωνα με τα οποία ουροθήλιο με φυσιολογική εμφάνιση πλαισιώνει θηλωματώδεις βλάβες. Είναι καλοήθης κατάσταση που συνήθως εμφανίζεται σαν μεμονωμένη βλάβη σε νεώτερους ασθενείς. Μετά την εκτομή, οι περισσότερες απ'αυτές τις βλάβες δεν υποτροπιάζουν. (104)

PUNLMP

Ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει βλάβες που δεν έχουν κυτταρολογικά χαρακτηριστικά κακοήθειας και εμφανίζουν πεπαχυσμένο ουροθήλιο σε σχέση με το θήλωμα. Δεν υπάρχει ακόμα ή υπάρχει μικρή διαταραχή των πυρηνικών χαρακτηριστικών ή του προτύπου οργάνωσης. Δεν αντιστοιχεί σε κακοήγη κατάσταση, ούτε όμως διαγιγνώσκεται σαν καλοήθης κατάσταση (όπως το θήλωμα). Βιολογικά εμφανίζει μικρό κίνδυνο εξέλιξης. (103,105,106)

Θηλώδες καρκίνωμα χαμηλού και υψηλού κινδύνου

Το σύστημα WHO/ISUP του 1998 ταξινομεί το θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα σε δύο μόνο grades. Το ουροθηλιακό καρκίνωμα χαμηλού grade εμφανίζει μια συνολικά οριακά εμφάνιση αλλά έχει ελάχιστες μεταβολές στην αρχιτεκτονική ή /και στα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Τα θηλώδη ουροθηλιακά καρκινώματα υψηλού grade χαρακτηρίζονται από σημαντική διαταραχή της αρχιτεκτονικής και από σημαντικές κυτταρικές ανωμαλίες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στον ίδιο όγκο μπορεί να υπάρχει ευρύ φάσμα κυτταρικών και δομικών ανωμαλιών. Στους όγκους με ποικίλη ιστολογία, ο όγκος χαρακτηρίζεται σύμφωνα με το υψηλότερο grade, αν και η σημερινή πρακτική είναι να αγνοούνται μικροσκοπικές περιοχές όγκου υψηλής κακοήθειας.

Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα

Υπάρχει αρκετή σύγχυση στην ορολογία που χρησιμοποιείται για τις διηθητικές ουροθηλιακές βλάβες. Διάφοροι όροι, όπως επιφανειακή μυική διήθηση, διήθηση του εν τω βάθει μυικού χιτώνα, μυική διήθηση και επιφανειακός καρκίνος της κύστεως αναφέρονται για διάφορες περιπτώσεις. Ο τελευταίος όρος προκαλεί ιδιαίτερη σύγχυση, επειδή μπορεί να αφορά το καρκίνωμα *in situ*, μη διηθητικά θηλώδη νεοπλάσματα ή αληθώς διηθητικά ουροθηλιακά καρκινώματα. Επειδή το βάθος της διήθησης αποτελεί θεραπευτικό και προγνωστικό κριτήριο, η τελευταία ταξινόμηση καθόρισε ορισμένα δεδομένα για να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς.

Η διήθηση της βασικής μεμβράνης (*lamina propria*) χαρακτηρίζεται από φωλεές ή συγκεντρώσεις κυττάρων ή μονήρη ουροθηλιακά κύτταρα, που

έχουν παραβιάσει την επιθηλιακή βασική μεμβράνη.Χρήσιμο χαρακτηριστικό για την ταυτοποίηση της διήθησης είναι η παρουσία εκσεσημασμένης συγκέντρωσης «artifact» γύρω από τις διηθούσες κυτταρικές φωλεές, που μιμούνται σε μεγάλο βαθμό τη λεμφαγγειακή διήθηση. Επειδή η αγγειακή διήθηση είναι ασυνήθης στα ουροθηλιακά καρκινώματα που περιορίζονται στη βασική μεμβράνη, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή και να μην υπερερμηνεύεται το εν λόγω «artifact». Αν η διήθηση εκτείνεται μέχρι τη μεσότητα της lamina propria, το καρκίνωμα ενδεχομένως διηθεί δεσμίδες λείων μυικών ινών, το μυικό βλεννογόνο. Το τελευταίο έχει προγνωστική αξία και πρέπει σαφώς να καθορίζεται από τον παθολογοανατόμο.(107,108)

Η διάκριση μεταξύ διήθησης του μυικού βλεννογόνου και της κύριας μυικής στιβάδας (εξωστήρας μύς) είναι ουσιώδης αλλά μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη. Η παρουσία πολυάριθμων αιματικών αγγείων μαζί με μικρές δεσμίδες λείων μυικών ινών οριοθετεί τη διήθηση στο μυικό βλεννογόνο, ενώ οι παχειές μυικές δεσμίδες λείων μυικών ινών χαρακτηρίζουν τη βασική μυική στιβάδα. Αναγνωρίζεται πως το βάθος της διήθησης δεν μπορεί να καθορισθεί με ακρίβεια σε όλες τις περιπτώσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία λιπώδους ιστού στο βιοπτικό δείγμα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτική εξωκυστικής διασποράς του όγκου. Στην πραγματικότητα λίπος μπορεί να υπάρχει σε οποιοδήποτε σημείο του τοιχώματος της κύστεως, συμπεριλαμβανομένων της μυικής στιβάδας και της βασικής μεμβράνης. (109)

3

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Ο σκοπός του ελέγχου είναι η βελτίωση της επιβίωσης με την ανακάλυψη του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε πιο πρώιμα στάδια. Η ιδεώδης μέθοδος για να αποφασισθεί αν ο έλεγχος πληροί αυτό το σκοπό, είναι μια αναδρομική, τυχαία, ελεγχόμενη μελέτη που θα συγκρίνει τη θνησιμότητα των ελεγχόμενων και των μη ελεγχόμενων ασθενών. Δυστυχώς τέτοια μελέτη δεν έχει διενεργηθεί (110).

Το 1968 η Π.Ο.Υ οριοθέτησε τις αρχές για την πρώιμη διάγνωση μιάς νόσου:

- Η κατάσταση θα πρέπει να θεωρείται ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας.
- Θά πρέπει να υπάρχει ένα κατάλληλο τεστ ή εξέταση που είναι αξιόπιστο, φθινό, εύκολο στην εκτέλεση και αποδεκτό από τον πληθυσμό που θα το υφίσταται.
- Η αποτελεσματικότητα του τεστ θα πρέπει να είναι ικανοποιητική όσον αφορά στην ευαισθησία, στην ειδικότητα και στη θετική προγνωστική αξία.
- Η φυσική ιστορία της νόσου θα πρέπει να κατανοηθεί επαρκώς.

Το 1977 μια συνάντηση που αφορούσε τον έλεγχο του καρκίνου της κύστεως κατέληξε στο συμπέρασμα πως (1) ο καρκίνος της κύστεως είναι κατάλληλος για μαζικό έλεγχο επειδή είναι νόσος με σοβαρά επακόλουθα (2) η κυτταρολογική των ούρων έχει τα χαρακτηριστικά ενός καλού διαγνωστικού τεστ στα οποία συμπεριλαμβάνονται η υψηλή ευαισθησία, η υψηλή ειδικότητα, το χαμηλό κόστος, η μικρή ενόχληση και η υψηλή θετική προγνωστική αξία όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υψηλή επίπτωση καρκίνου της κύστεως και (3) τα δεδομένα για τη φυσική ιστορία του καρκίνου της κύστεως δεν είναι σαφή. Και σε επόμενες συζητήσεις τέθηκαν οι ίδιοι προβληματισμοί και ακόμη και σήμερα ο μαζικός έλεγχος δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο σχεδιασμός προγραμμάτων ελέγχων βρίσκεται σε εξέλιξη. Όταν σχεδιάζεις ένα πρόγραμμα ελέγχου δυο είναι τα βασικά ερωτήματα τα οποία πρέπει να εξετάζονται: « Ποιός θα πρέπει να ελέγχεται; » και « Ποιές εξετάσεις θα πρέπει να εφαρμόζονται για τον έλεγχο;».

Ποιός θα πρέπει να ελέγχεται;

Στο γενικό πληθυσμό, η χαμηλή επίπτωση του καρκίνου της κύστεως περιορίζει τη χρησιμότητα του ελέγχου. Έτσι ο έλεγχος θα μπορούσε να περιορισθεί στα άτομα με μεγαλύτερη προδιάθεση για καρκίνο της κύστεως.

Εξετάσεις ελέγχου έχουν εφαρμοσθεί σε πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο που εκτίθενται σε επαγγελματικά καρκινογόνα, όπως η β-ναφθυλαμίνη, η 4,4-μεθυλένη-δίζ-2-χλωροανιλίνη, η βενζιδίνη και τα προϊόντα ασφάλτου. Τα πρωτόκολα ελέγχου συνήθως περιλαμβάνουν το ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων από την ούρηση και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων για καρκίνο της κύστεως), τη διερεύνηση αιματουρίας και την κυτταρολογική εξέταση ούρων.

Ποιές εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται για τον έλεγχο;

Οι εξετάσεις που θα πρέπει να εφαρμόζονται για τον έλεγχο του καρκίνου της κύστεως περιλαμβάνουν την εξέταση αιματουρίας, την κυστεοσκόπηση, την απεικόνιση της κύστεως, την κυτταρολογική ούρων και τους δείκτες για όγκους της κύστεως (πρωτεΐνη πυρηνικού matrix, τελομεράση, υαλουρονικό οξύ κ.λπ.). Η απεικόνιση της κύστεως με ενδοφλέβια ουρογραφία ή υπερήχους συχνά αποτυγχάνει να αποκαλύψει όγκους της κύστεως. Η κυστεοσκόπηση και η κυτταρολογική μετά από έκπλυση της κύστεως είναι επεμβατικές μέθοδοι για χρήση ρουτίνας. Αν και καμιά εξέταση για έλεγχο δεν έχει επαρκώς μελετηθεί, η κυτταρολογική των ούρων και η εξέταση των ούρων για αιματουρία με dipstick είναι οι μόνες εξετάσεις που έχουν εφαρμοσθεί σε ευρεία κλίμακα σε πρωτόκολα ελέγχου.

Dipstick για αιματουρία

Η λογική αναζήτησης αιματουρίας σαν δοκιμασίας ελέγχου βασίζεται στο γεγονός ότι στο 85% των ασθενών με καρκίνο της κύστεως εμφανίζεται ανώδυνος αιματουρία (μικροσκοπική ή μακροσκοπική). Αν και ο έλεγχος πρέπει να γίνεται σε άτομα υψηλού κινδύνου, οι περισσότερες μελέτες ελέγχου έχουν εφαρμόσει τον έλεγχο της αιματουρίας στο γενικό πληθυσμό (ασυμπτωματικά άτομα).

Μελέτες μιας μοναδικής εξέτασης ελέγχου

Σε μια αναδρομική μελέτη 20571 ασυμπτωματικών ατόμων που υποβλήθηκαν σε μια μονο εξέταση για αιματουρία με dipstick, η συχνότητα του ουρολογικού καρκίνου ήταν ίδια σε άτομα με και χωρίς μακροσκοπική αιματουρία. Αυτό οφείλεται στο ότι η αιματουρία που προκαλεί ο καρκίνος κύστεως είναι διαλείπουσα και η ανακάλυψή της ίσως απαιτεί επανειλημμένους ελέγχους. Έτσι οι μελέτες που εφαρμόζουν επαναληπτικούς ελέγχους είναι πιο εφαρμόσιμες στην κλινική πρακτική.

Μελέτες επαναλαμβανόμενων

εξετάσεων ελέγχου

Οι επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αιματουρία με dipstick αποκαλύπτουν πρώιμα τους καρκίνους υψηλής κακοήθειας πριν ακόμη γίνουν διηθητικοί και έτσι μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα της νόσου.

Κυτταρολογική ούρων

Η κυτταρολογική των ούρων έχει τα χαρακτηριστικά μια καλής εξέτασης ελέγχου (για τους καρκίνους υψηλής κακοήθειας μόνο), λόγω της μεγάλης ευαισθησίας και ειδικότητας και του χαμηλού κόστους. Συνήθως ο έλεγχος στα άτομα υψηλού κινδύνου γίνεται μια φορά το χρόνο.

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το πιο συχνό σύμπτωμα καρκίνου της κύστεως είναι η ανώδυνος αιματουρία η οποία συμβαίνει στο 85% περίπου των ασθενών. Στην πραγματικότητα αν εξετασθούν αρκετά δείγματα ούρων σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κυστεοσκοπικά ανιχνεύσιμο καρκίνο της κύστεως έχουν τουλάχιστον μικροαιματουρία.

Μακροσκοπική αιματουρία

Η πλειονότητα των καρκίνων της κύστεως διαγιγνώσκεται κατά τη διερεύνηση των ασθενών με αιματουρία. Η ολική μακροσκοπική αιματουρία χωρίς πόνο είναι το τυπικό σημείο υποψίας για καρκίνο της κύστεως. Σε μια μελέτη 860 ασθενών με αιματουρία βρέθηκε στο 28% των ασθενών καρκίνος της κύστεως, ενώ σε άλλη μεγάλη μελέτη στο 15% των περιπτώσεων. Συχνά η αιματουρία είναι διαλείπουσα και έτσι το αρνητικό αποτέλεσμα σε 1 ή 2 δείγματα έχει μικρή διαγνωστική αξία για τον αποκλεισμό του καρκίνου της κύστεως.

Μικροσκοπική αιματουρία

Ασυμπτωματική μικροαιματουρία αναφέρεται στο 13% του πληθυσμού και απ' αυτούς μόνο το 0,4% έχει ουροθηλιακή νεοπλασία. Η τακτική που πρέπει να εφαρμόζεται όταν ανακαλύπτεται μικροσκοπική αιματουρία δεν είναι ακόμη σαφής, εκτός από τα άτομα που είναι άνω των 50 ετών. Στους εν λόγω ασθενείς η μικροσκοπική αιματουρία θα πρέπει να διερευνάται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και στη μακροσκοπική αιματουρία λόγω της μεγάλης επίπτωσης (5%) υποκείμενης κακοήθειας. Σε ασθενείς με συμπτωματική μικροσκοπική αιματουρία η επίπτωση είναι ακόμη μεγαλύτερη και ανέρχεται στο 10,5%.

Άλλα συμπτώματα

Η συχνουρία, η επιτακτική ούρηση και η δυσουρία είναι συμπτώματα που εμφανίζονται αρκετά συχνά και συνήθως συνοδεύονται με διάχυτο καρκίνωμα *in situ* ή διηθητικό καρκίνο της κύστεως.

Η αιματουρία που συνοδεύεται με ερεθιστικά κυστικά συμπτώματα θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά μετά τον αποκλεισμό λοίμωξης ή νευρογενούς κύστεως, επειδή μπορεί να είναι εκδήλωση σχετικά προχωρημένου όγκου ή/και καρκινώματος *in situ* που εκτείνεται στον κυστικό αυχένα ή την προστατική ουρήθρα.

Το καρκίνωμα *in situ* μπορεί να είναι ασυμπτωματικό ή μπορεί να προκαλεί σοβαρά συμπτώματα συχνουρίας, επιτακτικής ούρησης και δυσουρίας.

Άλλα συμπτώματα και σημεία που μπορεί να προκαλέσει ο καρκίνος της κύστεως είναι ο οσφυϊκός πόνος που προκαλείται από απόφραξη των ουρητήρων, οίδημα των κάτω άκρων και ψηλαφητή πυελική μάζα. Πολύ σπάνια οι ασθενείς παρουσιάζονται με συμπτώματα προχωρημένης νόσου, όπως απώλειας βάρους και κοιλιακού ή οστικού πόνου από απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα εν λόγω συμπτώματα όμως σχεδόν ποτέ δεν εμφανίζονται χωρίς μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία (112).

ΚΥΤΤΑΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Ορισμός

Η κυτταροπαθολογία ή κυτταρολογία των ούρων είναι μια διαγνωστική βοήθεια που βασίζεται στην ερμηνεία που δίνει ο κυτταρολόγος στις μεταβολές των κυττάρων των ούρων στο μικροσκόπιο. Τα στοιχεία που εμπλέκονται στην ερμηνεία αυτή είναι: (1) η γνώση των χαρακτηριστικών κυττάρων (2) η επάρκεια του δείγματος (3) η ακριβής κλινική πληροφόρηση (4) η σιγουριά του κυτταρολόγου (5) τα επακόλουθα που «εισπράττει» ο ασθενής από μια θετική εξέταση (6) τα επακόλουθα που «εισπράττει» ο κυτταρολόγος από μια κακή ερμηνεία (7) ο λόγος που γίνεται η εξέταση (φυσιολογικός έλεγχος, έλεγχος συμπτωμάτων, έλεγχος παρακολούθησης και (8) η χρησιμοποιούμενη ορολογία για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Εφαρμογή της κυτταρολογικής στην κλινική πρακτική

Μεταξύ των πολλών εφαρμογών της κυτταρολογικής ούρων για τη φροντίδα του ασθενούς, η πιο σημαντική είναι η ανακάλυψη των νεοπλασμάτων της κύστεως. Οι κυτταρολόγοι μπορεί να αποκαλύψουν πλακώδες, αδενικό μικροκυτταρικό και ακόμη και σαρκωματώδες

νεόπλασμα. Η μέθοδος όμως χρησιμοποιείται βασικά για τη διάγνωση ουροθηλιακών νεοπλασμάτων. Η κυτταρολογική δεν είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για μαζικό έλεγχο. Σε μια μελέτη 35.000 συμπτωματικών ατόμων που ελέγχθηκαν με κυτταρολογική βρέθηκαν 106 περιπτώσεις θετικές (0,3%).

Η κυτταρολογική ούρων είναι πιο αποτελεσματική στην παρακολούθηση των ασθενών για εμφάνιση υψηλού grade νεοπλασμάτων (συμπεριλαμβανομένου και του καρκινώματος in situ). Η ερμηνεία της κυτταρολογικής μπορεί να βοηθήσει τον ουρολόγο να ορίσει τον κατάλληλο χρόνο κυστεοσκόπησης κατά την παρακολούθηση του ασθενούς. Οι ασθενείς που παρακολουθούνται μετά από διάγνωση και αντιμετώπιση ενός PUNLMP ή ενός μη διηθητικού χαμηλής κακοήθειας καρκινώματος, οι οποίοι δεν έχουν αναγνωρίσιμα νεοπλασματικά κύτταρα στα δείγματα των ούρων τους μπορεί να υποβάλλονται σε κυστεοσκόπηση σε αραιότερα χρονικά διαστήματα απ'ότι εκείνοι με ευρήματα στην κυτταρολογική ούρων.

Τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής μπορεί να έχουν προγνωστική αξία. Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπισθεί με τοπική θεραπεία και εμφανίζουν νεοπλασματικά κύτταρα στα δείγματα των ούρων τους έχουν μεγάλη πιθανότητα να οδηγηθούν σε κυστεκτομή. Μια αρνητική εξέταση μπορεί να είναι καθησυχαστική σε πολλές περιπτώσεις και δεν πρέπει να απορρίπτεται.

Η κυτταρολογική ούρων είναι λιγότερο χρήσιμη για την ανακάλυψη χαμηλής κακοήθειας νεοπλασμάτων για διάφορους λόγους. Τα κύτταρα των ουροθηλιακών όγκων χαμηλής κακοήθειας δεν έχουν πολλά από τα χαρακτηριστικά που συνοδεύουν την κακοήθεια, όπως τον πυρηνικό πλειομορφισμό, τις μεταβολές της χρωματίνης και τα μεγάλα πυρηνόλια. Ο βασικός σκοπός της παρακολούθησης των ασθενών με κυτταρολογική ούρων είναι η ανακάλυψη νεοπλασμάτων υψηλού grade επιμενόντων ή υποτροπιάζόντων, αν το αρχικό νεόπλασμα ήταν υψηλού grade (συμπεριλαμβανομένου και του καρκινώματος in situ), ή νέων όγκων, αν η αρχική βλάβη ήταν υψηλού grade (PUNLMP) ή χαμηλού grade καρκίνωμα (G1-G2 στην ταξινόμηση WHO του 1973)(113,114).

Ορολογία

Για την κατανόηση των κυτταροπαθολογικών ευρημάτων έχει προταθεί η ακόλουθη ορολογία:

- Θετική, σύμφωνη με υψηλού grade νεόπλασμα
- Θετική, σύμφωνη με χαμηλού grade νεόπλασμα
- Ύποπτη για υψηλού grade νεόπλασμα
- Δυσπλαστικά κύτταρα, αποκλεισμός χαμηλού grade νεοπλάσματος
- Αρνητική, δεν ταυτοποιούνται νεοπλασματικά κύτταρα

- Μη ικανοποιητική, ανεπαρκή κύτταρα για εξέταση και ερμηνεία.

Διαγνωστικό πεδίο της κυτταρολογικής ούρων

Η αξία της κυτταρολογικής ούρων στη διάγνωση ουροθηλιακών νεοπλασμάτων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες.

1. ο τύπος του δείγματος στο οποίο γίνονται ερμηνείες
2. ο σχεδιασμός της μελέτης από την οποία λαμβάνονται τα δεδομένα
3. ο ορισμός της κυτταροϊστολογικής συσχέτισης (άμεση ή καθυστερημένη συσχέτιση)
4. το grade του συσχετιζόμενου όγκου
5. αν η συσχέτιση είναι μόνο κυστεοσκοπική
6. ο αριθμός των εμπλεκόμενων κυτταρολόγων και η συνεργασία τους, καθώς και η εμπλοκή τους στην ανάλυση των δεδομένων
7. οι τύποι των περιπτώσεων (πρωτοπαθή νεοπλάσματα, επιμένοντα ή υποτροπιάζοντα)
8. το μίγμα περίπτωσης (το ποσοστό των νεοπλασμάτων versus των αρνητικών αποτελεσμάτων θα επηρεάσει την εξειδίκευση και την προγνωστική αξία)
9. η παρουσία ή η απουσία τοπικής θεραπείας
10. η χρησιμοποιούμενη ιστοπαθολογοανατομική ταξινόμηση για συσχέτιση και
11. οι (σχεδόν αναπόφευκτες) προκαταλήψεις που υπάρχουν στη δουλειά.

Η επιλογή του δείγματος είναι σημαντική στο διαγνωστικό πεδίο. Τα εκπλύματα της κύστεως συνοδεύονται με υψηλότερο διαγνωστικό πεδίο από το δείγμα ούρησης, λόγω καλύτερης συντήρησης των κυττάρων και ύπαρξης περισσότερων νεοπλασματικών στοιχείων. Σε εκπλύματα κύστεως αναφέρονται ευαισθησίες 60-90% και ειδικότητες 90-100%, ιδιαίτερα σε υψηλού grade νεοπλάσματα. Σε δείγμα ούρων οι αναφερόμενες ευαισθησίες κυμαίνονται από 30% μέχρι 60%, ενώ οι ειδικότητες παραμένουν >85%.

Συμπερασματικά η κυτταρολογική ούρων είναι καλύτερο να εφαρμόζεται στην παρακολούθηση των ασθενών με ουροθηλιακά καρκινώματα. Αν εξετασθούν 3 ή περισσότερα επαρκή δείγματα ούρων, μπορεί να αποκαλυφθούν >90% των υποτροπιάζοντων υψηλού grade, ουροθηλιακών νεοπλασμάτων στο κυτταρολογικό δείγμα. Η κυτταρολογική είναι λιγότερο αξιόπιστη στην ανακάλυψη ουροθηλιακών νεοπλασμάτων χαμηλής κακοήθειας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις όμως θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση των ασθενών για την έγκαιρη ανακάλυψη ανάπτυξης όγκων υψηλού grade.

**Τα κυτταρικά χαρακτηριστικά
των ουροθηλιακών
νεοπλασμάτων**

Η πιο ακριβής προσέγγιση στην ταξινόμηση των κυτταρικών χαρακτηριστικών των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων βασίζεται στο βαθμό της κυτταρολογικής αναπλασίας(Πίνακας 2).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.Χαρακτηριστικά ουροθηλιακών νεοπλασμάτων:
Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας/Διεθνής Εταιρεία Παθολογοανατόμων
Ουροποιητικού (WHO/ISUP)1998**

Σχήμα	Υψηλού grade	Χαμηλού grade	PUNLMP	Θήλωμα
Θηλώδες	+	+++	+++	+++
Οζώδες	+++		0	0
Αρχιτεκτονική				
➤ Φυσιολογική	0	+	++	+++
➤ Ανώμαλη	+++		0	0
Κατανομή κυττάρων				
Κατά μόνας	0	+	+++	+++
Συστάδα	+++		0	0
Επιφανειακό κυτταρικό στρώμα	+ -	+	+++	+++
Πυρηνικά χαρακτηριστικά				
Πλειομορφισμός	+++	+		+++
Λεπτή χρωματίνη	0	+++	+++	0
Τραχεία χρωματίνη	+++		0	0
Even χρωματίνη		++	+++	+++
Ανώμαλη χρωματίνη	+++	0	0	0
Μεγάλα πυρηνόλια	+		0	0
Μιτώσεις	++	+		0

PUNLMP =Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλής κακοήθειας

0=απόν/σπάνιο, ± =μπορεί να συμβαίνει σποραδικά, + = συμβαίνει σε μερικούς όγκους αλλά δεν είναι σταθερό, + + = συμβαίνει στους περισσότερους όγκους, + + + = συμβαίνει σε όλους τους όγκους.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να είναι πολυάριθμα ή σπάνια, ανάλογα με τον τύπο του δείγματος, τον τρόπο συλλογής και την προηγηθείσα τοπική θεραπεία. Οι διαγνωστικές μεταβολές κλειδί είναι ο πυρηνικός πλειομορφισμός και οι ανωμαλίες της χρωματίνης. Στα υψηλού grade νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να εμφανισθούν μεγάλα πυρηνόλια, σπάνια όμως είναι πολυάριθμα και σημαντικά για τη διάγνωση.Μερικές φορές τα κύτταρα μπορεί να είναι μικρά με εκφυλισμένο πυρήνα στον οποίο δεν διακρίνονται λεπτομέρειες της χρωματίνης.

Τα ουροθηλιακά νεοπλάσματα χαμηλής κακοήθειας αποτελούνται από κύτταρα που δεν εμφανίζουν πολλά χαρακτηριστικά κακοήθειας. Αποτελούνται κυρίως από δυσπλαστικά κύτταρα σε λεπτούς ινοαγγειακούς μίσχους. Έτσι οι μίσχοι και όχι τα κύτταρα είναι αυτοί που επιτρέπουν την ιστολογική ταξινόμηση των εν λόγω όγκων των νεοπλασμάτων.

Χαμηλού grade δυσπλαστικά κύτταρα είναι συχνά πολυάριθμα σε δείγματα ούρων, επειδή οι ασθενείς δεν έχουν εκτεθεί σε τοπική θεραπεία. Ο παθολογικά υψηλός αριθμός κυττάρων είναι συχνά ο πιο σημαντικός διαγνωστικός παράγοντας για την παρουσία χαμηλού grade καρκινώματος ή PUNLMP και θα πρέπει να αναφερθεί ότι « όταν υπάρχουν πολυάριθμα κύτταρα, ένα καρκίνωμα πολύ χαμηλού grade δεν μπορεί να αποκλεισθεί », ακόμη και όταν τα κύτταρα μοιάζουν σχετικώς φυσιολογικά. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν την τάση να συγκεντρώνονται χαλαρά. Έχουν σε μεγάλο βαθμό έκκεντρο πυρήνα και αυξημένες αναλογίες πυρήνα-κυτταροπλάσματος. Ο πυρήνας είναι ανώμαλος, ένα χαρακτηριστικό που συνήθως εκδηλώνεται με μονήρη εγκοπή, πτυχή ή μια ρηχή κοιλότητα. Η πυρηνική χρωματίνη είναι πιο οζώδης και διάσπαρτη. Τα μεγάλα πυρηνόλια δεν είναι χαρακτηριστικό των εν λόγω κυττάρων αλλά είναι τυπικά αντιδραστικών ή αναγεννητικών στοιχείων από τα οποία πρέπει μερικές φορές να διακριθούν(115,116,117).

Περιορισμοί στη χρήση και ερμηνεία των δειγμάτων ούρων

Η κυτταρολογική ούρων είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην ταυτοποίηση υψηλού grade νεοπλασματικών κυττάρων στις κύστες ασθενών που παρακολουθούνται για επιμένοντα ή υποτροπιάζοντα όγκο. Η εφαρμογή της κυτταρολογικής ούρων έχει περιορισμούς στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. μαζικός έλεγχος του γενικού πληθυσμού
2. ανακάλυψη όγκου στο ανώτερο αποχετευτικό σύστημα
3. ανακάλυψη καρκίνου του νεφρικού παρεγχύματος
4. ανακάλυψη προστατικού καρκινώματος
5. εντόπιση νεοπλασμάτων
6. ανακάλυψη μη επιθετικών νεοπλασμάτων
7. ανακάλυψη αδenoκαρκινώματος ή πλακώδους καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως
8. ανακάλυψη μη ουροθηλιακών νεοπλασμάτων
9. ανακάλυψη νεοπλασμάτων που δεν έχουν εξωφυτικά στοιχεία, αν και μπορεί να είναι βαθιά διηθητικά
10. ανακάλυψη σε μονήρες δείγμα σε σχέση με πολλαπλά δείγματα από τον ίδιο ασθενή και

11.ανακάλυψη σε δείγμα τυχαίας ούρησης, ιδιαίτερα σε σχέση με έπλυμα κύστεως.

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ:ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΙ;

Ο έλεγχος των ασθενών υψηλού κινδύνου και όχι του γενικού πληθυσμού, χρησιμοποιώντας τους δείκτες για τον καρκίνο της κύστεως, προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα όσον αφορά στην πρώιμη διάγνωση, περιορίζοντας έτσι το ιατρικό κόστος. Οι καρκινικοί δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των υποτροπών. Δεν μπορούν όμως να αντικαταστήσουν τις κυστεοσκοπήσεις, αλλά να επιμηκύνουν τα μεταξύ τους μεσοδιαστήματα. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να καθορισθούν η εξοικονόμηση οικονομικών πόρων, οι μεταβολές στην ποιότητα της ζωής και η ασφάλεια της πιο πάνω στρατηγικής.

ΙΔΕΩΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Για να είναι ένας βιολογικός δείκτης κλινικά χρήσιμος, θα πρέπει να έχει τεχνική απλότητα, αξιοπιστία και υψηλή ακρίβεια (π.χ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα). Ένας κλινικά χρήσιμος δείκτης θα πρέπει να έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία (PPV) για να αποφευχθούν μη απαραίτητες διαδικασίες, λόγω των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Θα πρέπει επίσης να έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (NPV) για να αποφεύγεται ο κίνδυνος εξέλιξης του καρκίνου της κύστεως επειδή δεν τέθηκε η διάγνωση του όγκου.

Το δίλημμα του γιατρού που σχετίζεται με την πιθανή πρώιμη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως με τους δείκτες, θα μπορούσε να μειωθεί εξετάζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως σε ένα καθορισμένο χρόνο, όταν ο βιολογικός δείκτης είναι θετικός. Η κυτταρολογική έχει υψηλή ευαισθησία και NPV για τη διάγνωση νεοπλασμάτων της κύστεως χαμηλού grade. Η κυτταρολογική ούρων έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα σε σχέση με τους άλλους αξιόπιστους δείκτες για τον καρκίνο της κύστεως που χρησιμοποιούνται σήμερα.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ

Δείκτες διαλυτοί στα ούρα

Ανακάλυψη της αιματουρίας: Η ανακάλυψη της αιματουρίας είναι ένας χρήσιμος πρώτης γραμμής δείκτης για τη διάγνωση ουρολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων και των ουρολογικών κακοηθειών. Γενικά η ανακάλυψη αιματουρίας έχει υψηλή ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα στη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως. Η ευαισθησία όμως μπορεί να επηρεασθεί αρνητικά λόγω της διαλείπουσας εμφάνισης της αιματουρίας.

Σαν μικροσκοπική αιματουρία ορίζεται η παρουσία $\geq 2-3$ ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά οπτικό πεδίο σε 2 ή 3 δείγματα ούρων.

Η ανίχνευση της αιματουρίας με το dipstick αιμοσφαιρίνης είναι αξιόπιστη και ανώτερη από τη μικροσκοπική εξέταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

BTA stat και BTA-TRAK :

Η ευαισθησία τους ποικίλει από 9,3% μέχρι 89% και εξαρτάται από το grade , το στάδιο και το μέγεθος του όγκου. Η ειδικότητά τους είναι υψηλή μεταξύ υγιών ατόμων αλλά χαμηλή μεταξύ ασθενών με διάφορες καλοήθειες καταστάσεις του ουρογεννητικού συστήματος (118,119,120).

NMP-22: Έχει αποδειχθεί ότι τα υγιή άτομα έχουν χαμηλά επίπεδα NMP-22 στα ούρα, ενώ οι ασθενείς με καρκίνο της κύστεως μπορεί να έχουν 25 φορές μεγαλύτερα επίπεδα (121). Η ευαισθησία του NMP-22 δεν είναι αρκετά υψηλή έτσι ώστε να περιορίσει την κυστεοσκόπηση για τη διάγνωση και την παρακολούθηση υποτροπής του καρκίνου της κύστεως. Λόγω της σχετικά χαμηλής ειδικότητας της μεθόδου δεν συστήνεται σαν εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως (122,123).

BLCA-4 και BLCA-1: Ο δείκτης BLCA-4 είναι ένας δυνητικά χρήσιμος δείκτης για τη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως επειδή εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη νόσο. Ο δείκτης BLCA-1 είναι ένας άλλος δυνητικά χρήσιμος δείκτης ο οποίος όμως βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Απαιτούνται πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της ικανότητας των πιο πάνω δεικτών (124).

Σουρβιβίνη: Η σουρβιβίνη είναι μια αντιαποπτωτική πρωτεΐνη. Οι μελέτες που έχουν γίνει δεν περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και έτσι προς το παρόν δεν συστήνεται για κλινική χρήση.

Κυτοκερατίνες: Τα θετικά tests UBC-Rapid και UBC-IRMA έχουν περιορισμένη κλινική εφαρμογή λόγω της χαμηλής ευαισθησίας τους στη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως σε σύγκριση με άλλους δείκτες (125,126). Η κυτοκερατίνη -20 (RT-PCR ή ανοσοϊστοχημεία) πιθανόν να είναι χρήσιμος δείκτης για την ανακάλυψη των όγκων της κύστεως. Για την CFRA.21-1 υπάρχουν περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα. Επειδή οι δείκτες της κυτοκερατίνης εμφανίζουν υψηλά θετικώς ψευδή αποτελέσματα για διάφορες ουρολογικές καταστάσεις εκτός του καρκίνου της κύστεως, η κλινική χρησιμότητα των εν λόγω δεικτών είναι περιορισμένη (127,128).

Τέστ της HA-HAάσης: Είναι συνδυασμός δύο τέστς (HA και HAάση) που μετρά τα επίπεδα του υαλουρονικού οξέος και της υαλουρονιδάσης στα ούρα. Έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανακάλυψη και των πρωτοπαθών και των υποτροπών των όγκων της κύστεως, καθώς και στην εκτίμηση του grade τους. Η εν λόγω εξέταση παρέχει πιθανόν το πλεονέκτημα της πρώιμης διάγνωσης. Η αξιοπιστία της όμως θα πρέπει να εκτιμηθεί σε μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες (126).

Δείκτες που βασίζονται στα κύτταρα

Τελομεράση: Η ανακάλυψη της τελομεράσης με τις δοκιμασίες TRAP και hTERT- RT –PCR έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την κλασική κυτταρολογική, ανεξάρτητα από το στάδιο ή το grade του όγκου. Οι εν λόγω δοκιμασίες δεν συστήνονται ακόμη στην κλινική πράξη λόγω των πολλών τεχνικών προβλημάτων που παρουσιάζουν ακόμη, καθώς δεν έχει ακόμη επιτευχθεί ο περιορισμός των παραγόντων που προκαλούν ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (129).

UCyt: Η ανοσοκυτταρολογία βασίζεται στην απεικόνιση των αντιγόνων που συνοδεύουν τον όγκο σε κύτταρα ουροθηλιακών καρκινωμάτων, χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα (130). Το uCyt είναι μια εμπορικά αξιόπιστη ανοσοκυτταρική δοκιμασία που χρησιμοποιεί τα σεσημασμένα με φλουροσεΐνη M344 και LDQ10 μονοκλωνικά αντισώματα ή το αντίσωμα 19A211. Η εξέταση που εμφανίζει μια μέση ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 80% είναι ανώτερη από την κλασική κυτταρολογική και σαφώς βρίσκεται μεταξύ των πιο υποσχόμενων διαγνωστικών δεικτών για τον καρκίνο της κύστεως (131).

DD23: Το τεστ βασίζεται σε ανοσοκυτταρολογία και έχει μεγάλη ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα για τη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως. Ο συνδυασμός DD23 και της κυτταρολογικής θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα των κυστεοσκοπήσεων, γεγονός που μένει να τεκμηριωθεί σε μελλοντικές μελέτες (131).

UroVysion τεστ: Φαίνεται ότι είναι υποσχόμενο τεστ, τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση των όγκων της κύστεως. Όμως παρουσιάζει μικρή ευαισθησία στην ανακάλυψη χαμηλού grade όγκου κύστεως. Το UroVysion μπορεί να αποκαλύψει ένα ασταθές ουροθήλιο το οποίο έχει προδιάθεση για κακοήγη εξαλλαγή (132).

Quanticyt τεστ: Υπολογίζει το μέσο σχήμα του πυρήνα και το περιεχόμενο σε DNA και διαχωρίζει τους ασθενείς σε κατηγορίες χαμηλού, μέσου ή υψηλού κινδύνου για καρκίνο της κύστεως. Μπορεί όμως να υπερεκτιμήσει τον κίνδυνο για ανωμαλίες της ουροδόχου κύστεως και έχει χαμηλότερη ειδικότητα από την κυτταρολογική του εκπλύματος της κύστεως και των ούρων (133).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΚΥΣΤΕΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εκτίμηση του ανώτερου ουροποιητικού

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο της κύστεως εμφανίζουν αιματουρία. Έτσι συχνά υποβάλλονται σε ενδοφλέβια ουρογραφία πριν από την ανακάλυψη του όγκου της κύστεως. Παρόλα αυτά, αρκετοί πιστεύουν πως δεν είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια ουρογραφία σαν εξέταση ρουτίνας κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου της κύστεως, επειδή η σύγχρονη εμφάνιση ουροθηλιακού καρκίνου στο ανώτερο ουροποιητικό είναι σπάνια και συμβαίνει μόνο στο 0,3-2,3% των περιπτώσεων. Το στάδιο, το grade και το μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκίνου της κύστεως δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο του καρκίνου του ανώτερου ουροποιητικού. Όμως, τα εν λόγω χαρακτηριστικά δεν μπορούν να αποτελέσουν κριτήρια για να προβλέψουν ποιοί ασθενείς έχουν ανάγκη ενδοφλέβιας ουρογραφίας. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν αξιόπιστα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών που έχουν προδιάθεση για καρκίνο του ανώτερου αποχετευτικού συστήματος. Η ενδοφλέβια ουρογραφία δεν είναι απαραίτητη, κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου της κύστεως, αλλά πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε

ενδοφλέβια ουρογραφία στο πλαίσιο του ελέγχου μιας αιματουρίας (134).



ΕΙΚΟΝΑ1.Ενδοφλέβια ουρογραφία που δείχνει κατάληψη του αριστερού πλαγίου της ουροδόχου κύστεως από όγκο, με σιγή του σύστοιχου νεφρού.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ενδοφλέβια ουρογραφία ασθενούς με διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστεως σταδίου T3. Υπάρχει πλήρες χάσμα στο περίγραμμα της κύστεως.

Σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου της κύστεως

Η ενδοφλέβια ουρογραφία (Εικόνες 1,2,3) δεν είναι χρήσιμη για τη σταδιοποίηση του καρκίνου της κύστεως. Οι όγκοι της κύστεως όμως που προκαλούν ουρητηρική απόφραξη είναι συχνά διηθητικοί. Το υπερηχογράφημα (Εικόνα 4) δεν είναι χρήσιμο για τη σταδιοποίηση λόγω της περιορισμένης δυνατότητας του να εκτιμήσει τους περικυστικούς ιστούς. Η αξονική τομογραφία (CT) (Εικόνα 5) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) (Εικόνες 6 και 7) σκιαγραφούν τον περικυστικό ιστό, αλλά η ακριβής σταδιοποίηση ποικίλλει αρκετά. Όταν η απεικόνιση της ελάσσοнос πυέλου γίνει μετά τη διουρηθρική εκτομή

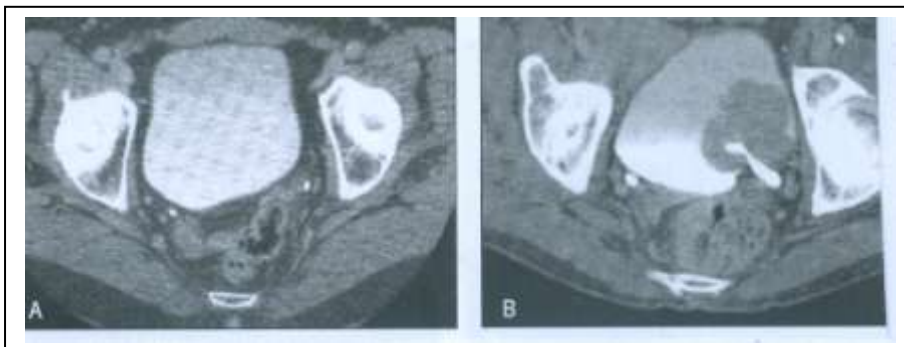
του όγκου κύστεως, η ακρίβεια σταδιοποίησης μειώνεται στο 32-35%, λόγω της μετεγχειρητικής φλεγμονής η οποία μιμείται την εικόνα της καρκινικής διήθησης. Οι υπερταχείες δυναμικές ακολουθίες της MRI αποτελούν πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη διάκριση υπολειπόμενου όγκου από τη μετεγχειρητική φλεγμονή. Στην καθημερινή πρακτική σήμερα, η MRI και η CT δεν είναι αρκετά ακριβείς για τη σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου (ιδιαίτερα μετά τη διουρηθρική εκτομή) αλλά χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της παρουσίας μεταστάσεων (135,136).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Κατιούσα κυστεογραφία: έλλειμμα πλήρωσης σε όγκο κύστεως.

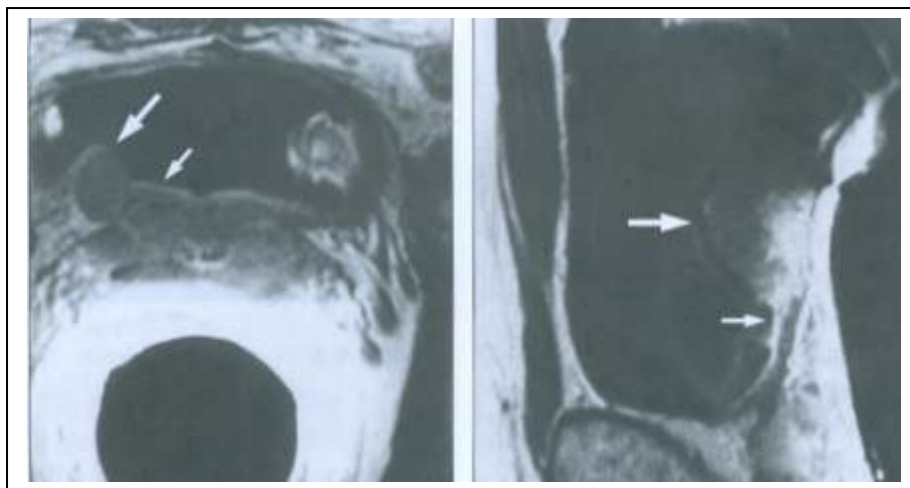


ΕΙΚΟΝΑ 4. Διουρηθρικό υπερηχογράφημα που δείχνει μεγάλο διηθητικό όγκο στο δεξιό πλάγιο της ουροδόχου κύστεως.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Αξονική πυελογραφία.

Α.Φυσιολογική ουροδόχος κύστη.
Β.Μεγάλος όγκος κύστεως.



ΕΙΚΟΝΑ 6.
Μαγνητική
Τομογραφία με Gd-
DTPA σ' ένα ασθενή
με καρκίνο της
συροδόχου κύστεως
σταδίου pT2 στο
οπίσθιο τοίχωμα με
διήθηση του μυϊκού
χιτώνα (μεγάλα
λευκά βέλη)



ΕΙΚΟΝΑ 7. Μαγνητική τομογραφία με
Gd-DTPA που δείχνει μεγάλο όγκο
σταδίου pT1 στο πλάγιο τοίχωμα της
συροδόχου κύστεως (μεγάλο βέλος). Ο
μυϊκός χιτώνας είναι φυσιολογικός
(μικρό βέλος)

Μεταστατική εκτίμηση

Η ακρίβεια της MRI και της CT στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων κυμαίνεται από 70% μέχρι 98%, με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στο 20-40%. Βασικό μειονέκτημα της κοιλιακής και πυελικής απεικόνισης είναι η μη αποκάλυψη τοπικών ή απομακρυσμένων μικροσκοπικών προσβολών της νόσου, γεγονός που οδηγεί σε σημαντικό ποσοστό υποσταδιοποίησης. Επιπλέον, η απεικόνιση ρουτίνας της κοιλίας και της πυέλου σπάνια μεταβάλλει την αντιμετώπιση των ασθενών με διηθητικό καρκίνο της κύστεως.

Ο συνήθης έλεγχος για τη διερεύνηση της μεταστατικής νόσου περιλαμβάνει την ακτινογραφία θώρακος, τις ηπατικές δοκιμασίες και την αλκαλική φωσφατάση. Η CT ή η MRI της κοιλίας και της ελάσσονος πυέλου συχνά επιφυλάσσονται για ασθενείς με παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες, με προχωρημένο τοπικό καρκίνο της κύστεως που συμπεραίνεται από τη διουρηθρική εκτομή και την αμφίχερη εξέταση ή για εκείνους με μεγάλη κλινική υποψία για μεταστατική νόσο. Στις

περισσότερες περιπτώσεις το σπινθηρογράφημα οστών δεν είναι απαραίτητο. Θα πρέπει να γίνεται όταν η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη ή υπάρχουν οστικοί πόνοι.

ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

ΟΥΡΗΘΡΟΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Επι υποψίας καρκίνου της κύστεως η αρχική διερεύνηση βασίζεται στην κλασική κυστεοσκόπηση με λευκό φώς που γίνεται σε εξωτερική βάση, προκειμένου να πιστοποιηθούν η παρουσία, ο αριθμός, η εντόπιση και ο τύπος των όγκων. Ενώ η κυστεοσκόπηση με λευκό φώς είναι αξιόπιστη, για θηλώδεις όγκους, τα επίπεδα καρκινώματα, η δυσπλασία, η πολυεστιακή ανάπτυξη και οι μικροσκοπικές βλάβες είναι πιο δύσκολο να ανακαλυφθούν. Επίσης σε μεγάλα ποσοστά, που ανέρχονται στο 40%, μπορεί να διαφύγουν όγκοι και να παραμείνουν μετά τη διουρηθρική εκτομή υπολειμματικές εστίες (137).

Στο καρκίνωμα *in situ* και στην επίπεδη και υψηλής κακοήθειας ουροθηλιακή βλάβη, το πρόβλημα είναι ακόμη μεγαλύτερο. Διάφοροι ερευνητές έδειξαν πως μόνο το 38,1% των CIS ανακαλύπτονται με την κλασική κυστεοσκόπηση με λευκό φώς (138,139).

ΟΥΡΗΘΡΟΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟ

Η φωτοδυναμική διάγνωση (PDD) χρησιμοποιεί μια φωτοενεργή ουσία που συγκεντρώνεται περίπου 20 φορές περισσότερο στους νεοπλασματικούς απ' ό τι στους φυσιολογικούς ιστούς και ενισχύει την οπτική διαφορά μεταξύ φυσιολογικού και νεοπλασματικού ιστού με φώς κατάλληλου μήκους κύματος (140). Στην τρέχουσα πρακτική χρησιμοποιούνται ενδοκυστικά φωτοευαισθητοποιητές, όπως 5-αμινολαεβουλινικό οξύ (5-ALA) και τα παραγωγά του, αποφεύγοντας έτσι τον κίνδυνο συστηματικής (δερματικής) φωτοευαισθησίας.

Η 5-ALA είναι πρόδρομος ουσία της φωτοενεργούς πρωτοπορφυρίνης IX, η οποία συμμετέχει στη βιοσύνθεση του αίματος. Όταν φωτίζεται με βιολετί φωτισμό (375-440nm), η φωτοπορφυρίνη IX επιστρέφει σε χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο και εκπέμπει ένα κόκκινο ανοσοφθορισμό που γίνεται αντιληπτός και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση.

Πρώιμες μελέτες με 5-ALA έδειξαν πως η συχνότητα ανακάλυψης των όγκων αυξήθηκε κατά 20-90% σ' όλες τις σειρές, με παρόμοια ή καλύτερη

εξειδίκευση(141). Η ανάπτυξη λιποφιλικών παραγώγων του ALA οδήγησαν σε στοιχεία με μεγαλύτερη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών και των ενδοϊστικών διαστημάτων.Ο hexyl εστέρας του ALA(HAL) παράγει τουλάχιστον διπλάσιο ανοσοφθορισμό από τον ALA σε πολύ βραχύτερο χρόνο και σε συγκέντρωση 45 φορές μικρότερη και φαίνεται να κατανέμεται σε όλα τα ουροθηλιακά στρώματα και όχι μόνο στον επιφανειακό βλεννογόνο(142).

Κλινικές μελέτες πιστοποίησαν πως ο ανοσοφθορισμός με HAL κατέστησε δυνατή την ανακάλυψη περισσότερων όγκων, ιδιαίτερα καρκινώματος in situ (CIS) σε σχέση με την κυστεοσκόπηση με λευκό φώς. Η μεγαλύτερη συχνότητα ανακάλυψης όγκων έχει σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών αλλά και τη μείωση των ποσοστών υποτροπής λόγω της καλύτερης θεραπείας(143).

Τα προφίλ ασφαλείας και του 5-ALA και τον HAL είναι εξαιρετικά. Αν και η κυστεοσκόπηση με ανοσοφθορισμό εμφανίζει ελαφρώς υψηλότερες τιμές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που οφείλονται σε φλεγμονώδεις ή ουλώδεις περιοχές, τα πλεονεκτήματα της βελτιωμένης πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας των όγκων αντισταθμίζουν τα εν λόγω υψηλότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα(144).

Παρά το επιπρόσθετο κόστος του εξοπλισμού και του φωτοευαισθητοποιητικού παράγοντα, η μείωση των υπολειπόμενων όγκων και των επιπρόσθετων θεραπειών αντισταθμίζει και μειώνει σημαντικά το συνολικό κόστος(145).

Η υπερισίνη εξάγεται από το *Hypericum perforatum* και προτάθηκε σαν νέος παράγοντας ανοσοφθορισμού για κυστεοσκόπηση. Όταν η εν λόγω ουσία διαλύεται σε οργανικό διάλυμα, παράγει ένα κόκκινο παρατεταμένο σήμα και πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν πως η ευαισθησία και η εξειδίκευση της κυστεοσκόπησης με παράγοντα ανοσοφθορισμού την υπερισίνη για την ανακάλυψη CIS, είναι 93% και 98,5% αντίστοιχα(146).

ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY-OCT)

Η OCT είναι μια νέα απεικονιστική τεχνική που μας δίνει διαστρωματικές εικόνες σε πραγματικό χρόνο βιολογικών δειγμάτων με ιστολογική ανάλυση που είναι >10 φορές υψηλότερη από την κλινική υπερηχοτομογραφία υψηλής συχνότητας(147). Επειδή η OCT βασίζεται στην τεχνολογία οπτικών ινών και δεν απαιτεί επαφή με το δείγμα ή οποιοδήποτε μέσο μετάδοσης, μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί στις ενδοσκοπικές συσκευές, όπως το κυστεοσκόπιο και έχει χρησιμοποιηθεί για οπτικές βιοψίες σε διάφορα όργανα όπως στον αμφιβληστροειδή και

στο γαστρεντερικό σωλήνα(147).Στο βασικό μηχανισμό η OCT είναι παρόμοια με την υπερηχοτομογραφία B-mode. Η διαφορά της όμως από την υπερηχοτομογραφία που χρησιμοποιεί ακουστικά κύματα και καταγράφει τον καθυστερημένο χρόνο των ηχογραφικών κυμάτων που αντανακλώνται από τους ιστούς, η OCT καταγράφει το αντανακλώμενο φως από τα δείγματα.

Επειδή η ταχύτητα του φωτός είναι 106 φορές υψηλότερη από αυτή των ακουστικών κυμάτων, η OCT υπερτερεί από την τεχνική συσχέτισης που είναι γνωστή σαν χαμηλής συνοχής διαμεσοφερομετρία για την καταμέτρηση του χρόνου καθυστέρησης του αντανακλώμενου φωτός. Η OCT δίνει διαστρωματικές εικόνες βιολογικών ιστών σε βάθος 2-3mm(148).Πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις είχαν σαν αποτέλεσμα υψηλής ανάλυσης OCT που μας δίνει υποκυττάρια λεπτομέρειες. Θεωρητικά το ποσό της αντανάκλασης στην εικόνα OCT καθορίζεται κυρίως από τον πυρήνα του κυττάρου. Έτσι κακοήγη κύτταρα που έχουν αυξημένη αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος, συνήθως δείχνουν αυξημένη αντανάκλαση και μπορεί εύκολα να διαφοροδιαγνωσθούν από φυσιολογικά κύτταρα(149,150).

Οι περιορισμοί των OCT περιλαμβάνουν το κόστος και τον απαιτούμενο χρόνο.Η μέθοδος έχει μεγάλη ευαισθησία και εξειδίκευση ιδιαίτερα σε χαμηλού grade και σε μη θηλωματώδους όγκους.

ΕΝΔΟ-ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η ενδο-κυστεοσκόπηση αναφέρεται σε μια νέα τύπου καθετήρα-απεικονιστική συσκευή με μεγάλη μεγέθυνση (X450-1125)που μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλα τα κανάλια εργασίας των περισσότερων ενδοσκοπικών συσκευών, όπως το κολονοσκόπιο και το κυστεοσκόπιο.Σε συνδυασμό με παράγοντες χρώσης δίνει ιστολογικό επίπεδο ανάλυσης ζώντων κυττάρων αρκετά υψηλό για την in vivo διαφοροδιάγνωση μεταξύ νεοπλαστικών και μη νεοπλαστικών επιφανειακών βλαβών του βλεννογόνου(152,153).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΣΤΕΝΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ

NARROW-BAND IMAGINE (NBI) ΟΥΡΗΘΡΟΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Σε αντίθεση με την κλασική κυστεοσκόπηση λευκού φωτός που χρησιμοποιεί φως στο πλήρες ορατό φάσμα (400-700 nm), η NBI κυστεοσκόπηση εξαρτάται από τις ακολουθίες πράσινου και μπλέ φωτισμού από οπτικές ίνες που έχουν κετρικά μήκη κύματος 415 και 540nm. Επειδή οι εν λόγω ιδιότητες του NBI αντιστοιχούν στην κορυφαία απορρόφηση φάσματος της αιμοσφαιρίνης και στην

περιορισμένη διαπερατότητα του φωτός στην επιφάνεια του βλεννογόνου, όταν συνδυάζεται με υψηλής ανάλυσης απεικόνιση κυστεοσκόπιο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λεπτομερή απεικόνιση της επιφάνειας του βλεννογόνου και της μικροαγγείωσης των ιστών. Έτσι η NBI κυστεοσκόπηση εμφανίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση νέων ή υποτροπιάζοντων όγκων της ουροδόχου κύστεως(154).

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN

Είναι οπτική τεχνική που καταγράφει τη μοριακή σύσταση του ιστού με ανάλυση της ανελαστικής αντανάκλασης του φωτός. Έτσι επιτρέπει την ταυτοποίηση φυσιολογικών και παθολογικών ιστών, όπως όγκων και φλεγμονωδών βλαβών, δίνοντας ταυτόχρονα βιοχημικές πληροφορίες που μπορεί να συσχετισθούν με ιστολογικά χαρακτηριστικά των ιστών. Η φασματοσκοπία Raman μπορεί να διαφοροδιαγνώσει καλοήθεις από κακοήθεις κυστικές και προστατικές βλάβες με συνολική ακρίβεια 84% και 86% αντίστοιχα(155-157). Επίσης μπορεί να ταξινομήσει τους όγκους της κύστεως σε χαμηλού ή υψηλού grade, καθώς και σε διηθητικούς και μη διηθητικούς σε in vitro μελέτες. Τα εν λόγω αποτελέσματα των in vitro μελετών καταδεικνύουν πως η βελτίωση των οπτικών ινών που θα περνούν μέσα από τα κανάλια εργασίας των κλασικών κυστεοσκοπίων, θα επιτρέψει στη φασματοσκοπία Raman στο άμεσο μέλλον τη σε πραγματικό χρόνο διάγνωση και τοπική σταδιοποίηση των όγκων της κύστεως κατά τη διάρκεια της κυστεοσκόπησης.

ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η συνεστιακή μικροσκοπία με σκάνινγκ λέιζερ εξαρτάται από τη χαμηλής ισχύος δέσμη λέιζερ που διεγείρει την εκπομπή φωτός από τους ιστούς μετά την εφαρμογή σκιαγραφικών παραγόντων ανοσοφθορισμού. Αναλύοντας την ένταση του εκπεμπομένου φωτός η συνεστιακή μικροσκόπηση αποτελεί μια μη διηθητική μέθοδο οπτικής απεικόνισης που μπορεί να μας δώσει μια μικροσκοπική απεικόνιση των ιστών. Με την τεχνολογική εξέλιξη της μεθόδου προσδοκάται μια in vivo οπτική βιοψία σε πραγματικό χρόνο(158-160).

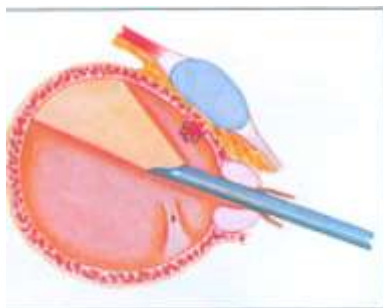
ΔΙΟΥΡΗΘΡΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ-(TURBT)-ΒΙΟΨΙΕΣ

Η TURBT (Εικόνες 8 μέχρι 22) προσφέρει διαγνωστική πληροφόρηση και συχνά επιτυγχάνει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σκοπός της, είναι ο

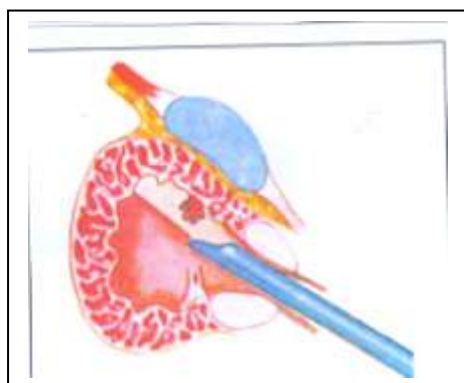
καθορισμός του σταδίου και του grade του όγκου και η εκτομή όλων των ορατών όγκων, όταν ενδείκνυται (θεραπευτικά). Η τεχνική της TURBT βασίζεται στην εμπειρία του χειρουργού. Η αμφίχειρη εξέταση πρέπει να γίνεται πριν και μετά την TURBT.

Η κυτταρολογία εκπλύματος της κύστεως μπορεί να γίνει πριν από την TURBT, εγχύοντας διάλυμα φυσιολογικού ορού μέσω καθετήρα ή μέσω της θήκης είτε του κυστεοσκοπίου είτε του ρεζεκτοσκοπίου. Η κυτταρολογία εκπλύματος της κύστεως αποκαλύπτει το καρκίνωμα *in situ* σχεδόν σ' όλες τις περιπτώσεις ακόμη και όταν το ουροθήλιο εμφανίζεται μακροσκοπικά φυσιολογικό και υποδηλώνει την ανάγκη για τυχαίες βιοψίες ρουτίνας. Επειδή κατά τη διάρκεια της έγχυσης φυσιολογικού ορού μπορεί να προκληθεί ουροθηλιακό τραύμα που μπορεί να μιμηθεί την εμφάνιση του καρκινώματος *in situ*, είναι προτιμότερο να γίνεται η έκπλυση της κύστεως για την κυτταρολογική εξέταση μετά την πλήρη επισκόπηση της κύστεως.

Υπάρχουν 2 βασικές τεχνικές για την εκτέλεση της TURBT: η σταδιακή και η μαζική (*en bloc*) (161,162).



ΕΙΚΟΝΑ 8. Μία αλλοίωση κοντά στο πρόσθιο ή στο πλάγιο τμήμα του κυστικού αυχένα μπορεί να απομακρύνεται από το οπτικό πεδίο του ρεζεκτοσκοπίου καθώς η κύστη γεμίζει. Αυτό μπορεί να κάνει τον όγκο μη προσπελάσιμο.



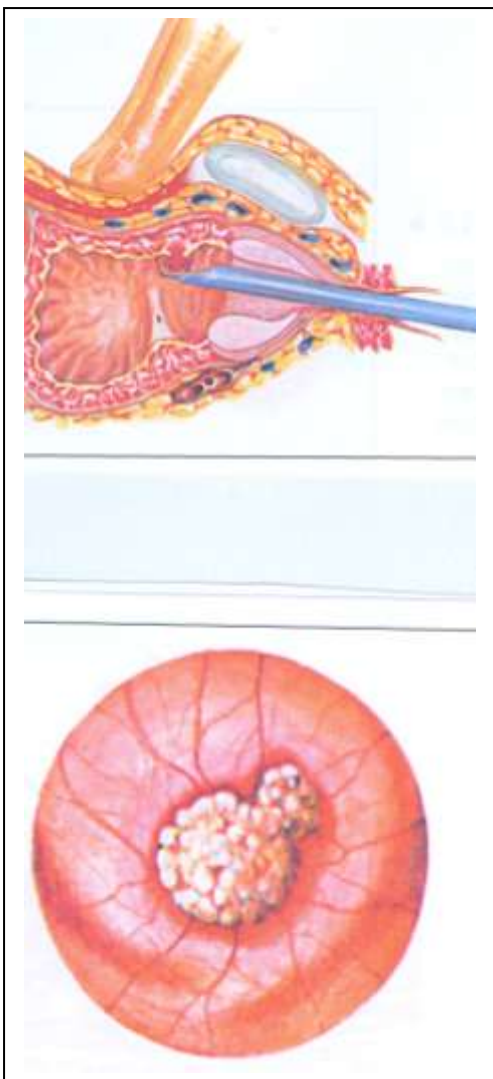
ΕΙΚΟΝΑ 9. Όταν η κύστη δεν είναι διατεταμένη η αλλοίωση μπορεί πιο εύκολα να εμφανισθεί και να παγιδευθεί στην αγκύλη του ρεζεκτοσκοπίου. Το τοίχωμα της κύστεως είναι παχύτερο σ' αυτή τη θέση και δύσκολα μπορεί να υποστεί διάτρηση ακόμη και με βαθειά εκτομή.

Σταδιακή εκτομή

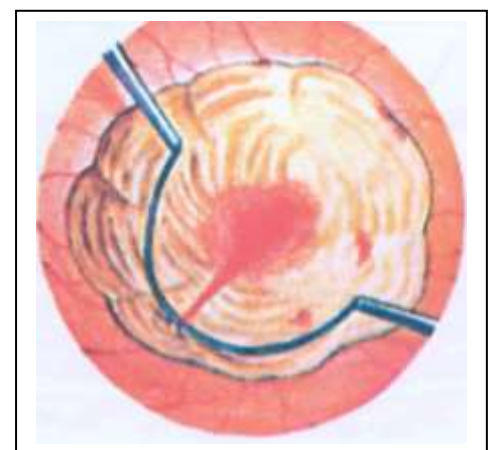
Η TURBT κατά στάδια αποτελείται από διάφορες φάσεις. Η πρώτη φάση συνίσταται σε εκτομή του όγκου που προβάλλει στον αυλό της κύστεως. Ο χειρουργός αρχίζει την εκτομή επιφανειακά, ξεκινώντας από τη μια πλευρά του όγκου και βαθμιαία προχωρεί προς την άλλη πλευρά του όγκου. Η εκτομή του επόμενου στρώματος του όγκου γίνεται με τον ίδιο τρόπο. Η ίδια διαδικασία συνεχίζεται μέχρι να φανεί η βάση του όγκου. Ο ιστός που αφαιρείται κατά την τρίτη φάση καθορίζει την κατάσταση των πλάγιων ορίων της εκτομής. Οι εκταμέντες ιστοί μπορεί να αποσταλούν όλοι μαζί σε ένα παρασκεύασμα στον παθολογοανατόμο και μ' αυτό τον τρόπο τα τεμάχια ιστού αναλύονται μαζί (συλλεκτική ανάλυση) ή οι ιστοί κάθε φάσης στέλνονται χωριστά για να γίνει ξεχωριστή ανάλυση (διαφοροποιημένη ανάλυση). Μερικοί πιστεύουν πως η τελευταία τακτική προσφέρει ακριβέστερο χαρακτηρισμό του καρκίνου, ενώ άλλοι πιστεύουν πως δεν είναι απαραίτητη.



ΕΙΚΟΝΑ 10. Ανύψωση του τοιχώματος της κύστεως με το δείκτη του άλλου χεριού στο ορθό ή στο κόλπο. Αποτελεί ένα χρήσιμο χειρισμό για την προσπέλαση του όγκου με την αγκύλη του ρεζεκτοσκοπίου.



ΕΙΚΟΝΑ 11. Η συμπίεση της υπερηβικής χώρας αποτελεί επίσης χρήσιμο χειρισμό για την προσπέλαση όγκου που βρίσκεται στο θόλο ή στο πρόσθιο τοίχωμα της κύστεως.



ΕΙΚΟΝΑ 13. Ένα αρτηριακό αγγείο που αιμορραγεί καυτηριάζεται μετά την πλήρη εκτομή του όγκου μέχρι το μυϊκό χιτώνα.

Μαζική εκτομή (en bloc)

Η αγκύλη της εκτομής έχει περίπου 1cm διάμετρο. Έτσι, όγκοι 1cm μπορεί να εκταμούν με μια εκτομή χρησιμοποιώντας την κλασική αγκύλη. Έχουν περιγραφεί τεχνικές αφαίρεσης όγκου 3 cm με εκτομή en

bloc. Οι υποστηρικτές της en block εκτομής πιστεύουν πως αυτό επιτρέπει πιο ακριβή παθολογοανατομική εκτίμηση επειδή δεν κατακερματίζεται ο όγκος, δεν διατηρείται η οριοθέτηση του όγκου σε σχέση με το κυστικό τοίχωμα και μειώνεται η καταστροφή του ιστού της βάσεως του όγκου με τη διαθερμία. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Μετά την εκτομή γίνεται επιμελής αιμόσταση. Ακολουθεί επισκόπηση της κύστεως και των ουρητηρικών στομίων και επιβεβαιώνεται η αφαίρεση όλων των τεμαχίων του εκταμένου όγκου. Το πρακτικό του χειρουργείου πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη περιγραφή της διαδικασίας.

1.Μορφολογία του όγκου (επίπεδος, θηλωματώδης, χωρίς μίσχο), αριθμός, μέγεθος κατά προσέγγιση και εντόπιση των όγκων (το μέγεθος του όγκου μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας σαν αναφορά την αγκύλη του ρεζεκτοσκοπίου που έχει πλάτος 1cm).

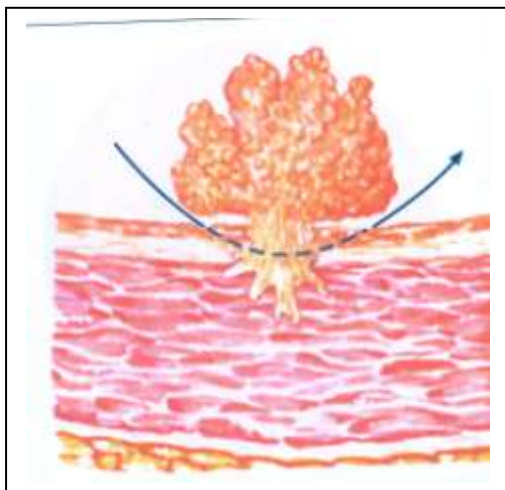
2.Εντόπιση της εκτομής και του βάθους κατά προσέγγιση (επιφανειακά, στο μυϊκό χιτώνα, στο περικυστικό λίπος).

3.Αν έχουν εκταμεί όλοι οι υπάρχοντες όγκοι ή αν παρέμεινε υπολειμματικός όγκος

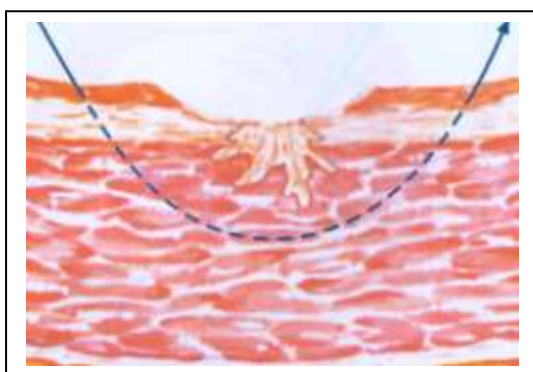
4. Αν έγινε διάτρηση της κύστεως

5.Αν έγινε εκτομή του ουρητηρικού στομίου ή όχι κατά το τέλος της διαδικασίας.

6. Τα αποτελέσματα της αμφίχειρης εξέτασης.



ΕΙΚΟΝΑ 14. Αφαιρείται η μάζα που προβάλλει μέσα στην κοιλότητα της κύστεως μέχρι το επίπεδο του κυστικού βλεννογόνου(πρώτο βιοπτικό δείγμα)



ΕΙΚΟΝΑ 15. Εκτέμνεται ο μυϊκός χιτώνας της κύστεως κάτω από τον όγκο και στην περιφέρεια του όγκου σε βάθος ίσο με το βάθος της αγκύλης του ρεζεκτοσκοπίου (2° βιοπτικό δείγμα)

Εκτομή του όγκου σε

ειδικές περιπτώσεις

Διάχυτο καρκίνωμα in situ: Επειδή το καρκίνωμα in situ αντιμετωπίζεται με ενδοκυστική θεραπεία, είναι καλύτερα να εκτελούμε βιοψία των ύποπτων περιοχών και ακολούθως καυτηριασμό. Όμως, ο καυτηριασμός θα πρέπει να είναι περιορισμένος στο διάχυτο καρκίνωμα in situ επειδή μπορεί να προκληθεί μείωση της χωρητικότητας της κύστεως. Όταν επιβεβαιωθεί με τη βιοψία το καρκίνωμα in situ, συζητώνται οι εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας.

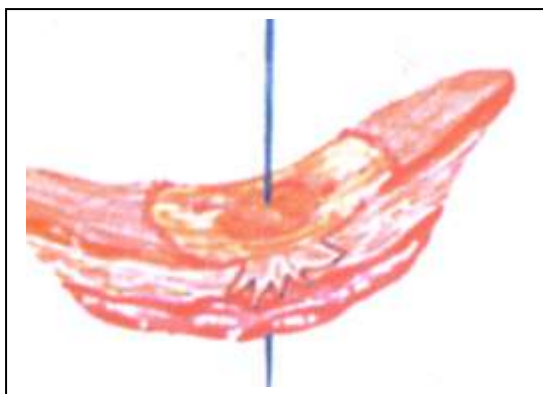
Όγκοι που διηθούν το μυικό χιτώνα: Όταν υπάρχει υποψία διήθησης του μυικού χιτώνα πρέπει να γίνεται βαθειά εκτομή για να πιστοποιηθεί ή όχι η διήθηση. Η βαθειά εκτομή μπορεί να αποτελέσει και τη ριζική θεραπεία ενός διηθητικού όγκου. Στην περίπτωση αυτή η εκτομή για την πλήρη αφαίρεση του όγκου πρέπει να φθάνει μέχρι το περικυστικό λίπος.

Όγκοι στο ουρητηρικό στόμιο: η εκτεταμένη καυτηρίαση των όγκων στο ουρητηρικό στόμιο μπορεί να προκαλέσει περιφερική στένωση του ουρητήρα. Για την αποφυγή στένωσης του ουρητήρα έχουν προταθεί οι ακόλουθες τεχνικές:

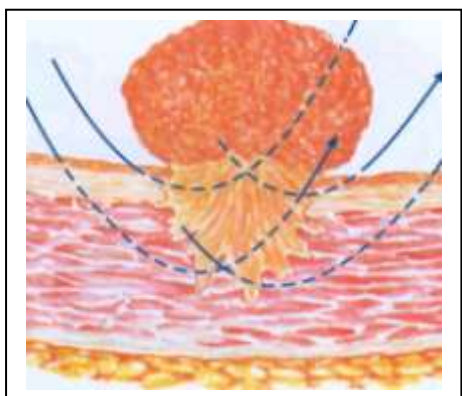
1. εφαρμογή αποκλειστικά ρεύματος εκτομής
2. εκτέλεση εκτομής με ελεγχόμενη ταχύτητα στο μέγιστο και
3. αιμόσταση με χρήση χαμηλής έντασης ρεύματος

Η τοποθέτηση stent στον ουρητήρα πιθανόν να χρειάζεται όταν υπάρχει μονήρης νεφρός ή κακή νεφρική λειτουργία. Για τον έλεγχο μετεγχειρητικής απόφραξης συνιστάται 3-6 εβδομάδες μετά την εκτομή ή εκτέλεση μιας λειτουργικής μελέτης (π.χ ενδοφλέβια ουρογραφία ή σπινθηρογράφημα νεφρών). Η εκτομή του ουρητηρικού στομίου μπορεί να οδηγήσει σε κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Στους ενήλικες οι επιπλοκές από την παλινδρόμηση είναι ασυνήθεις, μπορεί όμως να περιλαμβάνουν οσφυικό πόνο, ουρολοιμώξεις και χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας. Η ύπαρξη υποκυστικού κωλύματος αυξάνει την πιθανότητα να γίνει η παλινδρόμηση κλινικά σημαντική. Η παλινδρόμηση αυξάνει την επίπτωση των όγκων στο ανώτερο ουροποιητικό κατά 15-22 φορές. Έτσι η παρακολούθηση του ανώτερου ουροποιητικού πρέπει να είναι πιο στενή σε ασθενείς με παλινδρόμηση και καρκίνο της κύστεως.

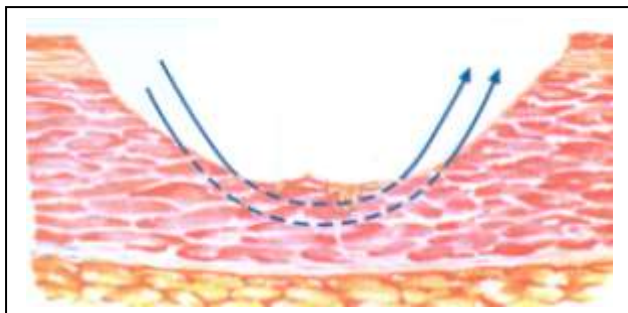
Όγκοι στην πρόσθια επιφάνεια: Αντιμετωπίζονται καλύτερα με πίεση στην υπερηβική χώρα που μετακινεί την κύστη πιο κοντά στο ρεζεκτοσκόπιο.



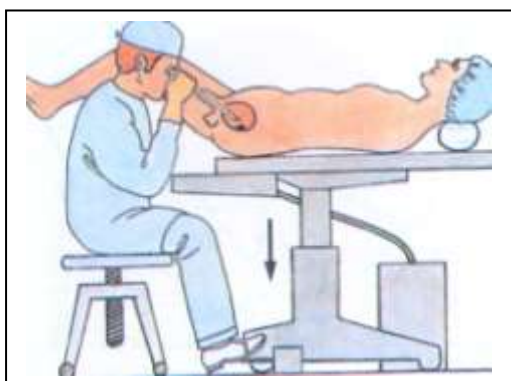
ΕΙΚΟΝΑ 16. Η τοποθέτηση καρφίδας στον ιστό που αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση, ξεκινώντας από την επιφάνεια προς το βάθος του, δίνει πολύ μεγάλη βοήθεια στον παθολογανατόμο.



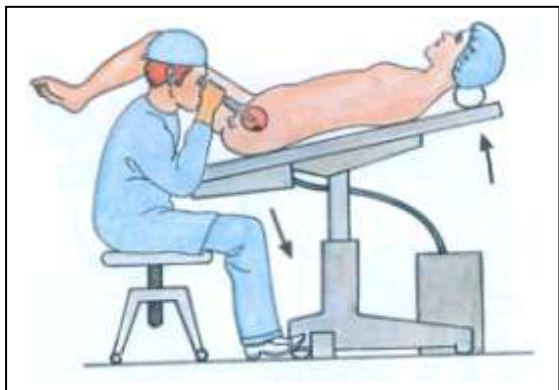
ΕΙΚΟΝΑ 17. Όταν ο όγκος αποδειχθεί με την ιστολογική εξέταση ότι διηθεί το μυικό χιτώνα και μάλιστα διηθεί το κυρτό όριο του μυικού χιτώνα, τότε η διήθηση είναι ακόμη πιο βαθιά.



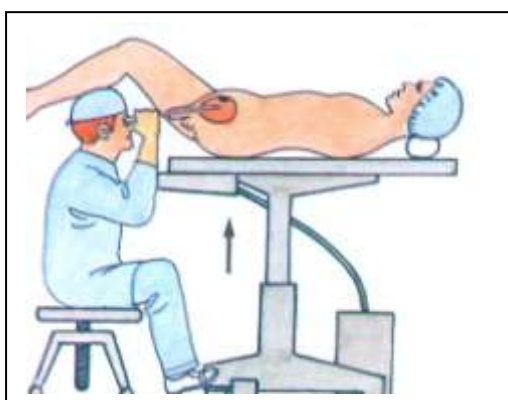
ΕΙΚΟΝΑ 18. Αφαιρούνται βαθύτερα κομμάτια από το μυικό χιτώνα.



ΕΙΚΟΝΑ 19. Το χειρουργικό τραπέζι χαμηλώνεται και η καρέκλα του χειρουργού ανυψώνεται για να εκταμεί ένας όγκος στο θόλο, πίσω από το κυστικό τρίγωνο ή στο οπίσθιο κυστικό τοίχωμα. Η θέση αυτή φέρνει το ρεζεκτοσκόπιο σε μια πιο ευθεία γραμμή με την αλλοίωση.



ΕΙΚΟΝΑ 20. Το πλεονέκτημα του προηγούμενου χειρισμού είναι μεγαλύτερο όταν κατεβάσουμε τα πόδια και ανυψώσουμε το κεφάλι του ασθενούς.



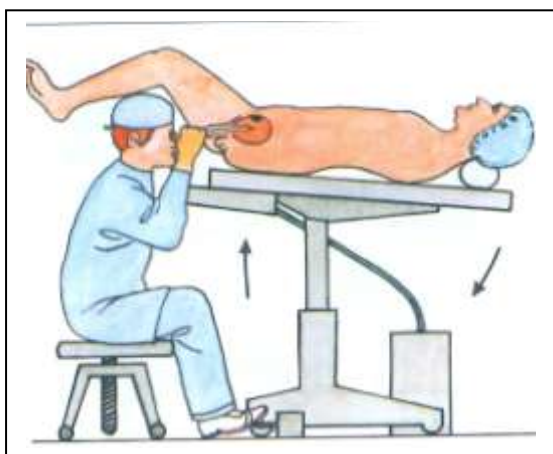
ΕΙΚΟΝΑ 21. Το πλεονέκτημα γίνεται πιο εμφανές , όταν κατεβάσουμε το σκαμπό του χειρουργού και ανυψώσουμε τα πόδια του ασθενούς.

