



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αν. Καθηγητής Βασίλειος Π. ΤΖΩΡΤΖΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**"ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ
ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ
ΚΥΣΤΗΣ "**

υπό
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Ε. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ
Χειρουργού Ουρολόγου 2016

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2016

© 2016 Κωνσταντίνου Ευσταθίου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
(5^η/01-04-2009 ΓΣΕΣ):**

- 1^{ος} Εξεταστής** Δρ. Μιχαήλ **Μελέκος (Επιβλέπων)**
Ομότιμος Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Βασίλειος **Τζώρτζης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σταύρος **Γκράβας**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Χρήστος **Παπανδρέου**
Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Χαράλαμπος **Σκουλάκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ευάγγελος **Αθανασίου**
Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Τζοβάρας**
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής Καθηγητές κ.κ. Μελέκο Μιχαήλ, Τζώρτζη Βασίλειο και Γκράβα Σταύρο, καθώς και τον πρώην επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ.Μουτζούρη Γεώργιο για την πολύτιμη βοήθεια τους και υποστήριξη στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης την οικογένεια μου, τη σύζυγό μου και τα τρία παιδιά μου για την αγάπη τους και την υπομονή τους.

Κωνσταντίνος Ευσταθίου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Ο Ευσταθίου Κωνσταντίνος γεννήθηκε στη Λάρισα στις 13/02/1973. Το 1990 εισήχθη μετά από Πανελλαδικές εξετάσεις στη σχολή Επιστημών Υγείας στο ΤΕΙ Λάρισας. Το 1993, εισήχθη στην Ιατρική Ακαδημία Βάρνας από όπου και αποφοίτησε το 2000. Εν συνεχεία υπηρέτησε την στρατιωτική του θητεία στην πολεμική αεροπορία (2001-2003). Ακολούθως ολοκλήρωσε την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου (2003-2004) και την εκπαίδευσή του στην Χειρουργική (2005-2006) καθώς και στην Ουρολογία (2006-2010) στο Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης και στην Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Λάρισας. Είναι Ειδικός Ουρολόγος από το 2010. Τον Ιούνιο του 2011 έγινε μέλος του Ευρωπαϊκού Κολλεγίου Ουρολόγων κατέχοντας τον τίτλο Fellow of the European Board of Urology (FEBU) κατόπιν πανευρωπαϊκών εξετάσεων. Εκπαιδεύτηκε στη φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο LMU του Μονάχου. Είναι Επιστημονικός Συνεργάτης από το 2010 της Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Λάρισας (ΠΓΝΛ). Από τον Ιανουάριο του 2011, διατηρεί ιδιωτικό ιατρείο στο Βόλο. Από το 2015 διευθύνει το ουρολογικό τμήμα της Ιδιωτικής Κλινικής Άνασσα Βόλου. Επίσης είναι επιστημονικός συνεργάτης του ΙΑΣΩ Θεσσαλίας.

Το 2012 μετεκπαιδεύτηκε στην ουρογκολογία στην ουρολογική κλινική του Λέβεν στο Βέλγιο, με υποτροφία από το Ινστιτούτο Μεσογειακών Ουρολογικών Παθήσεων (ΙΜΟΠ).

Το 2014 παρακολούθησε για ένα χρόνο κύκλο σεμιναρίων κλινικής σεξολογίας στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Μιλάει αγγλικά και γαλλικά και χειρίζεται άρτια ηλεκτρονικό υπολογιστή. Είναι συγγραφέας ελληνικών και διεθνών ανακοινώσεων σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια. Έχει συμμετάσχει και συνεχίζει να συμμετέχει σε πέντε διεθνείς μελέτες, έχει υπάρξει μέλος της διοργανωτικής επιτροπής ελληνικών και διεθνών συνεδριών. Είναι επίσης μέλος οργανωτικής επιτροπής και συμμετέχει ενεργά ως ομιλητής σε όλα τα ουρολογικά συμπόσια που διοργανώνει η Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Λάρισας. Είναι μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Βόλου, της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας, της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας και της Ενδοουρολογικής Εταιρείας.

**"ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΟΥ
ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ"**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

*1.Δρ. Μιχαήλ Μελέκος, Ομότιμος Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας -(Επιβλέπων)*

*2.Δρ. Βασίλειος Τζώρτζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

*3.Δρ. Σταύρος Γκράβας, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Περίληψη

Η πληρότητα και η βεβαιότητα της ανίχνευσης του καρκίνου αποτελούσε ανέκαθεν πρόβλημα στην κλινική ογκολογία. Η κυστεοσκόπηση λευκού φωτισμού είναι μία από τις πιο κοινές διαγνωστικές διαδικασίες στην ουρολογική κοινότητα. Αποτελεί μία από τις πράξεις που οι ειδικευόμενοι είναι εξοικειωμένοι από πολύ νωρίς κατά την περίοδο εκπαίδευσής τους. Η κυστεοσκόπηση έχει ανυπέρβλητη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση εξωφυτικών όγκων στην ουροδόχο κύστη, αλλά επίπεδοι όγκοι και συγκεκριμένα, το καρκίνωμα *insitu*, CIS, ίσως χαθούν με συμβατική κυστεοσκόπηση σε μία στις τρεις των περιπτώσεων. Επιπλέον, η κυστεοσκόπηση λευκού φωτός είναι μια τεχνική που εξαρτάται από τον εξεταστή χειρουργό ουρολόγο, και έτσι ένας αξιόλογος αριθμός από ψευδώς θετικά ευρήματα εντοπίζεται με την κυστεοσκόπηση λευκού φωτός.

Οι επιτυχίες που σημειώθηκαν με έναν μεγάλο αριθμό πρόσφατων τεχνολογικών επιτευγμάτων στη διαγνωστική των υπερήχων, της ακτινολογίας και της μαγνητικής τομογραφίας έμοιαζαν πολλά υποσχόμενες, αλλά δεν προσέφεραν καμία βοήθεια στους όγκους πρώιμου σταδίου όπου απαιτείται υψηλότερη διακριτική ικανότητα από αυτή που παρέχουν οι τεχνικές αυτές. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και το σημείο έναρξης των προσπαθειών να αναπτυχθούν οι τεχνικές εκείνες της απεικόνισης των καρκινικών εστιών με σαφή και διακριτά όρια. Έτσι δοκιμάστηκαν κλινικά από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, διάφορες φωτοευαίσθητες ουσίες οι οποίες μετά έγχυσή τους διουρηθρικά εντός της ουροδόχου κύστεως, προσλαμβάνονταν και απορροφούνταν από τα καρκινικά κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο και εκπέμποντας κάποια μορφή φθορισμού διευκόλυνε την οπτική απεικόνιση του όγκου. Παρόλα αυτά, λόγω έλλειψης ευαισθησίας και ειδικότητας αυτών των χρωστικών, πολλά από αυτά τα πειράματα γρήγορα έφτασαν στο τέλος τους. Για τις νέες παρεμβατικές διαδικασίες ή προσεγγίσεις, όπως η με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση διάγνωση, υπάρχει περιορισμένη ή καθόλου εμπειρία κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Για την απόκτηση εξειδίκευσης σε νέες τεχνικές είναι απαραίτητη προϋπόθεση η ύπαρξη ειδικών μηχανημάτων υψηλής τεχνολογίας.

Η μελέτη μας, μας έδειξε πως με τη βοήθεια της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης ανιχνεύουμε πολύ πιο εύκολα τα καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως και έχουμε μια πληρέστερη εκτομή των βλαβών, κυρίως των καρκινωμάτων *in situ*. Φαίνεται επίσης πως οι ασθενείς που χειρουργούνται με PDD εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά υποτροπής στην διατία, άρα οδηγούνται μελλοντικά λιγότερες φορές στο χειρουργείο. Έτσι επιτυγχάνουμε και οικονομικό όφελος αλλά το κυριότερο βελτιώνουμε την ποιότητα της ζωής τους. Βέβαια όπως και σε κάθε νέα τεχνική έτσι και για τη χρήση φωτοδυναμικής απαιτείται εκπαίδευση. Η PDD είναι μια σχετικά ξεκάθαρη, εύστοχα τυποποιημένη και αναπαραξίμη διαδικασία. Στα σύγχρονα δεδομένα, 20 περιπτώσεις φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης απαιτούνται για την επιτυχία μιας καλής συμφωνίας μεταξύ έμπειρων και άπειρων χειριστών ουρολόγων. Η εξαιρετική συμφωνία θα επιτευχθεί ύστερα από 30 περιπτώσεις PDD. Τότε σύμφωνα με τα δεδομένα επιτυγχάνεται μια μεγάλη πτώση στα ψευδώς θετικά ποσοστά τα οποία αντιστοιχούσαν σε αυτά των ειδικών.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Διάγνωση καρκίνου ουροδόχου κύστης με φθορισμό με τη χρήση του 5-Αμινολεβουλινικό οξύ	11
Καρκίνος μεταβατικού επιθηλίου ουροδόχου κύστης	12
Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης	12
Επιδημιολογία του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης: επίπτωση, επιπολασμός, και θνητότητα	13
Παράγοντες κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης	15
Γενετική προδιάθεση	16
Κάπνισμα	17
Επαγγελματικός κίνδυνος	18
Διατροφικοί παράγοντες	19
Περιβαλλοντική μόλυνση	20
Φύλο, φυλή, και κοινωνικοοικονομική κατάσταση	20
Ιατρικές καταστάσεις	21
Διαγνωστική προσέγγιση καρκίνου ουροθηλίου	22
Διάγνωση ρουτίνας	23
Μειονεκτήματα συμβατικής ενδοσκόπησης	23
Επίπεδες ουροθηλιακές νεοπλασίες	24
Υπολειπόμενος όγκος	24
Μειονεκτήματα της συμβατικής ενδοσκοπικής διάγνωσης	26
Χρώση in vivo	26
Φυσικές αρχές κυστεοσκόπησης φθορισμού	27
Φθορισμός	27
Φωτοδυναμική θεραπεία	31
Φθορισμός ιστού	32
Ενδοσκόπηση λευκού φωτός και φθορισμού	32
Απεικόνιση χρωματικής αντίθεσης	34
Βιολογικές αρχές της κυστεοσκόπησης φθορισμού	37
5-ALA: Βασικές αρχές	37
Πορφυρίνες και Βιοσύνθεση της αίμης	38
Επιλεκτικότητα του όγκου στη συσσώρευση PPIX	40
Πλεονεκτήματα της επαγόμενης από 5-ALA PPIX	41
Αυτοφθορισμός	43
Καρκινική επιλεκτικότητα του αυτοφθορισμού	44

Τεχνικές αρχές της κυστεοσκόπησης φθορισμού	47
Εξαρτήματα του συστήματος που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη	47
Πηγή φωτός και Κυστεοσκόπιο	47
CCD Κάμερα	48
Χαρακτηριστικά μετάδοσης	50
Απόσταση	50
Απορρόφηση από αιματηρό υγρό έκπλυσης	51
Φωτολεύκανση	51
Φθορισμός των ούρων	52
Οπτικά σφάλματα και Πλασματικά φαινόμενα	53
Εφαπτόμενη παρατήρηση (Γεωμετρικά οπτικά σφάλματα και πλασματικά φαινόμενα)	53
Ατελώς εκπτυγμένη κύστη	54

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός	56
Υλικό – Μέθοδος	56
Εφαρμογή/Χορήγηση	56
Εκτέλεση της κυστεοσκόπησης φθορισμού	58
Συμμετέχοντες/ουσες της έρευνας	62
Αποτελέσματα	64
Μεταβλητές	64
Πλήθος εφαρμογών	65
Επανάληψη κατά τη 2 ^η περίοδο	71
Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών της ΠΟ	71
Αποτελέσματα για την καμπύλη εκμάθησης	77
Συζήτηση	80
Βιβλιογραφία	84

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Διάγνωση καρκίνου ουροδόχου κύστης με φθορισμό με τη χρήση του 5-Αμινολεβουλινικό οξύ

Η πληρότητα και η βεβαιότητα της ανίχνευσης του καρκίνου αποτελούσε ανέκαθεν πρόβλημα στην κλινική ογκολογία. Οι επιτυχίες που σημειώθηκαν με έναν μεγάλο αριθμό πρόσφατων τεχνολογικών επιτευγμάτων στη διαγνωστική των υπερήχων, της ακτινολογίας και της μαγνητικής τομογραφίας έμοιαζαν πολλά υποσχόμενες, αλλά δεν προσέφεραν καμία βοήθεια στους όγκους πρώιμου σταδίου όπου απαιτείται υψηλότερη διακριτική ικανότητα από αυτή που παρέχουν οι τεχνικές αυτές. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και το σημείο έναρξης των προσπαθειών να αναπτυχθούν οι τεχνικές εκείνες της απεικόνισης των καρκινικών εστιών με σαφή και διακριτά όρια. Έτσι δοκιμάστηκαν κλινικά από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, διάφορες φωτοευαίσθητες ουσίες οι οποίες μετά έγχυσή τους διουρηθρικά εντός της ουροδόχου κύστεως, προσλαμβάνονταν και απορροφούνταν από τα καρκινικά κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο και εκπέμποντας κάποια μορφή φθορισμού διευκόλυνε την οπτική απεικόνιση του όγκου. Παρόλα αυτά, λόγω έλλειψης ευαισθησίας και ειδικότητας αυτών των χρωστικών, πολλά από αυτά τα πειράματα γρήγορα έφτασαν στο τέλος τους.

Το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA) προσφέρει μία πολλά υποσχόμενη νέα προσέγγιση. Το 5-ALA είναι μία ουσία, που παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της αίμης, της κόκκινης χρωστικής του αίματος. Μία εξωγενής χορήγηση του 5-ALA καθιστά δυνατή την ενεργοποίηση αυτής της σύνθεσης τεχνητά και μπορεί να διεγείρει την ενδοκυττάρια εκλεκτική παραγωγή φθορίζουσας πρωτοπορφυρίνης IX στα καρκινικά κύτταρα.

Αυτή η αρχή της λογικής του χρωματισμού του όγκου παρουσιάστηκε πρώτη φορά το 5-ALA κλινικά, για δερματολογική χρήση στην οριοθέτηση του όγκου και στην επαρκή φωτοδυναμική θεραπεία δερματικών βλαβών. Βασισμένοι σε αυτή την εφαρμογή, υιοθετήθηκε η ιδέα να χρησιμοποιηθεί το 5-ALA και στη διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η μέθοδος της ενδοκυστεϊκής έγχυσης παρουσιάστηκε ως η πιο ειδική μορφή εφαρμογής. Οι κλινικές επιτυχίες γρήγορα απέδειξαν την αποδοτικότητα αυτής της διαδικασίας και οδήγησαν στις πρώτες επαφές με βιομηχανίες παρασκευής ουρολογικών σκευασμάτων με σκοπό την βελτιστοποίηση της οπτικής απεικόνισης. Ένα σύστημα ανίχνευσης φθορισμού αναπτύχθηκε με τη συνεργασία του Εργαστηρίου Έρευνας Λείζερ (Laser Research Laboratory) και της KARL STORZ GmbH. & Co. KG που είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός συστήματος βασισμένο σε τροποποιημένα γνωστά εξαρτήματα ουρολογικής χρήσης (πηγή φωτός, τηλεσκόπια, ενδοκάμερες). Παράλληλα, η φαρμακευτική εταιρεία medac GmbH ανέπτυξε το 5-ALA, που στο παρελθόν ήταν διαθέσιμο μόνο ως καθαρή χημική ουσία, ως ένα στείρο φαρμακευτικό προϊόν, έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έγχυση εντός της ουροδόχου κύστεως ασθενών με καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου και έτσι ξεκίνησαν τα πρώτα πειράματα της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης στο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

Καρκίνος μεταβατικού επιθηλίου ουροδόχου κύστης

Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης

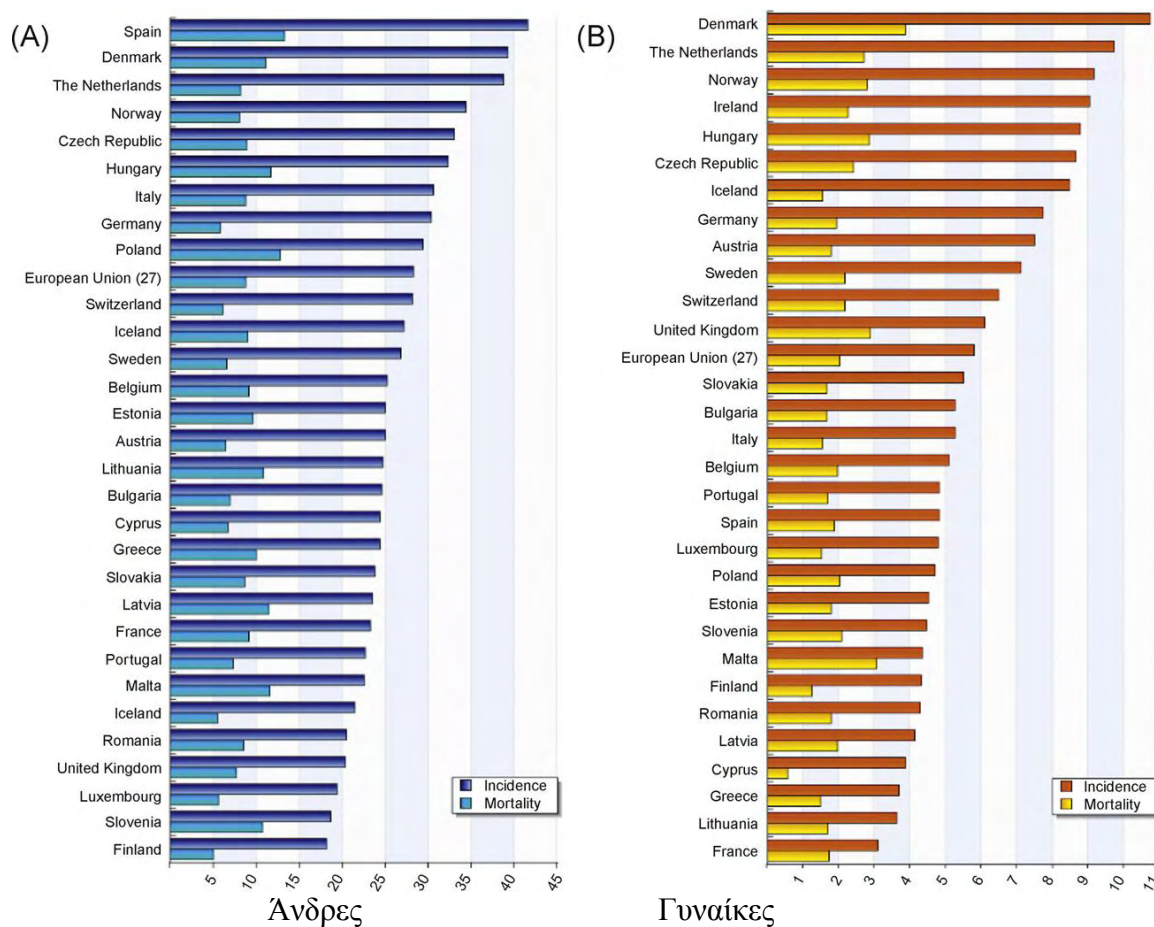
Ο ουροθηλιακός καρκίνος ουροδόχου κύστης είναι μία ασθένεια σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας . Ειδικότερα αποτελεί τον 7^{ος} πιο συχνό καρκίνο παγκοσμίως στους άνδρες και τον 17^{ος} πιο συχνό καρκίνος παγκοσμίως στις γυναίκες. Ο καρκίνος του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης είναι πιο συχνός σε προηγμένες χώρες και αποτελεί τον τέταρτο και ένατο πιο συχνό καρκίνο στους άνδρες και στις γυναίκες, αντίστοιχα στο Δυτικό κόσμο[1]. Αυτή η συχνότητα, σε συνδυασμό με την υποτροπιάζουσα φύση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, σημαίνει ότι νεοπλασία αυτή αποτελεί μια τεράστια επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας [2]. Περίπου το 75% των νεοδιαγνωσθέντων ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης είναι μη μυο-διηθητικοί και μπορούν να αντιμετωπιστούν με διουρηθρική εκτομή του όγκου, παρουσιάζουν όμως ένα υψηλό ποσοστό υποτροπής και εξέλιξης παρά την τοπική θεραπεία. Το υπόλοιπο 25% των νεοδιαγνωσθέντων ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης παρουσιάζονται με μυϊκή διήθηση και χρειάζονται είτε ριζική χειρουργική επέμβαση είτε ακτινοθεραπεία όμως συχνά εξακολουθούν να έχουν πτωχή έκβαση παρά τη συστηματική θεραπεία[3,4]. Κάθε χρόνο, περίπου 110.500 άνδρες και 70.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη. Υψηλή παραμένει και η θνητότητα από τη νόσο, με 38.200 ασθενείς στην Ευρωπαϊκή Ένωση και 17.000 ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες να πεθαίνουν από ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης(στοιχεία 2014).

Το κάπνισμα αποτελεί το συχνότερο παράγοντα κινδύνου και ευθύνεται για περίπου το 50% των περιστατικών ουροθηλιακού καρκίνου. Η επαγγελματική έκθεση σε αρωματικές αμίνες και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες είναι άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η επίδραση της διατροφής και της περιβαλλοντικής μόλυνσης είναι λιγότερο εμφανής. Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν μια σημαντική επιρροή της γενετικής προδιάθεσης στην επίπτωση.

Συμπερασματικά, ο ουροθηλιακός καρκίνος ουροδόχου κύστης είναι μία συχνή κακοήθεια με σημαντική επίδραση στη δημόσια υγεία και θα παραμείνει έτσι λόγω του υψηλού επιπολασμού του καπνίσματος.

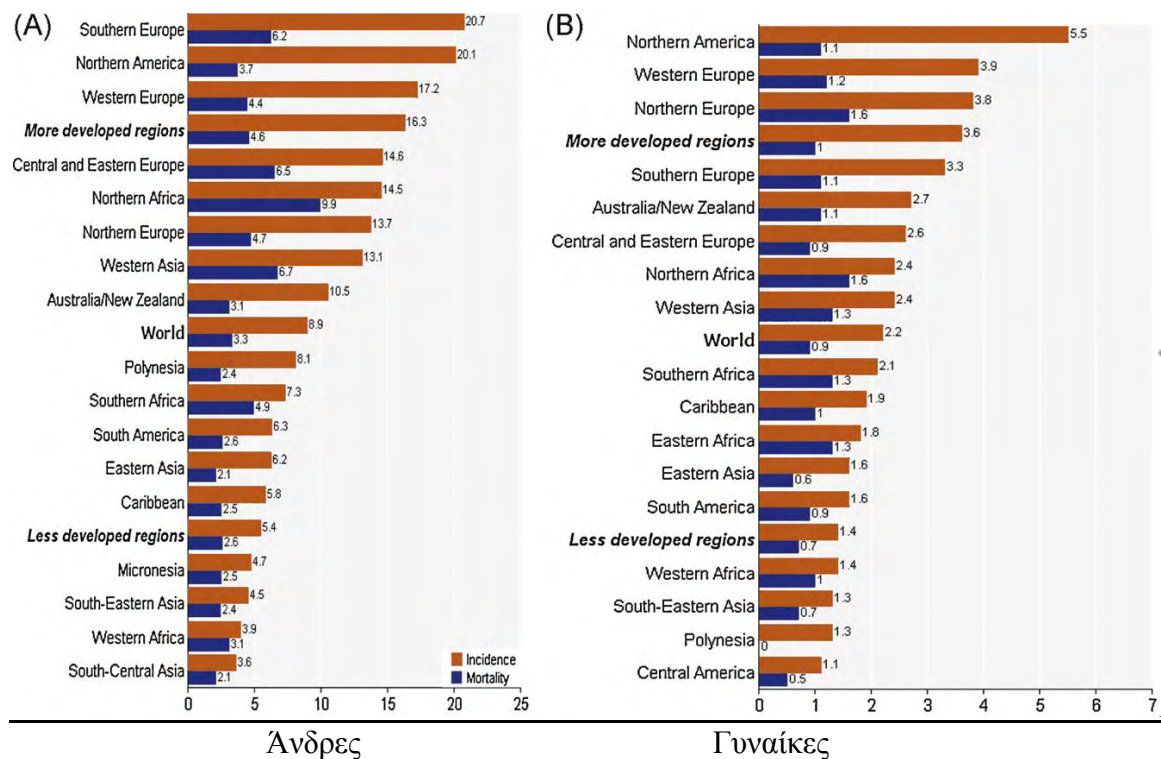
Επιδημιολογία του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης: επίπτωση, επιπολασμός, και θνητότητα

Αν και οι ακριβείς αριθμοί για την επίπτωση και την έκβαση του καρκίνου είναι δύσκολο να ανευρεθούν και να αναλυθούν ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα για τον Καρκίνο παρέχει στατιστικά στοιχεία και εκτιμήσεις. Λεπτομέρειες απεικονίζονται στα Σχήματα 1 και 2.



Σχήμα 1.

Αναμενόμενα βάσει ηλικίας, ευρωπαϊκή επίπτωση και θνησιμότητα από ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστεως ανά 10000 κατοίκους



Αναμενόμενα βάσει ηλικίας, παγκόσμια επίπτωση και θνησιμότητα από ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστεως ανά 100000 κατοίκους

Σχήμα 2.

Η επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης τον κατατάσσει ως τον έκτο πιο συχνό καρκίνο και ως τον τέταρτο πιο συχνό εάν περιλαμβάνεται και το στάδιο Ta του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης [1]. Οι διακυμάνσεις που σημειώνονται μπορούν μερικώς να αποδοθούν σε διαφορετική μεθοδολογία, κυρίως στη συμπερίληψη του σταδίου Ta του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης ή του καρκινώματος in situ σε διαφορετικά εθνικά αρχεία καταγραφής νοσημάτων και γι' αυτό ακόμη και μεταξύ χωρών με συγκρίσιμα συστήματα υγείας και παρόμοιους κινδύνους ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, τα επιδημιολογικά στοιχεία ποικίλλουν [8]. Γενικά, η ποιότητα των βάσεων δεδομένων καταγραφής νοσημάτων και των πληθυσμιακών μελετών που είναι διαθέσιμες ποικίλλουν. Αρκετές λεπτομέρειες δεν μπορούν να αξιολογηθούν από τις δημοσιευμένες εκθέσεις και χρειάζεται πολύ προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης φαίνεται να έχει τάση να ελαττωθεί σε ορισμένα εθνικά αρχεία κάτι που μπορεί να ερμηνευθεί ότι αντικατοπτρίζει την ελαττωμένη έκθεση σε αιτιολογικούς παράγοντες (κυρίως ελαττωμένο κάπνισμα και καλύτερη επαγγελματική υγιεινή) [9]. Δεν υπάρχει ενιαία τάση, ωστόσο, τα τυποποιημένα βάσει ηλικίας ποσοστά επίπτωσης μειώθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο ενώ τα ποσοστά παρέμειναν σταθερά σε λευκούς Αμερικανούς κατά την ίδια χρονική περίοδο. Ο Mistry και οι συνεργάτες του υπολόγισαν τα τυποποιημένα

βάσει ηλικίας ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου ανάλογα με το φύλο και την ηλικιακή ομάδα βασισμένοι σε τάσεις από την Ένωση των Μητρώων Καρκίνου του Ηνωμένου Βασιλείου και παρουσίασαν μία ελάττωση [10]. Παρά τις μεθοδολογικές ανακρίβειες σε τέτοιες προβλέψεις, ειδικά εάν δεν συνυπολογίζονται αλλαγές στον επιπολασμό του καπνίσματος, η τάση που διαφαίνεται για το μέλλον δείχνει ότι ο ουροθηλιακός καρκίνος ουροδόχου κύστης θα παραμείνει μια σημαντική επιβάρυνση για την υγεία και τονίζει την ανάγκη λήψης μέτρων πρωτογενούς πρόληψης [10]. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η επιβάρυνση της υγείας από τον μεταβατικό καρκίνο ουροδόχου κύστης είναι πιθανόν να αυξηθεί στο μέλλον, καθώς αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης αναμένονται σε αναπτυσσόμενες χώρες, ειδικά στην Κίνα, που σχετίζονται κυρίως με τον έντονο και συνεχιζόμενο επιπολασμό του καπνίσματος [8].

Ο επιπολασμός και η θνητότητα του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης καθορίζονται κυρίως από το αρχικό στάδιο του όγκου, την επιτυχία της θεραπείας, και άλλες συννοσηρές αιτίες. Οι μη μυο-διηθητικοί όγκοι έχουν έναν υψηλό επιπολασμό επειδή τα χαμηλά ποσοστά εξέλιξης τους επιτρέπουν σε πολλούς ασθενείς να επιβιώσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ ασθενείς με μυο-διηθητική νόσο βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο να πεθάνουν από την ασθένειά τους. Ο επιπολασμός του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης βρίσκεται μεταξύ των υψηλότερων για όλες τις ουρολογικές κακοήθειες [1]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, 500.000 ασθενείς με ιστορικό ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι σήμερα ζωντανοί [11,12]. Η θνητότητα καθορίζεται κυρίως από τα ποσοστά εξέλιξης των υψηλού κινδύνου μη μυο-διηθητικών ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης και από τα ποσοστά ίασης των μυο-διηθητικών ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης. Τρέχουσες λεπτομέρειες της θνητότητας απεικονίζονται στα Σχήματα 1 και 2. Το 2008, ο ουροθηλιακός καρκίνος ουροδόχου κύστης ήταν η όγδοη πιο συχνή αιτία ειδικής θνητότητας λόγω καρκίνου στην Ευρώπη [1].

Παράγοντες κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης

Οι παράγοντες κινδύνου διαφοροποιούνται καλύτερα σε κληρονομικές γενετικές προδιαθέσεις και σε εξωτερικές εκθέσεις (σε καρκινογόνες ουσίες όπως ο καπνός). Κάθε παράγοντας κινδύνου μπορεί να έχει μία διαφορετική επίδραση στην επίπτωση και στην παθοφυσιολογία του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται *αναλογικός κίνδυνος*. Καθώς οι περισσότεροι όγκοι της ουροδόχου κύστης συνδέονται με μία επίκτητη έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, η αποφυγή των καρκινογόνων ουσιών θα μπορούσε να ελαττώσει την επίπτωση της νόσου σημαντικά. Ίσως η διαφορά στην επίπτωση μεταξύ ανδρών και γυναικών αντανάκλα εν μέρει την επίδραση τέτοιων καρκινογόνων ουσιών. Ενώ η δευτερογενής πρόληψη (δηλ., προσυμπτωματικός έλεγχος) έχει συζητηθεί για υψηλού κινδύνου πληθυσμούς [13], η πρωτογενής πρόληψη (δηλ., αποφυγή των αιτιολογικών παραγόντων) φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της ειδικής θνητότητας λόγω της νόσου.

Γενετική προδιάθεση

Η κατανόηση των γενετικών κινδύνων αυξάνεται σταθερά. Ο κίνδυνος ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι δύο φορές υψηλότερος σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Κληρονομικοί γενετικοί παράγοντες, όπως οι γενετικές παραλλαγές του βραδέος ακετυλιωτή της N-ακετυλοτρανσφεράσης 2 (NAT2) και οι προβληματικοί γονότυποι γλουταθειόνης της S-τρανσφεράσης mu 1 (GSTM1), έχουν καθιερωθεί ως παράγοντες κινδύνου για τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Παράγοντες όπως η βραδεία ακετυλίωση μπορεί να μην οδηγήσουν άμεσα σε ουροθηλιακούς καρκίνους ουροδόχου κύστης αλλά μπορεί να προσδώσουν επιπλέον κίνδυνο στην έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες όπως τα προϊόντα καπνού.

Ενώ η βραδεία ακετυλίωση της NAT2 και οι προβληματικοί γονότυποι της GSTM1 επέδειξαν παρόμοιες συσχετίσεις μεταξύ μη επιθετικών και επιθετικών ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης, ο Kiemenev και οι συνεργάτες του, πρόσφατα παρουσίασαν στοιχεία από μία μεγάλη μελέτη συσχέτισης γονιδιώματος του DNA που κατέδειξε μία παραλλαγή της αλληλουχίας στο 4p16.3 που όχι μόνο σχετίζεται με τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης αλλά επίσης εντοπίζεται κοντά στο καθιερωμένο ογκογονίδιο του υποδοχέα 3 του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGFR3), που συχνά μεταλλάσσεται σε χαμηλής επιθετικότητας καρκίνο ουροδόχου κύστης. Επιπλέον, η συχνότητα αυτής της παραλλαγής της αλληλουχίας είναι υψηλότερη σε ουροθηλιακούς καρκίνους ουροδόχου κύστης που φέρουν μία μετάλλαξη ενεργοποίησης του FGFR3, καταδεικνύοντας μία σχέση μεταξύ των παραλλαγών της βλαστικής σειράς, των σωματικών μεταλλάξεων του FGFR3, και του κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Τρεις μεγάλες γονιδιακές μελέτες συσχέτισης κατέδειξαν οχτώ συχνές παραλλαγές αλληλουχίας που σχετίζονται με τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης και βρίσκονται στα 8q24.21, 3q28, 8q24.3, 4p16.3, 22q13.1, 19q12, 2q37.1, και 5p15.33 (π.χ., παρερμηνεύσιμη παραλλαγή rs2294008 στο γονίδιο των βλαστικών κυττάρων του προστατικού αντιγόνου (PSCA) και T αλληλόμορφο του rs798766 στο 4p16 [15-17], και οι οποίες είχαν όλες αναπαραχθεί σε μεγάλο βαθμό. Στοιχεία από αυτές τις μελέτες παρουσιάστηκαν πρόσφατα, υποδεικνύοντας γενετική προδιάθεση σε σχέση με το γονίδιο της διαλυτής οικογένειας μεταφορέα 14 (SLC14A) (μεταφορέας ουρίας) που σχετίζεται με τη νεφρική συγκέντρωση ουρίας, και ως εκ τούτου με παραλλαγές στην επαφή καρκινογόνων ουσιών με ουροθηλιακές επιφάνειες [19]. Η γενετική προδιάθεση έχει προταθεί ότι επηρεάζει την ατομική ευαισθησία σε εξωγενείς καρκινογόνες ουσίες, κυρίως στον καπνό. Ένζυμα N-ακετυλοτρανσφεράσης (NAT1, NAT2) εμπλέκονται στη βιοενεργοποίηση και στην αποτοξίνωση τέτοιων καρκινογόνων ουσιών; ένας βραδύς NAT2 γονότυπος ακετυλίωσης βρέθηκε ότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σαφώς στους καπνιστές. Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν μία σημαντική επιρροή της γενετικής προδιάθεσης στην επίπτωση, ειδικά μέσω της επίδρασης στην ευαισθησία σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να βοηθήσει στο σχεδιασμό της ατομικής πρόληψης και των στρατηγικών προσυμπτωματικού ελέγχου.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αναγνωρίζεται ως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης και εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 50% των όγκων [21]. Υπάρχει μία άμεση παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ καπνού και ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης. Ο καπνός περιέχει αρωματικές αμίνες, όπως η β-ναφθυλαμίνη, και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες που είναι γνωστό ότι προκαλούν ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Αυτά απεκκρίνονται νεφρικά και ασκούν μία καρκινογόνα δράση σε ολόκληρο το ουροποιητικό σύστημα. Η κατανάλωση καπνού είναι συχνή, και ως εκ τούτου η επιδημιολογική της επίπτωση είναι τεράστια. Εκτιμάται ότι το 20% των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη είναι καπνιστές τσιγάρου. Οι διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης μεταξύ των φύλων συχνά αποδίδονται σε διαφορετικά ιστορικά πρότυπα καπνίσματος, αν και δεν είναι γνωστό εάν ορμονικές διαφορές παίζουν επίσης ρόλο. Στις περισσότερες Δυτικές κοινωνίες, ο επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των ανδρών στη δεκαετία του 1950 ήταν πολύ υψηλότερος απ' ό,τι μεταξύ των γυναικών. Αυτός ο επιπολασμός μεταξύ των ανδρών μειώθηκε απότομα στο δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα, ενώ οι γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν περισσότερο στη δεκαετία του 1970 και του 1980. Σήμερα, ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι λίγο πολύ παρόμοιος και στα δύο φύλα, ενώ η επίπτωση του καρκίνωματος της ουροδόχου κύστης μειώνεται στους άνδρες και αυξάνεται στις γυναίκες. Αυτή η εξέλιξη αντανακλά τη μακρά λανθάνουσα περίοδο των 30 ή περισσότερων ετών για το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης.

Υπό το φως του μειωμένου επιπολασμού του καπνίσματος, το φαινόμενο αυτό φαίνεται να αντανακλά διάφορες τάσεις. Πρώτον, οι πληθυσμοί των καπνιστών αλλάζουν, καθώς η διακοπή του καπνίσματος είναι πιο συχνή σε άτομα υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου και πιο προσανατολισμένα προς την υγεία. Έτσι, άτομα που εξακολουθούν να καπνίζουν είναι πιο πιθανό να υποκρύπτουν άλλους κινδύνους για την υγεία. Δεύτερον, οι συνθέσεις των προϊόντων καπνού (π.χ. αρωματικά συστατικά) έχουν αλλάξει με την πάροδο των ετών, με ασαφή επίδραση στον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Οι μειώσεις στη θνητότητα από καρδιακή νόσο οδήγησαν στην ανάπτυξη καρκίνου σε ηλικιωμένους ασθενείς που μπορεί διαφορετικά να είχαν πεθάνει από άλλες αιτίες.