Όγκοι στο πλάγιο τοίχωμα-Διέγερση του θυροειδούς νεύρου: Η διέγερση του θυροειδούς νεύρου προκαλεί απότομη εκτίναξη του ποδιού του ασθενούς και βίαιη και βαθύτερη εκτομή του ρεζεκτοσκοπίου που μπορεί να καταλήξει σε διάτρηση της κύστεως. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της διέγερσης του θυροειδούς νεύρου είναι:

1. η γενική αναισθησία με νευρομυϊκό αποκλεισμό
2. ο αποκλεισμός του θυροειδούς νεύρου με τοπικό αναισθητικό
3. η αποφυγή υπερδιάτασης της κύστεως σε συνδυασμό με χρήση ρεύματος χαμηλής έντασης και
4. η χρήση διακεκομμένης εκτομής αντί συνεχούς

Όγκοι σε κόλπωμα κύστεως: Οι όγκοι στα κολπώματα εμφανίζουν διάφορα διαγνωστικά και θεραπευτικά διλήμματα. Καταρχήν το τοίχωμα του κολπώματος είναι πιο λεπτό από το φυσιολογικό κυστικό τοίχωμα επειδή απουσιάζει η μυϊκή στιβάδα. Ένα πιο λεπτό τοίχωμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης όταν επιχειρηθεί η πλήρης εκτομή του όγκου. Δεύτερον ένα πιο λεπτό τοίχωμα επιτρέπει την πιο γρήγορη διήθηση στους εξωκυστικούς ιστούς. Τρίτον η απουσία της μυϊκής στιβάδας κάνει δύσκολη την ακριβή σταδιοποίηση.

Μερικοί ερευνητές χαρακτηρίζουν τους όγκους σε κόλπωμα σαν όγκους σταδίου pT2. Πόσφατα δεδομένα ταξινομούν τους όγκους των κολπωμάτων σε μη διηθητικούς (T_a ή T_{is}), διηθητικούς που περιορίζονται στο κόλπωμα και διηθητικούς που επεκτείνονται σε ιστούς έξω από το κόλπωμα. Για μικρούς μη διηθητικούς όγκους η εκτομή ή ο καυτηριασμός είναι οι κατάλληλες θεραπείες. Μπορεί να εφαρμοσθούν επίσης ενδοκυστικές θεραπείες που είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν υπάρχει καρκίνωμα in situ ή όταν η εκτομή του όγκου δεν είναι πλήρης. Οι όγκοι σταδίου pT1 αντιμετωπίζονται είτε με ανοικτή χειρουργική επέμβαση ή με διουρηθρική εκτομή και ενδοκυστική θεραπεία. Σε μεγάλους υψηλής κακοήθειας ή εξωκυστικούς όγκους μπορεί να εφαρμοσθεί κολποματεκτομή, μερική κυστεκτομή ή ριζική κυστεκτομή.



ΕΙΚΟΝΑ 22. Το πλεονέκτημα γίνεται πιο εμφανές ,όταν κατεβάσουμε το κεφάλι του και ανυψώσουμε τα πόδια του ασθενούς.

Αποφυγή διάτρησης της κύστεως: Η διάτρηση της κύστεως πιθανόν αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας, ουρολοιμώξεων και σήψης. Η θνησιμότητα του καρκίνου σε ασθενείς που έγινε διάτρηση της κύστεως κατά τη διάρκεια της TURBT φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη πιθανόν λόγω της εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στους εξωκυστικούς ιστούς. Έτσι η αποφυγή της διάτρησης της κύστεως συμβάλλει στον καλύτερο ογκολογικό έλεγχο και στην ελαχιστοποίηση των χειρουργικών επιπλοκών. Οι τακτικές για την πρόληψη διάτρησης της κύστεως περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. μεγάλη προσοχή όταν εκτέμνεται όγκος σε κόλπωμα
2. αποφυγή διέγερσης του θυροειδούς νεύρου
3. αποφυγή υπερδιάτασης της κύστεως, επειδή η υπερδιάταση μειώνει το πάχος του κυστικού τοιχώματος λόγω αύξησης της ενδοκυστικής πίεσης(το ρεζεκτοσκόπιο με συνεχή ροή βοηθάει στην πρόληψη της υπερδιάτασης)

4. επαρκής αναισθησία η οποία μειώνει τις κινήσεις του ασθενούς κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και χαλαρώνει την κύστη
5. αποφυγή βαθιάς εκτομής στη βάση όγκων που φαίνονται επιφανειακοί.

4

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Το παθολογοανατομικό στάδιο είναι ένας από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για τον καρκίνο της κύστεως. Η ακριβής σταδιοποίηση είναι κρίτική για την αντιμετώπιση του ασθενούς. Το σύστημα σταδιοποίησης TNM 2002(όγκος, λεμφαδένες και μεταστάσεις)ορίζει σαν όγκους pT1 εκείνους που διηθούν τη βασική μεμβράνη αλλά όχι τη μυική στιβάδα, σαν όγκους pT2 εκείνους που διηθούν τη μυική στιβάδα, pT3 εκείνους που διηθούν τους περικυστικούς ιστούς και pT4 εκείνους που προσβάλλουν άλλα όργανα ή δομές (προστάτης, μήτρα, κόλπος, πυελικό ή κοιλιακό τοίχωμα).

Όγκος pT1

Η διάγνωση του όγκου pT1 είναι συχνά δύσκολη και πολλές φορές γίνεται υποσταδιοποίηση (σε pTa) ή υπερσταδιοποίηση (σε όγκους pT2 και pT3). (163)

Η πρόγνωση των ασθενών με όγκους pT1 ποικίλει σε μεγάλο βαθμό. Μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρησιμότητα του μυικού βλεννογόνου για υποταξινόμηση του όγκου pT1. Αρκετές φορές όμως δεν μπορεί να διακριθεί η εν λόγω στιβάδα. Γενικά από τους περισσότερους η εν λόγω υποταξινόμηση δεν έχει υιοθετηθεί.

Όγκος pT2

Το σύστημα TNM του 2002 διακρίνει τους όγκους pT2 σε δύο κατηγορίες: καρκίνος που διηθεί 50% του πάχους του μυικού χιτώνα (pT2a) και καρκίνος που διηθεί όλο το πάχος του μυικού χιτώνα (pT2b). Σε διάφορες όμως μελέτες δεν έχει βρεθεί προγνωστική διαφορά μεταξύ των δύο τύπων των όγκων. Πολλοί πιστεύουν πως μεγαλύτερη προγνωστική σημασία έχει το μέγεθος του όγκου παρά το βάθος διήθησης του μυικού χιτώνα. (164).

Όγκος pT3

Η υποδιαίρεση των όγκων pT3 σε pT3a (όγκος με μικροσκοπική εξωκυστική επέκταση) και σε pT3b (όγκος με μακροσκοπική εξωκυστική επέκταση) είναι επίσης αμφιλεγόμενη. Σε διάφορες μελέτες δεν βρέθηκε διαφορά στην επιβίωση ούτε στη συχνότητα υποτροπής στις δύο ομάδες ασθενών. Η κατάσταση των λεμφαδένων και των χειρουργικών ορίων βρέθηκε ότι είναι οι μόνοι παράγοντες που επεμβαίνουν στην πρόγνωση του ασθενούς. (165)

Όγκος pT4

Η ταξινόμηση του καρκινώματος της κύστεως που προσβάλλει τον προστάτη σαν pT4 έχει εγείρει πολλές συζητήσεις (166,167). Μερικοί διακρίνουν τους εν λόγω όγκους σε δύο ομάδες : οι όγκοι που διηθούν όλο το πάχος του κυστικού τοιχώματος και προσβάλλουν τον προστάτη

(ομάδα I) και οι όγκοι που προσβάλλουν τον προστάτη μέσω της προστατικής ουρήθρας(ομάδα II). Η πενταετής επιβίωση σε μια μελέτη 143 ασθενών ήταν 21% και 55% για την ομάδα I και II αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών της ομάδας II, η παρουσία στρωματικής διήθησης συνοδεύεται με χειρότερη πρόγνωση από ότι η διήθηση μόνο του ουρηθρικού βλεννογόνου.

5

ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Ο κατάλληλος χρόνος για κυστεκτομή (Timing)

Τελευταία έχει μελετηθεί το “τάϊμινγκ” της κυστεκτομής μετά τη διάγνωση. Η κυστεκτομή πρέπει να γίνεται άμεσα. Σε μια πρόσφατη μελέτη 153 ασθενών που υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή, βρέθηκε σημαντική αύξηση του παθολογοανατομικού σταδίου pT3 (83% v 52%) μεταξύ εκείνων που χειρουργήθηκαν πέραν των 90 ημερών από τη διάγνωση (168).

Μοριακοί δείκτες

Οι προεγχειρητικοί δείκτες μπορεί να προβλέψουν με μεγαλύτερη πιθανότητα τη διήθηση των λεμφαδένων ή την υποτροπή του όγκου και οι ιστικοί δείκτες ίσως κατευθύνουν στην εφαρμογή επικουρικής θεραπείας ή να μεταβάλλουν την έκταση της μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Έχει διερευνηθεί η ανώμαλος έκφραση του p53 σαν ανεξάρτητου δείκτη για την εξέλιξη της νόσου (60%-80% v 7%-11%) και τη θνησιμότητα της νόσου που περιορίζεται στο όργανο (169,170). Έχει μελετηθεί επίσης η κατάσταση του p21 σε σχέση με την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση του ασθενούς. Υπάρχουν στοιχεία πως η διατήρηση της λειτουργίας του p21 εμφανίζει θετική επίδραση στους θετικούς σε p53 όγκους με πτωχότερη πρόγνωση στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει ανώμαλη έκφραση και των δύο δεικτών (151).

Άλλοι δείκτες που έχουν μελετηθεί στον ορό του αίματος είναι ο αυξητικός παράγοντας β, η E- καντχερίνη και ο υποδοχέας ουροπλασμινογόνου, χωρίς όμως να έχει ακόμη τεκμηριωθεί η σημασία τους στην πρόγνωση της νόσου και στον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών (172).

ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ (εικόνες 23 μέχρι 30)

Γενικά αποτελέσματα

Υπάρχουν διαθέσιμα μεσοπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από ριζική κυστεκτομή τα οποία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για εναλλακτικούς τύπους θεραπείας. Σε μια Αμερικανική μελέτη 1054 ασθενών, ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 10,2 έτη (0-28 έτη) για ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 66 έτη (22-93 έτη). Η συνολική συχνότητα επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν 68% και 66% στα 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη 1026 περιπτώσεων η συνολική πενταετής επιβίωση ήταν 48%.

Η χειρουργική θνησιμότητα στις περισσότερες σειρές κυμαίνεται από 1% μέχρι 3%. Στη θνησιμότητα συμβάλλουν κυρίως η καρδιαγγειακή

νοσηρότητα, η έκταση του χειρουργείου και οι δυνητικές σηπτικές επιπλοκές που συνοδεύουν την κυστεκτομή και την εκτροπή των ούρων. Οι τελευταίες μελέτες δείχνουν πως το 25%-30% των ασθενών θα παρουσιάσει νοσηρότητα που οφείλεται στη χειρουργική επέμβαση τους 4 πρώτους μήνες. Η απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της κυστεκτομής ποικίλλει από 600-1800ml (173,174).

Τυποποίηση της διαδικασίας

Τα δεδομένα που υπάρχουν τονίζουν τη σημασία του χειρουργικού παράγοντα στα αποτελέσματα που αφορούν την επιβίωση του ασθενούς μετά από ριζική κυστεκτομή. Αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη για τυποποίηση της διαδικασίας και το σαφή καθορισμό των ιστών που πρέπει να εκταμούν. Ασαφής παραμένει ακόμη η σημασία της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής στο προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως(175).

Κατάσταση λεμφαδένων και ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής

Η κλινική σταδιοποίηση της λεμφαδενικής κατάστασης σε ασθενείς με διηθητική νόσο παραμένει ανακριβής. Τα κλινικά ευρήματα λανθάνουσας νόσου κυμαίνονται από 15% μέχρι 27% με την αξονική και τη μαγνητική τομογραφία. Η PET δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερη χρήσιμη, καθώς τα αναφερόμενα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ανέρχονται στο 30% περίπου.

Η εκτίμηση του φρουρού λεμφαδένα είναι τυπική διαδικασία σε διάφορες κακοήθειες και είναι υπό διερεύνηση σήμερα στο διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως στον οποίο είναι αρκετά περίπλοκο, καθόσον η λεμφική αποχέτευση της κύστεως ποικίλει και ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα όσον αφορά στη θέση του όγκου και την εντόπιση των λεμφαδένων.

Η αξία της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής με τα σημερινά δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί στην καθημερινή ουρολογική πρακτική. Η λεμφαγγειακή ανατομία της ουροδόχου κύστεως απαιτεί παραπέρα διερεύνηση, ιδιαίτερα όσον αφορά στο φρουρό λεμφαδένα και στη διασταυρούμενη λεμφική αποχέτευση.

Η ανάπτυξη μοριακών δεικτών για την πρόβλεψη της λεμφαδενικής κατάστασης και η κλινική πρόγνωση σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες θα μας δώσει περισσότερα εφόδια για την κατηγοριοποίηση και καλύτερη αντιμετώπιση των εν λόγω περιπτώσεων.

Κυστεκτομή με διατήρηση των νεύρων και των σπερματοδόχων κύστεων

Ακόμη και αν η εγχείρηση εκτελεσθεί από ικανό και έμπειρο χειρουργό ο οποίος διατηρεί τα αγγειονευρώδη δεμάτια, η διατήρηση της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας δεν υπερβαίνει το 40% μέχρι 60% και η ακράτεια ούρων, κατά βάση τη νύκτα, επιμένει σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Γι'αυτούς τους λόγους έχει δοκιμασθεί η τροποποιημένη κυστεκτομή με διατήρηση των σπερματικών πόρων, της προστατικής κάψας (μαζί με την κύστη αφαιρείται η υπερτροφική μεταβατική ζώνη) ή του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων στους άνδρες και όλων των έσω γεννητικών οργάνων στις γυναίκες. Η ειλεοκύστη αναστομώνεται με τα όρια του προστάτη στους άνδρες και με την ουρήθρα στις γυναίκες. Η επιλογή των ασθενών περιορίζεται σε ασθενείς με χαμηλό στάδιο νόσου, επειδή η προστατική διήθηση συνοδεύεται με σημαντική κλινική εξέλιξη και προσβολή των σπερματοδόχων κύστεων. Αν και σπάνιο (< 1% των κυστεκτομών) συνοδεύεται με τιμές τριετούς ή πενταετούς επιβίωσης < 10%.

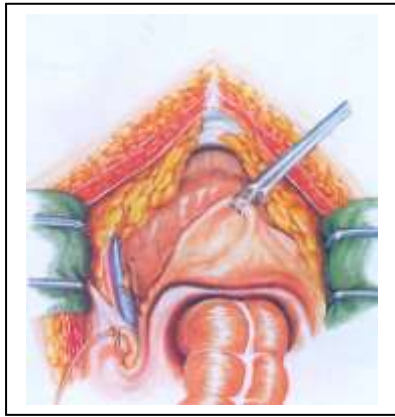
Η μέθοδος εφαρμόζεται σε σχετικά νέους ασθενείς σεξουαλικά ενεργείς με όγκο της κύστεως εντοπισμένο και όταν δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μελλοντικής ουρηθρικής υποτροπής. Τα αποτελέσματα στη διατήρηση της σεξουαλικής δραστηριότητας και στην εγκράτεια ούρων είναι ικανοποιητικά. Θα χρειασθούν μεγαλύτερες σειρές ασθενών για να τεκμηριώσουν τη μέθοδο(175).

Ριζική κυστεκτομή στις γυναίκες.

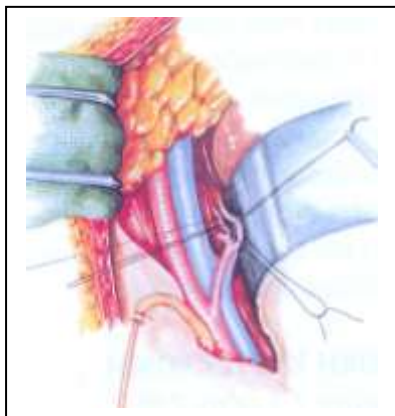
Περιλαμβάνει την αφαίρεση της μήτρας, των σαλπίγγων, των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστεως, της ουρήθρας και ενός τμήματος του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος. Η εν λόγω διαδικασία παραμένει η « χρυσή επιλογή ». Η πρόωπη ανίχνευση του καρκίνου, όμως, σε συνδυασμό με την επιθυμία για τη βελτίωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των σεξουαλικών ικανοτήτων και της εγκράτειας των ούρων, έχει οδηγήσει ορισμένους χειρουργούς να τροποποιήσουν τις τεχνικές τους σε επιλεγμένες περιπτώσεις στις οποίες είναι δυνατή η διατήρηση της ελεύθερης νόσου ουρήθρας.

Η ορθότοπη νεοκύστη σε γυναίκες αποτελεί πλέον αυξανόμενη επιλογή (176). Δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο όγκος διηθεί τον κυστικό αυχένα, σε διάχυτο καρκίνωμα, σε διάχυτο καρκίνωμα *in situ* και σε θετικά χειρουργικά όρια στον κυστικό αυχένα κατά τη διάρκεια της κυστεκτομής. Επίσης οι γυναίκες με μεγάλους ψηλαφητούς όγκους από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα δεν είναι υποψήφιες για ορθότοπη νεοκύστη. Σε κατάλληλα επιλεγμένες περιπτώσεις η συχνότητα τοπικής

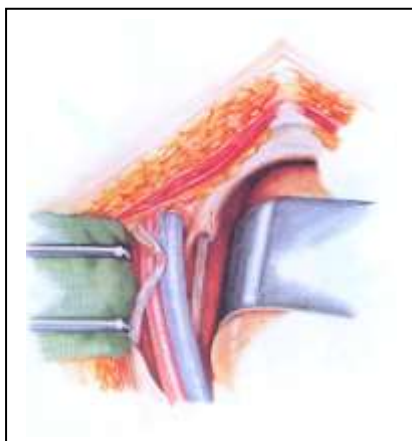
υποτροπής είναι εξαιρετικά μικρή και τα λειτουργικά αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με εκείνα που αναφέρονται και για τους άνδρες. Η εγκράτεια των ούρων κατά τη διάρκεια της ημέρας φθάνει το 70% μέχρι 95%. Πιο συχνά μπορεί να εμφανισθεί επίσχεση ούρων, η οποία αντιμετωπίζεται με διαλείποντες καθετηριασμούς.



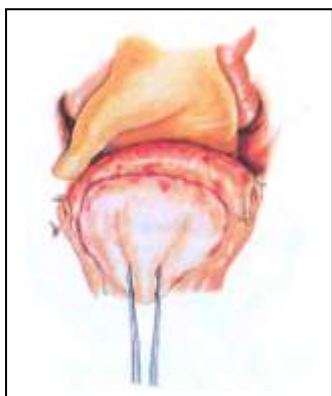
Εικόνα 23. Παρασκευάζεται, απομονώνεται και διασωληνώνεται ο αριστερός ουρητήρας. Το τελικό του άκρο αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση. Αρχίζει ο λεμφαδενικός καθαρισμός από το διχασμό των λαγονίων αρτηριών και συνεχίζεται προς τα πλάγια και κάτω μέχρι το μηριαίο δακτύλιο που μπορεί να εντοπισθεί η θυροειδική αρτηρία. Το θυροειδές νεύρο έχει απωθηθεί προς τα έξω.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



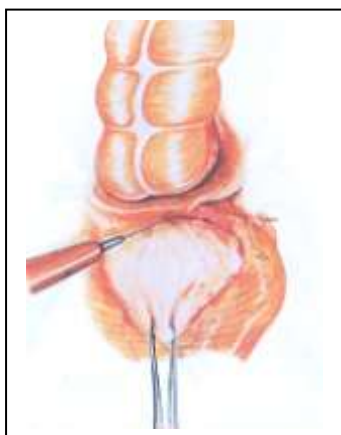
Εικόνα 24. Η θυροειδική και η μέση αιμορροϊδική αρτηρία είναι δυνατόν να παρασκευασθούν και να απολινωθούν. Ακολουθεί παρασκευή του δεξιού ουρητήρα, το τελικό άκρο του οποίου αποστέλλεται επίσης για ιστολογική εξέταση. Απολινώνεται η υπογάστριος αρτηρία και ακολουθεί η διατομή και απολίνωσης της δεξιάς θυροειδικής και μέσης αιμορροειδικής αρτηρίας.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 25. Μετά την παρασκευή και απολίνωση της αριστεράς υπογάστριας αρτηρίας απελευθερώνεται και απολινώνεται η αριστερή άνω κυστική αρτηρία.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



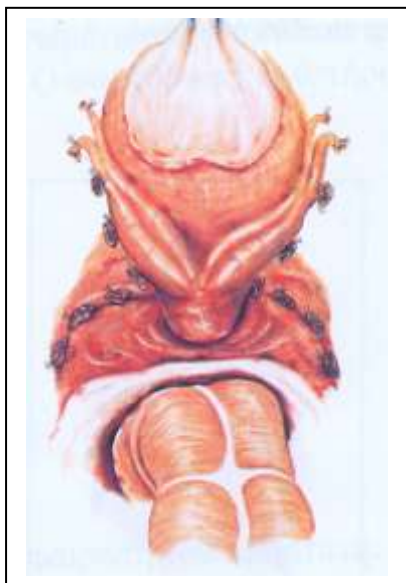
Εικόνα 26. Η αφαίρεση της κύστεως διευκολύνεται τώρα με τη διάνοιξη της περιτοναϊκής ανάκαμψης κοντά στο ορθό. Στη συνέχεια το πλάνο εκτείνεται προς τα κάτω. Ο βοηθός ανασηκώνει την κύστη και ο χειρουργός απελευθερώνει το οπίσθιο τοίχωμά της.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



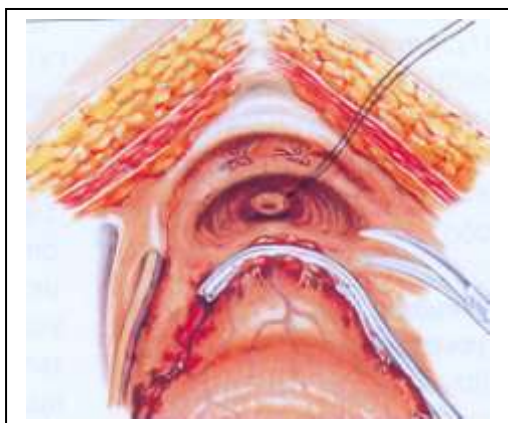
Εικόνα 27. Σχηματίζεται πλάνο μεταξύ του προστάτη και του ορθού.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 28. Απολινώνονται οι κάτω κυστικές αρτηρίες.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 29. Η κύστη ανασηκώνεται με τη βοήθεια μιας λαβίδας. Ο προστάτης και οι σπερματοδόχοι κύστες βρίσκονται κατά μήκος των απολινωμένων αγγείων που τροφοδοτούν την κύστη και τον προστάτη. Ο ουρηθρικός καθετήρας εμφανίζεται στο χειρουργικό πεδίο.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 30. Αφαίρεση του προστάτη. Αφαιρείται ο λιπώδης ιστός που βρίσκεται στην άνω και πρόσθια επιφάνεια του προστάτη. Τέμνεται η πυελική περιτονία. Τέμνονται οι ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι. Απελευθερώνεται η μεμβρανώδης ουρήθρα που περιέχει τον καθετήρα, καθώς και η πρόσθια επιφάνεια του προστάτη.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)

ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Η ρομποτική ριζική κυστεκτομή (ΡΡΚ) είναι μια εξελισσόμενη μέθοδος που συνδυάζει τα γενικά πλεονεκτήματα της λαπαροσκόπησης με την ενισχυμένη επιδεξιότητα και εικόνα των ρομπότς. Μέχρι σήμερα έχουν εκτελεσθεί δεκάδες περιπτώσεις σ' όλο τον κόσμο. Εκτελείται οπίσθιος διαχωρισμός μεταξύ του ορθού και του προστάτη, που ακολουθείται από τον έλεγχο των πλάγιων μίσχων της κύστεως. Ακολουθεί πρόσθια εκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Η διάρκεια της επέμβασης είναι 5-8 ώρες. Τα ογκολογικά αποτελέσματα είναι εξίσου καλά με την ανοικτή μέθοδο.

Τα λειτουργικά αποτελέσματα είναι καλύτερα, ιδιαίτερα όσον αφορά στη διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων και στη μετεγχειρητική επίτευξη στύσεως(177).

Μετεγχειρητική παρακολούθηση: ποια είναι η κατάλληλη παρακολούθηση για ασθενείς που θεραπεύονται για διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως;

Οι περισσότεροι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως αντιμετωπίζονται με κυστεκτομή και κάποιο τύπο εκτροπής των ούρων. Οι περισσότεροι έχουν τον κίνδυνο τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής καθώς και μεταβολικής χειροτέρευσης των νεφρών και διαταραχών του γαστρεντερικού τους συστήματος. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα και στην ουρήθρα. Μεγάλες σειρές ασθενών δείχνουν ποσοστό τοπικής υποτροπής 5%-15% η οποία έχει σχέση με την κατάσταση των λεμφαδένων (25%-50%) κατά την ώρα του χειρουργείου και το κλινικό στάδιο της νόσου (15%-50%). Οι περισσότερες υποτροπές εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 μηνών με μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ 6-18μηνών μετά την εγχείρηση. Συνολικά το 50%-70% των εν λόγω τοπικών υποτροπών εκδηλώνεται χωρίς συνοδό απομακρυσμένη νόσο.

Απομακρυσμένη υποτροπή εμφανίζεται στο 50% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίζονται με κυστεκτομή και πιο συχνά (80%-90%) αυτό συμβαίνει τους πρώτους 24μήνες. Και πάλι η κατάσταση των λεμφαδένων και το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα υποτροπής. Οι πιο συχνές εστίες υποτροπής είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά.

Νεφρικές και γαστρεντερικές μεταβολικές διαταραχές συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κυστεκτομή και εκτροπή των ούρων. Η επαναρρόφηση της βιταμίνης B12 και ο μεταβολισμός των χολικών οξέων επηρεάζονται μετά από σημαντική εκτομή του περιφερικού ειλεού. Η μακροπρόθεσμη εκτίμηση των ασθενών δείχνει πως το 35% των περιπτώσεων πιθανόν να απαιτήσει συμπληρωματική χορήγηση B12 μετά από 3-5 χρόνια. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί υπερλιπιδαιμία και ήπια μεταβολική οξέωση.

Η ουρηθρική υποτροπή μπορεί να συμβεί στο 5%-15% των ασθενών. Ο σχετικός κίνδυνος υποτροπής αυξάνεται με τη σοβαρότητα της προστατικής νόσου και είναι μεγαλύτερος σε εκείνους τους ασθενείς με στρωματική διήθηση του ουροθηλιακού καρκινώματος (20%-60%). Ο κίνδυνος ουρηθρικής υποτροπής είναι μικρότερος στα άτομα που έχουν υποβληθεί σε ορθότοπη νεοκύστη (2%-4%) απ'ότι σε εκείνα που έχουν

υποβληθεί σε εκτροπή ούρων στο δέρμα (4%-8%). Στις γυναίκες η υποτροπή στην ουρήθρα συμβαίνει στο 3%-15% των γυναικών και συνοδεύεται με όγκο στον κυστικό αυχένα.

Η υποτροπή στο ανώτερο ουροποιητικό, η οποία είναι ασυνήθης μετά από κυστεκτομή (2%-4%), γενικώς συμβαίνει 24-40 μήνες μετά το χειρουργείο. Οι ασθενείς με καρκίνωμα *in situ*, διήθηση της ουρήθρας και των ουρητήρων εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Η απόφραξη της ουρητηροεντερικής αναστόμωσης συμβαίνει στο 1%-15% των περιπτώσεων και αντιμετωπίζεται με ενδοσκοπικές τεχνικές ή ανοικτή επανεπέμβαση. Η χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί στο 30% των ασθενών κατά τη διάρκεια του χρόνου με ή χωρίς απόφραξη.

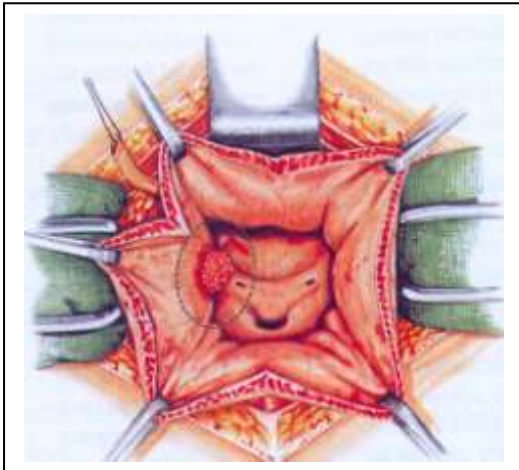
Η κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών μετά από κυστεκτομή περιλαμβάνει συχνό πρώιμο έλεγχο των πνευμόνων, της κοιλίας και της ελάσσονος πυέλου για τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή, τυπική μεταβολική εκτίμηση και έλεγχο της παραμένουσας ουρήθρας.

Άλλες θεραπείες για διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

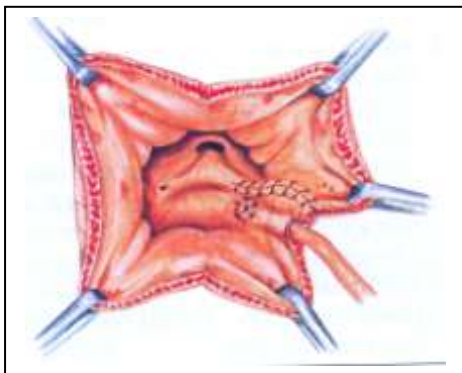
1. ***Η μερική κυστεκτομή(εικόνες 31 μέχρι 33)*** παραμένει κατάλληλη επιλογή για την αντιμετώπιση του διηθητικού καρκίνου της κύστεως για μια μικρή ομάδα ασθενών (3%-5%). Ιδιαίτερα εφαρμόζεται για μικρές βλάβες του θόλου της κύστεως και παίζει ρόλο στην ενίσχυση της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Η συνολική πενταετής επιβίωση είναι περίπου 60%-70% και είναι δύσκολο να συγκριθεί με τα δεδομένα των σειρών ριζικής κυστεκτομής. Η επιλογή των ασθενών είναι ο κριτικός παράγοντας για κλινική επιτυχία.(178)
2. ***Η ριζική διουρηθρική εκτομή*** είναι μια αποδεκτή εναλλακτική μέθοδος θεραπείας σε αυστηρώς επιλεγμένους ασθενείς. Η επαναλαμβανόμενη διουρηθρική με υποσταδιοποίηση σε pT0 παίζει σημαντικό ρόλο στο να αναδειχθούν καλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις επιβάλλεται συνεχής και ανά τακτά διαστήματα παρακολούθηση. Οι μελέτες που συσχετίζουν τους μοριακούς δείκτες και τα αποτελέσματα ίσως αποδειχθούν χρήσιμες.
3. ***Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές*** είναι εφικτές και θα πρέπει να εφαρμόζονται από έμπειρους γιατρούς στη λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική. Πέρα από τη μείωση της απώλειας αίματος πρέπει να διερευνηθούν άλλα πλεονεκτήματα των εν λόγω τεχνικών. Τούτο βέβαια απαιτεί επιμελή μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μεγάλων σειρών ασθενών.

4. *Η θεραπεία διατήρησης του οργάνου* θα πρέπει να συζητείται σαν μια επιλογή για τους ασθενείς εκείνους με ήπια διηθητικό όγκο και θα πρέπει να προσφέρεται σαν εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που αρνούνται την κυστεκτομή ή που δεν ενδείκνυνται για κυστεκτομή λόγω της κακής γενικής τους κατάστασης. Οι ασθενείς με κλινικό στάδιο νόσου T2 η οποία είναι εξαιρεσίμη διουρηθρικά, εμφανίζουν τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Η κατάσταση του p53 θεωρείται σαν δυνητικός προγνωστικός παράγοντας για την πρόγνωση των αποτελεσμάτων. Η ποιότητα ζωής δεν επηρεάζεται σημαντικά από την εν λόγω θεραπεία.

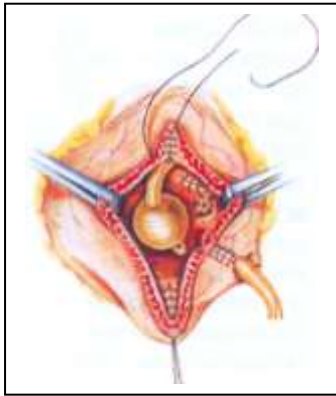
ΜΕΡΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ



Εικόνα 31. Διάνοιξη της κύστεως με πρόσθια τομή. Ο όγκος απεικονίζεται στο δεξιό πλάγιο και επειδή βρίσκεται κοντά στο δεξιό ουρητηρικό στόμιο, ο ουρητήρας τέμνεται και το περιφερικό άκρο του απολινώνεται. Το ελεύθερο άκρο του ουρητήρα οριοθετείται με οδηγό ράμμα. Αφαιρείται το τμήμα της κύστεως που περιέχει τον όγκο (διακεκομμένη γραμμή). Αυτό περιλαμβάνει την αφαίρεση του δεξιού ουρητηρικού στομίου, του δεξιού τμήματος του τριγώνου και του ουρητηρικού κολοβώματος. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 32. Συρράπτεται το έλλειμμα που δημιουργήθηκε σε δύο στρώματα. Ο ουρητήρας επανεμφυτεύεται στο οπίσθιο τοίχωμα της κύστεως. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



Εικόνα 33. Τοποθετείται ουρηθρικός καθετήρας 20-22Fr. Μπροστά από το σημείο που μετεμφυτεύεται ο ουρητήρας συμπλησιάζονται και συρράπτονται τα τμήματα της κύστεως. Τα υπόλοιπα τμήματα της κύστεως συρράπτονται σε δύο στρώματα με 2-0 dexon. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)

6

ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Η εκτροπή των ούρων μετά από κυστεκτομή έχει εξελιχθεί από την απλή εκτροπή και την προφύλαξη του ανώτερου ουροποιητικού σε λειτουργική και ανατομική αποκατάσταση όσο το δυνατόν πλησιέστερη προς τη φυσική προεγχειρητική κατάσταση. Η εν λόγω εξέλιξη της εκτροπής των ούρων έχει αναπτυχθεί σε τρία ευδιάκριτα βήματα.

- Εκτροπή στο δέρμα με ακράτεια (αγωγός)
- Εκτροπή στο δέρμα με εγκράτεια (pouch) και
- Εκτροπή των ούρων στην ουρήθρα (ορθότοπη νεοκύστη).

Τα τελευταία 15 χρόνια η ορθότοπη νεοκύστη εξελίχθηκε από «πειραματική χειρουργική» σε κλασική επεμβατική μέθοδο στα μεγαλύτερα νοσοκομειακά κέντρα και σε μέθοδο εκλογής εκτροπής των ούρων και στα δύο φύλα. Η ειλεοστομία (ideal conduit) περιγράφηκε το 1950 από τον Bricker και έχει παραμείνει η κλασική μέθοδος εκτροπής των ούρων με την οποία συγκρίνονται όλες οι άλλες τεχνικές.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Σήμερα όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κυστεκτομή είναι υποψήφιοι για ορθότοπη νεοκύστη. Η συχνότητα εφαρμογής της σε πολλά ιατρικά κέντρα φθάνει το 50%-90%.

ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Απόλυτος αντένδειξη για εγκρατή εκτροπή κάθε τύπου είναι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας απόφραξης ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, με επίπεδα κρεατινίνης ορού πάνω από 150-200 $\mu\text{mol/L}$. Η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι επίσης αντένδειξη για εγκρατή εκτροπή. Ασθενείς με διαταραγμένη εντερική λειτουργία, ιδιαίτερα επί παρουσίας φλεγμονώδους νόσου είναι καλύτερα να αντιμετωπίζονται με εντερικό αγωγό χωρίς εγκράτεια. Η ορθότοπη νεοκύστη αντενδείκνυται επίσης απόλυτα σ'όλες τις περιπτώσεις που εκτελείται ταυτόχρονα και ουρηθρεκτομή με βάση την εντόπιση αρχικού όγκου.

Οι ουρολόγοι πρέπει καταρχήν να εφαρμόζουν τη μόνιμη εκτροπή των ούρων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή για διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Στην πραγματικότητα, μικρή προσοχή έχει δοθεί στην ανακουφιστική εκτροπή των ούρων για τη

θεραπεία ασθενών με καρκίνο της κύστεως. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε κυστεκτομή λόγω προχωρημένου σταδίου της νόσου ή κακής γενικής κατάστασης, πολλές φορές επιβάλλεται η εκτροπή των ούρων λόγω μη ελεγχόμενων συμπτωμάτων (όπως η αιματουρία ή ο πόνος) και της ουραιμίας. Επίσης σε περιπτώσεις που εφαρμόζεται κυστεκτομή αλλά συνυπάρχει φλεγμονώδης ή άλλη νόσος του εντέρου, εκτελείται ανακουφιστική εκτροπή των ούρων. Το ίδιο γίνεται όταν επιβάλλεται επείγουσα χειρουργική μέθοδος (179).

ΑΠΟΣΩΛΗΝΟΠΟΙΗΣΗ

Αν και θα ήταν ιδανικό το εντερικό τμήμα να συμβάλλει στην εκούσια ούρηση, στην πραγματικότητα αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει. Έτσι το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι μια νεοκύστη κατάλληλης χωρητικότητας. Τα αποσωληνωμένα εντερικά τμήματα προσφέρουν μεγαλύτερη χωρητικότητα και χαμηλές πιέσεις και απαιτούν μικρότερο μήκος εντέρου από ότι τα άθικτα τμήματα.

Τέσσερις παράγοντες καθορίζουν την ανωτερότητά τους:

1. το σχήμα τους πλεονεκτεί από το γεωμετρικό γεγονός σύμφωνα με το οποίο ο όγκος αυξάνεται με το τετράγωνο της ακτίνας του κύκλου. Έτσι ένας σάκκος (pouch) έχει μεγαλύτερη διάμετρο από ένα σωλήνα
2. διευκολύνουν πιο γρήγορα την πλήρωση, επειδή σύμφωνα με το νόμο του La Place το δοχείο με τη μεγαλύτερη ακτίνα και τη μεγαλύτερη τοιχωματική πίεση, υποδέχεται μεγαλύτερους όγκους σε χαμηλές πιέσεις
3. η διατασιμότητα είναι ανώτερη από εκείνη ενός σωληνώδους τμήματος και
4. η συσπαστική ικανότητα αμβλύνεται από την αποτυχία των συσπάσεων να περικλείουν όλη την περίμετρο.

Οι πιο πάνω θεωρητικοί παράγοντες είναι σύμφωνοι με τις κλινικές παρατηρήσεις που δείχνουν πως η αποσωληνοποίηση ευνοεί σημαντικά τη χωρητικότητα του ρεζερβουάρ και τη μείωση των πιέσεων. Με αυτό τον τρόπο βελτιώνεται η νυκτερινή εγκράτεια (80% vs 17%), επιμηκύνοντας τα διαστήματα ούρησης (4n 2,5 ώρες) και εξαλείφεται η προδιάθεση για επίσχεση ούρων (25% n 0%) με το αποσωληνωμένο σε σχέση με το μη αποσωληνωμένο υποκατάστατο της ουροδόχου κύστεως. Μεταβάλλοντας το σχήμα ενός ρεζερβουάρ από σφαιρικό σε ελλειψοειδές, έχει υπολογισθεί πως προκύπτει μόνο μια ελαφρά επίδραση στα μηχανικά χαρακτηριστικά του. Έτσι ο ουσιώδης σκοπός της αποσωληνοποίησης είναι η δημιουργία ενός ρεζερβουάρ με μεγάλη χωρητικότητα. Το σχήμα είναι δευτερεύουσας σημασίας (180).