Το κάπνισμα και ο τύπος του καπνού φαίνεται να επηρεάζουν επίσης τον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης, η εισπνοή στο θώρακα αυξάνει τον κίνδυνο σε σύγκριση με την εισπνοή μόνο στο στόμα [21,22]. Ο κίνδυνος στους καπνιστές μαύρου καπνού έχει αναφερθεί ότι υπερβαίνει τον κίνδυνο στους καπνιστές ξανθού καπνού, καθώς ο πρώτος έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις N-νιτροζαμίνης και 2-ναφθυλαμίνης. Ο Samnias και οι συνεργάτες του βρήκαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο με αύξηση του χρόνου από τη διακοπή καπνίσματος ξανθού καπνού, ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοια τάση από τη διακοπή καπνίσματος μαύρου καπνού [22]. Η περιβαλλοντική έκθεση σε καπνό έχει επίσης καταστεί ύποπτη ως ένας παράγοντας κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Μία μεγάλη ανάλυση έδειξε ότι η περιβαλλοντική έκθεση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την επίπτωση ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρου κατά την παιδική ηλικία και κατά την ενηλικίωση [23]. Η επίδραση της περιβαλλοντικής έκθεσης σε καπνό ήταν γενικά ισχυρότερη στις γυναίκες και ισχυρότατη στις γυναίκες που δεν

είχαν καπνίσει ποτέ. Οι ακριβείς εγγενείς και περιβαλλοντικοί παράγοντες για αυτή τη διαφορά των δύο φύλων παραμένουν ασαφείς.

Η διακοπή του καπνίσματος έχει προταθεί από ορισμένες μελέτες ότι ωφελεί την έκβαση ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης. Προσφάτως, ο Lammers και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τις προηγούμενες υποτροπές, την πολυεστιακότητα των όγκων, και το κάπνισμα για να προβλέψουν την ελεύθερη υποτροπών επιβίωση ασθενών με μη μυο-διηθητικούς ουροθηλιακούς καρκίνους ουροδόχου κύστης σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις [24]. Μία παρόμοια επίδραση έχει προταθεί και για τον επιθετικό ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Ο Bostrom και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι οι καπνιστές έχουν χειρότερη ελεύθερη νόσου επιβίωση μετά από ριζική κυστεκτομή, αλλά αυτό δεν ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας [25]. Ομοίως, ο Yafi και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι το κάπνισμα σχετίζεται ανεξάρτητα με παρατεταμένη ειδική για τη νόσο και συνολική επιβίωση [26].

Επαγγελματικός κίνδυνος

Μετά το κάπνισμα, η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες – συγκεκριμένα, αρωματικές αμίνες (βενζιδίνη, 4-αμινοδιφαινυλ, 2-ναφθυλαμίνη, 4-χλωρο-ο-τολουϊδίνη) πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, και χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες – θεωρείται ως ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Περίπου το 20% όλων των ουροθηλιακών καρκίνων ουροδόχου κύστης έχει προταθεί ότι σχετίζεται με τέτοια έκθεση, κυρίως σε βιομηχανικές περιοχές επεξεργασίας βαφών, χρωστικών, μετάλλων και προϊόντων πετρελαίου. Τα τελευταία χρόνια, η έκταση και η μορφή της επαγγελματικής έκθεσης έχουν αλλάξει δραματικά λόγω της ευαισθητοποίησης για προώθηση μέτρων ασφαλείας. Εν τούτοις μία πρόσφατη έρευνα βασισμένη στον πληθυσμό από τον Rushton και τους συνεργάτες του περιγράφει ότι η επαγγελματική συμβολή στον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης για τους άνδρες ήταν 7,1%, ενώ τέτοια συμβολή δεν ήταν ευδιάκριτη για τις γυναίκες [27]. Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τον Samniac και τους συνεργάτες του έδειξε στατιστικώς σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε άνδρες που απασχολούνται ως χειριστές μηχανών στη βιομηχανία της τυπογραφίας, ενώ μειωμένος κίνδυνος βρέθηκε σε άνδρες αγρότες, και δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ επαγγέλματος και κινδύνου στις γυναίκες μετά από προσαρμογή για τη διάρκεια του καπνίσματος [28]. Δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για την επαγγελματική έκθεση; η προσωπική χρήση βαφής μαλλιών έχει συσχετισθεί με κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σε μικρότερο βαθμό. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων βασισμένη στον πληθυσμό, ο Koutros και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν σχέση μεταξύ της χρήσης βαφής μαλλιών και του κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης στις γυναίκες αλλά βρήκαν στοιχεία για την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, καθώς ο κίνδυνος μεταξύ αποκλειστικών χρηστών μόνιμων βαφών μαλλιών που είχαν τον ταχύ/ενδιάμεσο NAT2 φαινότυπο ακετυλίωσης αυξήθηκε σε σύγκριση με μη χρήστες που είχαν τον ταχύ/ενδιάμεσο NAT2 φαινότυπο ακετυλίωσης [29]. Μία πρόσφατη μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό από τον Ros και τους συνεργάτες του δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ της προσωπικής χρήσης βαφής μαλλιών και της επίπτωσης του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης [30].

Διατροφικοί παράγοντες

Όπως και για άλλους καρκίνους, έχουν αποδοθεί διατροφικές πτυχές στον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Η πρόσληψη υγρών συνήθως αξιολογείται λόγω της επίδρασης της στην ούρηση, αλλά η συσχέτιση με το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι αμφιλεγόμενη. Από τη μία πλευρά, η ποσότητα των υγρών που λαμβάνεται μπορεί να ελαττώσει την έκθεση του ουροθηλιακού ιστού σε καρκινογόνες ουσίες μέσω αραίωσης των ούρων και αύξησης της συχνότητας της ούρησης. Από την άλλη πλευρά, το είδος των υγρών σχετίζεται με τον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης εάν περιέχει σχετικές καρκινογόνες ουσίες όπως αρσενικό και υποπροϊόντα απολύμανσης. Ο Michaud και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία μελέτη όπου βρήκαν ότι η πρόσληψη ύδατος σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης, καθώς παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης υποδιπλασιάστηκε σε άτομα που καταναλώνουν μεγαλύτερες σε σύγκριση με μικρότερες ποσότητες υγρών ανά ημέρα ($\geq 1,4$ l /ημέρα σε σύγκριση με 0,4 l /ημέρα; [31]. Η χλωρίωση του πόσιμου ύδατος και επαρκή επίπεδα τριαλογονομεθανίων έχουν θεωρηθεί ως μία πηγή σχετικών καρκινογόνων ουσιών. Η χημεία των υποπροϊόντων απολύμανσης είναι πολύπλοκη και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς συμβαίνουν ποικίλες αντιδράσεις κατά τη θέρμανση. Σε αντίθεση με τον Michaud και τους συνεργάτες του, ο Villanueva και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι ο κίνδυνος για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης αυξάνεται με την έκθεση σε τριαλογονομεθάνια και σχετίζεται με την κατανάλωση ύδατος από τη βρύση ανεξάρτητα από χλωρίωση σε μία ανάλυση συγκεντρωμένων μελετών ασθενών-μαρτύρων [32]. Πρόσφατα προοπτικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν προφανή σύνδεση, ωστόσο. Ο Ros και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν στοιχεία από την Ευρωπαϊκή Προοπτική Μελέτη για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) που δεν δείχνουν επιρροή της συνολικής πρόσληψης υγρών στον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σε περίπου 250.000 άτομα μετά από έναν μέσο χρόνο παρακολούθησης 9 ετών [33].

Ενώ ο καφές, ένα πολύπλοκο μίγμα χημικών, έχει προταθεί ως μία πιθανή καρκινογόνα ουσία σχετική με τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης, μία τέτοια δράση παραμένει αμφιλεγόμενη. Ο Villanueva και οι συνεργάτες του πρόσφατα αξιολόγησαν τη σχέση της κατανάλωσης καφέ με την επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων και βρήκαν μόνο μία μέτρια αύξηση στον κίνδυνο μεταξύ εκείνων που πίνουν καφέ, η οποία ανατράπηκε από το κάπνισμα [34]. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 16 μελετών ασθενών-μαρτύρων και 3 μελετών cohort, ο Pelucchi και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του καταναλισκόμενου αλκοόλ και του κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης [35]. Παρόμοια με τα ευρήματα ασαφούς επιρροής του είδους και της ποσότητας πρόσληψης υγρών στην επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, ο Donat και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν επίδραση της συνήθους πρόσληψης υγρών στο ποσοστό υποτροπής σε μία προοπτική σειρά ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης [36].

Εκτός από την πρόσληψη υγρών, οι διατροφικές συνήθειες θεωρούνται σχετικές με την καρκινογένεση ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, καθώς πολλές καρκινογόνες ουσίες που λαμβάνονται μέσω του φαγητού απεκκρίνονται στα ούρα, με

αποτέλεσμα την άμεση έκθεση του ουροθηλίου. Σε άλλους καρκίνους, η κατανάλωση κρέατος έχει προταθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο ενώ η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων έχει προταθεί ως ευεργετική. Στον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης, ωστόσο, καμία επίδραση δεν είναι εμφανής. Μία πρόσφατη προοπτική σειρά εκτίμησης των διατροφικών στοιχείων από περίπου 500.000 άτομα (EPIC) βρήκε ότι η πρόσληψη κόκκινου κρέατος δεν σχετίζεται με ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης μετά από έναν μέσο χρόνο παρακολούθησης 9 ετών. Η Ευρωπαϊκή Προοπτική Μελέτη για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) δεν βρήκε ακόμη προφανή σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Μόνο συγκρίνοντας το υψηλότερο τριτημόριο της συνδυασμένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με το χαμηλότερο τριτημόριο ήταν ο κίνδυνος καρκινώματος ουροδόχου κύστης οριακά σημαντικός[37].

Ο Hotaling και οι συνεργάτες του ανέλυσαν την επίδραση της μακροπρόθεσμης χρήσης συμπληρωματικών βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων στον κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σε μία προοπτική σειρά περίπου 80.000 ατόμων (VITamins); μετά από έναν μέσο χρόνο παρακολούθησης 6 ετών, κανένα συμπλήρωμα δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά σε πολυπαραγοντικά μοντέλα [38]. Δεν υπήρχε ακόμη καμία συσχέτιση της πρόσληψης σεληνίου και βιταμίνης E και της επίπτωσης του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης σε μία δευτερεύουσα ανάλυση της δοκιμασίας πρόληψης του καρκίνου με σελήνιο και βιταμίνη E (SELECT), μία προοπτική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με τυχαιοποίηση των ασθενών με εικονικό φάρμακο, βιταμίνη E, σελήνιο, ή συνδυασμό βιταμίνης E και σεληνίου [39]. Μία πρόσφατη μικρότερη μελέτη που παρουσιάστηκε από τον Brinkman και τους συνεργάτες του πρότεινε μία τάση προς την επίδραση του είδους του λίπους που λαμβάνεται: μειωμένη πιθανότητα επίπτωσης ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστεως σε ασθενείς με υψηλότερη πρόσληψη α-λινολενικού οξέος και φυτικού λίπους [40]. Παρόμοια με την ασαφή επιρροή της διατροφής στην επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα καμία επίδραση του δείκτη μάζας σώματος ως μία εναλλακτική παράμετρος της διατροφής στην έκβαση ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης [41].

Περιβαλλοντική μόλυνση

Η έκθεση σε αρσενικό στο πόσιμο ύδωρ έχει αναγνωριστεί ως μία αιτία ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης; μετά τη μόλυνση του πόσιμου ύδατος στο Μπανγκλαντές, ο κίνδυνος θνητότητας από ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια της ζωής τουλάχιστον διπλασιάστηκε. Σε μία πιο πρόσφατη ανάλυση, παρατηρήθηκε μία μακροπρόθεσμη επίδραση της μόλυνσης με αρσενικό στη Χιλή; > 20 χρόνια μετά τη διακοπή τέτοιας μόλυνσης, η θνητότητα του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης ήταν σημαντικά υψηλότερη στις πληγείσες περιοχές [42].

Φύλο, φυλή, και κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Όσον αφορά το φύλο, οι γυναίκες παρουσιάζουν ένα χαμηλότερο ποσοστό επίπτωσης ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης (έως και τέσσερις φορές, όπως αναφέρεται από τον Fajkovic και τους συνεργάτες του) [43] και ένα υψηλότερο ποσοστό

θνητότητας απ' ότι οι άνδρες. Ενώ η χαμηλότερη επίπτωση ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι πιθανό να αντιπροσωπεύει ιστορικά χαμηλότερους επιπολασμούς καπνίσματος και μικρότερες επαγγελματικές εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες στις γυναίκες, οι λόγοι για το υψηλότερο ποσοστό θνητότητας είναι ασαφείς. Ο Palou και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί έναν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα χρόνου για υποτροπή, εξέλιξη, και ειδική για τον καρκίνο επιβίωση σε ασθενείς με pT1 ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης που υποβάλλονται σε θεραπεία με BCG (θάνατος λόγω ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης [44]). Ο May και οι συνεργάτες του ανέφεραν μειωμένη επιβίωση ειδική για τον καρκίνο στις γυναίκες μετά από κυστεκτομή για μυο-διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σε σύγκριση με τους άνδρες, με μία τάση για ίδια αποτελέσματα σε μεταγενέστερες χρονικές περιόδους θεραπείας [45]. Ενώ δεν υπάρχει επίσημη θεωρία που να εξηγεί αυτά τα φαινόμενα, έχουν προταθεί η άνιση πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, καθυστερήσεις στη διάγνωση και στη θεραπεία, η περιβαλλοντική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, και ανατομικοί και ορμονικοί παράγοντες.

Υπάρχουν λίγα στοιχεία για την επίδραση της φυλής στην επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, οι Αφροαμερικανοί παρουσιάζουν ένα χαμηλότερο τυποποιημένο βάσει ηλικίας ποσοστό επίπτωσης της τάξης του 13 ανά 100.000, σε σύγκριση με το 22 στα λευκά άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, και η μαύρη φυλή έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με δυσμενές στάδιο κατά την αρχική παρουσίαση και με μειωμένη επιβίωση σε μία πρόσφατη ανάλυση παρακολούθησης των Αποτελεσμάτων Επιδημιολογίας (SEER) (5ετής επιβίωση ειδική για τη νόσο: λευκοί, 82,8%, μαύροι, 70,2%, Ισπανόφωνοι, 80,7%; Ασιάτες/Κάτοικοι νησιών Ειρηνικού, 81,9%) [46].

Σε μία περαιτέρω SEER ανάλυση, η οικογενειακή κατάσταση έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει την επιβίωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, καθώς οι έγγαμοι άνδρες είχαν καλύτερη επιβίωση από τους άγαμους άνδρες ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως η φυλή, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τα συνοδά νοσήματα, ή η επιθετική θεραπεία [47]. Σε μία πρόσφατη ανάλυση η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχει συσχετισθεί με δυσμενή επιβίωση ειδική για τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης σε ασθενείς που λαμβάνουν ιατρική βοήθεια από την κοινωνική πρόνοια, ενώ προηγούμενες αναφορές δεν βρήκαν τέτοια επίπτωση [48]. Ενώ δεν έχουν δοθεί πειστικές εξηγήσεις για αυτά τα φαινόμενα, έχουν προταθεί η μειωμένη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα και η αυξημένη έκθεση στην κύρια καρκινογόνα ουσία που σχετίζεται με τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης – δηλαδή, το κάπνισμα.

Ιατρικές καταστάσεις

Οι ιατρικές καταστάσεις μπορούν να προδιαθέσουν τα άτομα σε καρκινογένεση ουροδόχου κύστης μέσω άμεσης αιτιώδους συνάφειας ή ως μία παρενέργεια της θεραπείας. Παραδείγματα άμεσων αιτιολογικών ρόλων περιλαμβάνουν:

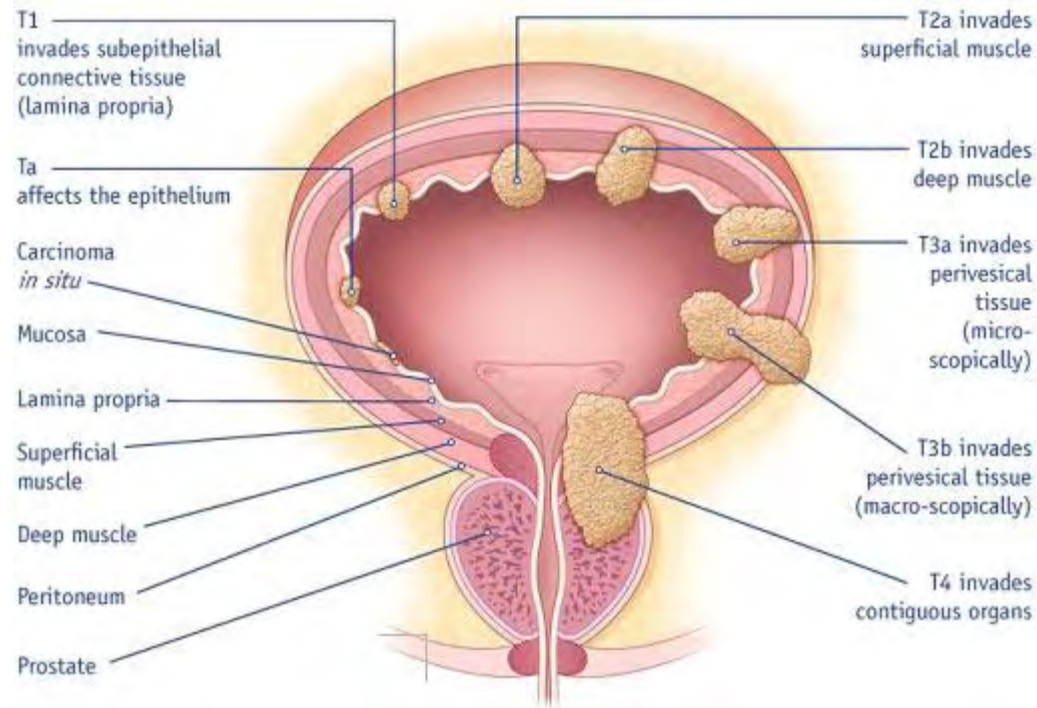
- 1) τη χρόνια κατακράτηση ούρων και τη διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος που αυξάνουν την ουροθηλιακή έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες και
- 2) την καρκινογένεση που σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή ή σχιστοσωμίαση (μία χρόνια κυστίτιδα που βασίζεται σε υποτροπιάζουσα λοίμωξη με ένα τρηματώδες παράσιτο και που είναι ενδημική σε ορισμένα τμήματα της βόρειας Αφρικής και

προκαλεί κυρίως καρκινώματα πλακωδών κυττάρων σε αντίθεση με καρκινώματα ουροθηλιακών κυττάρων).