Ποιό τμήμα του εντέρου

θα πρέπει να χρησιμοποιείται

Βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης του εντερικού βλεννογόνου στα ούρα. Τα εντερικά τμήματα ποικίλουν στο πως διαχειρίζονται τους διαλύτες. Το μήκος του εντερικού τμήματος, το εμβαδόν της επιφάνειας, η διάρκεια που εκτίθενται στα ούρα, η συγκέντρωση του διαλύματος, το pH, η νεφρική λειτουργία και η ωσμωτικότητα των ούρων παίζουν το ρόλο τους. Η επιφάνεια του ρεζερβουάρ είναι υπερβολικά δύσκολο να εκτιμηθεί. Καμιά διαφορά δεν μπορεί να διακριθεί μεταξύ βλεννογόνου ειλεού και κόλου όσον αφορά στην ικανότητα απορρόφησης του νατρίου. Στο κόλο, όμως, η απορρόφηση του χλωρίου και η έκκριση των διττανθρακικών είναι πλέον εκσεσημασμένες. Έχει βρεθεί επίσης πως η ιδιότητα απορρόφησης χλωρίου διατηρείται όταν ο βλεννογόνος βρίσκεται σε επαφή με τα ούρα. Έτσι προτιμάται η χρήση ειλεού απ'ότι κόλου για δημιουργία νεοκύστεως προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερχλωραιμικής οξέωσης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Έχουν παρατηρηθεί σαφείς διαφορές μεταξύ ειλεού και κόλου όσον αφορά στις μεταβολικές επιπτώσεις, αυτό όμως αποτελεί τη μια μόνο θεώρηση του σχεδιασμού της ορθότοπης επανακατασκευής. Επειδή, όμως, μειώνεται η επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών στις ειλεοκύστεις, φαίνεται ότι είναι προτιμότερος ο ειλεός σε σχέση με το παχύ έντερο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών. Ένα σαφές πλεονέκτημα του ρεζερβουάρ από σιγμοειδές είναι η εύκολη προσπέλαση του εν λόγω τμήματος του εντέρου. Οι υψηλές πιέσεις, όμως, που αναπτύσσονται δημιουργούν ένα σημαντικό μειονέκτημα σε σύγκριση με το τυφλό ή με τον ειλεό, το οποίο έχει επιβεβαιωθεί από τις περισσότερες ουροδυναμικές μελέτες. Έτσι το ρεζερβουάρ από σιγμοειδές συνιστάται μόνο στις περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμα ο ειλεός και το δεξιό κόλο. Πλεονέκτημα του ειλεοκολικού ρεζερβουάρ είναι ο μεγαλύτερος αρχικός όγκος του. Αυτό όμως απαιτεί κινητοποίηση ολόκληρου του δεξιού κόλου, μια πληκτική και χρονοβόρα διαδικασία. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της εν λόγω επιλογής είναι η απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 αυξάνεται μετά την εκτομή του τελικού ειλεού.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν πως η νεοκύστη από στομάχι ή σιγμοειδές θα πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε σπάνιες καταστάσεις, λόγω της μεγάλης συχνότητας ακράτειας. Γενικά η επιλογή του χειρουργού, η διάρκεια του χειρουργείου, η ευκολία της κατασκευής, η δυνητική ανάγκη για αποκατάσταση, οι διαφορές στην εικόνα του σώματος και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς, αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να

αποφασισθεί ποιος είναι ο ιδανικός τύπος ορθότοπης νεοκύστης για κάθε περίπτωση.

Χωρητικότητα και χαρακτηριστικά πιέσεων των ρεζερβουάρς

Οι Berglund και Kock μελέτησαν τη χωρητικότητα και τα χαρακτηριστικά πιέσεων σε 3 τύπους εντερικών ρεζερβουάρς-εγκρατής ειλεοστομία, εγκρατής ειλεϊκή ουροστομία και εγκρατής τυφλοστομία-σε ποικίλα διαστήματα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι αυξήσεις του όγκου στα ρεζερβουάρς ειλεοστομίας ήσαν σχεδόν παρόμοιες, ήταν όμως σημαντικά μεγαλύτερες από εκείνες στα ρεζερβουάρς του τυφλού στους μεγαλύτερους όγκους πλήρωσης. Στα ρεζερβουάρς του ειλεού η κινητική δραστηριότητα εμφανίσθηκε σε όγκο πλήρωσης περίπου 40% της μέγιστης χωρητικότητας, ενώ στα ρεζερβουάρς του τυφλού η κινητική δραστηριότητα καταγράφηκε σε όλα τα επίπεδα πλήρωσης και οι τιμές της ήταν 10-20 φορές μεγαλύτερες απ'ότι στα ρεζερβουάρς από ειλεό.

Οι Hohenfellner και οι συνεργάτες του εξέτασαν πειραματικά μοντέλα σκυλιών και έκαναν μια ενδιαφέρουσα σύγκριση των διαφόρων λείων μυικών ινών του εντέρου. Εμφυτεύθηκαν ηχογενείς μικρομεταβιβαστές στις κυκλικές και επιμήκειες μυικές στιβάδες οι οποίοι κατέγραψαν τις ιδιότητές τους. Βρέθηκε πως η κυκλοτερής στιβάδα του ειλεού είναι πιο ισχυρή και ακολουθούν η κυκλοτερής στιβάδα του κόλου και η επιμήκης στιβάδα του ειλεού. Η επιμήκης στιβάδα του κόλου βρέθηκε σχετικά μη διατατή. Κλινικά σημαντικές συσπάσεις της νεοκύστης θεωρούνται αυθαίρετα εκείνες που είναι $\geq 40\text{cm H}_2\text{O}$ και αρχίζουν σε χαμηλές πιέσεις ($< 200\text{ml}$). Η συχνότητα τέτοιων συσπάσεων ήταν 70% για σωληνοειδή ειλεοκυστεοπλαστική, 36% για σωληνοειδή ρεζερβουάρς από το δεξιό κόλο, 10% για αποσωληνωμένο κόλο και μηδενική σε ασθενείς με αποσωληνωμένη ειλεοκύστη.

Το αποσωληνωμένο ειλεϊκό ρεζερβουάρ για εγκρατή εκτροπή στο δέρμα ή για ορθότοπη νεοκύστη, φαίνεται ότι αποτελεί το ιδανικό ρεζερβουάρ χαμηλών πιέσεων (181).

Μεταβολικές επιπτώσεις Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση

Το 1950 περιγράφηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με ουρητηροσιγμοειδοστομία ένα ασυνήθιστο ηλεκτρολυτικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, υπερχλωραιμική οξέωση και απορρόφηση αμμωνίας. Η χρήση κόλου για ρεζερβουάρ ούρων μπορεί να οδηγήσει σε υπερωσμωτικότητα του ορού και επακόλουθη μειωμένη απελευθέρωση αλδοστερόνης και αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης. Η εν λόγω μεταβολική διαταραχή προκαλεί συμπτωκωμένα

ούρα από τα οποία ο βλεννογόνος του κόλου θα απορροφήσει περισσότερο νάτριο και χλώριο.Κλασικά, οι εν λόγω ασθενείς καθίστανται οξεωτικοί και έτσι όλοι που υποβάλλονται σε εγκρατή εκτροπή με τμήματα του κόλου θα εμφανίζουν έστω και ήπιο βαθμό μεταβολικής οξέωσης. Ο βασικός μηχανισμός πρόκλησης της οξέωσης θεωρείται ότι είναι η επαναρρόφιση των ιόντων αμμωνίου. Η αμμωνία, τα ιόντα αμμωνίου και το χλώριο επαναρροφώνται όταν ο ειλεός ή το κόλο εκτίθενται στα ούρα. Το όξινο φορτίο προέρχεται κυρίως από την επαναρρόφιση του χλωριούχου αμμωνίου.Ποσοτικά η επαναρρόφιση του υδρογόνου είναι ελάχιστη και η έκκριση των διττανθρακικών αντισταθμίζεται αρκετές φορές από την επαναρρόφιση του αμμωνίου.Η αμμωνία μπορεί να διαχυθεί ελεύθερα μέσω του εντερικού βλεννογόνου και όταν το pH των ούρων αυξάνεται, επιτείνεται και η απορρόφηση.

Η σύγχρονη θεραπεία της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνει τη χρήση αλκαλοποιητικών παραγόντων ή /και ανταγωνιστών της μεταφοράς χλωρίου. Τα διττανθρακικά από το στόμα συνήθως αποκαθιστούν το status οξέων και βάσεων. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί κιτρικό νάτριο, η γεύση του όμως είναι δυσάρεστη. Τα συμπληρώματα νατρίου μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση ή να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με προδιάθεση. Αν τα υπερβολικά φορτία νατρίου είναι ανεπιθύμητα, μπορεί να χορηγηθούν χλωροπρομαζίνη ή νιτιστικό οξύ, αν και εμφανίζουν σημαντικές παρενέργειες.Τα τελευταία δρουν ανταστέλλοντας την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, εμποδίζοντας έτσι τη μεταφορά του χλωρίου(182).

Ασθενείς με ατελή κένωση της νεοκύστης και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία είναι πλέον ευάλωτοι στα πιο πάνω μεταβολικά προβλήματα.

Υποκαλιαιμία και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Υποκαλιαιμία και μείωση του καλίου ολόκληρου του σώματος εμφανίζονται σε εκτροπή των ούρων που χρησιμοποιείται ειλεός ή κόλο, με μεγαλύτερη συχνότητα στο τελευταίο, καθόσον τα τμήματα του ειλεού απορροφούν περισσότερο κάλιο. Η μείωση του καλίου πιθανόν να οφείλεται σε διαφυγή καλίου από τους νεφρούς σαν αποτέλεσμα νεφρικής βλάβης, ωσμωτικής διούρησης και απώλειας από τις εντερικές εκκρίσεις. Το τελευταίο πιθανόν παίζει ποσοτικά ελάχιστο ρόλο. Έχει αποδειχθεί πως τα τμήματα του ειλεού όταν εκτίθενται σε ούρα με υψηλές συγκεντρώσεις καλίου, απορροφούν κάποια ποσότητα απ' αυτό, ενώ τα τμήματα του κόλου όχι. Έτσι θεραπεία με κιτρικό κάλιο είναι συχνά πιο απαραίτητη σε ασθενείς με ρεζερβουάρ από τμήμα κόλου.

Η οξεοβασική ισορροπία θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά σε ασθενείς με εγκρατή εκτροπή, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Η υπασβεστιαίμια ή/ και η υπομαγνησισαιμία είναι σπάνιες επιπλοκές της εκτροπής των ούρων με εντερικό ρεζερβουάρ, όταν όμως εμφανισθούν προκαλούν σοβαρή συμπτωματολογία. Η υπασβεστιαίμια είναι επακόλουθο των μειωμένων αποθηκών ασβεστίου του σώματος και της νεφρικής διαφυγής. Η χρόνια οξέωση αντισταθμίζεται από απελευθέρωση διττανθρακικών και ασβεστίου από τα οστά στην κυκλοφορία.

Ακολουθώς οι νεφροί αποβάλλουν αυξημένες ποσότητες ασβεστίου με αποτέλεσμα βαθμιαία μείωση των αποθηκών ασβεστίου του σώματος. Η νεφρική σωληναριακή απορρόφηση του ασβεστίου αναστέλλεται επίσης άμεσα από τα θειικά και έμμεσα από την οξέωση.

Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση ασβεστίου. Η ανεπάρκεια μαγνησίου συνήθως οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη από τις τροφές, μπορεί όμως να είναι αποτέλεσμα νεφρικής απώλειας. Η διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου, η οξέωση και ο μεταβολισμός των θεικών επεμβαίνουν στη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του μαγνησίου. Τα συμπτώματα που οφείλονται σε ανεπάρκεια του μαγνησίου παρατηρούνται όταν η συγκέντρωση του μαγνησίου είναι $<1 \text{ mgEq/l}$ ($1 \text{ mEq/L} = 0,50 \text{ mmol/L}$). Τα εν λόγω συμπτώματα οφείλονται σε νευρομυική δυσλειτουργία και συνίστανται σε μεταβολές της προσωπικότητας που μπορούν να οδηγήσουν σε ντελίριο και ψύχωση, μυϊκή αδυναμία, σπασμούς και σπάνια τετανία. Αν η ανεπάρκεια δεν αντιμετωπισθεί μπορεί να προκαλέσει ακόμη και θάνατο.

Διαταραχές του ηπατικού μεταβολισμού

Όταν το έντερο παρεμβάλλεται στον ουροποιητικό σωλήνα, η απορρόφηση της αμμωνίας στην πυλαία κυκλοφορία αυξάνεται σημαντικά, λόγω του αυξημένου φορτίου αμμωνίας από τα ούρα. Το ήπαρ «καθαρίζει» το αυξημένο φορτίο αμμωνίας με αποτέλεσμα οι μεταβολές της αμμωνίας στον ορό να είναι ανεπαίσθητες. Η αμμωνία ενσωματώνεται στον κύκλο της ορνιθίνης και παράγεται ουρία. Έχει αποδειχθεί πως το ήπαρ προσαρμόζεται γρήγορα αυξάνοντας την ικανότητά του για παραγωγή ουρίας. Η εν λόγω ηπατική ικανότητα για κάθαρση της αμμωνίας είναι μεγάλη, έτσι ώστε όταν το ήπαρ είναι φυσιολογικό οι μεταβολές της αμμωνίας στον ορό να είναι ελάχιστες. Μερικές φορές όμως, μικρές ποσότητες ενδοτοξίνης μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τον ηπατικό μεταβολισμό και τη μεταφορά. Εγκεφαλοπάθεια από αυξημένες συγκεντρώσεις αμμωνίας στον ορό αναφέρονται σε ασθενείς με ουρητηροσιγμοειδοστομία. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν αμμωνιογενές κώμα με κλινικά φυσιολογική ηπατική λειτουργία γενικά έχουν βακτηριακή λοίμωξη με βακτήριο που παράγει ουρεάση. Συχνά η λοίμωξη συνοδεύεται με απόφραξη του ουροποιητικού

σωλήνα. Η άμεση είσοδος βακτηρίων και ενδοτοξινών στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας προκαλεί μεταβολή του ηπατικού μεταβολισμού χωρίς σημαντικές διαταραχές στις συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων.

Ανώμαλος μεταβολισμός των φαρμάκων

Τα φάρμακα που αποβάλλονται αμετάβλητα στα ούρα και απορροφώνται από τον εντερικό σωλήνα δημιουργούν πιο συχνά προβλήματα. Ιδιαίτερη σημασία εμφανίζουν οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χορηγούνται για τη θεραπεία του καρκίνου της κύστεως. Η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ειλεοστομία έχει τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς με εγκρατή εκτροπή που λαμβάνουν χημειοθεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται στενά και να είναι καλά ενυδατωμένοι. Το ρεζερβουάρ θα πρέπει να παροχετεύεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Άλλα φάρμακα που αναφέρεται ότι απορροφώνται από τα εντερικά τμήματα είναι η φαινυτοΐνη, η θεοφυλλίνη και διάφορα αντιβιοτικά.

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν ενισχυμένη ικανότητα να απορροφούν γλυκόζη από τα εντερικά ρεζερβουάρς. Έτσι η διερεύνηση των ούρων με δοκιμασίες ούρων είναι ανακριβής. Γι' αυτό το λόγο η παρακολούθηση γνωστών διαβητικών ασθενών πρέπει να βασίζεται σε μετρήσεις στον ορό του αίματος.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12

Η απορρόφηση της B12 γίνεται κατά κύριο λόγο στον τελικό ειλεό. Έτσι η χρήση ειλεού και σε μικρότερο βαθμό ειλεοτυφλικού τμήματος για κατασκευή ορθότοπης νεοκύστης μπορεί να προκαλέσει χρόνια ανεπάρκεια B12 σε μερικούς ασθενείς, η οποία είναι ύπουλη και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μη αναστρέψιμες νευρολογικές και αιματολογικές διαταραχές. Δεν έχει τεκμηριωθεί η απόλυτη επίπτωση και η κλινική σημασία της εν λόγω οντότητας στους ασθενείς με νεοκύστη. Η απορρόφηση της B12 μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η μείωση των αποθηκών του σώματος σε B12 από τα βασικά επίπεδα απαιτεί 3-5 χρόνια. Όλες αυτές οι παράμετροι πρέπει να ληφθούν υπόψη για να εξηγηθούν οι ευρείες διακυμάνσεις των αναφερόμενων τιμών ανεπάρκειας B12 (0%-33%) σε διάφορες εργασίες. Νεοκύστες από κόλο δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα της B12. Μερικοί ερευνητές πιστεύουν πως η χορήγηση ρουτίνας ανά εξάμηνο B12 προλαμβάνει την ανεπάρκειά της.

ΜΕΙΩΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ

Αξιόλογα στοιχεία δείχνουν πως η εντερική εκτροπή των ούρων εμφανίζει επιζήμια επίδραση στην αύξηση και στην ανάπτυξη του σώματος. Μακρόχρονη παρακολούθηση ποντικών με μονόπλευρη ουρητηροσιγμοειδοστομία έδειξε σημαντικά μειωμένο μήκος του μηριαίου οστού σε σχέση με τα ποντίκια που δεν είχαν υποβληθεί σε εκτροπή ούρων. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη αύξηση σε παιδιά μετά από αυξητική επέμβαση της κύστεως με ειλεό.

ΑΠΟΡΥΚΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ένα ενοχλητικό δυνητικό μακροπρόθεσμο επακόλουθο της εκτροπής των ούρων στο έντερο είναι η απομάκρυνση μετάλλων από τα οστά, το οποίο έχει καταδειχθεί στα παιδιά με εμφάνιση ραχίτιδας και στους ενήλικες με οστεομαλακία μετά από ουρητηροσιγμοειδοστομία. Στις εν λόγω καταστάσεις τα μέταλλα των οστών αντικαθίστανται από οστεοειδή με αποτέλεσμα μείωση της οστικής ισχύος. Η αιτία είναι σύνθετη, ο πρωταρχικός όμως παράγοντας είναι οι μακροχρόνιες μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η χρόνια οξέωση μπορεί να επηρεάσει το σκελετό με 3 τρόπους(182,183).

1. τα οστικά μέταλλα, συμπεριλαμβανομένων του ασβεστίου, των ανθρακικών και του νατρίου ανταλλάσσονται με τα ιόντα υδρογόνου με αποτέλεσμα μείωση της περιεκτικότητας του σκελετού σε ασβέστιο.
2. η οξέωση διαταράσσει την α-υδροξυλίωση της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης στους νεφρούς και έτσι η ανεπάρκεια της ενεργούς βιταμίνης D προκαλεί μετακίνηση ασβεστίου από τα οστά και
3. η οξέωση ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες με αποτέλεσμα αποδόμηση των οστών. Επιπρόσθετα μπορεί να συμβεί κακή εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D μετά από εκτομή του ειλεού.

Ασθενείς με προυπάρχουσα νεφρική νόσο έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για οξέωση και πιθανόν να εμφανίζουν διαταραχή της παραγωγής ενεργού βιταμίνης D που σχετίζεται με σωληναριακή βλάβη. Έτσι οι εν λόγω ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Μερικοί ερευνητές συνιστούν σήμερα σε ασθενείς με εκτροπή ούρων τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου όταν το έλλειμμα βάσεως είναι $>2,5\text{mmol/L}$ σε ασθενείς με εντερική εκτροπή των ούρων. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να αναφέρουν πόνο στις αρθρώσεις που υπόκεινται σε μεγάλο βάρος ή να εκδηλώνουν κατάγματα. Μακρόχρονη

παρακολούθηση ασθενών με μηνιγγομυελοκήλη και εφαρμογή εντέρου στον ουροποιητικό σωλήνα έχει αποκαλύψει αυξημένο αριθμό καταγμάτων, με καθυστερημένη επούλωση σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν χειρουργηθεί και υποβάλλονται σε διαλείποντες καθετηριασμούς. Οι γυναίκες που είναι επιρρεπείς στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και οι νέοι ασθενείς που βρίσκονται σε ανάπτυξη και πιθανόν να ζήσουν με την εκτροπή των ούρων για πολλά χρόνια φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές παρά τα συμπτώματα, αν και γενικά, το ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού είναι μειωμένα και η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη. Η παραθορμόνη και η ενεργός βιταμίνη D του ορού συνήθως δεν είναι αυξημένα. Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι επίσης συνήθως φυσιολογικά. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι χρήσιμη, μπορεί όμως να μην αποκαλύψει ύπουλες μεταβολές αν δεν γίνεται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα. Η οστική βιοψία ίσως είναι ο μόνος τρόπος για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Η παρακολούθηση όμως είναι δύσκολη, επειδή η διαδικασία διαρκεί πολλά χρόνια.

Όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, δεν είναι συχνές οι σοβαρές οστικές βλάβες μετά από εγκρατή εκτροπή με ρεζερβουάρς από ειλέο ή κόλο. Ο κίνδυνος είναι ίσως ελαφρά μεγαλύτερος με τα κολονικά ρεζερβουάρς στα οποία η επαναπρόσληψη του ασβεστίου είναι λιγότερο επαρκής σε σχέση με τα τμήματα του ειλεού.

Στους ασθενείς με οστεομαλακία θα πρέπει πρώτα να διορθώνονται οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Αυτό και μόνο πιθανόν να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να οδηγήσει σε επαναδόμηση των οστών. Αν αυτό δεν συμβεί απαιτείται παραπέρα θεραπεία με χορήγηση ενεργού βιταμίνης D και συμπληρωμάτων ασβεστίου.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΒΛΕΝΝΑΣ

Ο εντερικός βλεννογόνος εκκρίνει βλέννα η οποία δημιουργείται από μια γλυκοπρωτεΐνη μακράς ακολουθίας αμινοξέων με μοριακό βάρος 2-20 εκατομμυρίων Da και παράπλευρες αλυσίδες μονοσακχαριδίων που τυλίσσονται γύρω από τον πρωτεϊνικό πυρήνα. Ο γλυκοπρωτεϊνικός πυρήνας σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Σε διάλυμα η γλυκοπρωτεΐνη γίνεται υδαρής και βλεννώδης. Οι εγκρατείς εκτροπές των ούρων παράγουν περίπου 35gr βλέννα την ημέρα. Στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο πρέπει να γίνεται προσεκτική πλύση των καθετήρων για την πρόληψη απόφραξης. Οι ασθενείς με καλή αυτόματη ούρηση και πλήρη κένωση συνήθως αποβάλλουν τη βλέννα αυτόματα στα ούρα. Αντίθετα, οι ασθενείς με ατελή κένωση και εκείνοι που εφαρμόζουν διαλείποντες καθετηριασμούς απαιτούν πλύσεις με φυσιολογικό ορό για την αφαίρεση της κατακρατούμενης βλέννας.

Μερικοί ερευνητές αναφέρουν πως η αύξηση της παραγωγής βλέννας μπορεί να είναι πρώιμο σημείο ουρολοίμωξης και ερεθισμού της εκτροπής.

Η Ν-ακετυλκυστεΐνη και η ουρία είναι αποτελεσματικοί βλεννολυτικοί παράγοντες. Η Ν-ακετυλκυστεΐνη είναι υδατοδιαλυτή θειόλη που ελαττώνει τους δισουλφιδικούς δεσμούς στη βλέννα. Αντίθετα, η καρβοκυστεΐνη προκαλεί καθίζηση παρά διάλυση της βλέννας. Έχει αναφερθεί επιτυχής διάλυση της βλεννώδους μάζας σε ένα ειλεϊκό ουρητήρα μετά από αρχική χορήγηση 300ml 1% Ν-ακετυλκυστεΐνης από το στόμα 700mg, 4 φορές το 24ωρο. Η ουρία φαίνεται ότι διασπά τους δεσμούς υδρογόνου εντός της βλέννας και δρά πιο γρήγορα και έντονα απ' ότι η Ν-ακετυλκυστεΐνη.

Εφόσον σχηματισθεί μεγάλη βλεννώδης μάζα, η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να μην είναι αποτελεσματική, οπότε απαιτείται παροχέτευση μέσω της θήκης ενός ρεζεκτοσκοπίου. Η ρανιτιδίνη (Zantac) από το στόμα έχει αναφερθεί ότι μειώνει την παραγωγή βλέννας σε ασθενείς με εκτροπή ούρων. Μερικοί ερευνητές αναφέρουν μειωμένη παραγωγή βλέννας με την πάροδο του χρόνου, ενώ άλλοι όχι. Ο βλεννογόνο του ειλεού φαίνεται ότι ατροφεί με την πάροδο του χρόνου όταν εκτίθεται στα ούρα, ενώ ο βλεννογόνο του κόλου παραμένει ακέραιος και διατηρεί τις ικανότητές του για έκκριση βλέννας και ανοσοσφαιρινών. Μια μικρή μειοψηφία ασθενών με υποτροπιάζουσες επισχέσεις βλέννας, πρέπει να είναι ενήμερη για τη σημασία του εν λόγω προβλήματος και να καθοδηγείται για περιοδικό καθετηριασμό και πλύσεις της νεοκύστης για αφαίρεση της βλέννας. Πιθανόν συγχρόνως να απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία με Ν-ακετυλκυστεΐνη ή ουρία(184).

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

(Πρώτες 30 ημέρες)

Η αποκατάσταση κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου έχει δύο βασικούς σκοπούς: την ελαχιστοποίηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και την επιστροφή του ασθενούς στη φυσιολογική κατάσταση υγείας.

ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ

ΠΟΡΕΙΑ

Εκτός από ελάχιστες περιπτώσεις, δεν απαιτείται η εισαγωγή του ασθενούς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας. Άμεση προτεραιότητα αποτελεί ο πλήρης έλεγχος του μετεγχειρητικού πόνου, ώστε η καλή αναπνοή να μειώνει τους κινδύνους για φλεβική θρόμβωση και πνευμονικές επιπλοκές. Οι επισκληρίδιοι καθετήρες είναι αποτελεσματικοί στην εξατομίκευση της αναλγησίας που απαιτείται.

Η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης προφυλάσσει από τις εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις. Η αναπνευστική γυμναστική ελαχιστοποιεί τις μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές. Η συστηματική χρήση ρινογαστρικού καθετήρα δεν είναι απαραίτητη. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε πως οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται μετοκλοπραμίδη σε συνδυασμό με γρήγορη αφαίρεση του ρινογαστρικού καθετήρα (εντός των πρώτων 24 ωρών από το χειρουργείο) εμφανίζουν λιγότερα επεισόδια ατελεκτασίας, ταχύτερη αποκατάσταση της εντερικής λειτουργίας και πρόωμη ικανότητα να ανεχθούν μια φυσιολογική διαίτα. Η παραμονή του ρινογαστρικού καθετήρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συνοδεύεται με καθυστέρηση αποκατάστασης της εντερικής λειτουργίας και παράταση της νοσηλείας του ασθενούς.

ΟΥΡΟΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Η αποσυμπίεση του αποσωληνοποιημένου εντερικού τμήματος που χρησιμοποιείται για νεοκύστη είναι βασική για την καλή σύγκλειση των εντερικών ραφών και την κατάλληλη κένωση της νεοκύστης. Ο καθετήρας πρέπει συχνά να εκπλένεται για να καθαρίζεται η κύστη από τις βλέννες, αρχής γενομένης από την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο. Η διάρκεια παραμονής του καθετήρα εξατομικεύεται, τυπικά όμως κυμαίνεται από 2-3 εβδομάδες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η κυστεογραφία δεν είναι απαραίτητη πριν από την αφαίρεση καθετήρα.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ

Η πρώτη μετεγχειρητική επάνοδος του ασθενούς τυπικά γίνεται 2-3 εβδομάδες μετά το χειρουργείο, χρονικό σημείο κατά το οποίο αφαιρείται ο καθετήρας Foley. Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, συνιστάται στον ασθενή η τακτική κένωση της νεοκύστης (κάθε 2-4 ώρες). Αν δεν κενούνται ολοκληρωτικά η νεοκύστη συνιστώνται διαλείποντες αυτοκαθετηριασμοί. Η υπερεγκράτεια είναι πιο συχνή στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν θα έχουν τη φυσιολογική αίσθηση πληρότητας της κύστεως, αν και οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν ένα αίσθημα ευαισθησίας στην πύελο, το οποίο το ερμηνεύουν σαν αίσθημα πληρότητας της νεοκύστης. Οι ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους και οι αυξημένες ενδοκοιλιακές πιέσεις (χρησιμοποιώντας την κίνηση Valsava ή το χειρισμό Crede) επιτρέπουν έλεγχο των ούρων και εγκράτεια μεταξύ των ουρήσεων. Συνιστάται η άφθονη πόση υγρών για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας απόφραξης από βλέννες.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η παρακολούθηση μετά από ριζική κυστεκτομή και δημιουργία νεοκύστης έχει τους ακόλουθους σκοπούς:

- έλεγχοι τοπικού και απομακρυσμένου καρκίνου
- διατήρηση καλής νεφρικής λειτουργίας
- έλεγχο των μακροχρόνιων μεταβολικών διαταραχών
- καλό μακρόχρονο λειτουργικό αποτέλεσμα της νεοκύστης.

Η υποτροπή του καρκίνου παραμένει το πλέον ουσιώδες για τον ασθενή και για το θεράποντα ιατρό. Ο όγκος μπορεί να υποτροπιάσει τοπικά ή σε άλλη θέση. Η τοπική υποτροπή μπορεί να αφορά στο παραμένον ουροθήλιο που περιλαμβάνει την ουρήθρα, τους ουρητήρες και τις νεφρικές πυέλους ή να αφορά εμφάνιση όγκου στην ελάσσονα πύελο. Η υποτροπή σε άλλες θέσεις μπορεί να είναι λεμφαδενική ή να αφορά άλλα απομακρυσμένα όργανα. Η έγκαιρη ανακάλυψη των υποτροπών βασίζεται σε πρωτόκολλα παρακολούθησης, άξονες των οποίων είναι το ιστορικό, η φυσική εξέταση, ο εργαστηριακός και ο απεικονιστικός έλεγχος.

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Οι ασθενείς εκτιμώνται μετεγχειρητικά σε τακτικά διαστήματα. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή του όγκου τα πρώτα 2 χρόνια μετά το χειρουργείο, διάστημα κατά το οποίο συνιστάται στενή παρακολούθηση. Οι ασθενείς συνήθως εξετάζονται μετεγχειρητικά στους μήνες 1,2,3,6,12,18 και 24 και μετά ετησίως για > 5 έτη. Επιβάλλονται προσεκτική λήψη του ιστορικού και καλή κλινική εξέταση (συμπεριλαμβανομένων της εξέτασης της ελάσσονος πυέλου και της δακτυλικής εξέτασης). Γεγονότα, όπως απώλεια βάρους, προοδευτική αδυναμία, μούδιασμα των άκρων εγείρουν υποψίες για διαταραχές της διατροφής ή ανεπάρκειας της βιταμίνης B12. Αιματουρία και επίμονος πυελικός, περινεϊκός ή οστικός πόνος μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής του όγκου.

Απεικόνιση

Η μετεγχειρητική απεικόνιση θα πρέπει να εστιάζεται στις μορφολογικές μεταβολές του ανώτερου ουροποιητικού, στην ανακάλυψη νέων ουροθηλιακών όγκων και στη διερεύνηση πιθανής πυελικής υποτροπής και απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Η απεικόνιση είναι χρήσιμη επίσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου βασίζεται στα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις κλινικές ενδείξεις. Η αξονική τομογραφία και το υπερηχοτομογράφημα είναι χρήσιμα στη διερεύνηση εξωαυλικών μαζών, όπως ουρινώματος, αποστήματος, αιματώματος

λεμφοκήλης ή υποτροπιάζοντος όγκου. Η διερεύνηση υποτροπής στο ανώτερο ουροποιητικό επιτυγχάνεται καλύτερα με την αξονική πυελογραφία. Η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή αλλεργία στα σκιαγραφικά. Το σπινθηρογράφημα των οστών ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με οστικό πόνο ύποπτο για μεταστάσεις και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ($\geq T3$ και pN +)

Κυτταρολογική ούρων και ουρηθρικού εκπλύματος

Η εκτροπή των ούρων μπορεί να μεταβάλλει τα κυτταρομορφολογικά χαρακτηριστικά των ουροθηλιακών κυττάρων. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να αφορούν την κυτταρολογική εκτίμηση των ούρων μετά από σχηματισμό νεοκύστης. Παρόλα αυτά η κυτταρολογική εξέταση πιθανόν να έχει θέση στην παρακολούθηση ιδιαίτερα σε εξειδικευμένα κέντρα με έμπειρους κυτταροπαθολόγους. Η κυτταρολογία του εκπλύματος της ουρήθρας εμφανίζει και ευαισθησία (90%) και εξειδίκευση (100%) και επιτρέπει την πρόωπη διάγνωση τοπικής ουρηθρικής υποτροπής έτσι ώστε να υπάρχουν ελπίδες βελτιωμένη επιβίωσης.

Εργαστηριακός έλεγχος

Σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς εκτελείται πλήρης αιματολογικός και μεταβολικός έλεγχος. Σε ασθενείς με ειλεϊκή νεοκύστη μετρώνται τα επίπεδα της βιταμίνης B12 και του φολικού οξέος 2 χρόνια μετά το χειρουργείο. Η γενική και η καλλιέργεια ούρων δεν είναι απαραίτητο να γίνονται συστηματικά, αλλά βοηθούν στους συμπτωματικούς ασθενείς. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε πως οι καλλιέργειες ούρων από νεοκύστες είναι τυπικά στείρες. Περίπου 50% όμως των ασθενών με νεοκύστη που ουρεί φυσιολογικά παρουσιάζει θετική καλλιέργεια ούρων. Πλέον του 50% των εν λόγω ασθενών θα αναπτύξει μη επιπλεγμένη ουρολοίμωξη και το 18% ουροσήψη σε μια πενταετή περίοδο.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Προς το παρόν ο ιδεώδης τύπος εκτροπής των ούρων μετά από κυστεκτομή για διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως παραμένει αντιφατικό ζήτημα. Από τους περισσότερους θεωρείται ότι η ορθότοπη νεοκύστη επιτρέπει ζωή παρόμοια με των ατόμων με το φυσιολογικό τους ουροποιητικό σύστημα. Έχουν εφαρμοσθεί διάφορα ερωτηματολόγια.

Ένα σχετικό θέμα είναι ο απαιτούμενος χρόνος για προσαρμογή μετά τη δημιουργία της νεοκύστης. Οι περισσότεροι συμφωνούν πως ο

απαιτούμενος χρόνος προσαρμογής είναι ένας χρόνος. Οι διάφορες δημοσιευμένες μελέτες δεν παρουσιάζουν στοιχεία που να υποστηρίζουν πλεονέκτημα του ενός έναντι του άλλου τύπου εκτροπής των ούρων σε σχέση με την ποιότητα της ζωής.

Ένας σημαντικός λόγος είναι πιθανόν πως οι ασθενείς υπόκεινται προεγχειρητικά στην αντιπαράθεση μεθόδου-ασθενούς και έτσι προετοιμάζονται για τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα που συνοδεύουν τις διάφορες μεθόδους.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Μια σημαντική απαίτηση για την ανακατασκευή του κατώτερου ουροποιητικού είναι πως δεν θα διακινδυνευθεί η ακεραιότητα του ανώτερου ουροποιητικού. Μερική ή πλήρης απόφραξη της ροής των ούρων, παλινδρόμηση μολυσμένων ούρων και σχηματισμός λίθων, είναι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία. Έχουν περιγραφεί πολλές τεχνικές ουρητηροεντερικής αναστόμωσης, χωρίς καμία απ' αυτές να έχει αποδειχθεί ανώτερη απ' τις άλλες. Αναστομώσεις χωρίς αντιπαλινδρομική τεχνική πιο συχνά εφαρμόζονται στην ειλεοστομία. Στην ειλεϊκή νεοκύστη και στη νεοκύστη από κόλο εφαρμόζονται διάφορες αντιπαλινδρομικές τεχνικές, όπως το υποβλεννογόνιο τούνελ.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να θεωρούν ότι οι ασθενείς με εγκρατή εκτροπή εμφανίζουν μεταλύτερο ποσοστό νεφρικής δυσλειτουργίας απ' ότι εκείνοι με στομίες στο δέρμα.

ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Το φυσιολογικό ουροθήλιο διαθέτει διάφορους αμυντικούς μηχανισμούς κατά των βακτηριδίων. Η φυσιολογική ροή των ούρων ξεπλένει τα βακτήρια, μια πρωτόγονη αλλά αποτελεσματική αντίδραση. Το ουροθήλιο έχει ανασταλτική δράση κατά της προσκόλλησης των βακτηριδίων. Μια από τις αιτίες που αναπτύσσεται βακτηριουρία συχνά όταν χρησιμοποιείται έντερο στην εκτροπή των ούρων είναι πως το επιθήλιο του εντέρου δεν διαθέτει ανασταλτική δράση κατά της βακτηριακής προσκόλλησης. Τά όξινα και τα ούρα με υψηλή ωσμωτικότητα από μόνα τους έχουν κάποιες αντιβακτηριακές δράσεις. Ειδικά και μη ειδικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα ή οι εκκριτικές ανοσοσφαιρίνες, παίζουν επίσης κάποιο ρόλο. Στους ασθενείς με εκτροπή των ούρων, κάποιοι από τους πιο πάνω μηχανισμούς διαταράσσονται και έτσι υπάρχει προδιάθεση για βακτηριακή λοίμωξη. Πραγματοποιούνται διάφοροι τύποι εκτροπής των ούρων και τα χαρακτηριστικά των ουρολοιμώξεων ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο. Επειδή σημειώνονται

μεγάλες διαφορές μεταξύ εκτροπής των ούρων με ή χωρίς καθετήρες γίνεται πιο κάτω ξεχωριστή περιγραφή.

Ουρητηροστομία στο δέρμα με καθετήρες

Η νεφροστομία και η ουρητηροστομία στο δέρμα εφαρμόζονται σε επιλεγμένους ασθενείς με κακή γενική κατάσταση. Στους εν λόγω ασθενείς οι ουρολοιμώξεις είναι αναπόφευκτες και τα βακτήρια είναι παρόμοια με εκείνα που ανακαλύπτονται στις συνήθεις επιλεγμένες ουρολοιμώξεις.

Τα συχνότερα βακτήρια είναι ο πρωτέας, ο εντερόκοκκος, το κολοβακτηρίδιο και η κλεμπσιέλλα. Αν και η βακτηριουρία είναι αναπόφευκτη στην εν λόγω κατάσταση, μπορεί να συμβεί πυελονεφρίτιδα, ιδιαίτερα όταν διαταράσσεται η δίοδος των ούρων. Έτσι ο μόνος τρόπος να προληφθούν σοβαρές ουρολοιμώξεις είναι η περιοδική αλλαγή των καθετήρων και η χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών όταν είναι απαραίτητο(185).

Ουρητηροστομίες στο δέρμα χωρίς καθετήρες

Εφαρμόζονται όταν οι ουρητήρες είναι διατεταμένοι. Στην πραγματικότητα, η ισχαιμία του ουρητήρα με σχηματισμό στενώματος στη στομία είναι οι πιο συχνές επιπλοκές της ουρητηροστομίας. Η επίπτωση της στένωσης ποικίλει από 15%-67%. Στους εν λόγω ασθενείς η πυελονεφρίτιδα που οφείλεται στην αποφρακτικές αιτίες είναι ένα σημαντικό πρόβλημα. Οι περισσότεροι απ' αυτούς τους ασθενείς έχουν ασυμπτωματική βακτηριουρία η οποία μπορεί να γίνει επικίνδυνη όταν διαταραχθεί η ροή των ούρων.