Όσον αφορά την εμφάνιση του καρκίνου ως επιπλοκή ιατρικών θεραπειών, ο ουροθηλιακός καρκίνος ουροδόχου κύστης μπορεί να προκύψει ως ένα επακόλουθο της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία και φαρμακευτικούς παράγοντες. Προσφάτως, ο Abern και οι συνεργάτες του βρήκαν ένα αυξημένο τυποποιημένο βάσει ηλικίας ποσοστό επίπτωσης του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης μετά από ακτινοθεραπεία εξωτερικής πορείας για καρκίνο του προστάτη [49]. Δύο φαρμακολογικοί παράγοντες έχουν επίσης συσχετισθεί με τον ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης; η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στο λέμφωμα και στη λευχαιμία, έχει προταθεί και μία μακροπρόθεσμη αύξηση στην επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης σε παλιότερη βιβλιογραφία. Η χρήση του 2-μερκαπτοαιθανικού σουλφονικού Na (mesna) μπορεί να ελαττώσει αυτόν τον κίνδυνο. Η πιογλιταζόνη, ένα αντιδιαβητικό φάρμακο της τάξης των θειαζολιδινεδιονών, έχει βρεθεί ότι έχει μία ασθενή συσχέτιση με την επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης με μακροπρόθεσμη χρήση [50]. Για τον σακχαρώδη διαβήτη, έχει αναφερθεί μία αυξημένη επίπτωση του ουροθηλιακού καρκίνου ουροδόχου κύστης, η οποία ήταν μεγαλύτερη με μακρύτερη διάρκεια και χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής [51].

Διαγνωστική προσέγγιση καρκίνου ουροθηλίου

Σε περίπου 75-85% των περιπτώσεων οι όγκοι είναι επιφανειακοί κατά την πρώτη διάγνωση (σχ.1). Αλλά παρά την επαρκή αρχική θεραπεία μέσω διουρηθρικής ηλεκτροεξάιρεσης ή πήξης με Nd:YAG λέιζερ (λέιζερ κρυστάλλου υτρίου-αργίλου-γρανάτη), το 50-70% των ασθενών με επιφανειακούς όγκους παρουσιάζουν τοπική υποτροπή, ενώ σε 10-20% των ασθενών παρατηρείται εξέλιξη στη διήθηση του όγκου [52].



Σχήμα 1

Διάγνωση ρουτίνας

Το καρκίνωμα ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης εμφανίζει :

- Υψηλό ποσοστό υποτροπής
- Υψηλό ποσοστό εξέλιξης

Για να βρεθεί η αιτία αυτών των προβλημάτων, δεν είναι απαραίτητο να σκεφτεί κανείς μόνο τη θεραπεία ή τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου, αλλά επίσης να ρίξει και μια κριτική ματιά στα συμβατικά διαγνωστικά μέτρα. Υπάρχουν δύο σημαντικοί λόγοι γι' αυτό:

- Η παρουσία επίπεδων ουροθηλιακών νεοπλασιών που είναι δύσκολο να καταστούν ορατές ενδοσκοπικά υπό λευκό φως, και
- Υπάρχει υψηλό ποσοστό υπολειπόμενων όγκων μετά από διουρηθρική εκτομή.

Μειονεκτήματα συμβατικής ενδοσκόπησης

- Πτωχή ανίχνευση επίπεδων αλλοιώσεων
- Παράβλεψη υπολειπόμενων όγκων μετά από διουρηθρική εκτομή (TUR)

Επίπεδες ουροθηλιακές νεοπλασίες

Το επιφανειακό ουροθηλιακό καρκίνωμα διακρίνεται σε δύο καρκινικές οντότητες: το θηλώδες καρκίνωμα (pTa/1) και το καρκίνωμα in situ. Επίπεδες νεοπλασματικές αλλοιώσεις στο ουροθήλιο, χωρίς αύξηση των μιτώσεων ή αύξηση στον αριθμό των κυτταρικών στοιβάδων, αναφέρονται ως δυσπλασίες. Οι βιολογικές δραστηριότητες της μέτριας και της βαριάς δυσπλασίας είναι παρόμοιες με του καρκινώματος in situ και γι' αυτό, σύμφωνα με την καινούρια ταξινόμηση των όγκων της ουρογεννητικής οδού από τον ΠΟΥ[52], συμπεριλαμβάνονται στην ίδια καρκινική οντότητα. Το 70-80% των ουροθηλιακών νεοπλασιών αναπτύσσονται ως θηλώδεις εξωφυτικοί σχηματισμοί οι οποίοι, κατά κανόνα, εύκολα αναγνωρίζονται και θεραπεύονται ενδοσκοπικά. Όμως, οι επίπεδες αλλοιώσεις που ανευρίσκονται στη βλεννογόνια μεμβράνη, όπως η βαριά δυσπλασία και το καρκίνωμα in situ, δεν αναγνωρίζονται εύκολα με τη συμβατική ενδοσκόπηση, επειδή συχνά εντοπίζονται στον μη ειδικώς φλεγμαίνοντα ή φυσιολογικά εμφανιζόμενο βλεννογόνο. Σαν αποτέλεσμα, αυτές οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις συχνά παραβλέπονται [53]. Ωστόσο, οι αλλοιώσεις αυτές έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση του ασθενούς, καθώς οι δυσπλασίες και το καρκίνωμα in situ μπορούν γρήγορα να εξελιχθούν σε μυο-διηθητικούς ουροθηλιακούς καρκίνους. Μετά τη διάγνωση των δυσπλασιών και του καρκινώματος in situ, πρέπει να θεωρείται ότι ένα υψηλό ποσοστό αυτών, 36% και 83% αντίστοιχα, ενέχουν τον κίνδυνο διήθησης του εξωστήρα μύος της ουροδόχου κύστεως[54]. Ο Flamm βρήκε επίσης ότι όταν η δυσπλασία ή το καρκίνωμα in situ ανακαλύπτονταν με τυχαία βιοψία, υπήρχε ένα ποσοστό υποτροπής μέχρι και 65% [55]. Μία αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Kiemeney, έδειξε ότι η ανίχνευση της δυσπλασίας και του καρκινώματος in situ, με τυχαία βιοψία είναι η σημαντικότερη προγνωστική παράμετρος σε σχέση με την εξέλιξη του όγκου [56]. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των δεδομένων σε αυτή τη μελέτη δεν μπορούσε να δημιουργήσει μια σύνδεση μεταξύ της πορείας της νόσου (δηλ. της εξέλιξης), του ποσοστού υποτροπής και των τυχαίων βιοψιών.

Υπολειπόμενος όγκος

Οι πιθανοί λόγοι για την «υψηλή υποτροπή» και τα «ποσοστά εξέλιξης» του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν περιορίζονται μόνο στην εμφάνιση βαριών δυσπλασιών και καρκινωμάτων in situ, αλλά περιλαμβάνουν επίσης και όγκους που διέφυγαν και παρέμειναν μετά από διουρηθρική εκτομή με τη χρήση λευκού φωτός. Στις μελέτες των Köhrmann, Klän, Mersdorf και Vögeli (1992 και 1998) οι υπολειπόμενοι όγκοι βρέθηκαν ακόμη και 2-6 εβδομάδες μετά την αρχική διουρηθρική εκτομή στο 38% με 63% των εκτομών ελέγχου. Ακόμη και αν η αρχική εκτομή είχε βρει μόνο έναν θηλώδη όγκο, πρόσθετες κακοήθεις αλλοιώσεις βρέθηκαν επιπλέον στο 25% των εκτομών ελέγχου [57], [58], [59], [60].

Μειονεκτήματα της συμβατικής ενδοσκοπικής διάγνωσης

Τα δεδομένα αυτών των μελετών δείχνουν καθαρά ότι η σύγχρονη και η μεταγενέστερη πολυεστιακή ανάπτυξη του ουροθηλιακού καρκινώματος απαιτεί όχι μόνο εκτομή των ορατών όγκων αλλά και αξιολόγηση των περιοχών εκείνων της ουροδόχου κύστης που δεν εμφανίζουν ορατές βλάβες στην κλασσική με λευκό φως κυστεοσκόπηση. Τυχαίες βιοψίες και κυτταρολογική εξέταση κυττάρων από τα ούρα ή μετά από έκπλυση της ουροδόχου κύστης χρησιμοποιούνται συνήθως για τέτοιες διαγνώσεις.

Η ιστολογική αξιολόγηση τυχαίων βιοψιών από την ουροδόχο κύστη είναι απίθανο να ανιχνεύσει ουροθηλιακά καρκινώματα σε πρώιμα στάδια. Η προσπάθεια να βρεθεί ένα καρκίνωμα *in situ* ή δυσπλασία σε μία μη ειδική βιοψία από περιοχή χωρίς ορατή βλάβη στο βλεννογόνο υπόκειται στους κανόνες της τύχης με τυχαίες βιοψίες. Όμως παρά τις πρόσθετες αρνητικές τυχαίες βιοψίες, μέσα σε 3 χρόνια από την εκτομή ενός μονήρους όγκου μέχρι και το 40% των περιπτώσεων αναμένεται να παρουσιάσει υποτροπή του όγκου [56]. Μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που συγκρίνει τη χρήση BCG ή Μιτομυκίνης C για πρόληψη της υποτροπής έδειξε ότι οι τυχαίες βιοψίες δεν είχαν καμία επίδραση στην υποτροπή ή στην εξελικτική συμπεριφορά των όγκων. Ωστόσο, όταν ανευρίσκονταν δυσπλασία ή καρκίνωμα *in situ* οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό εξέλιξης του όγκου [61].

Λόγω της περιορισμένης ευαισθησίας, η τυχαία βιοψία αμφισβητείται ως διαδικασία ρουτίνας για ιστολογική αξιολόγηση επίπεδων αλλοιώσεων στην ουροδόχο κύστη.

Το πλεονέκτημα της κυτταρολογικής εξέτασης είναι η ολοκληρωμένη αξιολόγηση των κυττάρων που έχουν αποφλοιωθεί από όλες τις περιοχές της κύστης. Η κλινική σημασία της κυτταρολογίας έγκειται στην υψηλή ευαισθησία της στην ανίχνευση πτωχά διαφοροποιημένων νεοπλασματικών αλλοιώσεων. Παρόλα αυτά, η ευαισθησία για ανίχνευση δυσπλασίας ή άλλων προκαρκινικών όγκων δεν είναι ακόμη ικανοποιητική [12], [13]. Επιπλέον, η κυτταρολογική εξέταση εξετάζει μόνο κύτταρα που αποφλοιώνονται από την επιφάνεια της ουροδόχου κύστης ενώ κύτταρα κοντά στη βασική μεμβράνη δεν μπορούν να αξιολογηθούν. Ακόμη, το βάθος διήθησης (που είναι σημαντικό για την πρόγνωση), και η προσβολή λεμφικών και αιμοφόρων αγγείων δεν μπορούν να καθοριστούν. Αρκετές πολυκεντρικές μελέτες που συγκρίνουν την ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης ούρων και της κυτταρολογικής εξέτασης μετά από έκπλυση της ουροδόχου κύστης με το τεστ αντιγόνου όγκου της ουροδόχου κύστης (BTA Test) έδειξαν ότι η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης ήταν 16% και 28% συγκρινόμενη με το 32% του BTA Test στην ανίχνευση ουροθηλιακών όγκων. Η ευαισθησία στην ανίχνευση καρκινώματος *in situ* με κυτταρολογική εξέταση φάνηκε να είναι το ανώτερο 56% [64],[65],[66]. Οι μελέτες αυτές αποκλείουν δεδομένα από παρακολούθηση μόνο με κυτταρολογία και επιβεβαιώνουν τη σπουδαιότητα της αξιολόγησης του κυστικού βλεννογόνου με ενδοσκόπηση για τη διάγνωση όγκων της ουροδόχου κύστης.

Κατά τα τελευταία λίγα χρόνια, τεστ για διάκριση επιθετικών και μη όγκων της ουροδόχου κύστης βρίσκονται όλο και περισσότερο στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος. Εκτός από το τεστ αντιγόνου όγκου της ουροδόχου κύστης (BTA Test), είναι ειδικά το NMP22 Test, που έχει αξιολογηθεί από εντατικές μελέτες. Καθώς τα

αρχικά θετικά αποτελέσματα δεν μπορούσαν να επιβεβαιωθούν, η κλινική χρήση ρουτίνας αυτών των τεστ για διαγνωστικό έλεγχο, προς το παρόν, δεν μπορεί να συστηθεί χωρίς περιορισμούς [57].

Εντατικές κλινικές μελέτες αναμένονται να αποδείξουν εάν καινοτόμες προσεγγίσεις (Immunocyt, p53, M344, BLC-4, Telomerase, HA-HAase) θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την εφαρμογή αυτών των μη-επεμβατικών τεστ στη διαγνωστική και στην παρακολούθηση.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν, ότι ούτε η τυχαία βιοψία με ενδοσκόπηση λευκού φωτός, ούτε και η κυτταρολογία από μόνη της είναι ικανές να προσδιορίσουν με ακρίβεια τη δραστικότητα του όγκου σε επιφανειακά καρκινώματα ουροδόχου κύστης. Αυτές οι τεχνικές δεν είναι ικανές να ανιχνεύσουν όλες τις καρκινικές αλλοιώσεις, ή να καθορίσουν την έκταση της συμμετοχής του κυστικού τοιχώματος ή τη λεμφική και αγγειακή διήθηση. Γι' αυτό, είναι δύσκολο να δημιουργηθεί προγνωστικός αλγόριθμος χρησιμοποιώντας μόνο αυτές τις διαγνωστικές τεχνικές.

Χρώση in vivo

Στο πλαίσιο αυτό, γίνονται προσπάθειες να αναπτυχθούν διαδικασίες για την in vivo χρώση ουροθηλιακών νεοπλασιών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα πρώτα πειράματα με χρώση φθορισμού πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '60 με τετρακυκλίνες [68]. Αλλά καθώς δεν ήταν δυνατόν να συλλεχθεί ένα δείγμα υπό φθορίζον φως, δεν ακολούθησε περαιτέρω ανάπτυξη αυτής της διαδικασίας παρά το ελπιδοφόρο ξεκίνημα. Το 1983, μία Ιαπωνική ομάδα ανέφερε την ενδοκυστική χορήγηση κυανού του μεθυλενίου για χρώση πτωχά διαφοροποιημένων νεοπλασιών και πρώιμων μικροδιηθητικών σταδίων καρκινώματος [69]. Κλινική εξέταση αποκάλυψε μη ικανοποιητική ευαισθησία της διαδικασίας [70], [71]. Στην δεκαετία του 80 αναπτύχθηκαν διαδικασίες ανίχνευσης χρησιμοποιώντας συστηματικά χορηγούμενες, συνθετικές ενώσεις πορφυρίνης [72]. Οι διαδικασίες αυτές επέτρεψαν την απεικόνιση φθορισμού ουροθηλιακών νεοπλασιών στον ιστό, αλλά η αποδοχή αυτής της διαδικασίας ως μέρος της κλινικής ρουτίνας εμποδίστηκε από την πολύπλοκη διέγερση φθορισμού και τις τεχνολογίες επεξεργασίας εικόνας, καθώς και τις φωτο-τοξικές δερματικές αντιδράσεις.

Φυσικές αρχές κυστεοσκόπησης φθορισμού

Όταν χρησιμοποιείται ο φθορισμός για τη διάγνωση όγκων, η διαφορετική απεικόνιση του φυσιολογικού βλεννογόνου με του καρκινικού ιστού αξιολογείται καθορίζοντας τις επιλεκτικές διαφορές του όγκου στις ιδιότητες φθορισμού (ένταση φθορισμού ή φασματικά χαρακτηριστικά) των ενδογενών (αυτοφθορισμός) ή των χορηγούμενων φθορίζουσών ενώσεων. Η κυστεοσκόπηση φθορισμού πραγματοποιείται για πρώτη φορά με χορήγηση του 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA), μία ένωση στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης. Η χορήγηση του 5-ALA προκαλεί ειδική συσσώρευση στον όγκο πρωτοπορφυρίνης IX (PPIX), που είναι μία φθορίζουσα ένωση [73].

Φθορισμός

Σε μοριακό επίπεδο, η αλληλεπίδραση του φωτός με την ύλη περιγράφεται ως η αλληλεπίδραση ενός «σωματιδίου φωτός», ή φωτονίου, με ένα μόνο μόριο. Ένα μόνο φωτόνιο μπορεί να μεταφέρει ποικίλες ποσότητες ενέργειας, που αντιστοιχούν σε διαφορετικές συχνότητες ή μήκη κύματος της υποκείμενης ηλεκτρομαγνητικής ταλάντωσης και το μάτι αντιλαμβάνεται διαφορετικά χρώματα. Όσο υψηλότερη είναι η συχνότητα (όσο μικρότερο το μήκος κύματος), τόσο περισσότερη ενέργεια θα έχει το φωτόνιο. Η εξαρτώμενη από το μήκος κύματος αντίληψη του χρώματος, το οπτικό φάσμα απεικονίζεται στο σχ.1.