Ειλεοστομία στο δέρμα

Όπως πιο πάνω έχει αναφερθεί οι ασθενείς με εκτροπή ούρων στο έντερο εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα βακτηριουρίας, βακτηριαιμίας και σηπτικών επεισοδίων. Μια πρόσφατη εργασία μελέτησε εκτεταμένα τις ουρολοιμώξεις σε ασθενείς με ειλεοστομία. Η συχνότητα της βακτηριουρίας βρέθηκε 94% και το 14% είχε κλινικά στοιχεία πυελονεφρίτιδας. Τα παθογόνα που βρίσκονται πιο συχνά είναι ο πρωτέας, η κλεμπσιέλλα, η ψευδομονάδα και ο εντερόκοκκος. Η εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βιοπτικών δειγμάτων από την έλικα ειλεού δεν απεκάλυψε βακτήρια προσκολλημένα στα κύτταρά του, αν και βρέθηκαν gram(+) κόκκοι προσκολλημένοι στα κερατινοποιημένα κύτταρα από τη βλεννογόνο-δερματική συμβολή. Μανομετρικές μελέτες του ειλεϊκού αγωγού έδειξαν πως οι ουρολοιμώξεις ήταν πιο συχνές σε ειλεϊκές έλικες με ανώμαλες και αδύναμες περισταλτικές συσπάσεις.

Εγκρατής εκτροπή στο δέρμα

Οι ασθενείς με τον εν λόγω τύπο εκτροπής εμφανίζουν επίσης αυξημένη συχνότητα βακτηριουρίας. Αναφέρονται θετικές καλλιέργειες ούρων σε ποσοστό 67% στα ειλεϊκά ρεζερβουάρς, 67% στα ρεζερβουάρς από τυφλό, 71% στα kock pouches και 56% στα Indiana pouches. Οι αιτίες της αυξημένης συχνότητας βακτηριουρίας δεν είναι σαφείς. Φαίνεται πως το έντερο, σε αντίθεση με το ουροθήλιο, δεν έχει την ικανότητα να αναστέλλει το βακτηριακό πολλαπλασιασμό. Σε σύγκριση με την ουρητηροστομία και την ειλεοστομία, οι κλινικά σημαντικές ουρολοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές. Οι ασυμπτωματικές βακτηριουρίες στα εγκρατή ειλεϊκά ρεζερβουάρς δεν είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά. Μια αντιπαλινδρομική τεχνική ουρητηροεντερικής αναστόμωσης, όπως η τεχνική Le Duc, συμβάλλει στη χαμηλή επίπτωση των ουρολοιμώξεων.

Ορθότοπη νεοκύστη

Λίγες μελέτες έχουν γίνει για τη διερεύνηση των ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με ορθότοπη νεοκύστη. Τα ανευρισκόμενα μικρόβια είναι παρόμοια με εκείνα που βρίσκονται και στους άλλους τύπους εκτροπής των ούρων. Ο βακτηριακός αποικισμός σχετίζεται με το υπόλειμμα των ούρων. Τις περισσότερες φορές η βακτηριουρία είναι ασυμπτωματική και η ανάγκη αντιβιοτικής θεραπείας στις εν λόγω περιπτώσεις είναι αντιφατική. Η συνολική επίπτωση των ουρολοιμώξεων είναι 35%. Σε μια μελέτη αναφέρεται πως ο τύπος 1 του κολοβακτηριδίου είναι μια από τις κύριες αιτίες ασυμπτωματικής βακτηριουρίας μετά από επανακατασκευή του ουροποιητικού με τμήμα ειλεού.

ΜΗ ΕΓΚΡΑΤΗΣ

ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Είναι ο πιο συχνός τύπος εκτροπής ούρων που εκτελείται σε συνδυασμό με κυστεκτομή. Τα υψηλά ποσοστά της μη εγκρατούς εκτροπής αντανακλούν το γεγονός πως ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που υποβάλλονται σε κυστεκτομή είναι υψηλός και επίσης πως η κυστεκτομή εκτελείται και σε μικρότερα νοσηλευτικά ιδρύματα. Η σημαντική βελτίωση της ποιότητας των εφαρμοζόμενων συσκευών στη στομία και η εξέλιξη της θεραπείας της στομίας έχουν κάνει πιο αποδεκτό τον εν λόγω τύπο εκτροπής των ούρων.

ΟΥΡΗΤΗΡΟΣΤΟΜΙΑ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Αρχικά περιγράφηκε σαν τύπος εκτροπής των ούρων στα παιδιά. Αργότερα εφαρμόσθηκε σε ενήλικες με ουρητηρική απόφραξη λόγω κακοήθειας. Η στένωση όμως της στομίας σε ποσοστό > 50% περιόρισε την εφαρμογή της. Η ουρητηροστομία δεν εφαρμόζεται πλέον σαν ανακουφιστικός τύπος εκτροπής επειδή εφαρμόζεται σήμερα η διαδερμική νεφροστομία. Η στένωση του στόματος και οι επακόλουθες ουρολοιμώξεις είναι οι μείζονες επιπλοκές. Άλλες σοβαρές επιπλοκές είναι η νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και ο σχηματισμός λίθου. Το ουρητηροαορτικό συρίγγιο είναι σπάνια αλλά θανατηφόρα επιπλοκή της ουρητηροστομίας στο δέρμα με καθετήρα. Επειδή η σωστή διάγνωση είναι μερικές φορές απίθανη προεγχειρητικά και μπορεί να συμβεί μαζική αιμορραγία, πρέπει να επιχειρείται χειρουργική θεραπεία νωρίς, ακόμη και επί απουσίας απόλυτης διάγνωσης.

Η ουρητηροστομία στο δέρμα πρέπει να εφαρμόζεται σε εντελώς επιλεγμένες περιπτώσεις. Η στένωση του στομίου μπορεί να αποφευχθεί αν η μέθοδος εφαρμόζεται σε ασθενείς με υδροουρητήρα και όταν παρεμβληθεί δερματικός κρημνός. Σήμερα χρησιμοποιούνται συνήθως j-stents. Καλά κλινικά αποτελέσματα προκύπτουν από την εφαρμογή ουρητηροστομίας σε μονήρη νεφρό.

Τελευταία εφαρμόζονται νέες τεχνικές ουρητηροστομιών έτσι ώστε να μην απαιτείται η τοποθέτηση καθετήρων. Μια απ' αυτές περιγράφηκε από τον Hirokawa και συν . σε ασθενείς με δύο ουρητήρες φυσιολογικού μεγέθους.

Γίνεται επιμήκης τομή 6-7cm στο περιφερικό τμήμα των καλώς κινητοποιηθέντων ουρητήρων. Ακολούθως οι ουρητήρες συρράπτονται και δημιουργείται πλάγιο-πλάγια αναστόμωση, εκτός από τα τελικά 2,5cm.

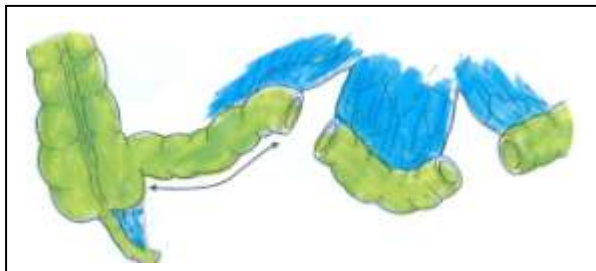
Μεταξύ των περιφερικών μη συρραφέντων τμημάτων δημιουργείται στόμα με παρέμβαση δύο κρημνών δέρματος που δημιουργούνται με την τεχνική Z του δέρματος, με διακεκομμένες ραφές. Η συχνότητα στένωσης ήταν 8,3%.

Τελευταία εφαρμόζεται η λαπαροσκοπική αμφοτερόπλευρη και ετερόπλευρη ουρητηροστομία στο δέρμα. Επίσης τελευταία γίνεται ουρητηροστομία στο δέρμα με οπισθοπεριτονεοσκόπηση.

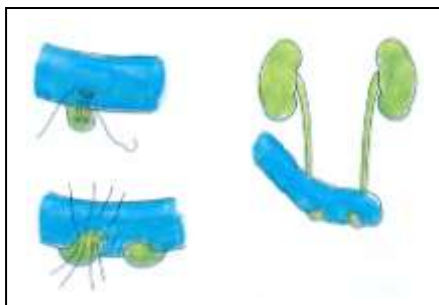
ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΜΕ ΑΓΩΓΟ

ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ (Εικόνες 34 μέχρι 36)

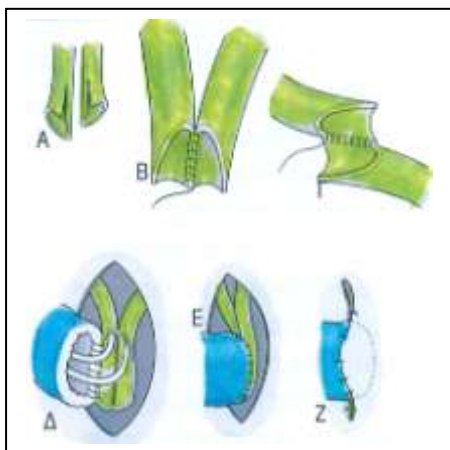
Είναι ο πιο συχνός τύπος εκτροπής των ούρων που εφαρμόζεται σε συνδυασμό με κυστεκτομή. Απομονώνεται ένα περιφερικό τμήμα ειλεού μήκους 15-20cm και οι ουρητήρες εμφυτεύονται στο κεντρικό άκρο (186). Το στόμα τοποθετείται κάτω και δεξιά του ομφαλού. Την τελευταία δεκαετία υπάρχουν ελάχιστες δημοσιεύσεις για την τεχνική. Οι πιο συχνές επιπλοκές αναφέρονται σε προβλήματα της στομίας ή της περιστομιακής περιοχής. Επίσης συμβαίνουν παραστοματικές κήλες, στένωση του εντερικού αγωγού και διαταραχή του ανώτερου ουροποιητικού. Η συχνότητα των εν λόγω επιπλοκών σχετίζεται με το χρόνο παρακολούθησης.



ΕΙΚΟΝΑ 34. Απομόνωση τμήματος ειλεού, τουλάχιστον 30cm μακριά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



ΕΙΚΟΝΑ 35. Αναστόμωση Bricker.
απεικονίζεται η τελικοπλαγία αναστόμωση των ουρητήρων χωρίς αντιπαλινδρομική τεχνική.
(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



ΕΙΚΟΝΑ 36. Αναστόμωση Wallace.

Οι ουρητήρες (Α) υπόκεινται «σπατουλοποίηση» (Β) τοποθετούνται παράλληλα και συρράπτονται με ράμμα 4-0 μονοκρύλ(Γ) το συνήθως ωοειδές στόμιο με το κεντρικό άκρο του ειλεακού αγωγού. Οι ουρητήρες καθετηριάζονται με καθετήρες σίτισης νηπίων, 6 Fr (Δ) Περάτωση της αναστόμωσης και (Ε) Κάλυψη με περιτόναιο. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)

Στοματικές και περιστοματικές επιπλοκές

Περιλαμβάνουν δερματικές βλάβες (δερματίτιδες) και στένωση της στομίας. Η συχνότητά τους αφορά το 31% των περιπτώσεων. Παραστοματική κήλη αναφέρεται στο 10-15% των περιπτώσεων. Μετά την αποκατάστασή της η υποτροπή είναι σπάνια. Η μετάθεση της στομίας υπερτερεί από τη διόρθωση της απονεύρωσης. Σήμερα χρησιμοποιούνται ειδικά πλέγματα. Η στένωση του αγωγού εμφανίζεται μόνο στα ειλεϊκά τμήματα και δεν έχει περιγραφεί για άλλα εντερικά τμήματα που χρησιμοποιούνται για εκτροπή ούρων. Ολόκληρο ή μέρος του εντερικού θύλακα μετατρέπεται σε σωλήνα με παχύ τοίχωμα χωρίς περισταλτισμό και προκαλείται απόφραξη του ανώτερου ουροποιητικού. Οι αιτίες περιλαμβάνουν χρόνια φλεγμονή ή αγγειακή ανεπάρκεια. Η θεραπεία συνίσταται σε αφαίρεση του θύλακα ή σε μερική εκτομή.

Χειροτέρευση του ανώτερου ουροποιητικού

Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ακτινολογική ή λειτουργική χειροτέρευση της λειτουργίας του ανώτερου ουροποιητικού στο 35% των ασθενών με ελάχιστη παρακολούθηση 5 ετών, που φθάνει το 50% σ' εκείνους που παρακολούθηθηκαν για 15 χρόνια.

ΑΓΩΓΟΣ ΝΗΣΤΙΔΑΣ

Τα τμήματα νήστιδας απέκτησαν κακή φήμη λόγω των διαφόρων αναφορών τη δεκαετία του 1970 για το «σύνδρομο του αγωγού νήστιδας» που χαρακτηριζόταν από υποχλωραιμία, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία και οξέωση και οφείλετο στα έμφυτα χαρακτηριστικά απορρόφησης της νήστιδας. Τα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν αφυδάτωση και λήθαργο και η θεραπεία συνίσταται σε ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου νατρίου η οποία πρέπει να ακολουθείται από συμπληρωματική χορήγηση αλατιού από το στόμα για κάποιο χρονικό διάστημα. Διάφοροι ερευνητές όμως εξέφρασαν την ικανοποίησή τους με τον εν λόγω τύπο της εκτροπής και βρήκαν χαμηλή συχνότητα ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Τόνισαν πως πρέπει να χρησιμοποιείται βραχύ τμήμα νήστιδας.

ΑΓΩΓΟΣ ΚΟΛΟΥ

Στους ενήλικες χρησιμοποιείται πιο συχνά τμήμα κόλου, όταν προηγουμένως ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ακτινοβολία υψηλής δόσης. Όταν σ' αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιηθεί ειλεός, ο κίνδυνος επιπλοκών είναι υψηλός. Η βασική αρχή είναι να μη χρησιμοποιείται ακτινοβολημένος ιστός. Αν ο αγωγός για εκτροπή ούρων είναι η πλέον κατάλληλη επιλογή για τον ασθενή, τότε το εγκάρσιο κόλο είναι συνήθως η κατάλληλη λύση.

ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΕΣ ΕΚΤΡΟΠΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ουρολόγοι θα πρέπει να έχουν σαν πρώτη επιλογή για ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική κυστεκτομή για διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, τη μόνιμη εκτροπή των ούρων. Στην πραγματικότητα έχει δοθεί λιγότερη προσοχή στην ανακουφιστική εκτροπή των ούρων για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο της κύστεως. Βασικά σε 2 καταστάσεις έχει έννοια ο εν λόγω τύπος εκτροπής. Πρώτον, ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε ολική κυστεκτομή λόγω του προχωρημένου σταδίου ή της κακής γενικής κατάστασης μερικές φορές απαιτούν εκτροπή των ούρων λόγω των μη ελεγχόμενων συμπτωμάτων (αιματουρία, πόνος) ή της ουραιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές η διαδερμική νεφροστομία είναι προτιμότερη από την ουρητηροστομία, επειδή η πρόγνωση των ασθενών είναι κακή και η διαδερμική νεφροστομία είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος.

Ειδικότερα για ασθενείς με ουραιμία που οφείλεται σε ουρητηρική απόφραξη, η διαδερμική νεφροστομία θα πρέπει να είναι η πρώτη

επιλογή επειδή μπορεί να εφαρμοσθεί εύκολα σε ασθενείς με υδρονέφρωση.

Δεύτερον, ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική κυστεκτομή αλλά όχι σε εκτροπή των ούρων με χρήση εντερικού τμήματος είναι υποψήφιοι για ανακουφιστική εκτροπή των ούρων. Ασθενείς με σοβαρές εντερικές συμφύσεις ή νόσους και εκείνοι που χρειάζονται σύντομη και λιγότερη επεμβατική χειρουργική μέθοδο λόγω των συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων, απαιτούν ανακουφιστική εκτροπή των ούρων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οι ουρητηροστομίες είναι η πρώτη επιλογή και μπορεί να προσφέρουν μια μόνιμη εκτροπή όταν κατορθωθεί πλήρης αφαίρεση του καρκίνου. Η ουρητηροστομία είναι επίσης κατάλληλη σε ασθενείς με μονήρη νεφρό, ιδιαίτερα όταν ο ουρητήρας είναι διατεταμένος. Τελευταία εφαρμόζεται η λαπαροσκοπική ή η οπισθοπεριτονεοσκοπική ουρητηροστομία.

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΦΡΟΣΤΟΜΙΑ

Είναι μέθοδος ελάχιστα επεμβατική που βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία και εμφανίζει χαμηλή νοσηρότητα. Είναι η κατάλληλη εκτροπή των ούρων για προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, δεδομένου και του γεγονότος ότι ο ανεγχείρητος καρκίνος της κύστεως που απαιτεί ανακουφιστική εκτροπή των ούρων έχει χειρότερη πρόγνωση από τις περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη και τραχήλου της μήτρας που απαιτούν ανακουφιστική εκτροπή. Στην τελευταία περίπτωση μπορεί να αρθεί η απόφραξη με την τοποθέτηση pig-tails.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

Τα προσθετικά όργανα έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε πολλές περιοχές του ανθρώπινου σώματος. Αν ένα σύνθετο όργανο, όπως η καρδιά, μπορεί να αντικατασταθεί από μια μηχανική αντλία, ο απλός πολίτης θα μπορούσε να υποθέσει πως ένα απλό ρεζερβουάρ όπως η ουροδόχος κύστη θα μπορούσε εύκολα να αντικατασταθεί από μια τεχνητή κύστη. Όμως παρά τις αναρίθμητες προσπάθειες των τελευταίων 50 χρόνων, ο σκοπός αυτός δεν έχει επιτευχθεί. Οι πρόσφατες πρόοδοι στα βιοϋλικά, συμπεριλαμβανομένων των αλλοπλαστών, κρατούν την πόρτα της αλλοπλαστικής τεχνητής κύστης ανοικτή. Όμως η κλινική χρήση ρουτίνας φαίνεται δεκαετίες μπροστά.

Η κατασκευή μηχανικής ουροδόχου κύστεως από αυτόλογα ουροθηλιακά και λεία μυικά κύτταρα που καλλιεργούνται σε βιοϊστο-συμβατά συνθετικά ή φυσικά υλικά είναι τώρα εφικτή σε προκλινικές μελέτες και μπορεί να έχει κλινική εφαρμογή στο όχι πολύ απώτερο μέλλον. Η ανάπτυξη της βιοτεχνικής κύστεως θα συμβάλλει στην πρόληψη μερικών μεταβολικών επιπλοκών της εντερικής νεοκύστης. Έχουν δοκιμασθεί σε

πειραματόζωα δύο τεχνικές για ανακατασκευή της κύστεως: 1. η τεχνική *in vivo* η οποία χρησιμοποιεί φυσικά βιοϋλικά για αναδημιουργία λειτουργικής κύστεως και 2. η τεχνική *in vitro* η οποία χρησιμοποιεί καλλιέργειες αυτόλογων ουροθηλιακών και λείων μυικών κυττάρων από τον ουροποιητικό σωλήνα του ξενιστή μετά τις οποίες κύτταρα εμφυτεύονται σε ένα «καλούπι» προκειμένου να αναπτυχθεί ένα σύνθετο μόσχευμα το οποίο τοποθετείται στον ίδιο ξενιστή για πλήρη αναγέννηση. Η δημιουργία μιας τέλει ιστομηχανικής κύστεως με βάση σε σχήμα τριγώνου και η πραγματοποίηση ενός αγωγού ή ενός εγκρατούς θυλάκου με τη χρήση τεχνητού ιστού, αναμένονται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

1.Ο τύπος εκτροπής των ούρων αποφασίζεται προεγχειρητικά μετά από συζήτηση με τον ασθενή και πάντοτε σε σχέση με τα πιθανά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που συνοδεύουν τις διάφορες μεθόδους. Η ηλικία, η γενική κατάσταση, το στάδιο του όγκου και η νεφρική λειτουργία είναι από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου.

2.Πρός το παρόν, τα δεδομένα δεν επιτρέπουν συστάσεις για τον τύπο της εκτροπής, την επιλογή του εντερικού τμήματος και την τεχνική της ουρητηροεντερικής αναστόμωσης σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία.

3.Σε ασθενείς με εγκρατές ρεζερβουάρ και ορθότοπη νεοκύστη, η ουρολοίμωξη δεν αποτελεί σοβαρή επιπλοκή, εφόσον τα ούρα εξέρχονται ομαλά.

ΟΡΘΟΤΟΠΗ ΝΕΟΚΥΣΤΗ

1.Μια απλή τελικο-πλάγια αναστόμωση στο κεντρικό άκρο μιας ορθότοπης νεοκύστης σε συνδυασμό με τακτική ούρηση και στενή παρακολούθηση είναι η διαδικασία με τη μικρότερη συνολική συχνότητα επιπλοκών. Τα δυνητικά πλεονεκτήματα των «κλασικών» αντιπαλινδρομικών τεχνικών που εφαρμόζονται σε συνδυασμό με ορθότοπη νεοκύστη φαίνονται ότι αντισταθμίζονται με τις συχνότερες επιπλοκές και τη μεγαλύτερη συχνότητα επανεπέμβασης. Η ανάγκη για αντιπαλινδρομική τεχνική σε εγκρατή εκτροπή στο δέρμα δεν αμφισβητείται και πρέπει να γίνεται.

2.Η κυστεκτομή με διατήρηση του προστάτη δεν πρέπει να εκτελείται σαν ρουτίνα λόγω των ογκολογικών κινδύνων για καρκίνο του προστάτη ή καρκίνο της κύστεως που προσβάλλει τον προστάτη σε άνδρες με

ουροθηλιακό καρκίνο της κύστεως. Η κυστεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων πρέπει να εκτελείται σε αυστηρώς επιλεγμένες περιπτώσεις νέων ανδρών και τα λειτουργικά αποτελέσματα είναι καλά για μη ουροθηλιακό καρκίνο. Η διατήρηση της σεξουαλικότητας με διατήρηση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος του κόλπου μετά από ριζική κυστεκτομή σε γυναίκες είναι εφικτή από ογκολογικής απόψεως στις περισσότερες γυναίκες που υποβάλλονται σε κυστεκτομή για καρκίνο της κύστεως.

ΕΓΚΡΑΤΗΣ ΕΚΤΡΟΠΗ ΟΥΡΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Συνήθως χρησιμοποιείται τμήμα ειλεού ή η σκωληκοειδής απόφυση. Οι περισσότεροι χειρουργοί έχουν εγκαταλείψει την εγκρατή Koch ειλεοκύστη λόγω των σημαντικών επιπλοκών που συνοδεύουν τη θηλή που σχηματίζεται.

ΜΗ ΕΓΚΡΑΤΗΣ ΕΚΤΡΟΠΗ ΟΥΡΩΝ

1. Η ειλεοστομία παραμένει η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος εκτροπής των ούρων σε συνδυασμό με ριζική κυστεκτομή. Τεχνικά είναι ευκολότερη απ' ό,τι η εγκρατής εκτροπή. Μερικές μελέτες όμως επιβεβαιώνουν υψηλή συχνότητα επιπλοκών από το ανώτερο ουροποιητικό.

2. Για τη διάγνωση των επιπλοκών είναι επιτακτική η διά βίου παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει φροντίδα της στομίας και τακτική εκτίμηση της μορφολογίας και της λειτουργίας του ανώτερου ουροποιητικού. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία με τις οδηγίες της συστήνει παρακολούθηση με υπερηχογράφημα και απλή ακτινογραφία. Όμως το υπερηχοτομογράφημα δεν μπορεί να υποκαταστήσει απόλυτα την ενδοφλέβια ουρογραφία επειδή μπορεί να υπάρχει απόφραξη χωρίς μεγάλη διάταση και το αντίθετο. Επιπλέον το υπερηχοτομογράφημα βασίζεται και στην εμπειρία του εξεταστή.

ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΕΚΤΡΟΠΗ

Η χωρίς καθετήρα ουρητηροστομία αποτελεί την πρώτη επιλογή για ασθενείς που υποβάλλονται σε κυστεκτομή, αλλά όχι σε εκτροπή ούρων με χρήση εντερικού τμήματος.

Η διαδερμική νεφροστομία είναι η πρώτη επιλογή για ασθενείς με βραχύ προσδόκιμο επιβίωσης που αναπτύσσουν αποφρακτική νεφρική ανεπάρκεια λόγω μη θεραπεύσιμης κακοήθειας.

7

ΟΡΘΟΤΟΠΗ ΝΕΟΚΥΣΤΗ

Η χρησιμοποίηση τμήματος ειλεού είναι η πιο διαδεδομένη τεχνική διεθνώς για τη δημιουργία νεοκύστης. Οι διάφορες τεχνικές εμπίπτουν σε 3 μείζονες κατηγορίες:

- 1.την hemi Koch που αρχικά περιγράφη από τον Kock και έγινε δημοφιλής από τον Skinner,
- 2.το ειλεϊκό ρεζερβουάρ που αρχικά περιγράφηκε από τον Studer και έχει το πλεονέκτημα εμφύτευσης των ουρητήρων σε ένα κεντρικό τμήμα ειλεού χωρίς αντιπαλινδρομικό μηχανισμό και
- 3.την ειλεϊκή νεοκύστη, ένα ρεζερβουάρ σχήματος W που πρώτα περιγράφηκε από τον Hautmann.

Τα πλεονεκτήματα τους είναι καλές τιμές πρώιμης εγκράτειας που οφείλονται στη μεγάλη χωρητικότητα όλων των ρεζερβουάρς.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Παράγοντες ασθενούς: Υπέρ.

Ο βασικός παράγοντας του ασθενούς είναι η «επιθυμία του ασθενούς για νεοκύστη». Ο ασθενής έχει ανάγκη κάποιο κίνητρο για να ανεχθεί την αρχική και μερικές φορές για μεγάλο χρονικό διάστημα νυκτερινή ακράτεια που συνοδεύει τη νεοκύστη. Οι περισσότεροι ασθενείς πρόθυμα αποδέχονται κάποιο βαθμό νυκτερινής ακράτειας προκειμένου να αποφύγουν τη στομία, αλλά όχι όλοι.

Παράγοντες ασθενούς: Κατά

Μερικοί ασθενείς εξυπηρετούνται καλύτερα με μια στομία. Οι παράγοντες του ασθενούς κατά της νεοκύστης είναι οι ακόλουθοι:

- 1.το κύριο κίνητρο του ασθενούς είναι να βγεί γρήγορα από το νοσοκομείο.
- 2.τα ηλικιωμένα άτομα που ζούν σε κοινωνική απομόνωση και
- 3.η έλλειψη ανησυχίας για την εικόνα του σώματος: οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν έχουν την ίδια κοσμητική ανησυχία που έχουν οι νεώτεροι ασθενείς και ο βασικός τους στόχος είναι να επιστρέψουν στον προηγούμενο τρόπο ζωής, ο οποίος είναι συχνά καθιστικός.

Κριτήρια επιλογής ασθενών:

Ογκολογικοί παράγοντες. Μετά την κυστεκτομή ο γραμμωτός σφιγκτήρας πρέπει να παραμείνει άθικτος. Παρόλα αυτά η εγχείρηση για τον καρκίνο δεν πρέπει να υπόκειται σε συμβιβασμούς. Οι εν λόγω ανησυχίες εφαρμόζονται σε δύο απόψεις επιλογής.

- 1.ουρηθρική υποτροπή του όγκου στους άνδρες. Ένα από τα βασικά ανασχετικά για ορθότοπη εκτροπή είναι ο κίνδυνος ουρηθρικής υποτροπής του καρκίνου.

2.ορθότοπη νεοκύστη στις γυναίκες: η ορθότοπη νεοκύστη στις γυναίκες με διηθητικό καρκίνο της κύστεως έχει γίνει πρόσφατα λίαν δημοφιλής.

Η αυξανόμενη εμπειρία με την ορθότοπη νεοκύστη έχει μειώσει τους περιορισμούς επιλογής των ασθενών. Θα έπρεπε μια εκτεταμένη πυελική νόσος , μια ψηλαφητή μάζα ή θετικοί αλλά εξαιρεσιμοι λεμφαδένες να αποκλείσουν την εφαρμογή νεοκύστης λόγω της μεγάλης πιθανότητας πυελικής ή απομεμακρυσμένης υποτροπής;

Κανένα πειστικό στοχείο δεν υπάρχει που να μας λέει πως ο ασθενής με ορθότοπη εκτροπή ανέχεται την επικουρική χημειοθεραπεία λιγότερο καλά, ή πως η πυελική υποτροπή είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπισθεί όταν υπάρχει νεοκύστη σε σύγκριση με ειλεοστομία.Οι ασθενείς μπορούν να περιμένουν φυσιολογική λειτουργία της νεοκύστης μέχρι την ώρα του θανάτου.

Προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα για προχωρημένο καρκίνο, συνήθως αποτελεί αντένδειξη για ορθότοπη νεοκύστη, δεν την αποκλείει όμως απολύτως.

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Παρά το γεγονός ότι η ορθότοπη νεοκύστη αποτελεί την ιδεώδη μέθοδο εκτροπής των ούρων μετά από κυστεκτομή, αρκετοί ασθενείς υποβάλλονται σε ειλεοστομία.Γιατί;Οι εν λόγω ασθενείς συχνά επηρεάζονται από δυσμενείς κλινικούς παράγοντες, όπως η προχωρημένη ηλικία, η μεγάλη συχνότητα νοσηρότητας και άλλες προηγούμενες θεραπείες για καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με καρκίνο που θεωρούντο μη εξαιρεσιμοι και υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή απελπισίας, και εκείνων στους οποίους ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχει αποτύχει. Έτσι, παρά τη μεγάλη επιθυμία του γιατρού να επιτελέσει ορθότοπη νεοκύστη, σε μερικές περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν. Η ειλεοστομία παραμένει μια πρόσφορη, ασφαλής και κατάλληλη μέθοδος εκτροπής ούρων στους εν λόγω ασθενείς.

ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ

Η ΠΡΟΛΗΨΗ

ΤΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ;

Η διαδικασία με τη χαμηλότερη συχνότητα επιπλοκών είναι μια απλή τελικοπλαγία αναστόμωση σε ένα κεντρικό σκέλος με χαμηλές πιέσεις της νεοκύστης σε συνδυασμό με τακτικές ουρήσεις και στενή παρακολούθηση.Ο συνεχής περισταλτισμός στο κεντρικό σκέλος του ειλεού μειώνει αλλά δεν εξαλείφει την παλινδρόμηση. Τα δυνητικά πλεονεκτήματα της «κλασικής» αντιπαλινδρομικής τεχνικής Le Duc υπερκαλύπτονται από τη μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών και επανεπέμβασης.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

(Μακρόχρονη)

Η μακρόχρονη ασφάλεια του ανώτερου ουροποιητικού είναι βασική απαίτηση για επιτυχή ανακατασκευή του κατώτερου ουροποιητικού. Η χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας έχει πολλές δυνητικές αιτίες, όπως η μετάδοση των ψηλών πιέσεων της κύστεως στο ανώτερο ουροποιητικό (λειτουργική ή απόφραξη από παλινδρόμηση), ο σχηματισμός λίθου, η λοίμωξη και η ανατομική απόφραξη σε οποιοδήποτε σημείο (η ουρητηροειλεϊκή αναστόμωση είναι το πιο συχνό). Επιπρόσθετα με τη φυσιολογική με την πάροδο της ηλικίας, μείωση της νεφρικής λειτουργίας, πολλές μη ουρολογικές αιτίες, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, διάφορα φάρμακα κ.ά. είναι υπεύθυνα αίτια για την χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών αναφέρει νεφρική χειροτέρευση μετά από εγκρατή στομία στο δέρμα σε ποσοστό 28%.

Λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν για τη νεφρική λειτουργία μετά από ορθότοπη νεοκύστη. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η συχνότητα διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας είναι μικρή. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο πριν από το χειρουργείο εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής νεφρικής έκπτωσης. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών έτσι ώστε να διαγνωσθούν εγκαίρως οι διορθώσιμες αιτίες που συνήθως αφορούν στενώσεις στο σημείο της ουρητηροειλεϊκής αναστόμωσης.

ΕΓΚΡΑΤΕΙΑ

Η εγκράτεια μετά από ορθότοπη εκτροπή των ούρων εξαρτάται από την ακεραιότητα του ουρηθρικού σφιγκτηριακού μηχανισμού και του πυελικού εδάφους, που μπορεί να αντισταθμίσουν τις πιέσεις που αναπτύσσονται στο εσωτερικό της νεοκύστης. Οι πιέσεις της νεοκύστης επηρεάζονται από το μέγεθος και το σχήμα της νεοκύστης, σύμφωνα με το νόμο του La Place «πίεση = τάση: όγκος». Επιπρόσθετοι παράγοντες που πιθανόν να επηρεάζουν την εγκράτεια είναι το μήκος της ουρήθρας και η ευαισθησία της, η ηλικία του ασθενούς και η διανοητική του κατάσταση, η ακεραιότητα των νευρικών ινών του πυελικού νεύρου που νευρώνει το γραμμωτό σφιγκτήρα, η πληρότητα της ούρησης και η παρουσία ή απουσία βακτηριουρίας. Οι πολλαπλές επιλογές εντερικών τμημάτων (ειλεϊκό, ειλεοτυφλικό, κολικό, σιγμοειδικό) και οι διάφορες τεχνικές μετατροπής τους δίνουν τη δυνατότητα να επιτευχθεί μεγάλη χωρητικότητα στη νεοκύστη (>300ml). Η εγκράτεια βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια των πρώτων 6-12 μηνών μετά την εγχείρηση, καθώς η διατασιμότητα της νεοκύστης βελτιώνεται έτσι ώστε

να αποθηκεύει μεγαλύτερο όγκο ούρων σε χαμηλότερες πιέσεις. Οι ασθενείς συμβουλεύονται να ουρούν εφαρμόζοντας το χειρισμό Valsava σε συνδυασμό με χάλαση του πυελικού εδάφους, επιτυγχάνοντας έτσι αυτόματη ούρηση και πλήρη κένωση της νεοκύστης. Τα αποτελέσματα της εγκράτειας πρέπει να διαχωρίζονται σε εκείνα που αφορούν τη νύκτα και σε εκείνα που αφορούν την ημέρα και να εκτιμώνται ξεχωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες.

ΕΓΚΡΑΤΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕΡΑΣ

Η εγκράτεια κατά τη διάρκεια της ημέρας αποκαθίσταται μετεγχειρητικά πιο γρήγορα σε σύγκριση με την εγκράτεια κατά τη διάρκεια της νύκτας. Η συνολική συχνότητα ημερήσιας εγκράτειας που ορίζεται σαν « καλή ή εξαιρετική », όταν ο ασθενής είναι εντελώς στεγνός ή χρησιμοποιεί μια πάνα την ημέρα ένα χρόνο μετά την επέμβαση νεοκύστης, είναι σχεδόν 85-90%. Η ημερήσια εγκράτεια μπορεί να μειωθεί 4-5 χρόνια μετεγχειρητικά, εν μέρει λόγω του μειωμένου τόνου του ουρηθρικού σφιγκτήρα με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι η ηλικία του ασθενούς κατά το χρόνο της κυστεκτομής και της εκτροπής των ούρων είναι ένας σχετικός παράγοντας που καθορίζει την απόφαση για τη δημιουργία ή μη ορθότοπης νεοκύστης. Η επιμένουσα σοβαρή ακράτεια μετά από ορθότοπη νεοκύστη μπορεί να αντιμετωπισθεί με περιουρηθρική ένεση κολλαγόνου ή τοποθέτηση ουρηθρικού sling ή τεχνητού σφιγκτήρα. Τα αποτελέσματα της ένεσης κολλαγόνου σ' αυτή την ομάδα ασθενών είναι μέτρια και σε βαθμό και σε διάρκεια.

ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΕΓΚΡΑΤΕΙΑ

Ο έλεγχος των ούρων κατά τη διάρκεια της νύκτας απαιτεί επίσης ένα διάστημα 6-12 μηνών κατά το οποίο η χωρητικότητα και η διατασιμότητα της ορθότοπης νεοκύστης αυξάνονται. Αρχικά συνιστάται στους ασθενείς ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων υγρών μετά το βραδυνό γεύμα, η ούρηση πριν από τον ύπνο και η τοποθέτηση ξυπνητηριού, ώστε να πραγματοποιούν μία ή δύο ουρήσεις τη νύκτα. Η συχνότητα νυκτερινής ακράτειας κυμαίνεται από 27% μέχρι 50%. Οι ασθενείς με ενούρηση παρουσιάζουν υψηλότερες πιέσεις, υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση, μεγαλύτερη συχνότητα θετικών καλλιεργείων των ούρων, μικρότερες μέγιστες ουρηθρικές πιέσεις και μικρότερη διατασιμότητα σε σύγκριση με εκείνους που δεν εμφανίζουν ενούρηση. Η λήψη υδροχλωρικής ιμιπραμίνης 25mg πριν από την κατάκλιση αναφέρεται ότι μειώνει τη νυκτερινή ακράτεια σε ποσοστό 25%. Η συχνότητα πλήρους νυκτερινής εγκράτειας, χωρίς χρήση οποιασδήποτε πάνας, ανέρχεται στο 45-65% (187).

ΔΥΣΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΣΤΕΝΩΜΑ

Οι ασθενείς με νεοκύστη μαθαίνουν να ουρούν με ταυτόχρονη χάλαση των μυών του πυελικού εδάφους και αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης εκτελώντας το χειρισμό Valsava. Η δυσουρία εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες (φθάνει το 55%) απ'ότι στους άνδρες. Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν πως η βασική αιτία υπερεγκράτειας στις γυναίκες με νεοκύστη είναι ο σχηματισμός κήλης της κύστεως από έλλειψη οπίσθιας υποστήριξης της που οδηγεί σε γωνίωση και απόφραξη της συμβολής ουρήθρας και νεοκύστης. Τεχνικές που προλαμβάνουν την εν λόγω κήλη είναι η ουρηθρική ανάρτηση, η τοποθέτηση μεσεντερίου πίσω από τη νεοκύστη και η ανάρτηση του κόλπου στο σύνδεσμο του Cooper. Άλλοι ερευνητές θεωρούν πως η διατήρηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον ανώτερο κόλπο και την περιουρηθρική περιοχή συμβάλλει στην πρόληψη της υπερεγκράτειας.

Στο 4-33% των ανδρών με νεοκύστη και δυσουρία απαιτείται διουρηθρική εκτομή του στενώματος.

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΟΥΡΗΘΡΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Ανδρική ουρήθρα. Γενικά, η επίπτωση ουρηθρικού όγκου μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή και υποτροπιάζοντα όγκο της ουροδόχου κύστεως οποιουδήποτε σταδίου είναι περίπου 6%, αν ο πρωτοπαθής όγκος αντιμετωπίζεται με διουρηθρική εκτομή της κύστεως μόνο. Μετάχρονη ουρηθρική υποτροπή μετά από κυστεκτομή φαίνεται ότι εξαρτάται από τον τύπο της εκτροπής και το χρονικό διάστημα. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε πως οι ασθενείς με ετερότοπη εκτροπή των ούρων εμφανίζουν την υψηλότερη συχνότητα δευτεροπαθούς ουρηθρικού όγκου (10%), ακολουθούμενοι από τους ασθενείς με ορθότοπη νεοκύστη (4%). Το καρκίνωμα *in situ* και η πολυεστιακότητα του όγκου σχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σύγχρονης προσβολής και της προστατικής ουρήθρας, δεν φαίνονται όμως να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ουρηθρικής υποτροπής (188).

Γυναικεία ουρήθρα. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η προσβολή της ουρήθρας από όγκο συμβαίνει στο 2% των γυναικών με αποδεδειγμένο βιοπτικά καρκίνο της κύστεως όλων των βαθμών και σταδίων, για ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 5,5 ετών. Οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες περιγράφουν στενή σχέση μεταξύ της προσβολής του κυστικού αυχένα και των δευτεροπαθών ουρηθρικών όγκων. Στις εν λόγω

μελέτες δεν βρέθηκε ουρηθρικός όγκος, εκτός και αν είχε διαγνωσθεί καρκίνος της ουροδόχου κύστεως, ο οποίος προσέβαλε τον κυστικό αυχένα. Σε μερικές μελέτες η κολπική προσβολή ήταν ένας επιπρόσθετος ή ο μόνος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για ουρηθρικό όγκο.

Από τα πιο πάνω δεδομένα, μπορεί κανείς να συμπεράνει πως οι γυναίκες ασθενείς χωρίς όγκο στον κυστικό αυχένα ή στα βιοπτικά τεμάχια της κεντρικής ουρήθρας που λαμβάνονται πριν από την κυστεκτομή δεν εμφανίζουν υποτροπή όγκου στην ουρήθρα.

ΠΥΕΛΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΘΟΤΟΠΗ ΝΕΟΚΥΣΤΗ

Η τοπική πυελική υποτροπή ανέρχεται στο 11% των περιπτώσεων σε μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε κυρίως άνδρες ασθενείς. Στις γυναίκες η υποτροπή είναι μικρότερη και ανέρχεται στο 3% περίπου. Όταν διατηρείται το πρόσθιο κολπικό τοίχωμα για λειτουργικούς λόγους, τοπική υποτροπή σε ασθενείς με νεοκύστη εμφανίζεται στο 5% των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Γενικά

Οι επιπλοκές δημιουργίας της νεοκύστης μπορεί να διακριθούν σε πρώιμες και όψιμες και μπορεί να ταξινομηθούν ως σχετιζόμενες και μη σχετιζόμενες με τη νεοκύστη αυτή καθεαυτή. Έχουν περιγραφεί ποικίλες επιπλοκές της εγκρατούς εκτροπής των ούρων. Γενικά είναι παρόμοιες μ' αυτές που συνοδεύουν την ειλεοστομία. Επιπλέον φαίνεται ότι οι συχνότητες των επιπλοκών είναι συγκρίσιμες για τους διάφορους τύπους νεοκύστεων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η συχνότητα επιπλοκών και επανεπέμβασης ήταν 12% v 22% 3,4% v% 8,6 μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε εγκρατή εκτροπή versus με μια ειλεοστομία αντίστοιχα. Μερικές επιπλοκές είναι μοναδικές για την ορθότοπη εκτροπή των ούρων σε σύγκριση με την ειλεοστομία. Η συχνότητα των μετεγχειρητικών κηλών στην τομή είναι σαφώς υψηλότερη. Η εξήγηση πιθανόν να είναι η χρόνια εφαρμογή του χειρισμού Valsava για την επίτευξη σύρσης. Το συρίγγιο μεταξύ νεοκύστης και εντέρου και μεταξύ νεοκύστης και δέρματος είναι σπάνιες επιπλοκές. Ο κίνδυνος συριγγίου μεταξύ νεοκύστης και άλλων πυελικών οργάνων (ορθό, κόλπος, ειλεός) είναι αυξημένος αλλά ακόμη χαμηλός (>10%), όταν εφαρμοσθεί ακτινοβολία της ελάσσονος πύελου. Πρώιμη και όψιμη επανεπέμβαση γίνεται σε

ποσοστό 3-7% και 13-30% σε εγκρατή στομία και ορθότοπη νεοκύστη αντίστοιχα.

Οι περισσότερες άμεσες επιπλοκές του ουροποιητικού σωλήνα(λιθίαση έλικα, στενώματα ουρητηροεντερικής αναστόμωσης, στενώματα της προσθίας ουρήθρας, κατακράτηση βλέννας, λίθος νεφρού) αντιμετωπίζονται ενδοσκοπικά. Εξαίρεση αποτελεί η μεγάλη συχνότητα επανεπέμβασης για ουρητηροεντερικά στενώματα. Αντιθέτως οι επιπλοκές που σχετίζονται με το τραύμα (όπως κήλη) και το έντερο (όπως απόφραξη ή συρίγγιο εντέρου με την έλικα) απαιτούν ανοικτή χειρουργική επέμβαση.

ΟΥΡΗΤΗΡΟΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΤΕΝΩΜΑ

Η πλειονότητα των ουρητηροεντερικών στενωμάτων συμβαίνει 1-2 χρόνια μετεγχειρητικά, ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη τεχνική της αναστόμωσης. Ο κίνδυνος όμως είναι αθροιστικός κατά τη διαδρομή του χρόνου και έχουν αναφερθεί ουρητηροεντερικά στενώματα και 6 χρόνια μετά την επέμβαση.

Η ουρητηρική ισχαιμία είναι η πιο συχνή αιτία δημιουργίας του στενώματος. Συνιστάται περιορισμένη κινητοποίηση του ουρητήρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στενώματος. Ο αριστερός ουρητήρας εμφανίζει ιδιαίτερο κίνδυνο για απόφραξη λόγω της γωνίωσης που υφίσταται καθώς μεταφέρεται κάτω ή διά μέσου του μεσεντερίου του κόλου για να προσεγγίσει τη νεοκύστη.Ο δυνητικός ρόλος της χρόνιας βακτηριουρίας σαν αιτίας περιουρητηρικής φλεγμονής που οδηγεί σε στένωμα είναι αντιφατικός. Συνήθως η ουρητηροεντερική απόφραξη είναι σιωπηλή κλινικά και ανακαλύπτεται από την αύξηση της κρεατινίνης του ορού ή στις απεικονιστικές εξετάσεις που εκτελούνται για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Η συχνότητα των ουρητηρικών στενωμάτων, ανάλογα με την τεχνική εμφύτευσης, κυμαίνεται από 1-10%.

Η αντιμετώπιση των στενωμάτων επιχειρείται αρχικά με ανιούσα ενδοσκοπία και κατιούσα διαδερμική προσπέλαση.Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας, της διαστολής και τοποθέτησης stent είναι 20%-50% versus 44,4-63% αντίστοιχα. Αναφέρονται υψηλά ποσοστά υποτροπής του στενώματος μετά απο επιτυχή εφαρμογή αρχικά μόνο διαστολής. Η ανοικτή χειρουργική επέμβαση έχει υψηλό ποσοστό επιτυχίας (90%). Η ανοικτή χειρουργική προσπέλαση ενός ουρητηρικού στενώματος δεξιά είναι ευκολότερη απ'αυτήν αριστερά και μπορεί να εκτελεσθεί χωρίς να είναι απαραίτητη η επανείσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα στις περισσότερες περιπτώσεις.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι δυνητικές μεταβολικές επιπλοκές μετά από εγκρατή εκτροπή ούρων είναι σημαντικές και μπορεί να έχουν σοβαρά επακόλουθα αν δεν αναγνωρισθούν και διορθωθούν. Η μακρόχρονη μεταβολική ασφάλεια της ορθότοπης νεοκύστης έχει αναφερθεί πιο πάνω, και μόνο λίγα σημεία τονίζονται εκ νέου. Προτιμώνται βραχύτερα εντερικά τμήματα (40-50cm και όχι 60cm) και από μεταβολικής και από ουροδυναμικής σκοπιάς.

ΟΞΕΩΣΗ

Γενικά αναφέρεται ένα ευρύ φάσμα οξέωσης μεταξύ των ασθενών με νεοκύστη, καθώς και η ανάγκη για πρώιμη ή μακρόχρονη θεραπεία με διττανθρακικά. Πολλοί πιστεύουν πως όλοι οι ασθενείς με νεοκύστη παρουσιάζουν μεταβολική οξέωση στην πρώτη μετεγχειρητική περίοδο και θα πρέπει να λαμβάνουν 2-6gr διττανθρακικού νατρίου καθημερινά για 3-6 εβδομάδες. Μια ομάδα ερευνητών αναφέρει ήπια υπερχλωραιμία χωρίς οξέωση στο 4% των ασθενών με ειλεϊκή νεοκύστη. Σε συγκριτική μελέτη της ειλεϊκής και της ειλεοτυφλικής νεοκύστης δεν βρέθηκαν διαφορές στο pH, PCO₂, PO₂, διττανθρακικά, χλώριο και κάλιο του ορού.

ΧΡΟΝΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ

Η αναφερόμενη επίπτωση της χρόνιας βακτηριουρίας σε ασθενείς με νεοκύστη ποικίλει και κυμαίνεται από >12% μέχρι 79%. Η επίπτωση της βακτηριουρίας είναι σχεδόν σταθερή κατά τη διαδρομή του χρόνου. Πρόσφατη εργασία έδειξε τιμές βακτηριουρίας στον ένα χρόνο, στα τρία χρόνια και στα 5 χρόνια μετά από δημιουργία νεοκύστης 26%, 34,3%, και 24,2% αντίστοιχα. Η βακτηριουρία στους περισσότερους ασθενείς με νεοκύστη είναι ασυμπτωματική. Τα ανευρισκόμενα μικρόβια είναι το κολοβακτηρίδιο, η κλεμπσιέλα, η ψευδομονάδα και ο εντερόκοκκος. Τα αναερόβια βρίσκονται πιο συχνά στις ειλεϊκές από ότι στις κολονικές νεοκύστες. Οι εντερικές νεοκύστες δεν διαθέτουν τη φυσική ανοσοβιολογική άμυνα του φυσιολογικού κυστικού βλεννογόνου και των προστατικών εκκρίσεων. Έτσι, ο βακτηριακός πολλαπλασιασμός μπορεί να εξελιχθεί σε φλεγμονή των ιστών πιο εύκολα στην εκτροπή των ούρων. Παρόλα αυτά οι περισσότεροι συγγραφείς δεν συνιστούν αντιμικροβιακή προφύλαξη για την ασυμπτωματική βακτηριουρία.

ΡΗΞΗ

Έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις αυτόματης ρήξης εγκρατούς εκτροπής. Έχουν επίσης αναφερθεί υποτροπιάζοντα επεισόδια ρήξης της έλικας στον ίδιο ασθενή. Η πιο συχνή αιτία είναι η οξεία ή η χρόνια υπερδιάταση της εκτροπής. Οι ασθενείς συμβουλεύονται να ουρούν κάθε 3-4 ώρες, ακόμη και όταν μπορούν να διατηρήσουν εγκράτεια για

μεγαλύτερα διαστήματα και δεν αισθάνονται πίεση ή ανάγκη να ουρήσουν. Άλλες αιτίες είναι ο τραυματισμός από τον καθετήρα, η κατακράτηση βλέννας και η αλλαγή του ψυχισμού λόγω αλκοολισμού. Οι αναφερόμενες τιμές αυτόματης ρήξης κυμαίνονται από 1,5% μέχρι 4,3%. Πρέπει να σκεφθούμε τη ρήξη της νεοκύστης σε ασθενείς που παρουσιάζονται με οξύ κοιλιακό πόνο. Η αξονική τομογραφία θέτει τη διάγνωση. Η κυστεογραφία της νεοκύστης συχνά δεν καταδεικνύει την εξαγγείωση των ούρων σε αποδεδειγμένες περιπτώσεις ρήξεως.

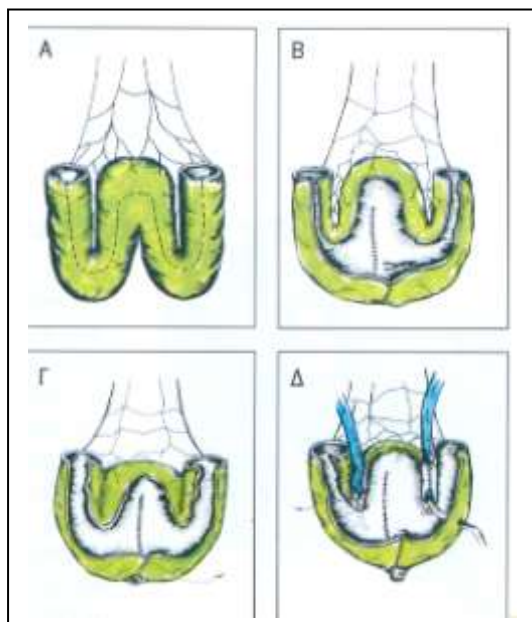
Οι ασθενείς με ρήξη που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί χωρίς ουρολοίμωξη και χωρίς σημεία οξείας περιτονίτιδας αντιμετωπίζονται συντηρητικά με εισαγωγή ουρηθρικού καθετήρα, χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών και στενή παρακολούθηση. Οι ασθενείς με περιτονίτιδα απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Καθυστερημένη διάγνωση μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή, λόγω φλεγμονής και νέκρωσης της έλικας και γάγγραινας του κοιλιακού τοιχώματος τύπου Fournier.

ΤΥΠΟΙ ΟΡΘΟΤΟΠΗΣ ΝΕΟΚΥΣΤΗΣ

Πιο κάτω θα περιγραφούν περιληπτικά οι πιο συνήθεις τύποι ανατομικής ορθότοπης νεοκύστης. Αρχικά οι Lilien και Camey εφήρμοσαν τη σχήματος U ειλεική ορθότοπη νεοκύστη με χρησιμοποίηση εντερικού τμήματος ειλεού μήκους 45cm. Το κατώτερο σημείο στη μέση γραμμή αναστομώνεται με την ουρήθρα. Οι ουρητήρες αναστομώνονται στο δεξιό και αριστερό σκέλος της ειλεικής έλικας με αντιπαλινδρομική τεχνική. Η πιο πάνω διαδικασία είναι σημαντική για την ιστορική εξέλιξη της ορθότοπης νεοκύστης, και για την πρώιμη αναγνώριση πως το εντερικό τμήμα μπορούσε να αναστομωθεί με την ουρήθρα, όπως αναστομώνεται η φυσιολογική ουροδόχος κύστη μετά από ριζική προστατεκτομή. Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τους Lilien και Camey και άλλους ήσαν εξαιρετικά καλά. Όταν όμως τεκμηριώθηκε ότι η συστηματική αποσωληνοποίηση της έλικας έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλές πιέσεις, αυτή εφαρμόστηκε πλέον σ' όλους τους τύπους εγκρατούς νεοκύστης. Αρχικά οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποίησαν 60cm περίπου ειλεού για τη δημιουργία αποσωληνοποιημένης ορθότοπης νεοκύστης. Τα εν λόγω εντερικά τμήματα μετασχηματίζοντο με ποικίλους τρόπους για τη δημιουργία νεοκύστεων μεγάλης χωρητικότητας και χαμηλών πιέσεων. Τελευταία υπάρχει τάση να χρησιμοποιούνται βραχύτερα τμήματα ειλεού, μήκους 45-50cm. Η ειλεική νεοκύστη σχήματος W (Εικόνα 8.1) περιγράφηκε από τον Hautmann και συν. Ένα τμήμα ειλεού μήκους 45-60cm διευθετείται σε σχήμα W και αποσωληνοποιείται με τομή στο αντιμεσεντερικό χείλος. Τα παρακείμενα άκρα των σκελών του ειλεού συρράπτονται μεταξύ τους για να σχηματισθεί το οπίσθιο τοίχωμα της νεοκύστης. Οι ουρητήρες αναστομώνονται με ή χωρίς αντιπαλινδρομική

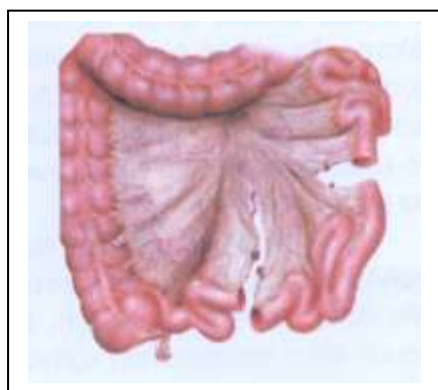
τεχνική στο ανώτερο οπίσθιο τμήμα της νεοκύστης. Τα πλάγια άκρα της νεοκύστης συρράπτονται για να δημιουργήσουν το πρόσθιο τοίχωμα. Το κατώτερο σημείο αναστομώνεται με την ουρήθρα.

Έχουν περιγραφεί μικρές παραλλαγές της πιο πάνω τεχνικής, όπως ειλεϊκή s-rouch, j- rouch και η τροποποίηση καπνοδόχου κατά την οποία ένα βραχύ τμήμα ειλεού χωρίς αποσωληνοποίηση χρησιμεύει για άμεση τελικοπλάγια αναστόμωση των ουρητήρων. Η αποσωληνοποιημένη ειλεϊκή νεοκύστη με ένα άθικτο κεντρικό τμήμα ειλεού περιγράφηκε από τους Studer και συν(189) και χρησιμοποιείται ευρύτατα (Εικόνες 37 μέχρι 42).



ΕΙΚΟΝΑ 37. Α.Τμήμα 40cm του περιφερικού ειλεού απομονώνεται και διευθετείται σε σχήμα W.B. Διατέμνεται το αντιμεσεντερικό χείλος. Γ. Οι δύο πλάγιοι ειλεακοί κρημνοί ενώνονται με συνεχή ορομυϊκή ραφή. Δ. Οι «σπατουλαρισμένοι» ουρητήρες αναστομώνονται στον εντερικό βλεννογόνο και το τούνελ συγκλείεται πάνω από τους εμφυτευμένους ουρητήρες.

(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



ΕΙΚΟΝΑ 38. Απομονώνεται ένα ειλεϊκό τμήμα μήκους 54cm περίπου, 25cm κεντρικά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



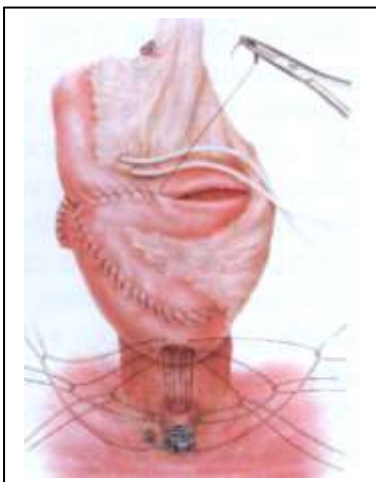
ΕΙΚΟΝΑ 39. Γίνεται τελικοτελική αποκατάσταση της συνέχειας του λεπτού εντέρου και σύγκλειση του μεσεντερίου. Συγκλείονται και τα δύο άκρα της απομονωμένης έλικας του εντέρου. Το περιφερικό άκρο της έλικας μήκους 40-44cm διανοίγεται κατά μήκος του αντιμεσεντερικού του χειλούς. Οι ουρητήρες «σπατουλάρονται» για 1,5-2cm και αναστομώνονται με 4-0 prolene τελικοπλάγια (τεχνικές Nesbit) στο αντιμεσεντερικό χείλος του άθικτου τμήματος της έλικας. Οι ουρητήρες καθετηριάζονται με καθετήρες 7 ή 8 F οι οποίοι καθλώνονται με ένα ταχέως απορροφούμενο ράμμα 4-0 vicryl.

(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



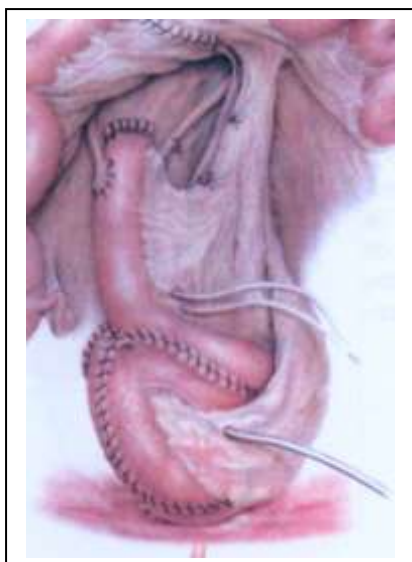
ΕΙΚΟΝΑ 40. Οι ουρητηρικοί καθετήρες διαπερνώνται στο περιφερικό άκρο του άθικτου τμήματος του ειλεού καλυπτόμενοι από μεσεντέριο. Έτσι όταν αφαιρούνται, την 5^η-8^η μετεγχειρητική, οι καθετήρες, το σημείο εξόδου συμπιέζεται από το μεσεντέριο και δεν γίνεται διαφυγή ούρων. Ακολουθεί κατασκευή του ρεζερβουάρ με σύγκλειση των έσω χειλέων του διανοιγέντος σε σχήμα U του περιφερικού τμήματος της έλικας του ειλεού με συνεχή ραφή 2-0 vicryl. Ακολουθεί συρραφή των προσθίων χειλέων της κεντρικής έλικας.

(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



ΕΙΚΟΝΑ 41. Μετά τη σύγκλειση πρόσθια και οπίσθια της έλικας του εντέρου, ο δείκτης του χειρουργού εισάγεται διά μέσου ενός μικρού ανοίγματος για να καθορισθεί το κατώτερο άκρο της έλικας. Δημιουργείται τρύπα 8-10mm μακριά από τη γραμμή συρραφής και κοντά στο μεσεντέριο. Στο σημείο αυτό εκτελείται η αναστόμωση με την ουρήθρα.

(Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)



ΕΙΚΟΝΑ 42. Εισάγεται σωλήνας κυστεοστομίας 10F στην έλικα διαμέσου του λίπους του μεσεντερίου. Γίνεται πλύση του ρεζερβουάρ για την απομάκρυνση πηγμάτων και τον έλεγχο της υδατοστεγότητας του ρεζερβουάρ. (Από το βιβλίο Ουρολογίας Α. Κωστακόπουλου κατόπιν αδείας του εκδότη)

Το αποθηκευτικό τμήμα της νεοκύστης δημιουργείται με την πτύχωση τμήματος ειλεού 30-45cm σε σχήμα κατακόρυφο V. Το εν λόγω τμήμα αποσωληνοποιείται και τα άκρα των οπισθίων τμημάτων συρράπτονται. Ακολούθως συρράπτονται τα πρόσθια τοιχώματα για τη δημιουργία σφαιρικού σχήματος. Οι ουρητήρες αναστομώνονται στο ανώτερο άκρο του άθικτου τμήματος ειλεού. Το κατώτερο τμήμα του ειλικού αγωγού αναστομώνεται με την ουρήθρα. Το κεντρικό άθικτο τμήμα του ειλεού προλαμβάνει αποτελεσματικά την παλινδρόμηση ούρων στους νεφρούς υψηλής πίεσης. Η ειλεϊκή Koch pouch είναι η εγκρατής στομία που τροποποιήθηκε για να δημιουργηθεί μια ορθότοπη νεοκύστη καταργώντας το περιφερικό τμήμα και διατηρώντας το κεντρικό τμήμα στο οποίο αναστομώνονται αντιπαλινδρομικά οι ουρητήρες. Λόγω της πολυπλοκότητας κατασκευής της θηλής και της υψηλής συχνότητας συνοδών επιπλοκών (σχηματισμός λίθου στα εκτειθέμενα στα ούρα μεταλλικά κλίπς, ή στένωση της θηλής ή νέκρωση δευτεροπαθής στην ισχαιμία) η εν λόγω διαδικασία δεν εφαρμόζεται πλέον. Η T-ειλεϊκή αποτελεί αποσωληνοποιημένη νεοκύστη στην οποία οι ουρητήρες αναστομώνονται άμεσα στο άθικτο ειλεϊκό τμήμα με αντιπαλινδρομική τεχνική του τύπου Abol-Eneil και Ghoneim. Το ειλεοκυφλικό τμήμα είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για ορθότοπη νεοκύστη λόγω της προβλέψιμης αιματικής προσφοράς από την ειλεοκολική αρτηρία και της εύκολης καθόδου του κινητοποιημένου τμήματος στην ελάχιστονα πύελο. Οι συσπάσεις υψηλής πίεσης του κόλου μπορούν να υπερκαλυφθούν από την πλήρη αποσωληνοποίηση ή την εκτέλεση ταινιοτομής εντός του εντερικού τοιχώματος. Το σιγμοειδές μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για τη δημιουργία νεοκύστης. Όμως, η λιγότερη προβλέψιμη αιματική προσφορά του κόλου στους ηλικιωμένους και η υψηλότερη συχνότητα

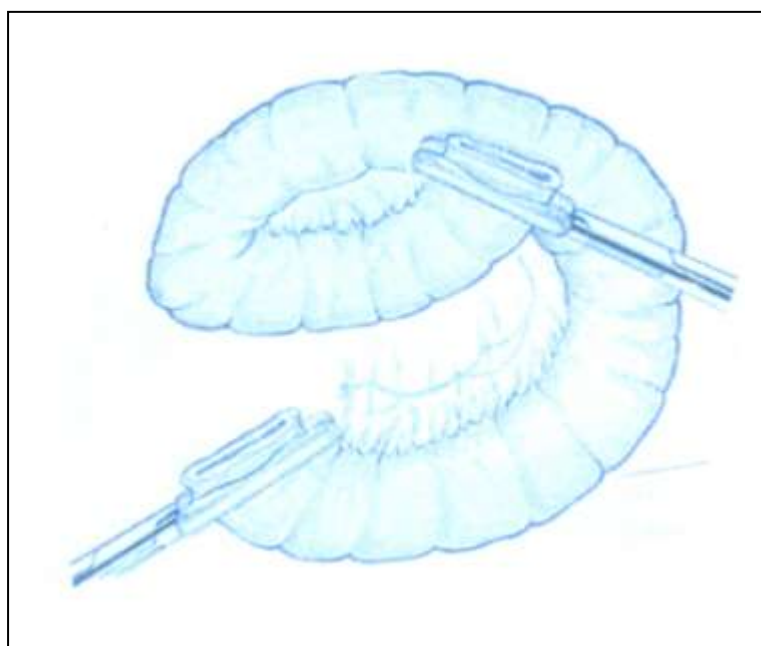
ενδοαυλικής νόσου, όπως εκολπωματίδας και νεοπλάσματος περιορίζουν την εφαρμογή του εν λόγω τμήματος.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΟΡΘΟΤΟΠΗΣ ΕΓΚΡΑΤΟΥΣ ΝΕΟΚΥΣΤΗΣ ΚΑΤΑ V.I.P (VESCICA ILEALE PADOVANA)

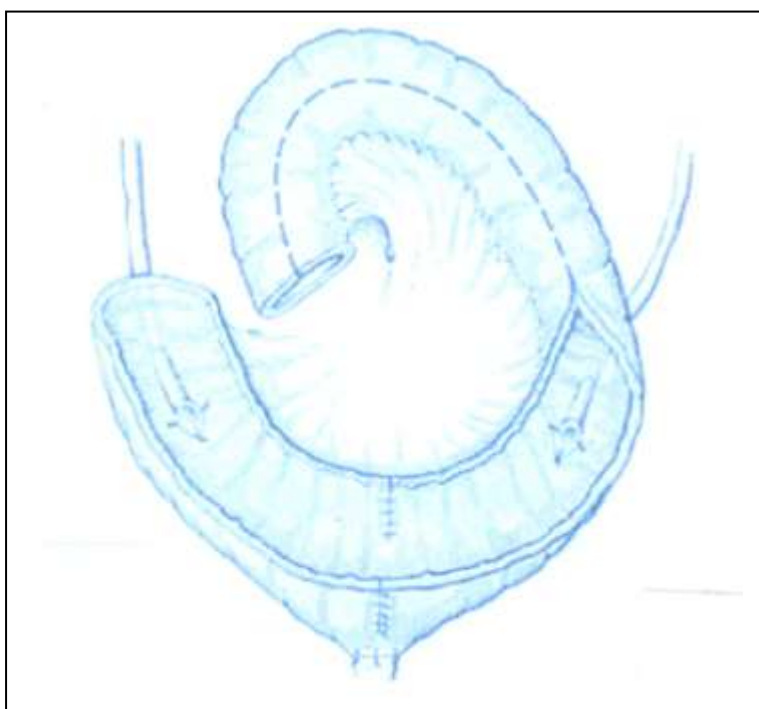
Απομονώνεται τμήμα ειλεού μήκους 40-60cm , 15-20 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αποκαθίστανται η συνέχεια του εντέρου με τελικοτελική αναστόμωση (Εικόνα.43). Ακολουθεί διάνοιξη του εντέρου στο αντιμεσεντερικό χείλος. Δημιουργείται με πτύχωση του εντέρου (με συνεχή ραφή), κοιλότητα περίπου 5cm η οποία προορίζεται για το τούνελ της ουρηθρονεοκυστικής αναστόμωσης χωρίς τάση. Ακολουθεί αναδίπλωση σχήματος ανεστραμμένου L του εγγύς άκρου του εντέρου, στη μεσότητα αυτού (Εικόνα.44). Αναστομώνονται πλάγιο-πλάγια τα εσωτερικά αντικριστά άκρα του εντέρου. Έτσι κατασκευάζεται ο πυθμένας και ο θόλος της νεοκύστης (Εικόνα.45).

Με ραφές πλαγιοπλάγιες συρράπτονται τα υπόλοιπα μέρη της νεοκύστης, ώστε στο τέλος το σχήμα αυτής να έχει μορφή σφαιρικοωοειδή.

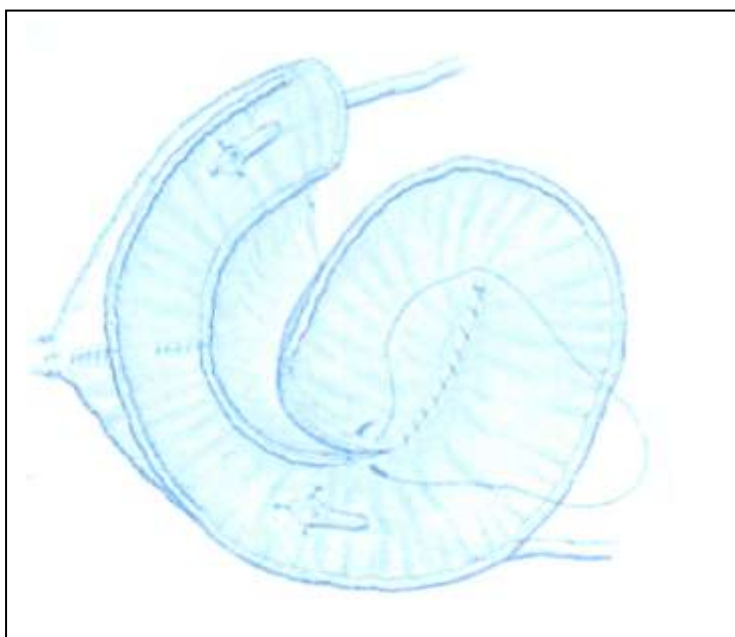
Ακολουθεί ουρητηροκυστική αναστόμωση κατά Le Duc αφού τοποθετηθούν pig-tails No 6-8 Fr στους ουρητήρες (Εικόνα.46). Η ουρηθρονεοκυστική αναστόμωση πραγματοποιείται με 6 ραφές διακεκομμένες με ράμματα Vicryl 3 ή 4-0. Ακολουθεί σύγκλειση της νεοκύστης στο θόλο αφού τοποθετηθεί καθετήρας 20-22Fr (Εικόνα. 47)(190,191).



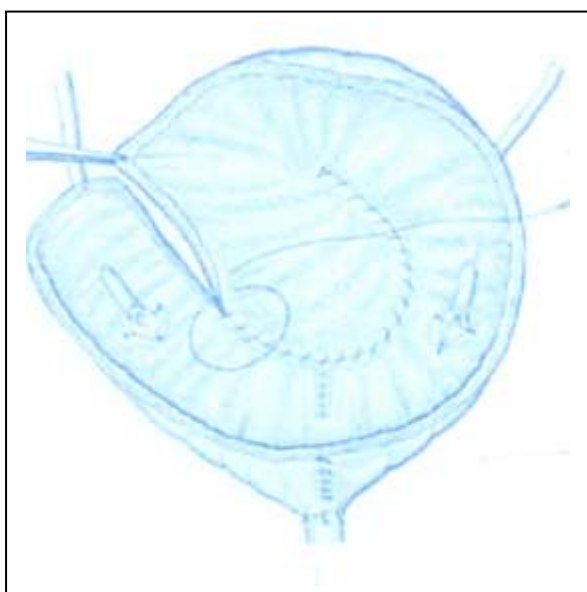
Εικόνα 43



Εικόνα 44



Εικόνα 45



Εικόνα 46



Εικόνα 47.

8

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ ΚΑΙ ΕΚΤΡΟΠΗ ΟΥΡΩΝ

Η έννοια της ποιότητας ζωής και της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητας Ζωής

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) ορίζει ως ποιότητα ζωής (ΠΖ) « την υποκειμενική αίσθηση του καθενός για τη θέση του στη ζωή σε συνάφεια με την κουλτούρα και το σύστημα αξιών στο οποίο ζεί και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τα ενδιαφέροντά του. Αποτελεί μια κατάσταση με ευρεία διακύμανση, που επηρεάζεται με πολύπλοκο τρόπο από τη φυσική υγεία, την ψυχολογική κατάσταση, τις προσωπικές πεποιθήσεις, τις κοινωνικές σχέσεις και τις σχέσεις με προέχουσες μορφές του περιβάλλοντός του»(192).

Για να διαχωριστεί η γενική τοποθέτηση από τα θέματα που αφορούν την υγεία και να περιοριστεί το εύρος της έννοιας ΠΖ ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην επιστημονική έρευνα, γεννήθηκε ο όρος Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (ΣΥΠΖ, Health Related Quality of Life) η οποία αποτελεί σημαντική παράμετρο στην εξέλιξη και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις των χρόνιων νοσημάτων. Με τη ΣΥΠΖ είναι δυνατή η εκτίμηση από τον ίδιο τον ασθενή της επίδρασης που ασκεί μια νόσος και οι θεραπευτικές της παρεμβάσεις στις διάφορες πλευρές της ζωής του (193).

Ερωτηματολόγιο μέτρησης της ΣΥΠΖ

Γενικά Ερωτηματολόγια

Πολλά από αυτά τα ερωτηματολόγια σχεδιάστηκαν για κοινή χρήση στην καθημερινή ιατρική πράξη π.χ όπως το SF-36, το Quality of Well-Being scale και το Sickness impact Profile (SIP) και βασίζονται σε μια ευρεία και γενικευμένη αντίληψη της ΠΖ (194-197).

Γενικά τα ερωτηματολόγια αυτού του τύπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε όλο το πληθυσμό και διευκολύνουν τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων του γενικού πληθυσμού, μεταξύ των πληθυσμών διαφόρων χωρών καθώς και μεταξύ διαφόρων θεραπευτικών επιλογών. Αξιολογούν πολλαπλές πλευρές του επιπέδου υγείας, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ή τη νόσο των ατόμων. Αυτά τα εργαλεία αν και έχουν υποστεί εκτεταμένο έλεγχο και βελτίωση ώστε να είναι έγκυρα, δεν διαθέτουν την απαραίτητη ευαισθησία και ειδικότητα ώστε να εντοπίσουν αλλαγές στην ποιότητα ζωής που σχετίζονται με μια συγκεκριμένη νόσο ή θεραπευτική επιλογή.

Medical Outcomes Study Short Form-36(SF-36)

Το SF-36 χρησιμοποιείται ευρύτατα στην κλινική πρακτική και στις γενικές πληθυσμιακές έρευνες για τη σύγκριση του επιπέδου υγείας διαφόρων ομάδων του πληθυσμού, υγιών και ασθενών ή μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων. Περιλαμβάνει 36 ερωτήσεις που συνθέτουν 8 κλίμακες, από 2 μέχρι 10 ερωτήσεις η καθεμία (198):

α)Σωματική Λειτουργικότητα, β)Ρόλος-Σωματικός, γ)Σωματικός Πόνος, δ)Γενική Υγεία, ε)Ζωτικότητα, στ)Κοινωνική Λειτουργικότητα, ζ)Ρόλος-Συναισθηματικός και η)Ψυχική Υγεία. Κάθε κλίμακα βαθμολογείται από 0-100, με αντιστοιχία στη χειρότερη και την καλύτερη δυνατή υγεία. Οι 8 αυτές επιμέρους κλίμακες διαμορφώνουν περιληπτικές μετρήσεις σε δύο γενικές κλίμακες, στις κλίμακες της Σωματικής και Ψυχικής Υγείας (198,199). Η Επισκόπηση Υγείας SF-36 είναι κατάλληλη για αυτο-συμπλήρωση, για συμπλήρωση μέσω συνέντευξης πρόσωπο με πρόσωπο ή τηλεφωνικά, για άτομα ηλικίας 14 και άνω ετών. Ο συνήθης χρόνος συμπλήρωσης κυμαίνεται από 5 έως 10 λεπτά.

Το SF-36 έχει μεταφραστεί και στην ελληνική γλώσσα και οι στατιστικοί έλεγχοι εγκυρότητας και αξιοπιστίας είχαν επιτυχή αποτελέσματα, τόσο με χρήση μικρού δείγματος ευκολίας όσο και σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού αστικού πληθυσμού, ενώ παράλληλα παρουσιάζεται και σε αρκετές πιο σύντομες παραλλαγές (SF-6D, SF-8, SF-10, SF-12, SF-20) (200,201).

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε ασθενείς με εκτροπές των ούρων (202-204).

Ειδικά Ερωτηματολόγια

Τα ειδικά ερωτηματολόγια είναι σχεδιασμένα να χρησιμοποιούνται στη μελέτη μιας συγκεκριμένης κατάστασης μόνο. Κάποια σχεδιάστηκαν ώστε να στοχεύουν μόνο σε μια έρευνα, στο σχεδιασμό ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου ή σε μια συγκεκριμένη νόσο, όπως τα ερωτηματολόγια που σχετίζονται με τον καρκίνο (Cancer-specific instruments). Εστιάζοντας σε στενότερη περιοχή, είναι πιο πιθανό να αναγνωρίζουν απρόβλεπτα αποτελέσματα μιας νόσου ή θεραπείας.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει συνδυασμένη προσπάθεια από οργανισμούς όπως είναι ο European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) που δημιούργησε το Quality of Life Group, με σκοπό να δημιουργήσουν ολοκληρωμένα εργαλεία για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο. Στην παραπάνω προσπάθεια συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς με εκτροπή ούρων μετά από κυστεκτομή για καρκίνο ουροδόχου κύστεως (205).

Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BL, version 4)

Το FACT-BL είναι τμήμα του συστήματος FACIT το οποίο εκτιμά και αυτό την ποιότητα ζωής με τη βοήθεια ερωτηματολογίων. Το FACT-BL αποτελείται από 12 ερωτήσεις εξειδικευμένες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το FACT-General (FACT-G) το οποίο αφορά γενικές ερωτήσεις για τους καρκινοπαθείς (206).

Πιο συγκεκριμένα το FACT-G (27 ερωτήσεις) εκτιμά τέσσερις τομείς ευεξίας των ασθενών: φυσική, κοινωνική –οικογενειακή, συναισθηματική και λειτουργική. Το άθροισμα των τεσσάρων παραμέτρων δίνει το FACT-G score με μέγιστο άθροισμα 108. Επιπρόσθετα 12 ερωτήσεις αφορούν το ουροποιητικό, το γαστρεντερικό, την εμφάνιση του σώματος, τη στυτική λειτουργία και ζητήματα που αφορούν την ουρητηροστομία. Οι απαντήσεις βαθμολογούνται από 0-4 στη 5βάθμια κλίμακα του Likert, με το μηδέν (0) να αντιστοιχεί στην απάντηση «καθόλου» και το τέσσερα (4) στην απάντηση «πάρα πολύ». Υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη έκβαση. Τα παραπάνω ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο για τη σύγκριση της ποιότητας ζωής σε διάφορες εκτροπές ούρων, όσο και μετά από ρομποτικά υποβοηθούμενη κυστεκτομή (207,208).

Bladder Cancer Index (BCI)

Το BCI αναπτύχθηκε το 2003 στο Πανεπιστήμιο του Michigan για την αξιολόγηση της ΣΥΠΖ σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Αποτελείται από 36 ερωτήσεις που καλύπτουν 3 τομείς της ποιότητας ζωής: την υγεία του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού, και τη σεξουαλική υγεία. Σε κάθε τομέα υπάρχουν δύο ενότητες οι οποίες μετρούν ξεχωριστά τη λειτουργία και το βαθμό ενόχλησης του κάθε συστήματος ξεχωριστά. Η λειτουργία μετριέται με ερωτήματα που αξιολογούν τη συχνότητα και το βαθμό ελέγχου των σωματικών λειτουργιών ή της στομίας, όπως είναι η εγκράτεια, ενώ η ενόχληση μετριέται με ερωτήματα που αξιολογούν πόσο ένας ασθενής ενοχλείται από τα ίδια τα συμπτώματά του. Υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν καλύτερα ΣΥΠΖ.