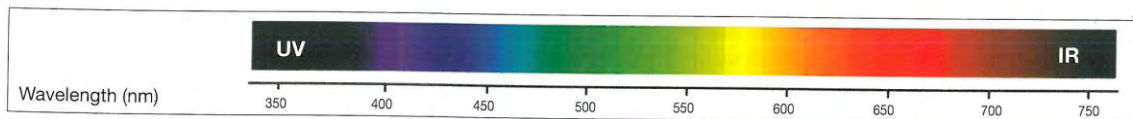
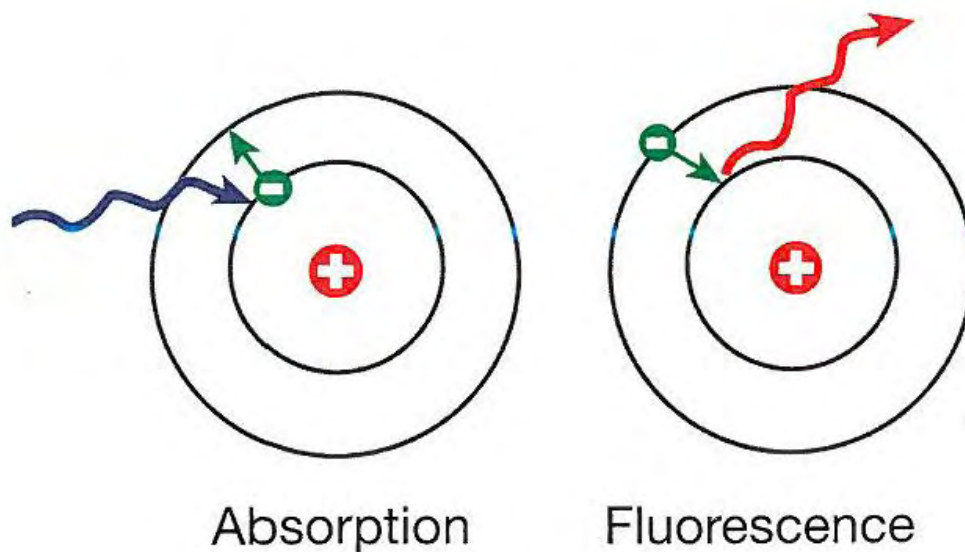


Fig. 4

Σχήμα 1

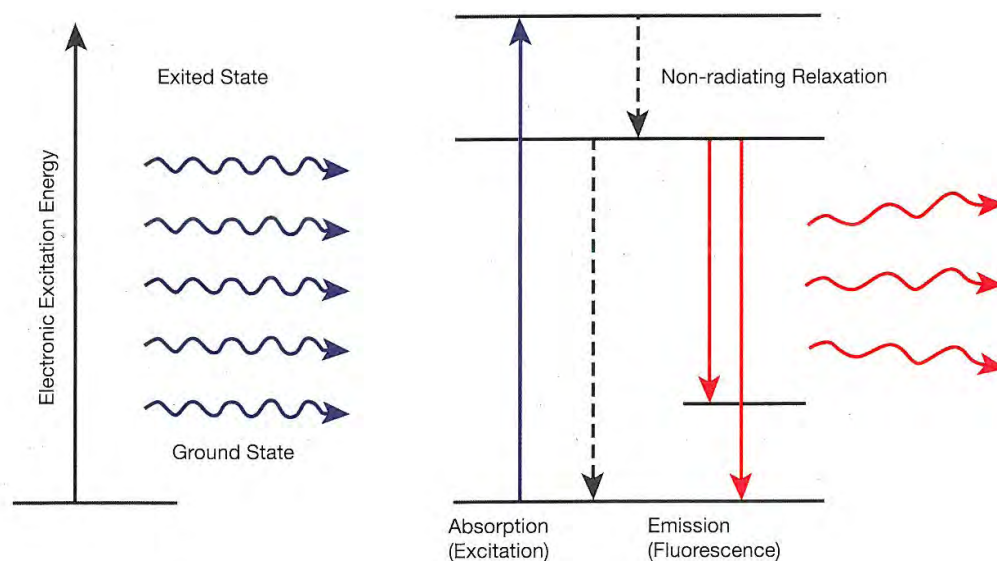
Αυτό δείχνει καθαρά τις διαφορές ενέργειας μεταξύ «μπλε» και «ερυθρών» φωτονίων. Τα «μπλε» φωτόνια έχουν περισσότερη ενέργεια από τα «ερυθρά» φωτόνια. Τα φωτόνια αλληλεπιδρούν με την εξωτερική στοιβάδα ηλεκτρονίων μορίων και ατόμων. Η ενέργεια ενός φωτονίου μεταφέρεται σε ένα μόριο κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας απορρόφησης, που παράγει μία ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση (σχ.2).



Σχήμα2

Χρησιμοποιώντας το άτομο υδρογόνου ως παράδειγμα, η διεγερμένη κατάσταση αντιστοιχεί στην ανύψωση ενός ηλεκτρονίου από μία εσωτερικότερη σε μία εξωτερικότερη τροχιά. Λόγω κβαντισμού των ηλεκτρονικών καταστάσεων (εξωτερική στοιβάδα ηλεκτρονίων) ατόμων και μορίων, η ενέργεια του φωτονίου (ή το χρώμα) πρέπει να αντιστοιχεί σε μία ενεργειακή διαφορά ανάμεσα σε δύο ηλεκτρονικές καταστάσεις έτσι ώστε να μπορεί να συμβεί μια αλληλεπίδραση. Αυτές οι ενεργειακές διαφορές καθορίζονται με ακρίβεια στα άτομα, και το φάσμα παρουσιάζει έντονες γραμμές απορρόφησης. Παρόλα αυτά, τα μόρια είναι ικανά να περιστρέφονται και να πάλλονται με διάφορους τρόπους λόγω της πολύπλοκης δομής τους. Η περιστροφή και η δόνηση επηρεάζει τις ενεργειακές διαφορές που παρατηρούνται στα μόρια και απαλύνει τις έντονες γραμμές απορρόφησης στο φάσμα σε ευρύτερες ζώνες [73].

Μετά από επιτυχή απορρόφηση ενός φωτονίου, ένα μόριο θα βρίσκεται σε διεγερμένη κατάσταση. Τα μόρια PPIX ιδανικά απορροφούν φως στα 400 nm (ή ιώδη φωτόνια, σχ.3, 4).

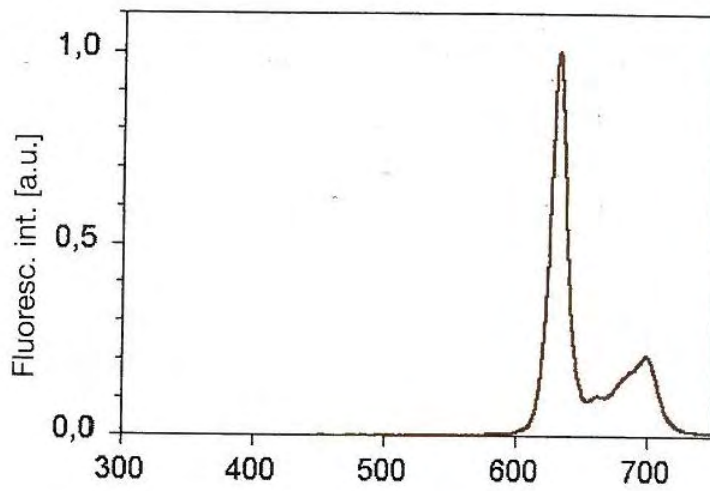
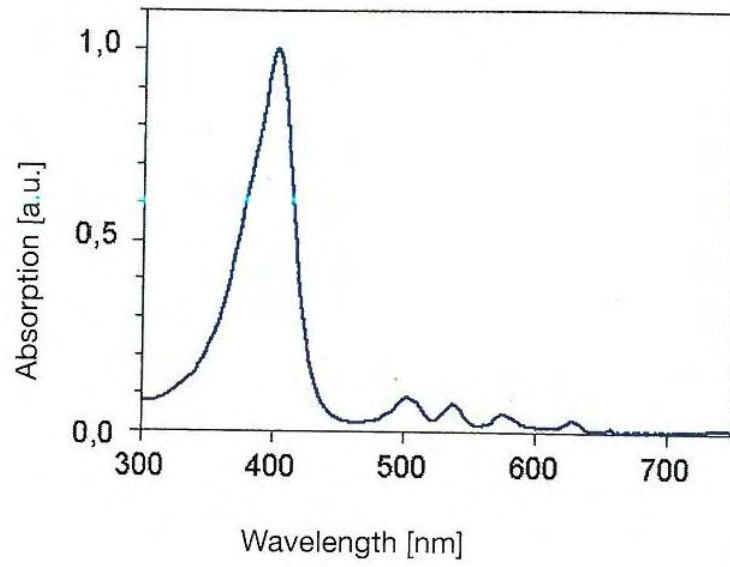


Σχήμα 3

Η διεγερμένη κατάσταση θα διαχυθεί μέσω μίας από δύο διαφορετικές οδούς: είτε μία μη-ακτινοβολούσα οδό που παράγει θερμότητα είτε μία ακτινοβολούσα οδό που μετατρέπει την ενέργεια σε ένα «νεοσχηματισθέν» φωτόνιο. Ο φθορισμός είναι μία από αυτές τις διαδικασίες. Επειδή ένα τμήμα της ενέργειας διέγερσης χάνεται χωρίς ακτινοβολία προτού γίνει η εκπομπή του φωτονίου φθορισμού, ή επειδή η μετάβαση δεν παρουσιάζεται στο χαμηλότερο επίπεδο της θεμελιώδους κατάστασης, η ενέργεια του φωτονίου φθορισμού είναι πάντοτε μικρότερη από εκείνη του φωτονίου διέγερσης. Ο φθορισμός κατά συνέπεια μετατοπίζεται προς το ερυθρό τμήμα του φάσματος. Η PPIX εκπέμπει φθορισμό στα 635 και στα 700 nm, ή «ερυθρά» φωτόνια [74].

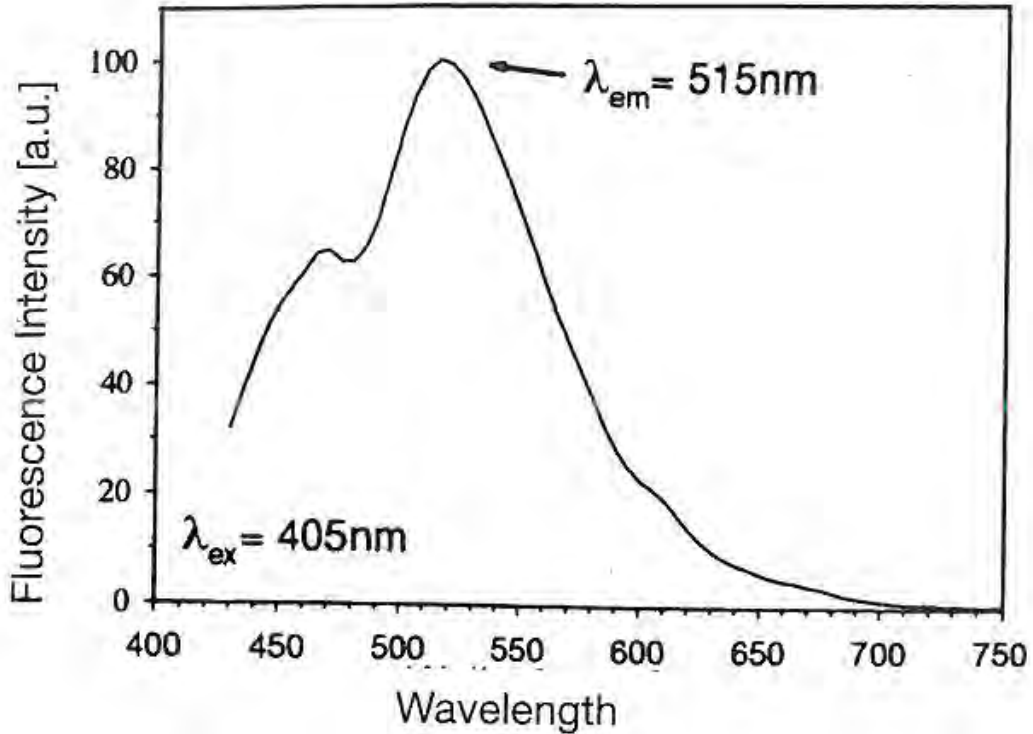
Η αποδοτικότητα της εκπομπής φθορισμού αναφέρεται ως η κβαντική απόδοση φθορισμού και περιγράφεται από τον αριθμό των φωτονίων φθορισμού ανά 100 φωτόνια που απορροφούνται. Για τις πορφυρίνες, η κβαντική απόδοση φθορισμού είναι μόνο ένα μικρό ποσοστό. Παρόλα αυτά, η φασματοσκόπηση φθορισμού είναι ακόμη μία πολύ ευαίσθητη μέθοδος μέτρησης. Μία μικρή συγκέντρωση φθοριοχρώματος μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί από τις χαρακτηριστικές κορυφές εκπομπής του χρησιμοποιώντας έναν ιδιαίτερα ευαίσθητο ανιχνευτή φωτός. Είναι πολύ πιο δύσκολο να ανιχνευθεί από τις μικρές αλλαγές στη φασματική μετάδοση του φωτός που θα προκαλέσει στη φασματοσκόπηση απορρόφησης (για παράδειγμα, μία πυγολαμπίδα είναι ευκολότερο να τη δει κανείς τη νύχτα απ' ότι κατά τη διάρκεια της ημέρας).

Η ακριβής απορρόφηση και τα φασματικά χαρακτηριστικά φθορισμού της PPIX φαίνονται στο σχ.4 [73], [74].



Σχήμα 4

Φωτοδυναμική θεραπεία



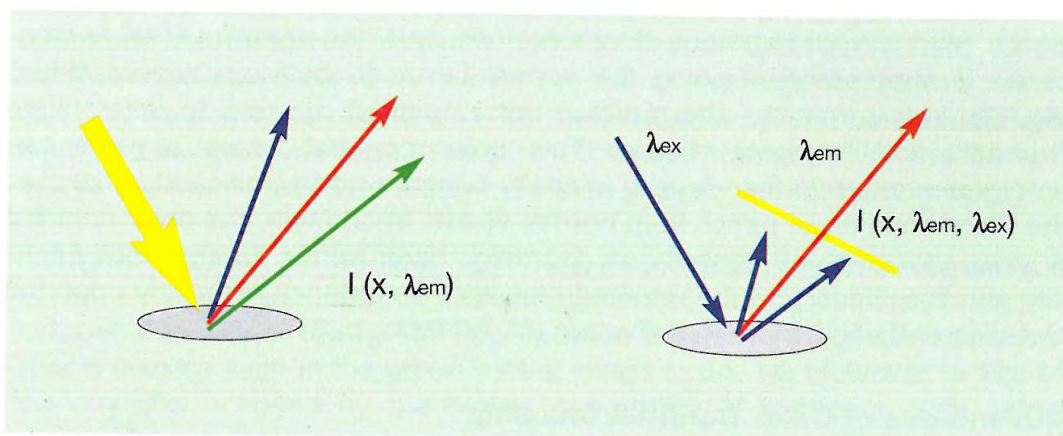
Εκτός από τη μεταφορά ενέργειας σε μόρια που περιγράφεται παραπάνω, μία άμεση μεταφορά ενέργειας μεταξύ PPIX και ενός κατάλληλου συζευκτή, όπως το οξυγόνο, είναι επίσης δυνατή. Για να συμβεί αυτό, πρέπει πρώτα το διεγερμένο μόριο να μετατραπεί σε μία διεγερμένη κατάσταση με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Μία μεταφορά ενέργειας από την κατάσταση διέγερσης σε μοριακό οξυγόνο δημιουργεί «μονήρες οξυγόνο». Το μόριο PPIX στη συνέχεια «αναγεννιέται» στη θεμελιώδη του κατάσταση και είναι έτοιμο για ακόμα μία διαδικασία απορρόφησης. Το διεγερμένο «μονήρες οξυγόνο» είναι έντονα αντιδρών, και είναι ικανό να προκαλέσει την καταστροφή σημαντικών κυτταρικών δομών. Η διαδικασία αυτή είναι χρήσιμη στη φωτοδυναμική θεραπεία. Μία άμεση διέγερση μοριακού οξυγόνου στη μονήρη κατάσταση δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με φως, αλλά μπορεί να προκληθεί με τη χρήση φωτοευαισθητοποιών ενώσεων όπως η PPIX. Ωστόσο, οι φωτοευαισθητοποιητές συχνά προσβάλλονται από μονήρες οξυγόνο. Για αυτό, τόσο η ένταση φθορισμού όσο και η θεραπευτική αποδοτικότητα μειώνονται συνεχώς κατά τη διάρκεια μακρύτερης έκθεσης στο φως παράγοντας ένα φαινόμενο γνωστό ως «φωτολεύκανση». Σαν αποτέλεσμα του φαινομένου της φωτολεύκανσης, μία καλή αντίθεση φθορισμού μπορεί να παρατηρηθεί μόνο για περιορισμένο χρόνο. Από την άλλη πλευρά, αυτό περιορίζει τις θεραπευτικές «παρενέργειες» στις περιοχές που εκτίθενται στο φως και κατά την κυστεοσκόπηση φθορισμού [75].

Φθορισμός ιστού

Οπτικά, ο ιστός είναι ένα «σκοτεινό» μέσο. Οι παράμετροι απορρόφησης και σκέδασης του ιστού είναι οι τιμές που χρησιμοποιούνται για να περιγραφεί φυσικώς η κατανομή φωτός στον ιστό. Αρχικά, η ανίχνευση φθορισμού στον ιστό είναι διαφορετική από φυσικό-χημική ανάλυση λόγω της ισχυρής σκέδασης του φωτός. Οι περισσότερες φυσικό-χημικές αναλύσεις γίνονται με διαυγή διαλύματα, ενώ ο ιστός είναι αδιαφανής

Ενδοσκόπηση λευκού φωτός και φθορισμού

Στο συμβατικό έλεγχο του κυστικού τοιχώματος με λευκό φως, το φως που σκεδάζεται πίσω από τον ιστό επηρεάζεται διαφορετικά σε κάθε σημείο (x) και σε κάθε μήκος κύματος (λ_{em}) (σχ.1).

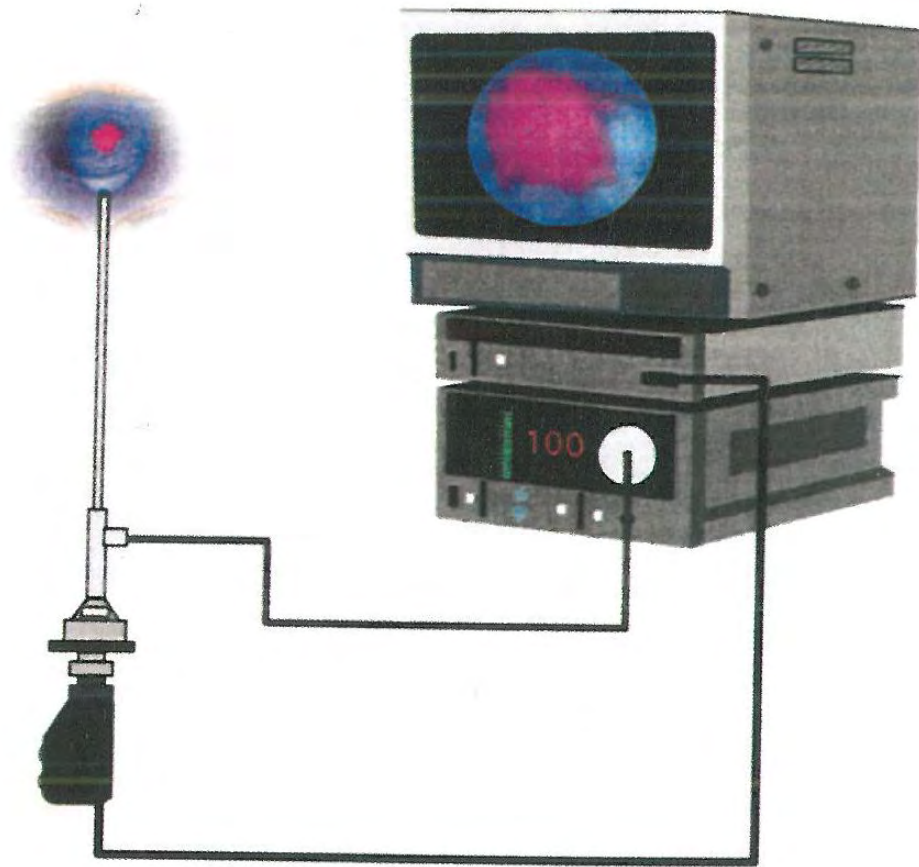


Σχήμα 1

Για αυτό, ο παρατηρητής αντιλαμβάνεται δομικές και χρωματικές διαφορές, οι οποίες – βάσει της εμπειρίας του – σχετίζονται με την κατάσταση του ιστού [70].

Η παρατήρηση φθορισμού προσφέρει ποιοτικά διαφορετικές και πρόσθετες πληροφορίες, αν η κατανομή του φθοριοχρώματος συσχετίζεται με τα σχετικά χαρακτηριστικά του ιστού. Όπως φαίνεται στο σχ.1, ο ιστός τώρα φωτίζεται μονοχρωματικά (λ_{ex}). Ένα φίλτρο (κίτρινη γραμμή) απαιτείται ώστε να διαχωριστεί το οπισθοσκεδαζόμενο φως διέγερσης από το φως φθορισμού. Η διέγερση του φθοριοχρώματος, που μεταφέρει τις σχετικές πληροφορίες, μπορεί να βελτιστοποιηθεί προσαρμόζοντας το μήκος κύματος διέγερσης. Με τη βοήθεια κατάλληλων φίλτρων ο σχετικός φθορισμός (λ_{em}) είναι πιο επιλεκτικά ανιληπτός [76].

Για την πρακτική εφαρμογή της κυστεοσκόπησης φθορισμού, μερικά εξαρτήματα των κυστεοσκοπικών εργαλείων τροποποιήθηκαν (σχ.2).

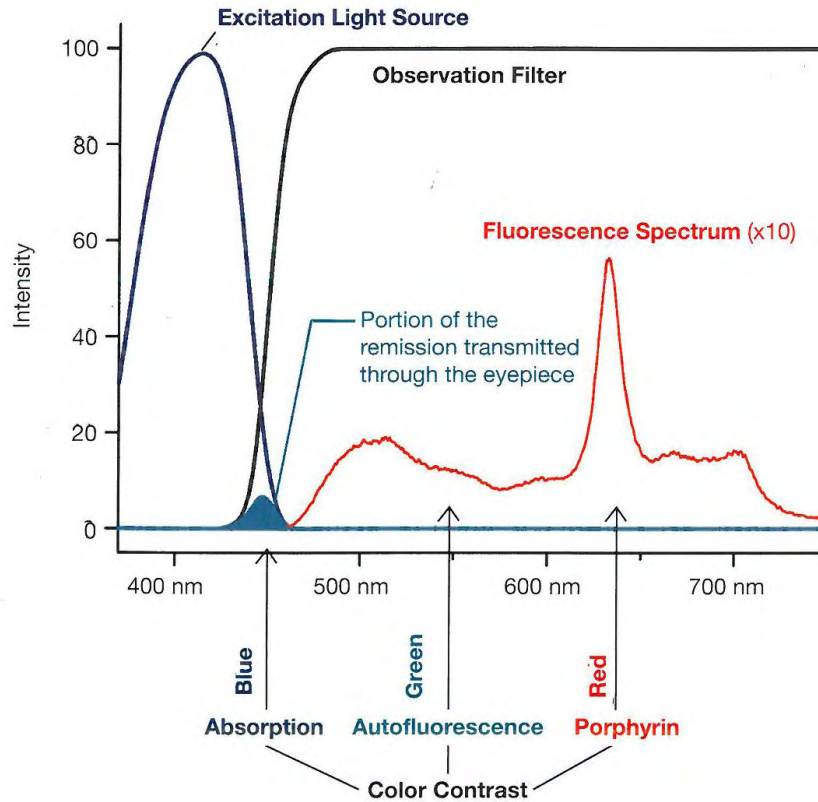


Σχήμα 2

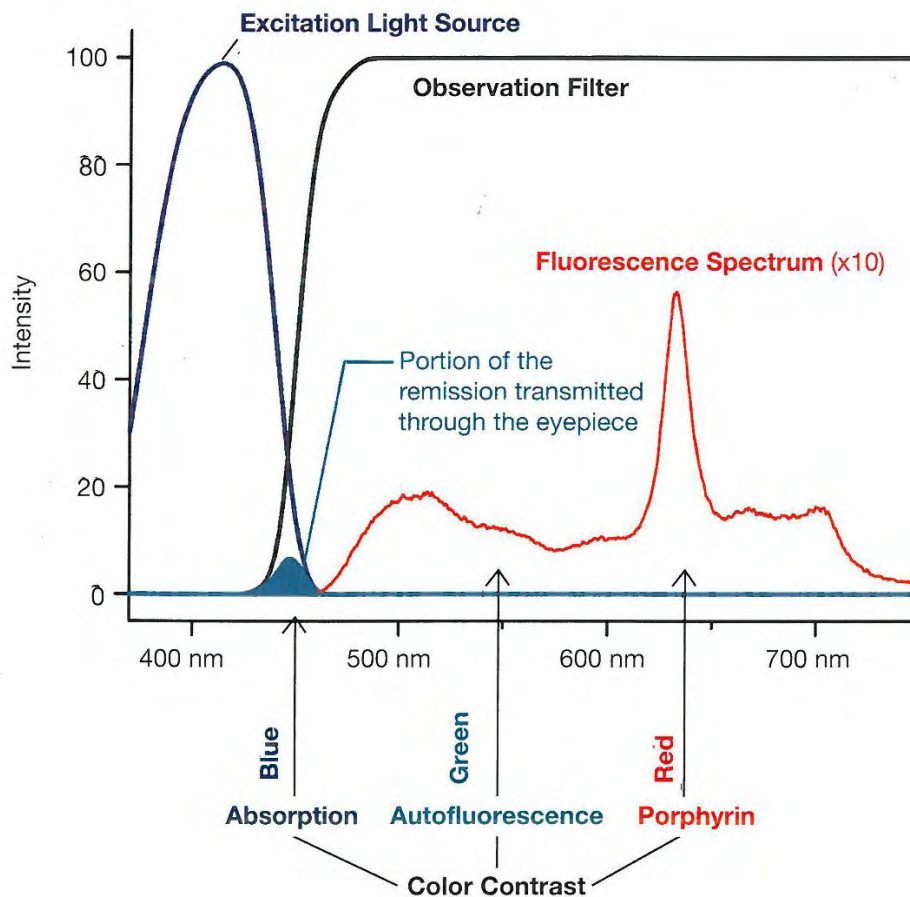
Μία πηγή ψυχρού φωτός ξένου εξοπλίστηκε με ένα οπτικό φίλτρο μπλοκαρίσματος που μεταδίδει το μήκος κύματος διέγερσης λex και μπλοκάρει όλα τα άλλα τμήματα του φάσματος. Το φίλτρο για παρατήρηση φθορισμού είναι συναρμολογημένο στο προσοφθάλμιο του κυστεοσκοπίου. Ο φθορισμός μπορεί να παρατηρηθεί είτε με το μάτι είτε με κατάλληλο σύστημα κάμερας.

Στην «ιδανική περίπτωση» ένα φθοριόχρωμα με χαρακτηριστικά φάσματα διέγερσης και εκπομπής θα συσσωρευτεί αποκλειστικά στον ιστό-στόχο (π.χ., στον όγκο). Ο φυσιολογικός ιστός τότε θα αντιπροσωπεύεται από το μαύρο, και ο καρκινικός ιστός από το χρώμα της εκπομπής φθορισμού, δηλ. το ερυθρό για την PPIX [77].

Απεικόνιση χρωματικής αντίθεσης



Παρόλα αυτά, η «ιδανική περίπτωση» είναι μικρής χρησιμότητας για κλινικές εφαρμογές, καθώς δεν υπάρχει φως να παρατηρηθεί από περιοχές χωρίς όγκο και ο προσανατολισμός θα ήταν αδύνατος. Επιπρόσθετα, μία 100% επιλεκτικότητα στη συσσώρευση ή ένας διαχωρισμός του φθορισμού της PPIX από τον φθορισμό των ενδογενών φθοριοχρωμάτων δεν μπορεί να επιτευχθεί στην πράξη. Γι' αυτό, ο φυσιολογικός ιστός εμφανίζεται σκούρος ερυθρός στις εικόνες φθορισμού που πάρθηκαν με αυτόν τον τρόπο, και ο κακοήθης ιστός εμφανίζεται φωτεινότερος. Συχνά, ωστόσο, είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ «φυσιολογικού» και «ύποπτου» ιστού σε αυτές τις εικόνες. Οι συνθήκες φωτισμού για μία πλάγια απεικόνιση του κυστικού τοιχώματος είναι τόσο ετερογενείς ώστε να παραμένει ασαφές αν μια υψηλότερη ένταση φθορισμού οφείλεται σε συσσώρευση φθοριοχρώματος ή προκαλείται απλά από πιο έντονο φωτισμό. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αποφευχθεί σχεδιάζοντας το φίλτρο παρατήρησης με τέτοιο τρόπο ώστε το μπλε φως διέγερσης δεν μπλοκάρεται τελείως. Το φίλτρο επιτρέπει να μεταδίδεται τόσο μπλε φως αρκετό ώστε να καταστέλλεται ο ερυθρός φθορισμός από τα ενδογενή φθοριοχρώματα και ο μη ειδικός φθορισμός της PPIX, καθιστώντας τον φυσιολογικό ιστό ορατό ως «μπλε» (σχ.3) [77].



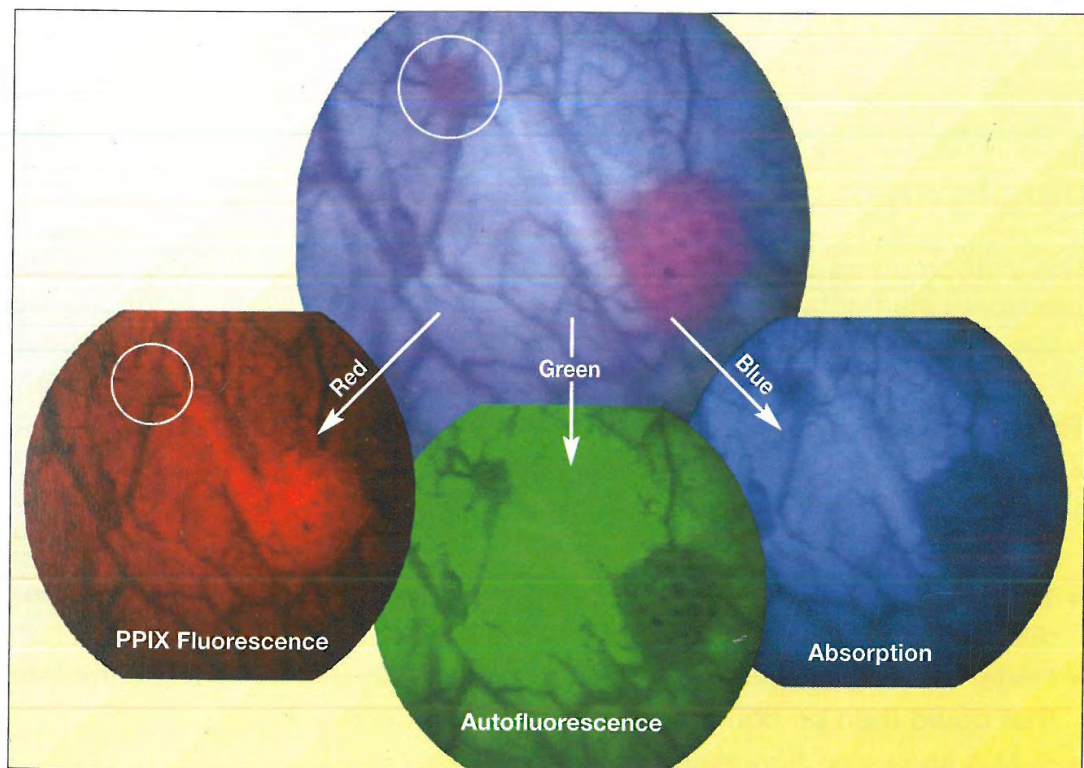
Σχήμα 3

Με αυτόν τον τρόπο, η χρωματική αντίθεση ερυθρό/μπλε φαίνεται να διαφοροποιεί τον «φυσιολογικό» και τον «ύποπτο» ιστό. Αυτή η χρωματική αντίθεση προσφέρει ένα πιο σαφές κριτήριο απ' ότι μια απλή αντίθεση έντασης και βελτιώνει σημαντικά τη διάκριση του καρκινικού από τον φυσιολογικό ιστό. Επιπλέον, η χρωματική αντίθεση είναι ανεξάρτητη από τη γεωμετρία παρατήρησης, επειδή τόσο η ένταση φθορισμού όσο και η ένταση του εκπεμπόμενου μπλε φωτός εξαρτώνται παρόμοια από την απόσταση και τη γωνία παρατήρησης.

Πλεονεκτήματα της απεικόνισης χρωματικής αντίθεσης:

1. Καλύτερος προσανατολισμός σε αρνητικές φθορισμού περιοχές.
2. Καταστολή του μη ειδικού ερυθρού φθορισμού.
3. Καλύτερη διάκριση καρκινικού/φυσιολογικού ιστού.
4. Ανεξαρτησία από τη γεωμετρία παρατήρησης.
5. Μείωση των παρεμβολών λόγω απορρόφησης φωτός από το αίμα.

Η οπτική απεικόνιση της χρωματικής αντίθεσης λύνει τα προβλήματα εξάρτησης της έντασης φθορισμού από την απόσταση και των παρεμβολών λόγω απορρόφησης φωτός από το αίμα [78]. Η τελευταία πτυχή αναλύθηκε χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις σε υπολογιστή. Ποιοτικά, μπορεί να γίνει κατανοητό με τον εξής τρόπο: Σε μία περιοχή με έντονη αιμάτωση ή ερυθρωπό ιστό (π.χ., το επίκεντρο της φλεγμονής), περισσότερο φως διέγερσης απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη, μία μη-φθορίζουσα χρωστική του αίματος. Ως αποτέλεσμα υπάρχει μικρότερη διέγερση της PPIX και μία ελάττωση στην ένταση φθορισμού. Όμως επίσης, λιγότερο φως διέγερσης σκεδάζεται πίσω, έτσι ώστε η χρωματική αντίθεση παραμένει ανεπηρέαστη. Μερικοί όγκοι έχουν βρεθεί να είναι πιο ερυθρωποί από τον φυσιολογικό ιστό όταν παρατηρούνται με λευκό φως. Σε αυτή την περίπτωση, ακόμη κι αν ο όγκος έχει επιλεκτικά συσσωρεύσει PPIX, δεν θα υπάρξει αντίθεση στην ένταση φθορισμού της PPIX που παρατηρείται μεταξύ του καρκινικού και του φυσιολογικού ιστού. Χωρίς τη βοήθεια της απεικόνισης χρωματικής αντίθεσης, τέτοιες αλλοιώσεις θα θεωρούνταν φθορισμού-αρνητικές. Ένα παράδειγμα μίας τέτοιας περίπτωσης φαίνεται στο σχ.4, όπου η εικόνα εμφανίζεται με χρωματική αντίθεση (πάνω) και σε μονόχρωμο φθορισμό στο ερυθρό (αριστερά), στο πράσινο (κέντρο), και στο μπλε (δεξιά) τμήμα του φάσματος [78].



Σχήμα 4

Όπως περιγράφηκε παραπάνω όταν ο ιστός είναι ερυθρωπός και χρησιμοποιείται ο μονόχρωμος φθορισμός για να φανεί ο όγκος, ο μεγαλύτερος από τους δύο όγκους μπορεί μόνο πτωχά να οπτικοποιηθεί και ο μικρότερος όγκος δεν μπορεί να διακριθεί

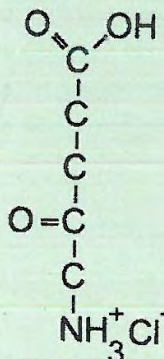
καθόλου (κόκκινη εικόνα, κάτω αριστερά). Επιπλέον, οι ετερογενείς συνθήκες φωτισμού προκαλούν πολύ περισσότερες παρεμβολές εδώ απ' ότι στην εικόνα χρωματικής αντίθεσης.

Το πράσινο τμήμα του φάσματος μπορεί επίσης να περιέχει χρήσιμες πληροφορίες. Μία ογκο-ειδική ελάττωση του αυτοφθορισμού φαίνεται από την ελαττωμένη ένταση της «εικόνας πράσινου φθορισμού» στη θέση του όγκου. Αυτό φαίνεται επίσης στην πράσινη τμηματική εικόνα του σχ.4. Παρόλα αυτά, στο σχ.4, το φαινόμενο έχει επισκιαστεί από την υψηλότερη απορρόφηση φωτός διέγερσης, που επηρεάζει τον αυτοφθορισμό με τον ίδιο τρόπο που επηρεάζεται και ο φθορισμός της PPIX στην κόκκινη εικόνα. Ανεξάρτητα από αυτό, μία ογκο-ειδική ελάττωση του αυτοφθορισμού συνεισφέρει στη βελτίωση της χρωματικής αντίθεσης [79].

Βιολογικές αρχές της κυστεοσκόπησης φθορισμού

5-ALA: Βασικές αρχές

Το 5-ALA (σχ.5) δεν είναι ένα φθορίζον μόριο. Μετά τη διάλυση του 5-ALA στο νερό, παράγεται ένα διαυγές υγρό με ζώνες απορρόφησης στο υπεριώδες τμήμα του φάσματος. Το 5-ALA αποτελεί το σημείο έναρξης της ενδοκυττάριας οδού βιοσύνθεσης της αίμης. Σε αυτή την οδό, σχηματίζονται οι πρόδρομες ουσίες των πορφυρινών και της πρωτοπορφυρίνης IX (PPIX). Η PPIX είναι το φθοριόχρωμα που ανιχνεύεται κατά τη διάγνωση φθορισμού με χρήση του 5-ALA. Σε έναν φυσιολογικό ασθενή, οι πορφυρίνες δεν συσσωρεύονται χωρίς τη χορήγηση του 5-ALA. Χωρίς στοχευμένη διέγερση από εξωγενή χορήγηση 5-ALA σημαντικές ποσότητες πορφυρινών συσσωρεύονται μόνο στους ιστούς και στα σωματικά υγρά ασθενών που πάσχουν από πορφυρία. Η πρώτη ένδειξη ότι οι όγκοι συσσωρεύουν ειδικά πορφυρίνες μετά από χορήγηση 5-ALA, παρουσιάστηκε από τον Malik [73] σε καλλιέργεια κυττάρων λευχαιμίας. Η ογκο-ειδική συσσώρευση πορφυρινών μετά από χορήγηση 5-ALA καταδείχθηκε κλινικά σε δερματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα από τον Kennedy [74]. Μετά από προκαταρκτικές δοκιμές χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο όγκου κύστης αρουραίου, η επιλεκτική συσσώρευση PPIX στον όγκο ουροδόχου κύστης μετά από τη χορήγηση 5-ALA παρουσιάστηκε από την Ουρολογική κλινική του Νοσοκομείου LMU Grosshadern [80].