Body Image Scale (BIS)

Αποτελείται από 10 ενότητες που σχετίζονται με παραμέτρους της εμφάνισης του σώματος με ασθενείς με καρκίνο (209). Η βαθμολογία είναι 0-30 με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν χειρότερη εμφάνιση του σώματος. Χρησιμοποιείται συμπληρωματικά με τα ερωτηματολόγια του καρκίνου της κύστεως (210).

City of Hope-Ostomy Questionnaire (COH-HRQOL-O)

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο ήταν αποτέλεσμα της έρευνας που διεξήχθη από το 1983 στη νοσηλευτική φροντίδα στο City of Hope National Medical Center, Duarte, CA και παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα ζωής ασθενών με στομίες (211).

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει τέσσερις τομείς (domains): τη φυσική, ψυχολογική, κοινωνική και πνευματική ευεξία. Έχει δύο μέρη. Το πρώτο μέρος αποτελείται από 47 ερωτήσεις υποχρεωτικής επιλογής και

ανοιχτού τύπου οι οποίες σχετίζονται με τα κοινωνικά-δημογραφικά χαρακτηριστικά, την εργασία, την ασφάλιση, τη σεξουαλική δραστηριότητα, την ψυχολογική υποστήριξη, το ντύσιμο, τη διαίτα και την καθημερινή φροντίδα της στομίας. Το δεύτερο μέρος αποτελείται από 43 ερωτήσεις στην ποιότητα ζωής, χρησιμοποιώντας κλίμακα 10 σημείων που αφορούν τη φυσική ευεξία (ερωτήσεις 1-11), την ψυχολογική ευεξία (ερωτήσεις 12-24), την κοινωνική ευεξία (ερωτήσεις 25-36) και την πνευματική ευεξία (ερωτήσεις 37-43). Τέλος, ζητάει από τους ασθενείς να περιγράψουν μια ιστορία της καθημερινής τους ζωής και να συμπεριλάβουν τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν ζώντας με τη στομία.

International Continence Society male short form(ICSmale SF)

Αποτελεί τη σύντομη έκδοση του ICSmale ερωτηματολογίου. Έχει 11 ερωτήματα που εκτιμούν συμπτώματα ούρησης (ICSmaleVS) και ακράτειας (ICSmaleIS). Είναι κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς μετά από ορθότοπη νεοκύστη (212).

International Index of Erectile Function (IIEF-5)

Εκτιμάει το βαθμό της σττυτικής δυσλειτουργίας των ανδρών και είναι κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή και εκτροπή ούρων (212).

Τα ερωτηματολόγια του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC)

Το πρώτο ερωτηματολόγιο που αναπτύχθηκε ήταν το EORTC QLQ C30, ένα γενικό ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής σε καρκινοπαθείς. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει πολλούς τομείς σχετικούς με την ποιότητα ζωής, συμπληρώνεται από τον ασθενή και βασίζεται αποκλειστικά σε αυτόν. Η πιο πρόσφατη έκδοσή του (version 3.0) αποτελείται από 30 ερωτήσεις και έχει μεταφραστεί επισήμως και στα Ελληνικά από το 2005 (213).

Το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ C30 version 3.0 αποτελείται από πολυθεματικές και μονοθεματικές (μία μόνο ερώτηση) παραμέτρους. Συνολικά αποτελείται από 30 ερωτήσεις. Το εργαλείο αυτό μετράει παραμέτρους λειτουργικότητας, παραμέτρους συμπτωμάτων και εκτίμηση της συνολικής ποιότητας ζωής. Οι παράμετροι λειτουργικότητας (με 4βάθμια κλίμακα τύπου Likert), είναι οργανωμένες σε 5 τομείς (213). Φυσική κατάσταση ασθενούς (Physical Function-5 ερωτήσεις), Ρόλος στη ζωή (Role function -2 ερωτήσεις), Αντίληψη (Cognitive function-2 ερωτήσεις), Συναισθηματική κατάσταση (Emotional function-4 ερωτήσεις), Κοινωνική κατάσταση (Social function-2 ερωτήσεις).

Οι παράμετροι συμπτωμάτων (με 4βαθμη κλίμακα Likert) είναι χωρισμένες σε 9 (εννέα) τομείς, οι οποίοι υποδιαιρούνται σε :

- Τρεις υποκλίμακες συμπτωμάτων: Αίσθημα κόπωσης (fatigue-3 ερωτήσεις), Πόνος (Pain-2 ερωτήσεις), Ναυτία και έμετος (Nausea/vomiting-2 ερωτήσεις).
- Έξι ανεξάρτητα θέματα συμπτωμάτων με μια ερώτηση το καθένα: Δύσπνοια (Dyspnoea-Ερώτηση 8), Ανορεξία (Appetite loss, Ερώτηση 13), Διαταραχές του ύπνου (Insomnia-Ερώτηση 11), Δυσκοιλιότητα (Constipation-Ερώτηση 16), Διάρροια (Diarrhoea-Ερώτηση 17), Οικονομικές επιπτώσεις (financial problems-Ερώτηση 28).

Τέλος, στο ερωτηματολόγιο υπάρχει μια παράμετρος χωρισμένη σε δύο σφαιρικές κλίμακες για την εκτίμηση της συνολικής υγείας και της ποιότητας ζωής (Global health status/QoL) που αφορά τις ερωτήσεις 29 και 30. Η παράμετρος αυτή έχει απαντήσεις στην 7βάθμια κλίμακα τύπου Likert σημαντικής διαφοροποίησης (semantic differential)(213). Οι απαντήσεις είναι σε κλίμακες τύπου Likert με 4 ή 7 απαντήσεις. Αθροίσεις των αποτελεσμάτων δε χρησιμοποιούνται. Στις ερωτήσεις σχετικά με την κατάσταση του ασθενούς, υψηλότερη βαθμολογία σημαίνει καλύτερη ποιότητα ζωής, ενώ στις ερωτήσεις σχετικά με τα συμπτώματα, υψηλότερη βαθμολογία σημαίνει εντονότερα συμπτώματα και χειρότερη ποιότητα ζωής.

Ο οργανισμός EORTC δημιούργησε και επιμέρους ερωτηματολόγιο για την καλύτερη και σε βάθος εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με διάφορες μορφές καρκίνου. Ένα από τα επιμέρους ερωτηματολόγια είναι και το EORTC QLQ-BLM30 το οποίο περιλαμβάνει 30 ερωτήσεις που εκτιμούν συμπτώματα της νόσου, ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και κάποιες ειδικές ψυχοκοινωνικές παραμέτρους σημαντικές για τους ασθενείς με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Δυστυχώς δεν υπάρχει επίσημη μετάφρασή του στα Ελληνικά.

Το ερωτηματολόγιο της EORTC QLQ-BLM30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις που είναι οργανωμένες σε 5 τομείς με απαντήσεις σε 4βάθμια κλίμακα τύπου Likert: Εφόσον δεν έχει σάκο ουρητηροστομίας (ερωτήσεις 31-37), εφόσον έχει σάκο ουρητηροστομίας (ερωτήσεις 38-43), εφόσον χρησιμοποίησε καθετήρα την προηγούμενη εβδομάδα (ερώτηση 44), μεμονωμένες ερωτήσεις σε επιμέρους ζητήματα (ερωτήσεις 45-52) και εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργίας (ερωτήσεις 53-60).

Τα ερωτηματολόγια EORTC-QLQC30 version 3.0 και EORTC QLQ-BLM30 χρησιμοποιούνται υποχρεωτικά σε συνδυασμό μεταξύ τους και περιλαμβάνουν συνολικά 60 ερωτήσεις. Συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή, ενώ διαθέτουν και σύντομες οδηγίες. Για τη χρήση των

ερωτηματολογίων ο ερευνητής πρέπει να έρθει σε επικοινωνία με την EORTC μέσα από το επίσημο site της και να υπογράψει δήλωση, βάσει της οποίας αποδέχεται κάποιους όρους(π.χ καμία τροποποίηση στο ερωτηματολόγιο, αποδοχή χρήσης των δεδομένων για περαιτέρω ψυχομετρική αξιολόγηση, απαγόρευση της αναδημοσίευσης των ερωτηματολογίων κ.λ.π).

Όλες οι παράμετροι των δύο ερωτηματολογίων για λόγους συγκρισιμότητας μετασχηματίζονται σε εύρος μετρήσεων από 0 μέχρι 100. η διαδικασία εκτίμησης και αναγωγής των απαντήσεων σε ενιαία ποσοστιαία εκατονταβάθμια κλίμακα είναι η ίδια μαθηματικά για όλες τις προαναφερθείσες παραμέτρους. Για τις κλίμακες-παραμέτρους λειτουργικότητας και συνολικής ποιότητας ζωής, τιμές αυξητικές προς το 100 αξιολογούνται σαν βελτίωση της ποιότητας ζωής, ενώ για τις κλίμακες συμπτωμάτων τιμές προς το 100 αντιστοιχούν σε μεγάλα επίπεδα συμπτωματολογίας.

Ο συνδυασμός των δύο αυτών ερωτηματολογίων έχει χρησιμοποιηθεί, αξιολογηθεί και σταθμιστεί σε ασθενείς με καρκίνο. Ο οργανισμός EORTC σήμερα(θεωρεί τα δύο ερωτηματολόγια EORTC QLQ-BLM30 και EORTC ως αξιόπιστα και προτείνει την χρήση τους από ερευνητές, ύστερα από σχετικό αίτημα και επίσημη έγκρισή του. Το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-BLM 30 δεν έχει πλήρως τελειοποιηθεί και επί του παρόντος αναλύονται ακόμη οι πλήρεις ψυχομετρικές ιδιότητές του.

Προβληματισμοί στη χρήση των ερωτηματολογίων σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και εκτροπή των ούρων.

Για να εδραιωθεί η κλινική χρησιμότητα ενός ερωτηματολογίου θα πρέπει κατά την ανάπτυξή του να δοκιμαστεί κλινικά και ψυχομετρικά (214). Αυτή η διαδικασία είναι σύνθετη και το ιδεώδες εργαλείο θα πρέπει να είναι έγκυρο, αξιόπιστο και να αναγνωρίζει πραγματικές και μόνο κλινικά σημαντικές διαφορές. Ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει ότι ένα εργαλείο έχει περάσει από την παραπάνω διαδικασία ώστε να πληρεί τις προϋποθέσεις, ονομάζεται επικύρωση του ερωτηματολογίου (validated instrument).

Τα γενικά ερωτηματολόγια SF-36, Quality of Well Being Scale και Sickness Impact Scale, έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένο έλεγχο ανάπτυξης και θεωρούνται επικυρωμένα. Επίσης από τα ειδικά ερωτηματολόγια του καρκίνου, το EORTC-QLQ-C30 και το FACT-G θεωρούνται επίσης έγκυρα και αξιόπιστα για τη μέτρηση του ΣΥΠΖ σε ασθενείς με καρκίνο (205,206). Το FACT-BL που αποτελεί προσαρμογή του FACT-G, αναφέρεται επίσης ως έγκυρο, αν και δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία δημοσιευμένη μελέτη επικύρωσής του (214,215) EORTC-QLQ-BLM30 βρίσκεται ακόμη στη φάση 3 της επικύρωσης και απαιτεί

ακόμη τον έλεγχο πεδίου μεγάλης κλίμακας (large scale field testing) προτού θεωρηθεί έγκυρο(213).

Συνήθεις προβληματισμοί που ανακύπτουν κατά την προσπάθεια μέτρησης της ΣΥΠΖ στους ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και εκτροπή ούρων περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- Κοινές ερωτήσεις που έχουν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της συχνουρίας, επιτακτικότητας και ακράτειας είναι μάλλον απίθανο να αναδείξουν λεπτές διαφορές ανάμεσα στα διάφορα είδη εκτροπής ούρων.
- Προβλήματα με την εφαρμογή επιθεμάτων στομίας, τη χρήση των καθετήρων, την ακράτεια, τις ουρολοιμώξεις και την απώλεια ούρων το βράδυ, είναι πολύ πιθανόν να διαφοροποιούνται ανάλογα με το είδος της εκτροπής.
- Είναι δυνατόν να προκύπτουν και διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα για την ίδια εκτροπή αφού π.χ ο καθετηριασμός διαφέρει ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες.
- Τα διάφορα είδη εκτροπής μπορεί να δώσουν και διαφορετική συμπτωματολογία άσχετη με το ουροποιητικό σύστημα όπως διάρροια, μεταβολικές διαταραχές κλπ.
- Για την πλήρη εκτίμηση του βαθμού της σεξουαλικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνονται όσο το δυνατόν περισσότερες παράμετροι δεδομένων των σημαντικών διαφορών που υπάρχουν ανάμεσα στα δύο φύλα. Για παράδειγμα οι αλλαγές στην εφύγρανση του κόλπου, στο μέγεθος του κόλπου, στην αισθητικότητα του περινέου και του κόλπου είναι μοναδικές για τις γυναίκες. Έτσι, είναι πιθανό η επίδραση στη σεξουαλική ζωή του ατόμου, να μπορεί να συγκριθεί μόνο ανάμεσα στο ίδιο φύλο, εφόσον δεν υπάρχουν συγκρίσιμα εργαλεία και για τα δύο φύλα που να είναι επικυρωμένα.
- Συγχυτικοί παράγοντες όπως κοινωνικοί, δημογραφικοί, πολιτισμικοί και παράγοντες της νόσου, μπορεί να αλοιώσουν τα αποτελέσματα και είναι δύσκολο να απαλειφθούν από τη μελέτη(216).
- Τέλος, χωρίς τυχαιοποιημένες μελέτες ή καλά σχεδιασμένες διαχρονικές μελέτες (prospective longitudinal studies) το καταλληλότερο είδος εκτροπής ούρων θα παραμένει άγνωστο. Δυστυχώς όμως τυχαιοποιημένες μελέτες τέτοιου είδους τείνουν να γίνονται μόνο από ακαδημαϊκά κέντρα, όπου οι πληθυσμοί δεν είναι αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Ο σχεδιασμός μιας ολοκληρωμένης μελέτης,

θα απαιτούσε μεγάλο αριθμό δείγματος ώστε να επιτευχθεί η τυχαιοποίηση και να ελαχιστοποιηθούν τυχόν σφάλματα.

Συμπέρασμα

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω αλλά και τους παράγοντες που υπεισέρχονται πολλές φορές στην επιλογή της εκτροπής, είναι μάλλον πιο ρεαλιστικό να μελετηθούν οι τυχόν διαφορές ανάμεσα στους διαφορετικούς πληθυσμούς μέσα από προοπτικές μελέτες σε σχεδιασμό τεκμηριωμένης πρακτικής (practice-based evidence), καθώς τέτοιες μελέτες επιτρέπουν την αποκάλυψη των καλύτερων πρακτικών γρηγορότερα από ότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες (217).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες που αντιμετωπίζει ο ουρολόγος στην καθημερινή πράξη. Είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος μεταξύ των ανδρών του Δυτικού κόσμου, μετά τον καρκίνο του προστάτη, των πνευμόνων και του κόλου και έχει συσχετισθεί άμεσα με τη συνήθεια του καπνίσματος.

Η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και η διεύρυνση των ενδείξεων της ορθότοπης νεοκύστης συνετέλεσαν στην αποδοχή από τον ασθενή της χειρουργικής θεραπείας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Πρώτος το 1990 ο Καθηγητής Artibani (218) παρουσίασε την τεχνική της «Vesica Ileala Padovana» (VIP) για σχηματισμό νεοκύστης μετά από ριζική κυστεκτομή με πολύ καλά αποτελέσματα. Ακολούθησαν και άλλες βιβλιογραφικές αναφορές με εξίσου καλά αποτελέσματα(191,219-222).

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται, σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών, μια ολοκληρωμένη εκτίμηση πολλαπλών παραμέτρων που περιλαμβάνουν τα απεικονιστικά ευρήματα, τα λειτουργικά αποτελέσματα με βάση τον ουροδυναμικό έλεγχο, τις επιπλοκές, την εξέλιξη της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από συμπλήρωση διαφόρων ερωτηματολογίων.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

95 ασθενείς (94 άνδρες και 1 γυναίκα) με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως στους οποίους δεν εφαρμόστηκε επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία και στους οποίους οι βιοψίες της ουρήθρας ήσαν αρνητικές, υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή με εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή και σε σχηματισμό νεοκύστης σύμφωνα με την τεχνική Padovana (VIP). Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 42-79 ετών. Το παθολογο-ανατομικό στάδιο ήταν pT2NOMO σε 90 ασθενείς και pT2N1M0 σε 5 ασθενείς. Σε κανένα ασθενή δεν εφαρμόστηκε άλλη θεραπεία. Μετεγχειρητικά γινόταν έλεγχος των ασθενών, τον πρώτο μήνα και ακολούθως τον 3^ο, 6^ο, 12^ο, 18^ο, 24^ο και 36^ο μήνα. Ο έλεγχος περιελάμβανε κλινική εξέταση, βιοχημικές εξετάσεις (Αιματοκρίτης, Κρεατινίνη, Ουρία, Νάτριο, Κάλιο, Φωσφόρος, Ασβέστιο, Βιταμίνη B12). Τον 6^ο, 12^ο, και 36^ο μήνα οι ασθενείς υποβάλλοντο σε αξονική πυελογραφία και ουροδυναμική μελέτη καθώς και σε εκτίμηση των λειτουργικών αποτελεσμάτων ζωής με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου (Appendix 1).

Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής γινόταν με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου [EORTC QLQ-C30] (205) τον 6^ο, το 12^ο, και τον 36^ο μήνα μετεγχειρητικά. Το εν λόγω ερωτηματολόγιο αποτυπώνει βασικά στοιχεία της ποιότητας ζωής που αφορούν τις περισσότερες κακοήθειες (φυσική κατάσταση, συναισθηματική κατάσταση και κοινωνικές σχέσεις) τρεις βαθμίδες συμπτωμάτων (κόπωση, πόνος, ναυτία και έμετοι) και μια διαβάθμιση της συνολικής υγείας και ποιότητας ζωής. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που αφορούν στα συμπτώματα που συνήθως αναφέρονται από καρκινοπαθείς, (δύσπνοια, ανορεξία, διαταραχές του ύπνου, δυσκοιλιότητα και διάρροια) καθώς και στην οικονομική επίπτωση της νόσου και της θεραπείας. Οι ερωτήσεις της φυσικής λειτουργίας είχαν τη δυνατότητα απάντησης ΝΑΙ ή ΟΧΙ και η σφαιρική απάντηση της ποιότητας ζωής κυμαινόταν από 1 (πολύ κακή) μέχρι 7 (εξαιρετική). Οι άλλες ερωτήσεις είχαν απαντήσεις διαβαθμισμένες στην κλίμακα Likert με 4 πιθανές προοπτικές (1= καθόλου, 2= λίγο, 3= αρκετά, 4= πάρα πολύ). Για όλα τα σκόρ χρησιμοποιήθηκε μια γραμμική διαμόρφωση σε κλίμακα 0-100.

Όσον αφορά στη λειτουργικότητα και στη συνολική υγεία και στην ποιότητα ζωής, υψηλότερες τιμές δείχνουν καλύτερη λειτουργικότητα και καλύτερη ποιότητα ζωής, ενώ για τα συμπτώματα μεγαλύτερα σκόρ αντιστοιχούν σε περισσότερα προβλήματα και διαταραγμένη ποιότητα ζωής.

Ουροδυναμικές μελέτες

Χρησιμοποιήθηκαν ένας ουρηθρικός καθετήρας 6Fr και ένας ορθικός καθετήρας με μπαλόνι 14Fr. Η πλήρωση της κύστεως έγινε με φυσιολογικό ορό σε τιμές 20ml/min. Ακολούθως εκτελέσθηκε κυστεομετρία και ουροομετρία. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν ήσαν η μέγιστη χωρητικότητα της νεοκύστης (ο όγκος πλήρωσης στον οποίο παρουσιάσθηκε διαφυγή ή πόνος), η πίεση τελικής πλήρωσης, οι ενδοαυλικές συσπάσεις, το Qmax και το υπόλειμμα.

Εφαρμόσθηκαν το t-test και το χ^2 test για τη στατιστική ανάλυση (SPSS για Windows).

Appendix 1

Ερωτηματολόγιο υποκειμενικής εκτίμησης της λειτουργικότητας της νεοκύστης

1. Χρησιμοποιείς καθετήρα για την κένωση της κύστης σου?
 - Ποτέ
 - Μια φορά την ημέρα
 - Περισσότερο από μια φορά την ημέρα

2. Έχετε ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια της ημέρας ?
 - Ναι
 - Όχι
3. Αν έχετε ακράτεια πόσες πάνες χρησιμοποιείτε την ημέρα?
 - Μία , αλλά κυρίως για ψυχολογικούς λόγους
 - Δύο
 - Περισσότερες από δύο
4. Έχετε ακράτεια κατά τη διάρκεια της νύκτας?
 - Όχι
 - Ναι
 - Όχι, ξυπνάω και πηγαίνω στη τουαλέτα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 64 ετών (από 42 μέχρι 79). Ο μέσος χρόνος επέμβασης ήταν 244 λεπτά(από 200-320 λεπτά).Ο μέσος όρος μεταγγίσεων ήταν 3,2 μονάδες αίματος(από 1 μέχρι 5 μονάδες). Οι ουρητηρικοί καθετήρες αφαιρούντο συνήθως την 6^η μετεγχειρητική ημέρα. Η μέση νοσοκομειακή παραμονή ήταν 7 ημέρες (από 5 μέχρι 12). Μερικοί ασθενείς εξήρχοντο της κλινικής πρίν από την αφαίρεση των ουρητηρικών καθετήρων εφόσον είχαν πλήρη κινητοποίηση του εντέρου και επανήρχοντο για την αφαίρεσή τους. Σε κανένα ασθενή δεν εμφανίσθηκε διαφυγή από την ουρητηροειλεϊκή ή την ουρηθροειλεϊκή αναστόμωση.

Οι άμεσες προεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν δύο περιπτώσεις (2,10%) ειλεού, για τον οποίο απαιτήθηκε επανεπέμβαση, μια περίπτωση μαζικής πνευμονικής εμβολής (1,05%) που κατέληξε σε θάνατο και μια περίπτωση (1,05%) καρδιακής ανακοπής η οποία αντιμετωπίσθηκε επιτυχώς.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές που παρουσιάσθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης περιλαμβάνουν:

- 4 περιπτώσεις μετεγχειρητικών κηλών (4,21%) που δεν απήτησαν κάποια επέμβαση.
- 2 θάνατοι λόγω εξέλιξης και επέκτασης της νόσου (2,10%). Οι υπόλοιποι ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι της νόσου.
- 5 περιπτώσεις υδρονέφρωσης (5,26%) λόγω στενώματος στην ουρητηροειλεϊκή αναστόμωση. Το στένωμα ανακαλύφθηκε σε 2 ασθενείς τον 6^ο μήνα, σε 2 το 12^ο μήνα και σε ένα ασθενή τον 24^ο

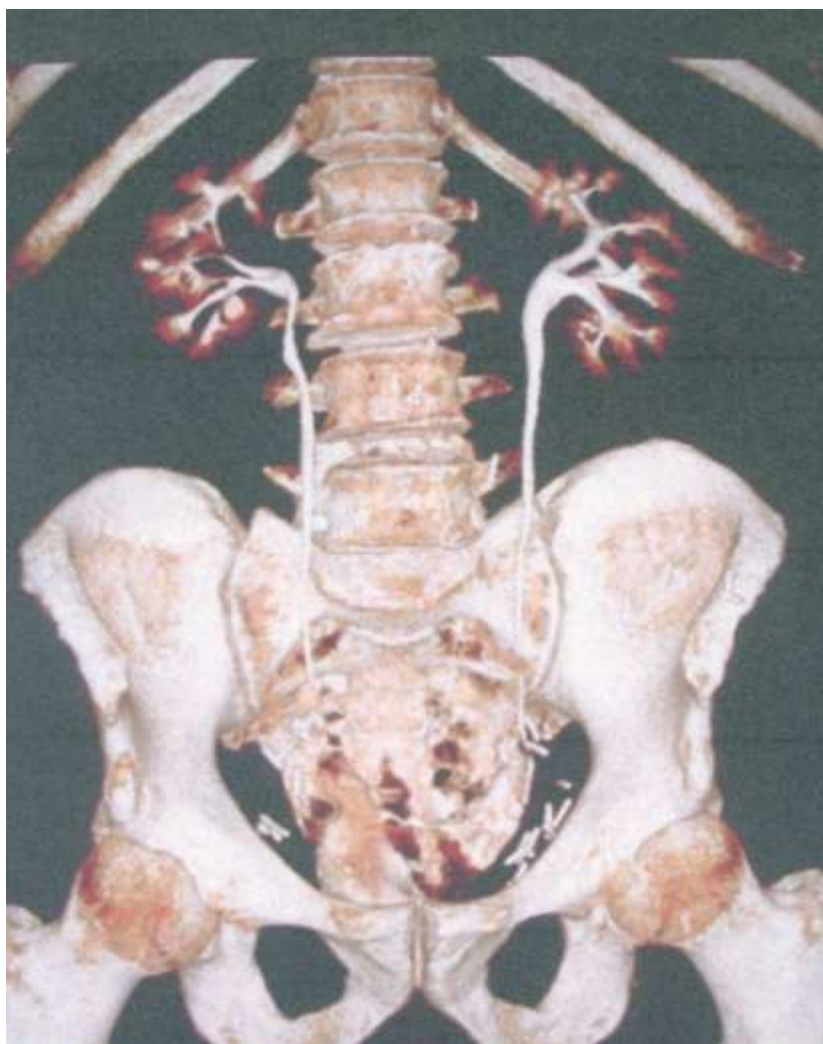
μήνα. Σε 4 ασθενείς το πρόβλημα αντιμετωπίστηκε με ανιούσα τοποθέτηση pig-tail, σε ένα ασθενή με κατιούσα (διαδερμική) τοποθέτηση pig-tail και στην τελευταία περίπτωση, επειδή κατέστη αδύνατη η τοποθέτηση pig-tail, έγινε ανοικτή χειρουργική επέμβαση κατά την οποία έγινε νεοεμφύτευση του ουρητήρα στο «θόλο» της νεοκύστης.

- Σε ένα ασθενή (1,05%), εμφανίσθηκε επίσχεση ούρων 18 μήνες μετεγχειρητικά. Η κυστεοσκόπηση απεκάλυψε στένωση του αυχένα της νεοκύστης, λόγω υπερπλασίας του ενδοθηλίου και δημιουργία ίνωσης στην ουρηθροειδική αναστόμωση. Το πρόβλημα αντιμετωπίστηκε με ενδοσκοπική εκτομή.
- Σε ένα ασθενή (1,05%) παρουσιάσθηκε 12 μήνες μετεγχειρητικά ένα ειλεο-νεοκυστικό συρίγγιο. Αντιμετωπίστηκε με ανοικτή χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρέθηκε ένα μικρό τμήμα του ειλεού και εκτελέσθηκε τελικο-τελική αποκατάσταση του εντέρου. Συγχρόνως αφαιρέθηκε ένα μικρό μέρος της νεοκύστης. Ο ασθενής μέχρι σήμερα είναι καλά χωρίς άλλα προβλήματα.

Η απεικονιστική εκτίμηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης απεκάλυψε τις περιπτώσεις υδρονέφρωσης που αναφέρονται πιο πάνω καθώς και τις 2 περιπτώσεις μεταστατικής νόσου που αφορούσαν τους ασθενείς που κατέληξαν. Εκτός από τα πιο πάνω ευρήματα οι αξονικές τομογραφίες και τα υπερηχογραφήματα, ήσαν φυσιολογικά. Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν έδειξε νεφρική δυσλειτουργία ή μεταβολικές διαταραχές.



Εικόνα 48. Ανιούσα κυστεογραφία σε ασθενή με νεοκύστη VIP 20 ημέρες μετεγχειρητικά, πρίν από την αφαίρεση του καθετήρα.



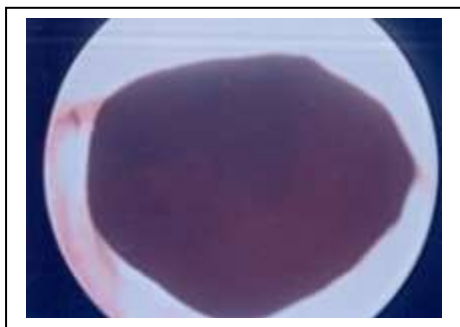
Εικόνα 49. Αξονική πνευλογραφία σε ασθενή με νεοκύστη VIP, 3 μήνες μετεγχειρητικά.



Εικόνα 50. Αξονική πνευλογραφία σε ασθενή με VIP νεοκύστη, έξι μήνες μετά την επέμβαση.



Εικόνα 51. Αξονική πνευλογραφία σε ασθενή με VIP νεοκύστη 3 έτη μετά την επέμβαση



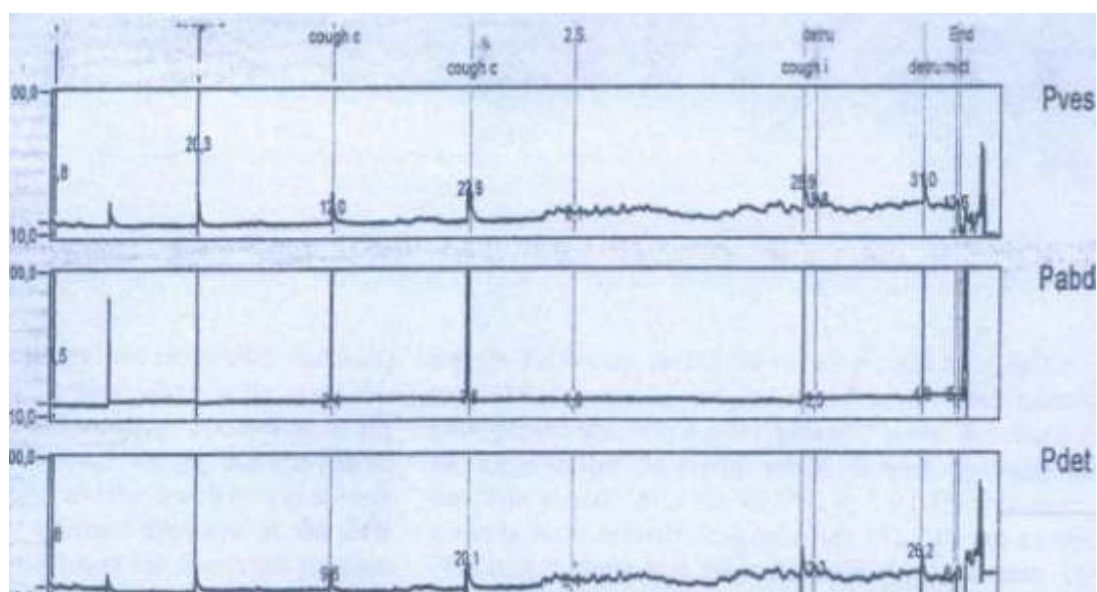
Εικόνα 52. Ενδοσκοπική εμφάνιση της αναστόμωσης ουρήθρας-νεοκύστης, δμήνες μετά την επέμβαση

Ο ουροδυναμικός έλεγχος έδειξε αύξηση της χωρητικότητας της νεοκύστης με την πάροδο του χρόνου. Η μεγίστη χωρητικότητα της νεοκύστης τον 6^ο, 12^ο, και 36^ο μήνα ήταν 445 ± 33 , 539 ± 55 , και 590 ± 20 ml αντίστοιχα, και στις τρεις μετρήσεις η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p < 0.05$). Το υπόλειμμα των ούρων ήταν σταθερό (59 ± 4 , 60 ± 6 και 69 ± 9 ml, $p > 0.05$ για όλες τις μετρήσεις). Η πίεση πλήρωσης αυξανόταν με την πάροδο του χρόνου με ένα στατιστικώς σημαντικό τρόπο (23 ± 4 , 20 ± 1 , και 15 ± 1 cm H₂O, $p < 0.05$). Παρατηρήθηκε επίσης μια στατιστικώς σημαντική μείωση του Q_{max} (19 ± 5 , 16 ± 1 , 13 ± 4 ml/sec, $p < 0.005$), ενώ αντιθέτως ο αριθμός των ενδοαυλικών συσπάσεων παρέμεινε σταθερός (4 ± 1.2 , 4 ± 6.5 , 5 ± 1.4 , $p < 0.05$) (Πίνακας 3).

Ορίσαμε σαν εγκρατή τον ασθενή που ήταν πλήρως στεγνός ή αυτόν που για ψυχολογικούς λόγους κυρίως χρησιμοποιούσε μια πάνα ακράτειας το 24ωρο. Έτσι, 84 ασθενείς (88,42%) ήσαν εγκρατείς κατά τη διάρκεια της ημέρας κατά τον 6^ο μήνα, 85 (89,47%) το 12^ο μήνα και 83 (87,36%) τον 36^ο μήνα. Η διαφορά δεν ήταν σημαντική στατιστικά. Παρομοίως η συχνότητα εγκράτειας κατά τη διάρκεια της νύκτας ήταν σταθερή με 74 ασθενείς (77,89%) να είναι εγκρατείς τον 6^ο μήνα και 72 (75,78%) και 72 (75,78%) το 12^ο και 36^ο μήνα αντίστοιχα ($p > 0.05$).

Τα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής φαίνονται στον Πίνακα 4.

Συνολικά δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ($p > 0.05$) και η ποιότητα ζωής είναι καλή και σταθερή χωρίς μεταβολές στη διαδρομή του χρόνου.



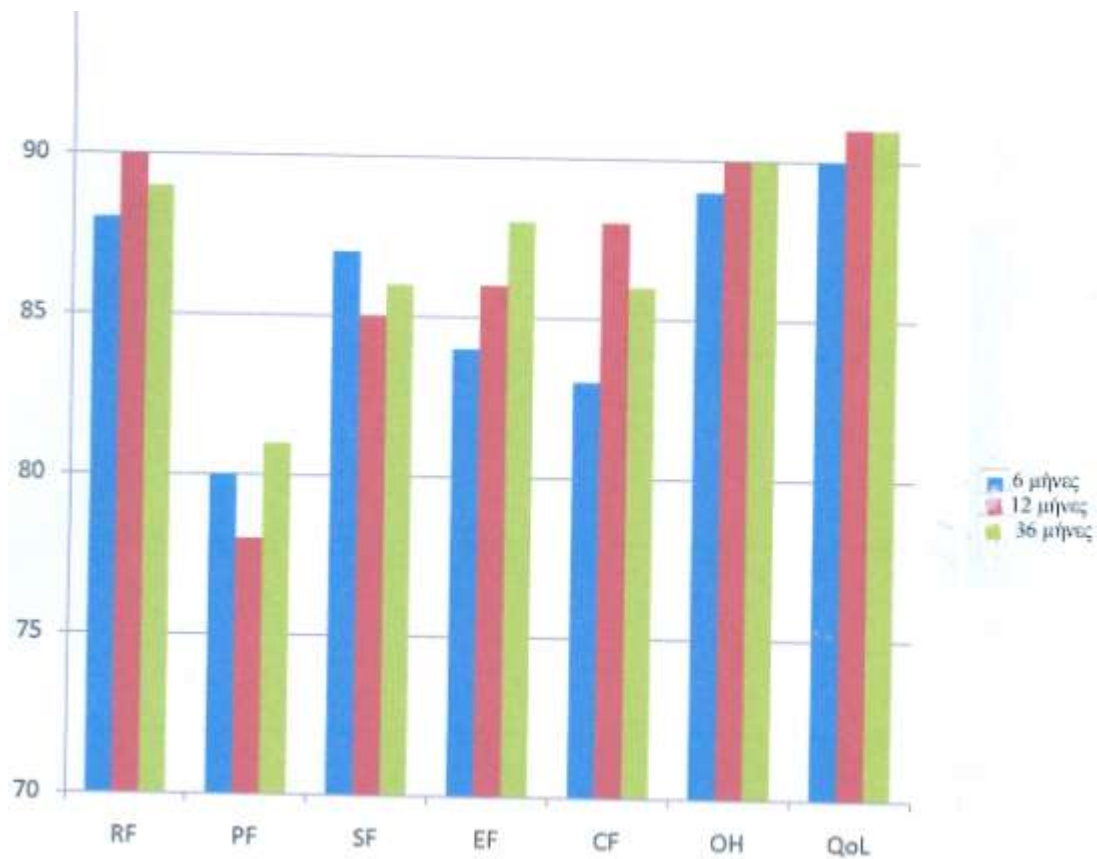
Σχήμα 1. Κυστεομανομέτρηση ασθενούς 6 μήνες μετά την επέμβαση.

Πίνακας 3. Ουροδυναμικά αποτελέσματα

	3 months	12 months	36 months	p months (3 vs 12 months)	P months (12 vs 36 months)
Χωρητικότητα (ml)	445±33	539±55	590±20	0.002	0.012
Υπόλειμμα (ml)	52±4	60±6	69±9	0.08	0.07
Πίεση πλήρωσης (cm H ₂ O)	23±4	20±1	15±1	0.012	0.003
Qmax (ml/sec)	19±5	16±1	13±4	0.018	0.035
Ενδοαυλικές συσπάσεις (n)	4±1.2	4±6.5	5±1.4	0.09	0.07

Πίνακας 4.Αποτελέσματα ποιότητας ζωής.

QLQ-C30	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	P
Σημαντική λειτουργικότητα	88.			
Δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης				
Συναισθηματική λειτουργικότητα				
Νοητική λειτουργία				
Κοινωνική λειτουργικότητα				
Κόπωση				
Ναυτία και έμετοι				
Πόνος				
Αυπνία				
Ανορεξία				
Δυσκοιλιότητα				
Διάρροια				
Οικονομικές δυσκολίες				
Σφαιρική κατάσταση υγείας				



Σχήμα 2. Αποτελέσματα ποιότητας ζωής.

RF: Δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης, PF: Σωματική δραστηριότητα, SF: Κοινωνική λειτουργικότητα, EF: Συναισθηματική λειτουργικότητα, CF: Νοητική λειτουργικότητα, OH: Συνολική υγεία, QoL: Συνολική ποιότητα ζωής.



Σχήμα 3. Αποτελέσματα ποιότητας ζωής. Fat: Κόπωση, Nau: Ναυτία, Dys: Δύσπνοια, SI: Υπνος, App: όρεξη, Con: Δυσκοιλιότητα, Diar: Διάρροια, Fin: Οικονομικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ορθότοπη νεοκύστη πρέπει να εκπληρώνει ορισμένους σκοπούς προκειμένου να αποβεί επιτυχής. Η καλή λειτουργία, η αντοχή στη διαδρομή του χρόνου και η καλή ποιότητα ζωής που σχετίζονται όχι μόνο με τον καρκίνο και τη χειρουργική επέμβαση αυτή καθαυτή αλλά και με τις επιπλοκές ή τη δυσλειτουργία της νεοκύστης που μπορούν να χειροτερεύσουν την καθημερινή ζωή είναι τα ζητούμενα. Θα πρέπει επίσης η χειρουργική δημιουργία της νεοκύστης να είναι σχετικά εύκολη έτσι ώστε να μην προστίθενται επιπρόσθετες επιπλοκές σε μία ήδη σοβαρή επέμβαση.

Στη σειρά των ασθενών μας η συχνότητα των επιπλοκών ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με άλλες τεχνικές ορθότοπης νεοκύστης (190,218,219,222,223). Η ανάγκη επανεπέμβασης για ειλεό είναι χαμηλή

(2.10%). Η θνησιμότητα από πνευμονική εμβολή (1.05%) και καρδιακή ανακοπή (1.05%) είναι επίσης χαμηλή και δεν σχετίζεται με την τεχνική VIP νεοκύστης. Ο σχηματισμός νεοκύστης μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταβολικές διαταραχές. Στους ασθενείς μας δεν παρατηρήθηκε καμιά περίπτωση μεταβολικών διαταραχών ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε 5 ασθενείς (5.26%) παρατηρήθηκε ανάπτυξη στενώματος στην αναστόμωση ουρητήρα-νεοκύστης. Ένα από τα πλεονεκτήματα της νεοκύστης VIP είναι ότι παρομοιάζει ανατομικά με την πραγματική ουροδόχο κύστη καθώς σχηματίζεται τρίγωνο και τα ουρητηρικά στόμια εντοπίζονται στην κάθε πλευρά του τριγώνου. Το τελευταίο επιτρέπει την ενδοσκοπική ταυτοποίηση των στομίων γεγονός που μας δίνει τη δυνατότητα, αν περαστεί ανάγκη ενδοσκοπικής προσπέλασης του ανώτερου ουροποιητικού. Έτσι σε 2 ασθενείς μας που παρουσίασαν στένωμα στην ουρητηροειλεϊκή αναστόμωση κατέστη δυνατή η ενδοσκοπική τοποθέτηση pig-tail.