	Name:	5-Aminolevulinic acid (hydrochloride), 5-ALA (sometimes δ -ALA)
	Chemical name:	5-Amino-4-oxo-pentanoic acid hydrochloride (C ₅ H ₁₀ Cl N O ₃)
	Molecular weight:	167,59 g/mol
	Appearance:	white to brown powder
	Melting point:	151–154 °C
	pH (1 % in water):	2.2 – 3.2
	Solubility:	soluble in water, poorly soluble in ethanol and methanol
	Formulation:	sterile, nonpyrogenic lyophilized powder in light-protected bottle

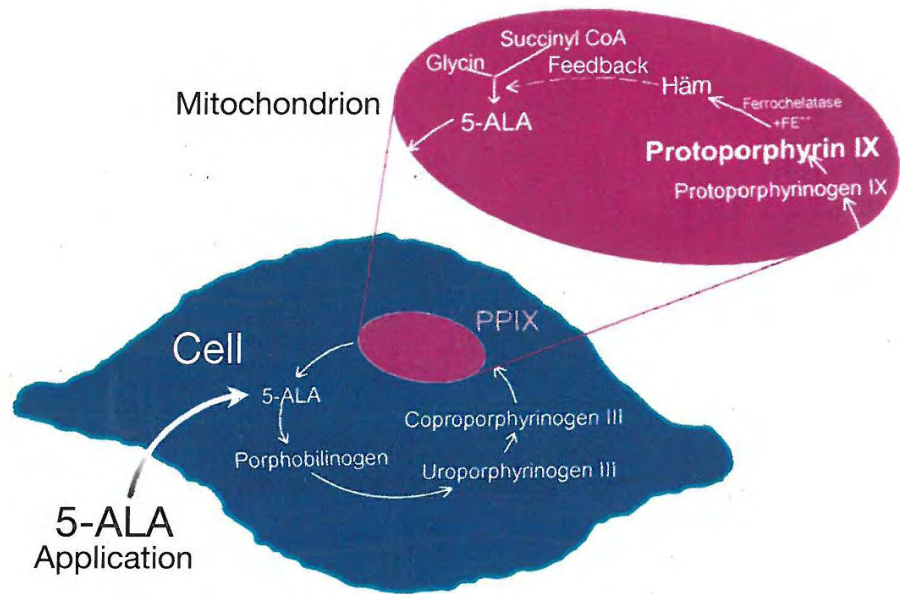
Σχήμα 5

Πορφυρίνες και Βιοσύνθεση της αίμης

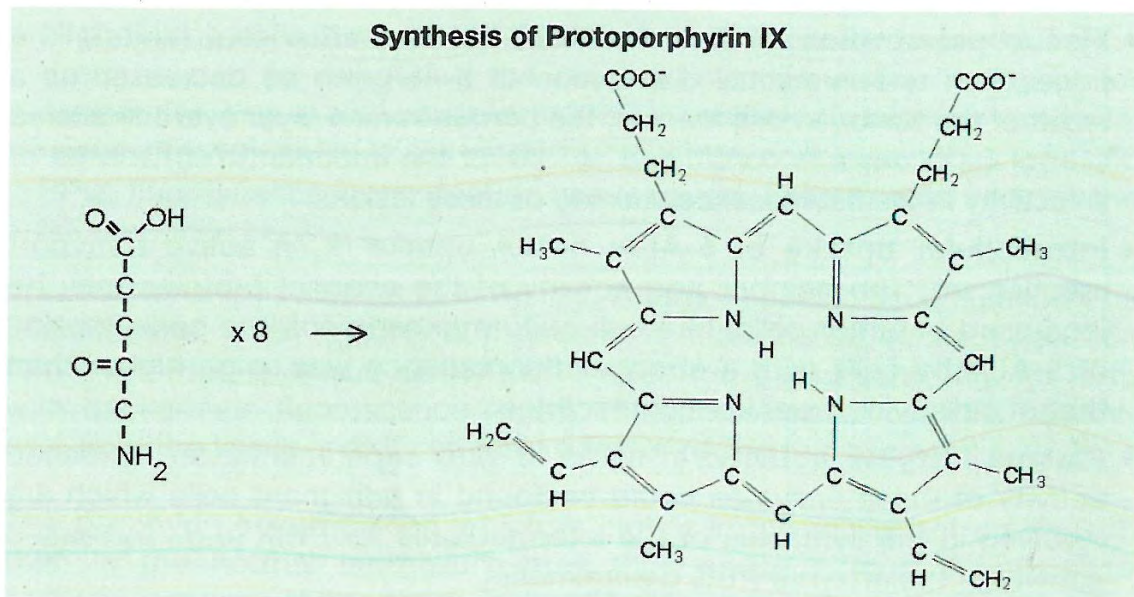
Τα κυτοχρώματα της αναπνευστικής αλυσίδας έχουν μόρια αίμης ως λειτουργικά στοιχεία. Αυτά παράγονται από τα κύτταρα του σώματος από γλυκίνη – το απλούστερο αμινοξύ – και συνένζυμο Α από τον κύκλο του κιτρικού οξέος σε μία συνθετική αλυσίδα παλίνδρομης ανατροφοδότησης(σχ. 6, 7).

Οι ακόλουθες πτυχές είναι σημαντικές για τη διάγνωση φθορισμού:

- Όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα είναι ικανά για βιοσύνθεση της αίμης.
- Επαρκής συγκέντρωση ελεύθερης αίμης εμποδίζει την περαιτέρω σύνθεση του 5-ALA
- Ο μηχανισμός παλίνδρομης ανατροφοδότησης επηρεάζει μόνο τη σύνθεση του πρώτου ενδιάμεσου, του 5-ALA.
- Υπό «φυσιολογικές συνθήκες» δεν συσσωρεύονται ενδιάμεσα πορφυρινογόνα που θα μπορούσαν στη συνέχεια να μετατραπούν σε φθορίζουσες πορφυρίνες.
- Το 5-ALA δεν παρουσιάζει φθορισμό.
- Το τελευταίο ενδιάμεσο στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης είναι η πρωτοπορφυρίνη IX (PPIX), η μόνη φθορίζουσα ουσία στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης. Αυτή δεν συσσωρεύεται υπό «φυσιολογικές συνθήκες».
- Η PPIX μετατρέπεται με την προσθήκη δισθενούς σιδήρου (ένζυμο: φεροχηλατάση) σε ένα μόριο αίμης που δεν είναι πλέον φθορίζον.



Σχήμα 6



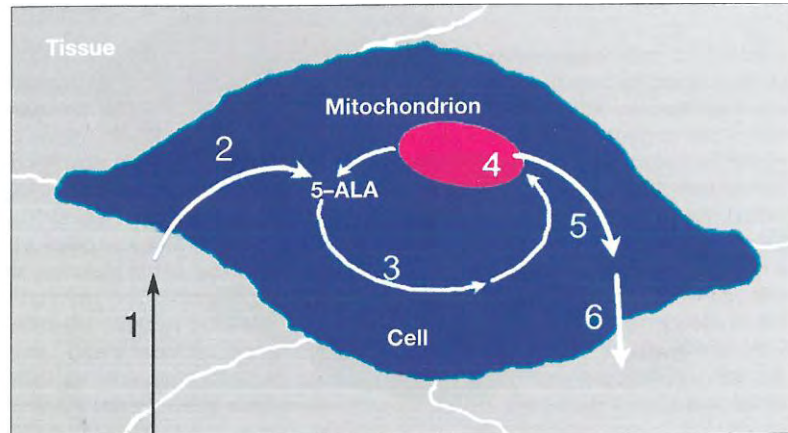
Σχήμα 7

Αρκεί η επώαση κυττάρων με 5-ALA για να διεγερθεί η σύνθεση συγκεντρώσεων PPIX, που μπορούν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας τεχνικές φθορισμού. Μετά από ενδοκυττάρια πρόσληψη του 5-ALA, μπορούν να επιτευχθούν κυτταροπλασματικές συγκεντρώσεις 5-ALA, που δεν παρατηρούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες λόγω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (με εξαίρεση ορισμένα βακτήρια). Τα βήματα κατά την περαιτέρω εξέλιξη της βιοσύνθεσης της αίμης προχωρούν ανεξέλεγκτα στο μέγιστο

ρυθμό. Η συνθετική απόδοση του ενζύμου φεροχηλατάση αντιπροσωπεύει εδώ ένα είδος κωλύματος, έτσι ώστε με επαρκή παροχή 5-ALA, η συσσώρευση PPIX συνήθως ανιχνεύεται [74].

Επιλεκτικότητα του όγκου στη συσσώρευση PPIX

Από τη χορήγηση του 5-ALA μέχρι την παραγωγή της PPIX και το μεταβολισμό της, εμπλέκονται πολλά βήματα που θα μπορούσαν δυνητικά να συμβάλλουν στην επιλεκτικότητα του όγκου (σχ.8):



Σχήμα 8

- **Ιστική διείσδυση του 5-ALA:** Ο φραγμός διάχυσης που παρεμποδίζει τη διείσδυση και τη διάμεση κατανομή του 5-ALA μπορεί να μειωθεί σαν αποτέλεσμα του όγκου. Με αυτόν τον τρόπο, η πορώδης κεράτινη στοιβάδα πάνω από το αλλαγμένο δέρμα των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων θεωρείται ως ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς επιλεκτικότητας στη χρώση φθορισμού αυτών των αλλοιώσεων.
- **Ενδοκυττάρια πρόσληψη του 5-ALA:** Η πρόσληψη του 5-ALA είναι ένας ενεργός μηχανισμός μεταφοράς. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των πρωτεϊνών διαύλων μπορεί να αυξηθούν στα καρκινικά κύτταρα.
- **Δραστηριότητα ενζύμων του πλάσματος:** Σε μερικά in vitro πειράματα, μία αυξημένη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων μπορούσε να βρεθεί σε κακοήθη κύτταρα που εμπλέκονται στη σύνθεση των ενδιαμέσων για την PPIX (π.χ., αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου απαμινάση του πορφοχολινογόνου – PBG desaminase).
- **Δραστηριότητα φεροχηλατάσης:** Το ένζυμο φεροχηλατάσης συνθέτει την προηγούμενως σχηματισθείσα PPIX σε αίμη. Η PPIX ως εκ τούτου δεν είναι πλέον διαθέσιμη για την ανίχνευση φθορισμού. Αυτό σημαίνει ότι η δραστηριότητα της φεροχηλατάσης που είναι περιορισμένη, σε σύγκριση με τη δραστηριότητα των ενζύμων του πλάσματος, είναι, γενικά, ένα προαπαιτούμενο για τη συσσώρευση της PPIX. Μία όγκο-ειδική ελαττωμένη δραστηριότητα της φεροχηλατάσης, πιθανόν λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας σιδήρου, είχε ήδη

αποδειχθεί πειραματικά και θεωρείται από πολλούς επιστήμονες ως η κύρια αιτία ειδικά αυξημένου φθορισμού PPIX στον όγκο [81].

- **Ενδοκυττάρια ανακατανομή και εκροή PPIX:** Η ενδοκυττάρια εντόπιση της PPIX είναι σημαντική για την αποδοτικότητα με την οποία εκπέμπεται το φως φθορισμού; επηρεάζει τη φωτολεύκανση του φθορισμού, και το ρυθμό με τον οποίο η PPIX μεταφέρεται εκτός του κυττάρου.

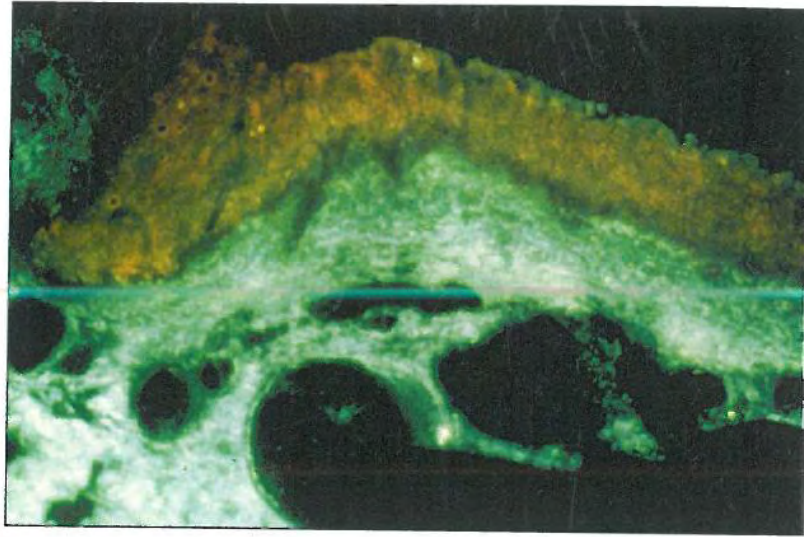
Τουλάχιστον ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση του ουροθηλιακού καρκινώματος προάγει τον αυξημένο σχηματισμό PPIX σε ένα από τα βήματα στη βιοσύνθεση της αίμης που συζητήθηκαν παραπάνω.

Πλεονεκτήματα της επαγόμενης από 5-ALA PPIX

Εκτός από τα κλινικά πλεονεκτήματα της χορήγησης 5-ALA (ενδογενής ουσία, ταχύς μεταβολισμός, λίγες παρενέργειες, τοπική εφαρμογή) [82] προκύπτουν επίσης σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την αντίθεση φθορισμού που επιτυγχάνεται μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού σε αντιδιαστολή με άλλα φθοριοχρώματα με πιθανολογούμενη επιλεκτικότητα όγκου:

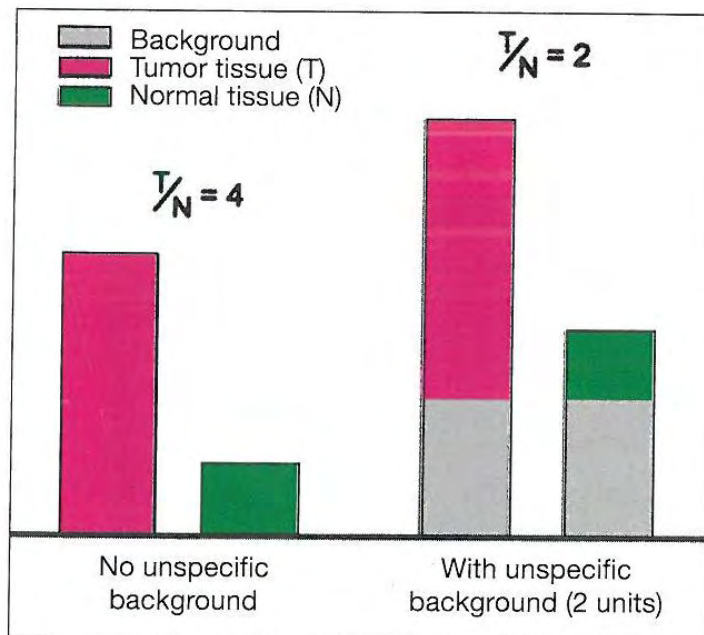
- **Η χορηγούμενη ουσία δεν είναι φθοριόχρωμα:** Επειδή το 5-ALA δεν είναι φθορίζον, η συστηματική κατανομή του 5-ALA παράγει μη ειδικό φθορισμό από το αγγειακό σύστημα ή από το διάμεσο χώρο που θα μπορούσε να μειώσει την αντίθεση μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού.

- **Υψηλή επιλεκτικότητα ιστού της συσσώρευσης PPIX:** Επειδή η δόση του 5-ALA που απαιτείται για την πρόκληση της συσσώρευσης πορφυρίνης είναι υψηλότερη για το συνδετικό ιστό και το μυϊκό ιστό (μεσοδερμικός) απ' ό τι για τον επιθηλιακό ιστό (σχ.9), δεν είναι ανάγκη να ληφθεί υπόψη ο μη ειδικός φθορισμός PPIX από βαθύτερα στρώματα ιστού που θα μπορούσε να μειώσει την αντίθεση φθορισμού.



Σχήμα 9.

Η σχέση αυτή απεικονίζεται στο σχ.10. Μία ογκο-ειδική συσσώρευση ενός φθοριοχρώματος, εάν δοθεί ένας συντελεστής 4, δημιουργεί μία αντίθεση φθορισμού μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού της ίδιας αξίας (χωρίς υπόβαθρο, σχ.20 αριστερά), με υποκείμενο φθορισμό (δεξιά), η αντίθεση που παρατηρείται μεταξύ καρκινικού/φυσιολογικού από τον ιστό είναι μειωμένη (μόνο ένας συντελεστής 2 σε αυτό το παράδειγμα).



Σχήμα 10

Η συσσώρευση πορφυρίνης που είναι υψηλότερη στο κακόηθες ουροθήλιο απ' ότι στο φυσιολογικό ουροθήλιο μπορεί έτσι να προκαλέσει μία υψηλή αντίθεση φθορισμού μεταξύ αυτών των περιοχών χωρίς να μειώνεται από εναποθέσεις μη ειδικού φθορισμού. Μόνο η PPIX, που μεταφέρεται εκτός του κυττάρου και ανακατανέμεται συστηματικά θα μπορούσε να παράγει ένα ορισμένο μη ειδικό υπόβαθρο. Ωστόσο, αυτό δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ειδικώς και δεν παρουσιάζει πρακτικούς περιορισμούς.

Κάπως μεγαλύτερης σημασίας είναι ο φθορισμός των ενδογενών φθοριοχρωμάτων (αυτοφθορισμός). Το ερυθρό τμήμα του φθορισμού αυτών των χρωστικών μπορεί να διαχωριστεί από τον χαρακτηριστικό φθορισμό της PPIX εάν είναι διαθέσιμο ένα φάσμα φθορισμού, ωστόσο αυτό δεν είναι δυνατόν σε μία εικόνα φθορισμού. Με αυτόν τον τρόπο, ο αυτοφθορισμός δημιουργεί ένα υπόβαθρο στις εικόνες φθορισμού. Εξαιτίας μίας ορισμένης καρκινικής επιλεκτικότητας του αυτοφθορισμού αυτό δεν αποτελεί μειονέκτημα. Η μελέτη του αυτοφθορισμού μπορεί ακόμα και να αυξήσει την αντίθεση μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού [83].

Αυτοφθορισμός

Ο φθορισμός, που μπορεί να εκπεμφθεί από τον ίδιο τον ιστό (και, γι' αυτό, είναι ανεξάρτητος από τη χορήγηση 5-ALA) αναφέρεται ως αυτοφθορισμός. Ανάλογα με το μήκος κύματος διέγερσης, διεγείρονται διαφορετικά φθοριοχρώματα (Πίν.1).

Fluorochrome	Excitation approx. [nm]	Fluorescence approx. [nm]	Origin
Tryptophan	275	350	Proteins
Collagen	335	390	Connective Tissue
Elastin	360	410	Connective Tissue
NADH	340	470	Respiratory Chain
Flavin	450	520	Respiratory Chain
Porphyrin	405	635	Bact. Infection, Hemebiosynthesis

Πίνακας 1

Η τρυπτοφάνη και άλλα αμινοξέα με συστήματα αρωματικού δακτυλίου μπορούν να διεγερθούν στο υπεριώδες τμήμα του φάσματος για να δημιουργήσουν φθορισμό που επίσης βρίσκεται στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος [83].