Σε ένα ασθενή με ουρητηροειλεϊκή στένωση εφαρμόσθηκε με επιτυχία διουρηθρική εκτομή. Όλοι οι πιο πάνω χειρισμοί δείχνουν πως η νεοκύστη είναι πολύ ανθεκτική σε διάφορες επιπρόσθετες διαδικασίες.

Η αξονική πυελογραφία έδειξε καλή κατάσταση του ανώτερου ουροποιητικού χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές εκτός από τις ήδη μνημονηθείσες περιπτώσεις υδρονέφρωσης και την περίπτωση συριγγίου ειλεού και νεοκύστης. Σ' όλες τις περιπτώσεις και μετά από όλες τις επιπρόσθετες διαδικασίες η νεοκύστη παρέμεινε σε καλή κατάσταση καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, γεγονός που αποδεικνύει την ανατομική ανθεκτικότητα της εν λόγω τεχνικής. Δεν βρέθηκε καμία άλλη ανωμαλία στην αξονική πυελογραφία. Ο Thoeny και συν (224) διερευνώντας τη μορφολογία και τη λειτουργικότητα του ανώτερου ουροποιητικού κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χρήση τμήματος ειλεού για τη δημιουργία νεοκύστης είναι ασφαλής.

Πέραν της διατήρησης ενός σωστού ανατομικού σχήματος, η καλή λειτουργικότητα της νεοκύστης είναι ένας άκρως σημαντικός παράγοντας. Η καλή λειτουργία αναφέρεται στα χαρακτηριστικά πλήρους ούρησης και αποθήκευσης, χωρίς να επιβαρύνεται η λειτουργία του ανώτερου ουροποιητικού είτε λόγω υψηλών πιέσεων ούρησης, είτε απόφραξης (π.χ ουρητηροειλεϊκή), είτε παλινδρόμησης των ούρων, είτε λόγω σχηματισμού λίθων ή άλλων αιτιών. Στη δική μας σειρά ασθενών ο ουροδυναμικός έλεγχος έδειξε πως η χωρητικότητα της νεοκύστης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, αλλά παραμένει μικρότερη από 700cc η οποία θεωρείται από άλλους συγγραφείς (225) σαν ουδός με σημαντική προγνωστική αξία για κλινικά σημαντικό υπόλειμμα ούρων (>100cc). Επίσης η πίεση τελικής πλήρωσης βρέθηκε ότι μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (23 ± 4 vs 20 ± 1 vs 15 ± 1 cmH₂O),

μαζί με το Qmax (19 ± 5 vs 16 ± 1 vs 13 ± 4 ml/sec). Τα εν λόγω ευρήματα ίσως διαφέρουν από ανάλογα άλλων εργασιών (190,220,222,223,226) και δηλώνουν μια «χαλάρωση» της νεοκύστης. Επίσης Qmax 13 ± 4 ml/sec εκφράζει ικανοποιητική ροή και το γεγονός πως το υπόλειμμα ούρων παραμένει κάτω από 100cc (69 ± 9 ml στο τέλος της παρακολούθησης) αποδεικνύει πως η τεχνική VIP εξασφαλίζει μια νεοκύστη υψηλής λειτουργικότητας. Οι ενδοαυλικές συσπάσεις, σε αντίθεση με άλλες αναφορές (226), παρέμειναν σταθερές κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Οι συσπάσεις αποδίδονται σε ένα πληθυσμό κυττάρων Cajal που εντοπίζεται στο μυοεντερικό πλέγμα του ειλεού και εμφανίζει σημαντική συμμετοχή στη γαστρεντερική κινητικότητα. Τα εν λόγω κύτταρα διαιρούνται σε δύο πληθυσμούς (ICC-MP και ICC-DMP) και ο αριθμός τους αν και μειώνεται η και μηδενίζεται (ICC-DMP) μετά την αποσωληνοποίηση, ίσως να παραμείνουν ενεργή ή και με αυξημένη δραστηριότητα (227,228,229).

Οι μεγάλοι εύρους ενδοαυλικές συσπάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή ούρηση ή ακράτεια ούρων.

Στη δική μας σειρά ασθενών η συχνότητα εγκράτειας κατά τη διάρκεια της ημέρας υπήρξε υψηλή [$88,42\%$ (6 μήνες) vs $89,47\%$ (12 μήνες)] και σταθερή. Παρόμοια καλά αποτελέσματα εγκράτειας παρατηρήθηκαν και κατά τη διάρκεια της νύκτας, με συχνότητα $77,89\%$ τον 6^ο μήνα και $75,78\%$ το 12^ο και $75,78\%$ τον 36^ο μήνα. Τα αποτελέσματά μας σε σχέση με την εγκράτεια των ούρων είναι συγκρίσιμα, (άν όχι καλύτερα) με εκείνα άλλων σειρών (190,191,218,222,223,226).

Η ποιότητα ζωής γενικά δεν επηρεάζεται σημαντικά. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και άλλες εργασίες (230,231,232). Όμως δεν έχει αποδειχθεί πως η εγκρατής εκτροπή, αν και έχει σημαντικά πλεονεκτήματα στην καθημερινή ζωή, εμφανίζει καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την ειλεοστομία στο δέρμα (231,232). Στη δική μας σειρά οι ασθενείς είχαν αποκτήσει καλή ποιότητα ζωής έξι μήνες μετά το σχηματισμό VIP νεοκύστης γεγονός που δεν άλλαξε τουλάχιστον για τα 3 χρόνια της παρακολούθησης. Αυτό υποδηλώνει πως η τεχνική VIP νεοκύστης δίνει ποιότητα ζωής υψηλού επιπέδου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η VIP νεοκύστη εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι η ανατομία της προσομοιάζει με την «πραγματική» ουροδόχο κύστη με σχηματισμό κυστικού τριγώνου και την εμφύτευση των ουρητηρικών στομιών στην κάθε πλευρά του. Αυτό δίνει την

δυνατότητα ενδοσκοπικής προσπέλασης του ανώτερου ουροποιητικού σε περιπτώσεις υδρονέφρωσης, λιθίασης ή άλλων διαταραχών.

- Η νεοκύστη VIP εμφανίζει προοδευτική αύξηση της χωρητικότητάς της, χωρίς να υπερβαίνει τα 700cc καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι ενδοαυλικές συσπάσεις παραμένουν σταθερές.
- Τα χαρακτηριστικά της ούρησης των ασθενών με VIP νεοκύστη είναι ικανοποιητικά και περιλαμβάνουν:
 - Qmax: 13±4/sec
 - Υπόλειμμα ούρων: 69±9ml
 - Ημερήσια εγκράτεια ούρων: 87,86% στο τέλος της τριετίας
 - Νυκτερινή εγκράτεια ούρων: 75,78% στο τέλος της τριετίας
- Η ποιότητα ζωής των ασθενών με VIP νεοκύστη δεν επηρεάζεται σημαντικά. Όλοι οι ασθενείς είχαν ικανοποιητική ποιότητα ζωής, από το τέλος του πρώτου εξαμήνου από τη χειρουργική επέμβαση.

ABSTRACT

Objectives: VIP is an effective technique for bladder substitution after radical cystectomy for bladder cancer. We present a complete study concerning the complications, the imaging and functional results, the clinical outcome and the quality of life, in 95 cases

Methods: 95 patients with localized bladder TCC (T2NOMO) were treated with radical cystectomy and VIP neobladder substitution. Patients were followed up for 36 months starting 1st month postoperatively and then at 3rd, 6th, 12th, 18th, 24th and 36th month. Clinical evaluation and ultrasound was performed at each consultation and complications were documented. CT and urodynamic evaluation were performed at 6th, 12th, and 36th month. Urodynamic evaluation was performed at 6th, 12th, and 36th month. At the same time points a questionnaire was used to evaluate subjective bladder function and the EORTC questionnaire was used to evaluate quality of life.

Results: Mean patient's age was 67 years (range 42-79). Mean operation time was 244min (range 200-320min) while mean transfusion rate was 3,2 units of blood (range 1-5 units). Perioperative complications were bowel obstructions (n=2 patients, 2.10%) necessitating surgical intervention. There was a postoperative death due to a massive pneumonic embolism (n=1 patient, 1%). Another patient presented a

resuscitated arrest while on recovery room. Postoperative complications were incisional hernias (n=4patients, 4,21%). There were no metabolic abnormalities. 2cancer-related deaths (recurrence of tumor) (2,1%). Five patients (5.26%) developed a hydronephrosis due to ureteric/neobladder stricture necessitating the use of a pig tail in 4 of them, and ureter reimplantation in the 5th patient. Urine retention due to neobladder neck stenosis was observed in one patient (1,0%) which was successfully treated by endoscopic resection. An ileo-neobladder fistula was developed in 1(1-0%) patient necessitating an open procedure. Urodynamic evaluations showed that the neobladder capacity increased. With a maximum capacity at 6th, 12th, and 36th month was 445±33, 539±55 and 590±20ml respectively (p<0.05). End-filling pressure decreased (23±4, 20±1 and 15±1 cm H₂O p<0,05) and Q_{max} decreased as well (19±5, 16±1, 13±4 ml/sec, p<0.05). while the number of intrinsic contractions remained stable (4±1.2, 4±6.5, 5±1,4p>0.05).

Continence rate at daytime(« completely dry» or «wearing one pad per day but for psychological reasons mainly») at 6th, 12th, and 36th month was 88,4%(n=84patients), 89,5%(n=85patients) and 87.3%(n=83patients) respectively, p>0.05. Similarly, continence rates during the night were stable (77.9%(n=74 patients), 75.% (n=72patients) respectively (p>0.0%). There were no statistically significant differences concerning the quality of life which was good and stable during the follow up period.

Conclusions: VIP technique for bladder substitution following radical cystectomy is a relatively easy technique with low rate of complications, good functional results which respect the patients quality of life.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005,55: 74-108.
2. **IARC.** Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC Sci Publ 2002, 155: 1-781.
3. **IARC.** Cancer Incidence in Five Continents. IARC, 2007. Available at:<http://www-Dep.fr/>. Accessed Dec 2007.
4. **Prout GR Jr, Wesley MN, McCarron PC et al.** Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2004, 100: 621-30.
5. **Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, Rothman N.** Bladder cancer. In Schottenfeld D, Fraumeni JF J eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 2006:1101-27.
6. **Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA.** The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000,89:630-9.
7. **Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M et al.** The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigations into Cancer and Nutrition (EPIC) *Cancer Causes Control* 2006,17:1305-9.
8. **Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al.** Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000,86:289-94.
9. **Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M et al.** Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006,15:1348-54.
10. **Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D.** Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989, 44: 605-10.
11. **D'Avanzo B, Negri E, La Vecchia C et al.** Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer* 1990, 26: 714-8.
12. **Ferlay J, Randi G, Bosetti C et al.** Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008,101:11-9.
13. **Vineis P, Simonato L.** Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991,46:6-15.

14. **Serra C, Kogevinas M, Silverman DT et al.** Work in textile industry in Spain and bladder cancer. *Occup Environ Med* 2008,65:552-9.
15. **Markowitz SB, Levin K.** Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Med* 2004,46:154-60.
16. **Bosetti C, Pira E, La Vecchia C.** Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-2004. *Cancer Causes Control* 2005,16:997-1008.
17. **Gaertner RR, Theriault GP.** Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2002,59:655-63.
18. **Boffetta P, Silverman DT.** A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001,12:125-30.
19. **Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT et al.** Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008,65:347-53.
20. **Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S et al.** Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003,14:907-14.
21. **Ranmuthugala G, Pilotto L, Smith W, Vimalasiri T, Dear K, Douglas R.** Chlorinated drinking water and micronuclei in urinary bladder epithelial cells. *Epidemiology* 2003;14:617-22.
22. **King WD, Marrett LD.** Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996,7:596-604.
23. **Koivusalo M, Hakulinen T, Vartiainen T, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J.** Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population –based case-control study in Finland. *Am J Epidemiol* 1998,148:704-12.
24. **McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ.** Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993,138:492-501.
25. **IARC.** Some chemicals that Cause Tumors of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances, Cobalt and Cobalt Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 73. Lyon:IARC, 1999.
26. **Anonymous.** International Programme on chemical safety (IPCS). Disinfectant and Disinfectant by-products. Environmental Health Criteria 216. Geneva: United Nations Environment Programme, International Labour Organization, WHO, 2004. Available at: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_216/en/index.html. Accessed Nov 2004.

27. **Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S et al.** Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2004,15:357-67.
28. **Chen CJ, Chuang YC, You SL, Lin TM, Wu HY.** A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986,53:399-405.
29. **Anawar HM, Akai J, Mostofa KM, Safiullah S, Tareq SM.** Arsenic poisoning in groundwater: health risk and geochemical sources in Bangladesh. *Environ Int* 2002,27:597-604.
30. **Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R.** Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992,69:1776-90.
31. **Villanueva CM, Cantor KP, King WD et al.** Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2006,118:2040-7.
32. **Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP et al.** Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect* 2007,115:1569-72.
33. **Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK et al.** Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999,340:1390-7.
34. **Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr.** Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984,119:510-5.
35. **Pannek J.** Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy? *Urology* 2002,59:240-4.
36. **Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF.** Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2002,83:346-51.
37. **McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA.** Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983,55:220-4.
38. **Fortuny J, Kogevinas M, Garcia-Closas M et al.** Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:1696-702.
39. **Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al.** Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995,87:524-30.

40. **Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B et al.** Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case –control study. *Int J Cancer* 1995,63:1-6.
41. **Neugut Al, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD.** Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997,79:1600-4.
42. **Lucas SB.** Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. *East Afr Med J* 1982,59:345-51.
43. **Bedwani R, Renganathan E, EI Kwhsky F et al.** Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998,77:1186-9.
44. **Gelfand M, Weinberg RW, Castle WM.** Relation between carcinoma of the bladder and infestation with *Schistosoma haematobium*. *Lancet* 1967,1:1249-51.
45. **La Vecchia C, Negri E.** Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:95-100.
46. **Riboli E, Norat T.** Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003,78(Suppl):559S-569S.
47. **Garcia-Glosas R, Garcia-Closas M, Kogevinas M et al.** Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer* 2007,43:1731-40.
48. **Glade MJ.** Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 1999,15:523-6.
49. **Steinmaus CM, Numez S, Smith AH.** Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000,151:693-702.
50. **Holick CN, De Vivo I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M, Michaud DS.** Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A,C,E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control* 2005,16:1135-45.
51. **WCRF/AICR.** Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Cancer: a Global Perspective Washington: American Institute for Cancer Research, 2007.
52. **KangD, Park SK, Beane-Freeman L et al.** Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2008,107:271-6.
53. **Jiang X, Castelao JE, Groshen S et al.** Alcohol consumption and risk of bladder cancer in Los Angeles County. *Int J Cancer* 2007,121:839-45.

54. **Vineis P.** Hypothesis: coffee consumption, N-acetyltransferase phenotype, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993,85:1004-5.
55. **Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT et al.** Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology* 1994,5:218-25.
56. **Weihrauch MR, Diehl V.** Artificial sweeteners-do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol* 2004,15:1460-5.
57. **Zeegers MP, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA.** Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2001,12:231-8.
58. **Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M.** Physical activity and risk of cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 2001,85:1311-6.
59. **Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE.** Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002,95:2316-23.
60. **Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD et al.** Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol* 2003, 16: 1162-73.
61. **La Vecchia C, Tavani A.** Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev* 1995,4:31-43.
62. **Kogevinas M, Fernandez F, Garcia-Closas M et al.** Hair dye use is not associated with risk for bladder cancer: evidence from a case-control study in Spain. *Eur J Cancer* 2006,42:1448-54.
63. **Lin J, Dinney CP, Grossman HB, Wu X.** Personal permanent hair dye use is not associated with bladder cancer risk: evidence from a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:1746-9.
64. **Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK.** Use of permanent hair dyes and bladder –cancer risk. *Int J Cancer* 2001,91:575-9.
65. **Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA et al.** Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003,24:483-9.
66. **Kiemeny LA.** Familial bladder cancer. In Lerner SP, Schoenberg M, Sternberg C eds, *Textbook of Bladder Cancer* London: T Et F- Informa, 2005:19-25.
67. **Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA.** Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002,98:274-8.
68. **Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M et al.** Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-

- penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007,16:1595-600.
69. **Guo Z, Linn JF, Wu G et al.** CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer. *Nat Med* 2004, 10:374-81.
 70. **Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M.** Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006,25:1679-91.
 71. **Wu X, Zhao H, Suk R, Christiani DC.** Genetic susceptibility to tobacco-related cancer. *Oncogene* 2004,23:6500-23.
 72. **Wu X, Lin X, Dinney CP, Gu J, Grossman HB.** Genetic polymorphism in bladder cancer, *Front Biosci* 2007, 12:192-213.
 73. **Chao C, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P, Hashibe M.** NAD(P)H quinine oxidoreductase 1 (NQO1) Pro 187Ser polymorphism and the risk of lung, bladder, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006,15:979-87.
 74. **McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD.** Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene* 2006,25: 1639-48.
 75. **Garcia-Glosas M, Malats N, Silverman D et al.** NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005,366:649-59.
 76. **Kellen E, Hemelt M, Broberg K et al.** Pooled analysis and meta-analysis of the glutathione S-transferase P1 Ile 105Val polymorphism and bladder cancer: a HuGE-GSEC review. *Am J Epidemiol* 2007,165: 1221-30.
 77. **Deguchi T.** Sequences and expression of alleles of polymorphic arylamine N-acetyltransferase of human liver. *J Biol Chem* 1992, 267: 18140-7.
 78. **Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X.** Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res* 2005, 581:97-104.
 79. **Wu X, Gu J, Grossman HB et al.** Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle- control genes. *Am J Hum Genet* 2006, 78: 464-79.
 80. **Andrew AS, Nelson HH, Kelsey KT et al.** Concordance of multiple analytical approaches demonstrates a complex relationship between DNA repair gene SNPs, smoking and bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 2006, 27:1030-7.
 81. **Chen M, Kamat AM, Huang M et al.** High-order interactions among genetic polymorphisms in nucleotide excision repair

- pathway genes and smoking in modulating bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2007,28:2160-5.
82. **Huang M, Dinney CP, Lin X, Lin J, Grossman HB, Wu X.** High-order interactions among genetic variants in DNA base excision repair pathway genes and smoking in bladder cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007,16:84-91.
 83. **Andrew AS, Karagas MR, Nelson HH et al.** DNA repair polymorphisms modify bladder cancer risk: a multi-factor analytic strategy. *Hum Hered* 2008,65:105-18.
 84. **Sak SC, Barrett JH, Paul AB, Bishop DT, Kiltie AE.** DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and bladder cancer risk. *BMC Genet* 2007,8:13.
 85. **Figuerola JD, Malats N, Real FX et al.** Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk. *Hum Genet* 2007, 121:233-42.
 86. **Garcia-Closas M, Malats N, Real FX et al.** Genetic variation in the nucleotide excision repair pathway and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15: 536-42.
 87. **Figuerola JD, Malats N, Rothman N et al.** Evaluation of genetic variation in the double-strand break repair pathway and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2007,28:1788-93.
 88. **Hazra A, Chamberlain RM, Grossman HB, Zhu Y, Spitz MR, Wu X.** Death receptor 4 and bladder cancer risk. *Cancer Res* 2003,63:1157-9.
 89. **Leibovici D, Grossman HB, Dinney CP et al.** Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2005,23:5746-56.
 90. **Kiemeny LA, van Houwelingen KP, Bogaerts M et al.** Polymorphisms in the E-cadherin (CDH1) gene promoter and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer* 2006,42:3219-27.
 91. **Kader AK, Shao L, Dinney CP et al.** Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk. *Cancer Res* 2006, 66: 11644-8.
 92. **Moore LE, Malats N, Rothman N et al.** Polymorphisms in one-carbon metabolism and trans-sulfuration pathway genes and susceptibility to bladder cancer. *Int J Cancer* 2007, 120:2452-8.
 93. **Lin J, Spitz MR, Wang Y et al.** Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study. *Carcinogenesis* 2004, 25: 1639-47
 94. **Berman DM, Wang Y, Liu Z et al.** A functional polymorphism in RGS6 modulates the risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2004,64:6820-6.

95. **Garcia-Closas M, Malats N, Real FX et al.** Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between VEGF polymorphisms and bladder cancer risk. *PLoS Genet* 2007,3:e29.
96. **Schabath MB, Spitz MR, Grossman HB et al.** Genetic instability in bladder cancer assessed by the comet assay. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 540-7.
97. **Wu X, Gu J, Spitz MR.** Mutagen sensitivity: a genetic predisposition factor for cancer. *Cancer Res* 2007,67:3493-5.
98. **Wu X Lin J, Grossman HB et al.** Projecting individualized probabilities of developing bladder cancer in white individuals. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4974-81.
99. **Lin J, Kadlubar FF, Spitz MR, Zhao H, Wu X.** A modified host cell reactivation assay to measure DNA repair capacity for removing 4-aminobiphenyl adducts: a pilot study of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14: 1832-6.
100. **Wu X, Amos Cl, Zhu Y et al.** Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003,95:1211-8.
101. **Broberg K, Bjork J, Paulsson K, Hoglund M, Albin M.** Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer. *Carcinogenesis* 2005,26:1263-71.
102. **McGrath M, Wong JY, Michaud D, Hunter DJ, De Vivo I.** Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007,16:815-9.
103. **Mostofi FK, Sobin LH, Torloini H.** Histological typing of urinary bladder tumors. In 1st ed, *International Classification of Tumors*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1973.
104. **Mckenney JK, Amin MB, Young RH.** Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic Study of 26 cases. *Mod Pathol* 2003,16:623-9.
105. **Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K.** Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003,92: 559-62.
106. **Epstein JI, Amin NB, Reuter V.** *Bladder biopsy Interpretation* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
107. **Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL.** The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol* 1997, 157:800-3.
108. **Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Schever BG, Bostwick DG.** Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999, 86: 1035-43.

109. **Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE , Ro JV.** Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2004, 24: 1286-90.
110. **Κωστακόπουλος Α.** Ουρολογία Β' Έκδοση 2008. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
111. **American Cancer Society. Guidelines for the Cancer-Related checkup.** Recommendations and Rational, New York, American Cancer Society, 1981.
112. **Cummings KB, Barone JG, Ward WS.** Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:455-465.
113. **Dean PJ, Murphy WM.** Importance of urinary cytology and future role of flow cytometry. *Urology* 1985, 26:11-15.
114. **May field MP, Whelar P.** Bladder tumors detected on screening: results at 7 years *Br J Urol*, 1998, 82: 825-828.
115. **Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF et al.** The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol* 1981, 126:320-322.
116. **Murphy WM.** Urinary cutopathology. Chicago, A SCP Press, 2000.
117. **Pez A, Coba JM, Murillo N et al.** Reliability of the routine cytological diagnosis in bladder cancer. *Eur Urol* 1999, 35 : 228-232.
118. **Malkowicz SB.** The application of human complement factor H related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000, 27: 63-73.
119. **Konety BR.** Molecular markers in bladder cancer: a critical appraisal. *Urol Oncol* 2006, 24:326-37.
120. **Oge O, Atsu N, Sahin A et al.** Comparison of BTA stat and NMP22 tests in the detection of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000, 34: 349-51.
121. **Keese SK, Briggman JV, Thill G et al.** Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eucaryot Gene Expr* 1996, 6 : 189-214.
122. **Boman IH, Hedelin H, Holmang S.** Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol* 2002, 167:80-3.
123. **Grossman HB, Soloway M, Messing E et al.** Surveillance for recurrent bladder cancer using a point of care proteomic assay. *JAMA* 2006, 295:299-305.
124. **Konety B and Lotan Y.** Urothelial bladder cancer biomarkers for detection and screening. *BJU Int.* 2008, 102:1234-41.

125. **Mungan NA, Vriesema JL, Thomas CM et al.** Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. *Urology* 2000,56:787-92.
126. **Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH et al.** A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol* 2004, 172:1126-6.
127. **Pariente JL, Bordenave L, Jacob F et al.** Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer *J Urol* 2000, 163:1116-9.
128. **Fernandez-Gomez J, Rodriguez-Martinez JJ, Barmadah SE, et al.** Urinary CYFRA 21-1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow up of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2007, 51:1267-74.
129. **Landman J, Chang Y, Kavalier E et al.** Sensitivity and specificity of NMP22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998, 52:398-402.
130. **Fradet Y, Lockhard.** Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: Immunocyt TM *Can J Urol* 1997, 4:400-5.
131. **Lodde M, Mian C, Negri G et al.** Role of U Cyt+ in detection and surveillance of urothelial carcinoma. *Urology* 2003, 61:243-7.
132. **Voder BJ, Skacel M, Hedgepeth R et al.** Reflex Urovysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal on negative urine cytology a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 2007, 127:295-301.
133. **Bollmann M, Heller H, Baykfalvi A et al.** Quantitative molecular urinary cytology by fluorescence in situ hybridization: a tool for tailoring surveillance of patients with superficial bladder cancer ? *BJU Int* 2005. 95: 1219-25.
134. **Goessl C, Knispel HH, Miller k, et al.** Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1997, 157:480-1.
135. **Palk ML, Scolleri MJ, Brown SL,et al.** Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 1991, 163: 1693-6.
136. **Nurmi M, Katevuo K, Puntala P.** Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1988, 22:125-8.
137. **Brausi M, Collette L, Kurth K et al.** Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002,41:523-31.

138. **Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M.** Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004, 171:135-8.
139. **Jocham D, Witjes F, Wagner S et al.** Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005, 174:862-6.
140. **Krieg RC, Messmann H, Rauch J, Seeger S, Knuechel R.** Metabolic characterization of tumor cell-specific protoporphyrin IX accumulation after exposure to 5-aminolevulinic acid in human colonic cells. *Photochem Photobiol* 2002, 76:518-25.
141. **Witjes JA, Douglass J.** The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007, 4:542-9.
142. **Marti A, Lange N, van den Bergh H, Sedmera D, Jichlinski P, Kucera P.** Optimisation of the formation and distribution of protoporphyrin IX in the urothelium: an in vitro approach. *J Urol* 1999, 162:546-52.
143. **Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ et al.** Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer - a multicenter study. *J Urol* 2003, 170:226-9.
144. **Grimbergen MC, van Swol CF, Jonges TG, Boon TA, van Moorselaar RJ.** Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur Urol* 2003, 44:51-6.
145. **Burger M, Zaak D, Stief CG et al.** Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol* 2007, 52:142-7.
146. **Schmidbauer J, Marberger M.** Recent developments in fluorescence cystoscopy: do novel agents bring a benefit? *Curr Opin Urol* 2007, 17:347-51.
147. **Tearny GL, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG.** Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol* 1997, 157:1915-9.
148. **Koenig F, Gonzalez S, White WM, Lein M, Rajadhyaksha M.** Near-infrared confocal laser scanning microscopy of bladder tissue in vivo. *Urology* 1999, 53:853-7.
149. **Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Witkin AJ et al.** High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed

- ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006,113:2054-14.
150. **Ren H, Sun T, MacDonald DJ, Cobb MJ, Li X.** Real- time in vivo blood-flow imaging by moving-scatterer-sensitive spectral-domain optical Doppler tomography. *Opt Lett* 2006,31:927-9.
 151. **Amandasabapathy S.** Endoscopic imaging: emerging optical techniques for the detection of colorectal neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2008,24:64-9.
 152. **Ohigashi T, Kozakai N, Mizuno R, Miyajima A, Murai M.** Endocytoscopy: novel endoscopic imaging technology for in-situ observation of bladder cancer cells. *J Endourol* 2006,20:698-701.
 153. **Sasajima K, Kudo SE, Inoue H et al.** Real –time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2006,63:1010-7.
 154. **Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM.** Narrow –band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008,101:702-5.
 155. **Crow P, Molckovsky A, Stone N, Uff J, Wilson B, Wong Kee Song LM.** Assessment of fiberoptic near-infrared raman spectroscopy for diagnosis of bladder and prostate cancer. *Urology* 2005,65:1126-30.
 156. **de Jong BW, Schut TC, Maquelin K et al.** Discrimination between nontumor bladder tissue and tumor by Raman spectroscopy. *Anal Chem* 2006,78:7761-9.
 157. **Stone N, Hart Prieto MC, Crow P, Uff J, Ritchie AW.** The use of Raman spectroscopy to provide an estimation of the gross biochemistry associated with urological pathologies. *Anal Bioanal Chem* 2007,387:1657-68.
 158. **Goetz M, Memadathil B, Biesterfeld S et al.** In vivo subsurface morphological and functional cellular and subcellular imaging of the gastrointestinal tract with confocal mini-microscopy. *World J Gastroenterol* 2007,13:2160-5.
 159. **Kiesslich R, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF.** Technology insight:confocal laser endoscopy for in vivo diagnosis of colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007,4:480-90.
 160. **Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al.** Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007,132:874-82.
 161. **Herr HW, Donat SM.** Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008, 102:1242-6.
 162. **Brausi M, Colette L, Kurth KH et al.** Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage

- TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002, 41:523-31.
163. **Barentsz ZO, Jager GJ, van Vierzen PB et al.** Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996, 201:185-193.
 164. **Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S et al.** Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003,169:1291-4.
 165. **Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, et al.** Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer* 1999, 85: 2638-2647.
 166. **Esrig D, Freeman JA, El+ majian DA, et al.** Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996, 156:1071-76.
 167. **Pagano F, Bassi P, Ferrante GL,et al.** Is stage pT4a (D1) in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate with a concurrent bladder cancer. A necessary distinction for contiguous or non contiguous involvement. *J Urol* 1996, 155:244-7.
 168. **Hara I, Miyake H, Hara S, et al.** Optimal timing of radical cystectomy for patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol* 2002, 32: 14-8.
 169. **Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ ,et al.** Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998, 58:1090-94.
 170. **Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al.** Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer *N Engl J Med* 1994, 331:1259-64.
 171. **Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, et al.** p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004, 100:1859-1867.
 172. **Byrne RR, Shariat SF, Brown R, et al.** E-cadherin immunostaining of bladder transitional cell carcinoma, carcinoma in situ and lymph node metastases with long-term follow-up .*J Urol* 2001, 165:1473-79.
 173. **Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, et al.** Study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003, 43:246-257.

174. **Thalmann GN, Stein JP.** Outcomes of radical cystectomy BJU Int 2008, 102:1279-1288.
175. **Lerner SP, Skinner DG:** Radical cystectomy for bladder cancer. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley PT, Shipley WU, et al (Eds), Genitourinary Oncology 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2002, pp 424-447.
176. **Choneim MA Surgical Atlas.** Orthotopic bladder substitution in women after cystectomy for bladder cancer. BJU Int 2004, 93:891-899.
177. **Haber GP, Crouzets, Gill IS.** Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. Eur Urol 2008, 54:54-64.
178. **Novick AC, Stewart BH.** Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. J Urol 1976, 116:570-575.
179. **Skinner DG, Studer UE, Okada K, et al.** Which patients are suitable for continent diversion or bladder substitution following cystectomy or other definitive local treatment? Int J Urol 1995, 2(suppl 2): 105-112.
180. **Koraltim MM, Atta MA, Foda MK.** Early and late cystometry of detubularized and non-detubularized intestinal neobladders: new observations and physiological correlates. J Urol 1995, 154:1700-2.
181. **Nesrallah LJ, Srougi M, Dall/Oglio MF.** Orthotopic ileal neobladder: the influence of reservoir volume and configuration on urinary continence and emptying properties. BJU Int 2004, 93:375-8.
182. **Siklos P, Davil M, Jung RT.** Osteomalacia in ureterosigmoidostomy: healing by correction of the acidosis. Br J Urol 1980, 52:61-2.
183. **Mc Dougal WS, Koch MO, Shands C.** Bony demineralization following urinary intestinal diversion. J Urol 1988, 140:853-5.
184. **Gillon G, Mundy AR.** The dissolution of urinary mucus after cystoplasty Br J Urol 1989, 63:372-374.
185. **Akerlund S, Campanello M, Kaijser B et al.** Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. Br J Urol 1994, 74:177-181.
186. **Montle JE.** Ileal conduit diversion after radical cystectomy: pro Urology 1997, 49:659-662.
187. **El Bahnasawy MS, Osman Y, Gomba MA, et al.** Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir: urodynamic evaluation. J Urol 2000, 164:10-13.

188. **Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al.** Management of the patient with bladder cancer: Urethral recurrence. *Urol Clin North Am* 1994,21:645-651.
189. **Gburek BM, Lieber MM, Blute ML.** Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. *J Urol* 1998, 160:721-723.
190. **Pagano F, Artibani W, Aragona F, Bassi P, Ruffato A, Mulonia A.** Vesica ileale Padovana (VIP): Surgical technique, long-term functional evaluation, complications and management. *Arch Esp Urol* 1997, 50:785-793.
191. **Novara G, Ficarra V, Minja A, De Marco V, Artibani W:** Functional results following vesica ileale Padovana (VIP) neobladder: midterm follow-up analysis with validated questionnaires. *Eur Urol* 2010, 57:1045-51.
192. **WHO (World Health Organization).** Rehabilitation after cardiovascular diseases with special emphasis on developing countries: Report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, WHO technical report series 831,1993
193. **Morganstern BA, Bochner B, Dalbagni G, Shabsigh A, et al.** The psychological context of quality of life: a psychometric analysis of a novel idiographic measure of bladder cancer patients personal goals and concerns prior to surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2011,15:9:10
194. **McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE.** The mos 36-item short-form health survey (SF-36): Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993, 31(3):247-263.
195. **Kaplan RM, Anderson JP.** The quality of well being scale: Rationale for a single quality of life index. In *Quality of life: Assessment and application* London MTP Edited by:Walker CS.1988.
196. **Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS .** The sickness impact profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1992,30 :473-483.
197. **Ware JE, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483.
198. **Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B.** SF-36 health survey manual and interpretation guide. New England Medical Center, The Health Institute, Boston, MA,1993.

199. **Ware JE, Kosinski M, Keller SD.** SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. New England Medical Center, The Health Institute, Boston, MA,1994.
200. **Κοντοδημόπουλος Ν, Φραγγούλη Δ, Παππά Ε, Νιάκας Δ.** Στατιστικοί έλεγχοι της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας του ελληνικού SF-36 Αρχ.Ελλ.Ιατρ 2004, 21:451-462.
201. **Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D.** Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. Qual Life Res,2005 14:1433-1438.
202. **McGuire MS, Grimaldi G, Grotas J, Russo P.** The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. Ann Surg Oncol 2000, 7 (1):48.
203. **Fujisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, et al.** Health –related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. Urology 2000, 55:862.
204. **Hara I, Miyake H, Hara S, et al. (2002).** Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. BJU Int,2002, 89:10.
205. **Aaronson NK, Ahmeddzai S, Bergman B, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993, 85:365-376.
206. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, et al.(1993).** The functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol,1993, 11:570-9.
207. **Yuh B, Butt Z, Fazili A, Piacente P, et al .** Short-term quality – of-life assessed after robot-assisted radical cystectomy: a prospective analysis.BJU 2009, 103:800-804.
208. **Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, Ohigashi T, et al.** Assessment of long-term quality of life using the FACT-BL questionnaire in patients with an ileal conduit, continent reservoir, or orthotopic neobladder. J Clin Oncol,2006 ,36(11):712-6.
209. **Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S.** A body image scale for use with cancer patients. Eur J Cancer 2001, 37 (2):189-97.
210. **Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, Lee CT, et al.** Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. Urology,2010,76 (3):671-5.
211. **Grant M, Ferrell B, Dean G, Uman G, et al.** Revision and psychometric testing of the City of Hope Quality of Life-Ostomy Q uestionnaire. Qual Life Res 2004, 13:1445-57.

212. **Takenaka A, Hara I, Soga H, Sakai I, et al.** Assessment of long-term quality of life in patients with orthotopic neobladder followed for more than 5 years. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43 (3):749-54.
213. **EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)**, Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Έρευνα και Αντιμετώπιση του Καρκίνου. (2011). Επίσημη ιστοσελίδα. <http://groups.eortc.be/qol/> Προσπελάθηκε 20/8/2013.
214. **Porter MP, Wei JT, Penson DF.** Quality of life issues in bladder cancer patients following cystectomy and urinary diversion. *Urol Clin North Am* 2005, 32(2):207-16.
215. **Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, et al.** Quality of life aspects of bladder cancer: review of the literature. *Qual Lif Res* 2003, 12:675-88.
216. **Lee CT.** Quality of life following incontinent cutaneous and orthotopic urinary diversions. *Curr Treat Options Oncol* 2009, 10:275-86.
217. **Horn SD, Gassaway J (2007).** Practice-based evidence study design for comparative effectiveness research. *Med Care* 2007, 45:550-557.
218. **Pagano F, Artibani W, Ligato P, Piazza R, Carbeglio A, Passerini G:** Vesica ileala Padovana: a technique for total bladder replacement. *Eur Urol* 1990, 17:149-154.
219. **Bassi E, Valerio S, Antoniazzi G, Fornisiero GF, Petterle V.** Comparison between results of ileal conduit and continent ileal bladder (VIP), after radical cystectomy. *Arch Esp Urol* 1996, 49(9):1003-6.
220. **Cotellini P, Larosa M, Ferretti S, Arena f, Frattini Al.** Orthotopic ileal neobladder: our experience. *Acta biomed Ateneo Parmense* 1995, 66(6):239-42.
221. **Schettini M.** Orthotopic neo-bladder in women. *Journal Arch Ital Urol Androl*. 2010, 82(4):170-2.
222. **Salvatore C, Annunziata S, Gaffi M, Florio A, Lentini M, Pansadoro V.** The studer ileal bladder and the Paduan ileal bladder: comparison of 2 techniques. *Arch Ital Urol Androl*. 1998, 70(3):7-9.
223. **Mangiarotti B, Ceresoli A, Del Nero A, Parravicini M, Prati G, Curró A, Zanetti GP, Trinchieri A, Pisani E.** Orthotopic ileal neobladder: urodynamic and metabolic aspects. Our experience. *Arch Ital Urol Androl*. 1996, 68(5):335-5.
224. **Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE.** Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002, 168:2030-34.

225. **Porru D, Dore A, Usai M, Campus G, Delisa A, Scarpa RM, Usai EI.** Behaviour and urodynamic properties of orthotopic ileal bladder substitute after radical cystectomy. *Urol Int* 1994;53:30-33.
226. **Mariaconsiglia Ferriero, Giuseppe Simone, Andrea Rocchegiani, Maurizio Buscarini, Rocco Papalia, Antonio Alcini, Gerardo Paolo Flammia, and Michele Gallucci.** Early and Late Urodynamic Assessment of Padua Ileal Bladder. *Urology* 73:1357-1632,2009.
227. **Christensen J:** A commentary on the morphological identification of interstitial cells of Cajal in the gut. *J Auton Nerv Syst* 1992;37:75-88.
228. **Daniel E, Berezin I:** Interstitial cells of Cajal: are they major players in control of gastrointestinal motility? *J Gastrointest Motil* 1992;4:1-24.
229. **Fausone-Pellegrini MS, Serni S, Carini M:** Distribution of ICC and motor response characteristics in urinary bladder reconstructed from human ileum. *Am J Physiol* 1997;273:G147-G157.
230. **Gacci M, Saleh O, Cai T, Gore JL, D'Elia C, Minervini A, Masieri L, Giannessi C, Lanciotti M, Varca V, Simonato A, Serni S, Carmignani G, Carini M.** Quality of life in women undergoing urinary diversion for bladder cancer: results of a multicenter study among long-term disease –free survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Mar 12;11:43.
231. **Protogerou, M. Moschou, N. Antoniou, J. Varkarakis, A. Bamias, Ch. Deliveliotis.** Modified S-pouch neobladder vs ileal conduit and a matched control population: a quality of life survey. *BJU Intern* 2004;94:350-354.
232. **Gerharz EW, Mansson A, Hunt S, Skinner EC, Mansson W.** Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol*. 2005;174:1729-1736.