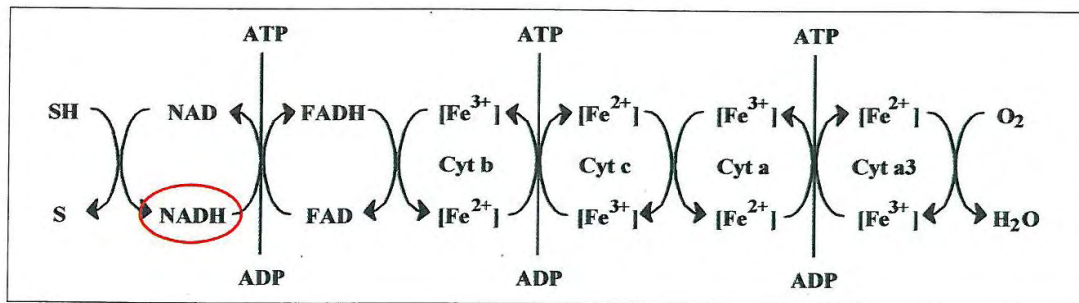
Το NADH (νικοτινάμινο-αδένινο δινουκλεοσίδιο – αναχθείσα μορφή) και οι φλαβίνες έχουν κορυφές διέγερσης στο εγγύς υπεριώδες και/ή στο μπλε τμήμα του φάσματος. Για το λόγο αυτό, είναι υποψήφιοι για φθοριοχρώματα, που μπορούν επίσης να διεγερθούν με το D-LIGHT. Ειδικά οι φλαβίνες, με τις ευρείες ζώνες εκπομπής τους, συμβάλλουν στον υποκείμενο φθορισμό μετά από διέγερση με D-LIGHT.

Ωστόσο, ο συνδετικός ιστός (Κολλαγόνο και Ελαστίνη) έχει την πιο σημαντική συμβολή. Ο συνδετικός ιστός δεν είναι ένα χημικώς καλά καθορισμένο φθοριοχρώμα. Για το λόγο αυτό, ο φθορισμός του συνδετικού ιστού παρουσιάζει εξαιρετικά ευρείες

ζώνες διέγερσης και φθορισμού. Ο φθορισμός του συνδετικού ιστού διεγείρεται πολύ αποτελεσματικά από το D-LIGHT

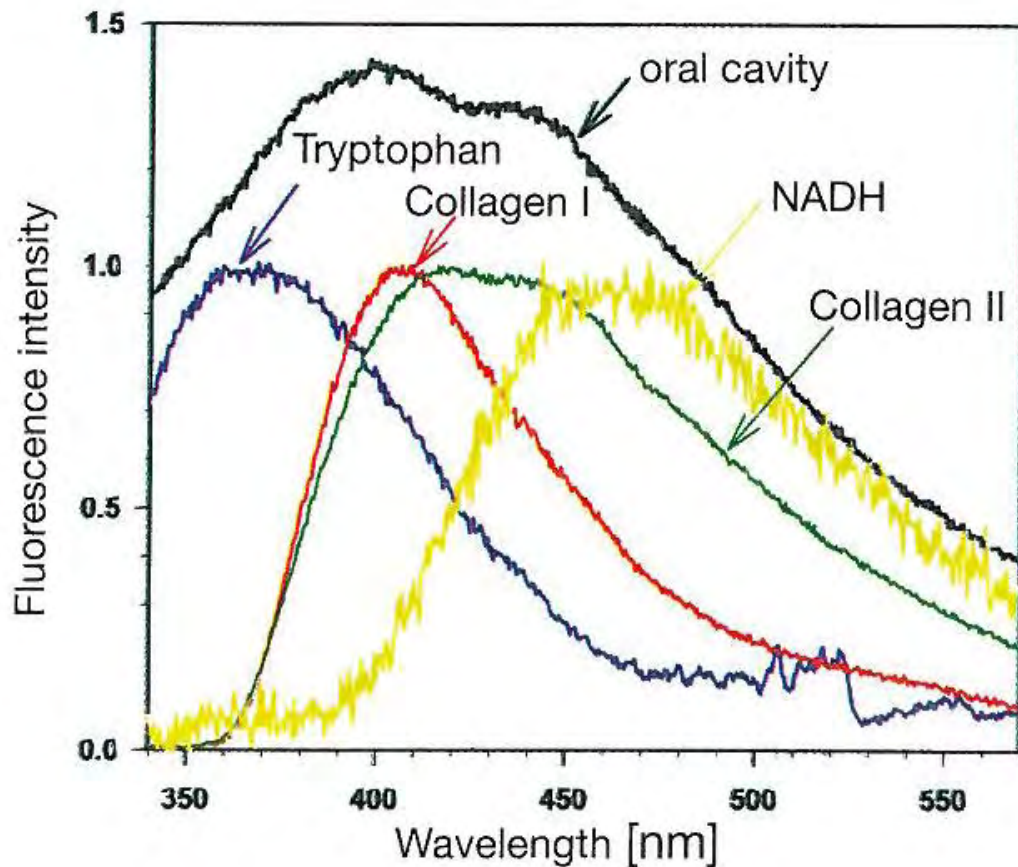
Καρκινική επιλεκτικότητα του αυτοφθορισμού

Για καθεμία από τις ενώσεις αυτοφθορισμού που παρατίθενται στον πίνακα 1, υπάρχουν βάσιμες υποθέσεις για διαφορές στην ένταση φθορισμού μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού. Σύμφωνα με δοκιμές οι διαφορές αυτές είναι πολύ μικρές για να εξασφαλίσουν τη σίγουρη ανίχνευση επίπεδων ουροθηλιακών νεοπλασιών, όμως σε πολλές περιπτώσεις είναι απολύτως κατάλληλες για να αυξήσουν τη χρωματική αντίθεση της εικόνας φθορισμού της PPIX. Αλλαγές στη δραστηριότητα της αναπνευστικής αλυσίδας θα μετατόπιζαν την ισορροπία μεταξύ αναχθέντος (φθορίζον) και οξειδωμένου (μη-φθορίζον) NADH (σχ.11). Μέσω αλλαγών των καρκινικών κυττάρων στη γλυκόλυση, αυτό συμβαίνει όγκο-επιλεκτικά. Για μια πιο επιλεκτική διέγερση του φθορισμού του NADH, χρησιμοποιείται ένα λέιζερ αζώτου (N₂) στα $\lambda = 337 \text{ nm}$ [79].



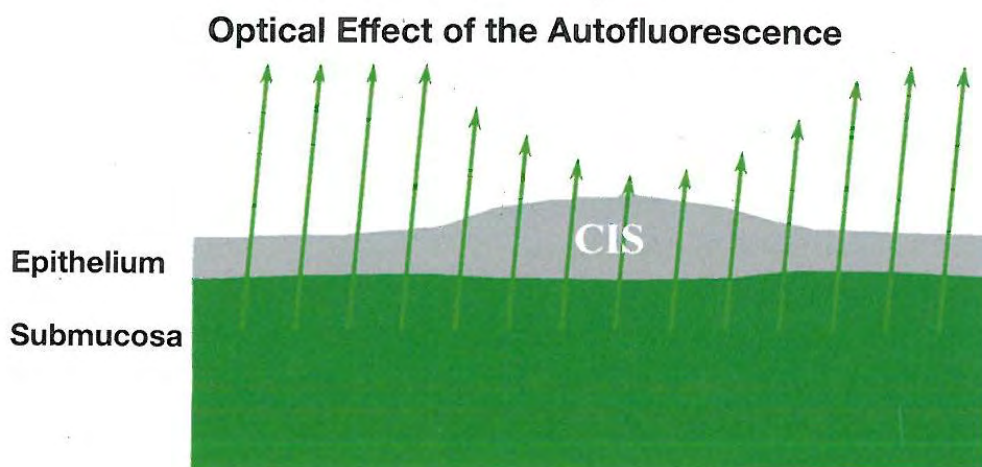
Σχήμα 11

Υπάρχουν επίσης μελέτες σχετικά με τη χρήση φθορισμού πρωτεϊνών για την εντόπιση του όγκου. Για τη διέγερση φθορισμού της τρυπτοφάνης, χρησιμοποιείται ένα XeCl Excimer Laser στα $\lambda = 308 \text{ nm}$. Η αναλογία των τιμών της έντασης φθορισμού στα $\lambda = 360 \text{ nm}$ (τρυπτοφάνη) και $\lambda = 440 \text{ nm}$ (NADH) έχει αναφερθεί ότι αλλάζει τον όγκο επιλεκτικά [83]. Το σχ.12 δείχνει τα φάσματα φθορισμού διαφορετικών καθαρών ουσιών σε σύγκριση με το πλακώδες επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας μετά από διέγερση με το XeCl-Laser.



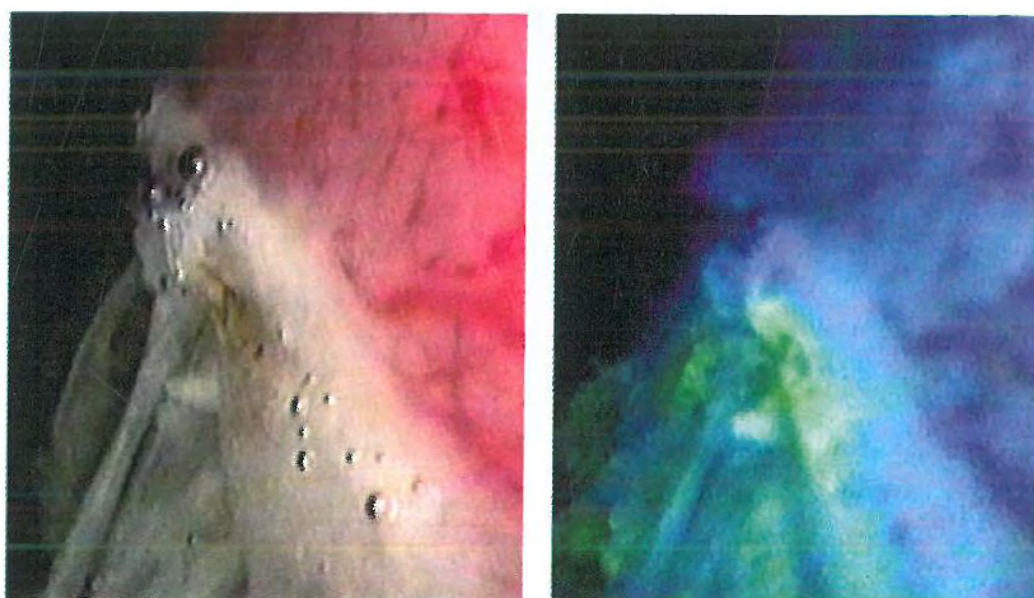
Σχήμα 12

Μία διαδικασία αυτοφθορισμού έχει ήδη γίνει αποδεκτή για την εντόπιση βρογχικών καρκινωμάτων. Σε αυτή τη διαδικασία, χρησιμοποιείται φως στα $\lambda = 442 \text{ nm}$ (HeCd-Laser) για να διεγείρει το φθορισμό των φλαβινών και του συνδετικού ιστού [83]. Εκτός από μία πιθανή καρκινική επιλεκτικότητα του φθορισμού των φλαβινών, περιγράφονται λεπτομερώς και οι μηχανισμοί για μία καρκινική επιλεκτικότητα του φθορισμού του συνδετικού ιστού. Σε αυτήν την περίπτωση, οι διαφορές έντασης δεν προκαλούνται από διαφορές στη συγκέντρωση, αλλά αντίθετα για μορφολογικούς λόγους, όπως μπορεί να φανεί στο σχ.13.



Σχήμα 13

Προτού διεγερθεί ο φθορισμός του συνδετικού ιστού, το φως διέγερσης εξασθενεί από το (μη φθορίζον) επιθήλιο. Η εξασθένιση αυτή είναι μεγαλύτερη σε περιοχές με παχυμένο επιθήλιο (όγκος;). Το φως φθορισμού που τελικά δημιουργείται στο στρώμα του συνδετικού ιστού εξασθενεί καθώς περνά διαμέσου του στρώματος του επιθηλίου ανάλογα με το πάχος του πριν εγκαταλείψει τον ιστό. Γενικά, υπάρχει μία ελάττωση στην παρατηρούμενη ένταση φθορισμού του συνδετικού ιστού που εξαρτάται από το πάχος του επιθηλίου από πάνω του. Αυτό το φαινόμενο μπορεί επίσης να παρατηρηθεί κατά την κυστεοσκόπηση φθορισμού με 5-ALA: περιοχές που υπέστησαν πρόσφατα εκτομή φθορίζουν φωτεινότερα καθώς και πιο πράσινα απ' ό,τι ο φυσιολογικός ιστός με άθικτο ουροθήλιο, επειδή ο συνδετικός ιστός εκτέθηκε από την εκτομή (σχ.14).



Σχήμα 14.

Τεχνικές αρχές της κυστεοσκόπησης φθορισμού

Εξαρτήματα του συστήματος που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη

Όταν πραγματοποιείται κυστεοσκόπηση φθορισμού, τα υπάρχοντα ενδοσκοπικά εργαλεία είναι ειδικά. Τα βασικά εργαλεία είναι μία ισχυρή πηγή φωτός για διέγερση φθορισμού και ειδικά ενδοσκόπια (σχ.15).

Μία ειδική κάμερα απαιτείται επίσης για βιντεο-καθοδηγούμενη κυστεοσκόπηση (σχ.16). Ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα είναι ότι όλες οι συσκευές που δημιουργήθηκαν για την κυστεοσκόπηση φθορισμού μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την κυστεοσκόπηση με λευκό φως. Μπορούν ακόμη να συνδυαστούν όταν είναι επιθυμητό με πρόσθετα ενδοσκοπικά εργαλεία. Αυτές οι συσκευές παρουσιάζονται παρακάτω, και εξηγούνται τα χαρακτηριστικά που απαιτούνται ειδικά για τη διαγνωστική φθορισμού.

Πηγή φωτός και Κυστεοσκόπιο

Η διάγνωση φθορισμού απαιτεί μία πηγή φωτός που είναι πολύ ισχυρή, ειδικά στη μπλε περιοχή του φάσματος, όπου η PPIX μετατρέπει αποτελεσματικά το φως διέγερσης σε ερυθρό φως φθορισμού. Ο φθορισμός μπορεί να παρατηρηθεί μόνο εάν ένα μεγάλο τμήμα του φωτός διέγερσης μπλοκάρεται από ένα φίλτρο παρατήρησης. Το φίλτρο αυτό είναι ενσωματωμένο στο ενδοσκόπιο. Ο συνδυασμός των φασματικών χαρακτηριστικών μετάδοσης του φίλτρου διέγερσης στην πηγή φωτός και του φίλτρου παρατήρησης στο ενδοσκόπιο καθορίζει την ένταση του οπισθοσκεδαζόμενου μπλε φωτός διέγερσης που γίνεται ορατό από τον παρατηρητή. Με σκοπό την παροχή μίας βέλτιστης αντίθεσης μεταξύ φθορίζοντος και μη-φθορίζοντος ιστού, το οπισθοσκεδαζόμενο φως διέγερσης και το φως φθορισμού πρέπει να έχουν μία συγκρίσιμη ένταση. Μόνο ενδοσκόπια με ενσωματωμένο φίλτρο παρατήρησης χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Το φίλτρο διέγερσης στην πηγή φωτός είναι τοποθετημένο σε ένα τροχό φίλτρων έτσι ώστε να είναι δυνατή μία απλή και ταχεία αλλαγή μεταξύ κανονικής και κυστεοσκόπησης φθορισμού. Μία ηλεκτρονική σύζευξη μεταξύ κάμερας και πηγής φωτός ή ένας διακόπτης ποδιού χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια μιας οπτικής κυστεοσκόπησης φθορισμού για εναλλαγή μεταξύ λευκού φωτός και ιώδους-μπλε φωτός διέγερσης φθορισμού. Αυτό επιτρέπει την εναλλαγή μεταξύ των δύο τρόπων λειτουργίας με τη χρήση ηλεκτρικών κομβίων στην κεφαλή της κάμερας.

Το σύστημα KARL STORZ D-LIGHT (σχ.17) είναι μία υψηλής απόδοσης πηγή φωτός.

Φιλτράροντας ένα τμήμα της μπλε περιοχής του φάσματος, φαίνεται μια ελαφρά κιτρινωπή χροιά μέσω του ενδοσκοπίου.

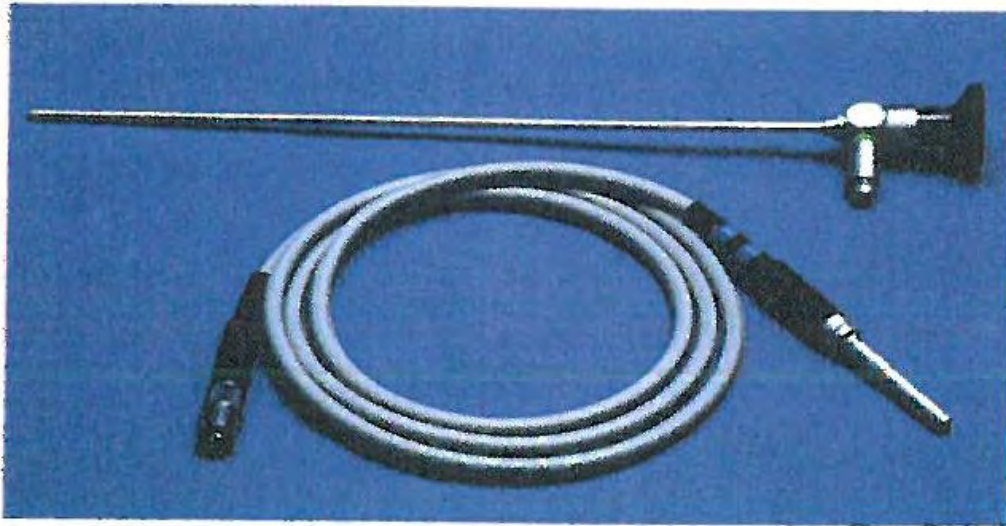
Για να επιβεβαιωθεί ότι το φως διέγερσης μεταδίδεται αποτελεσματικά στον ιστό στόχο χρησιμοποιήθηκαν ειδικά κατασκευασμένα μικρής διαμέτρου καλώδια υγρού φωτός, καθώς και βελτιστοποιημένες δέσμες μετάδοσης φωτός ενσωματωμένες στα κυστεοσκόπια με δυνατότητα φθορισμού (σχ. 15).

Στα πλεονεκτήματα του υγρού συστήματος περιλαμβάνεται η δέσμευση του υπολειπόμενου υπέρυθρου φωτός με αποτέλεσμα χαμηλότερο εγγενή φθορισμό.

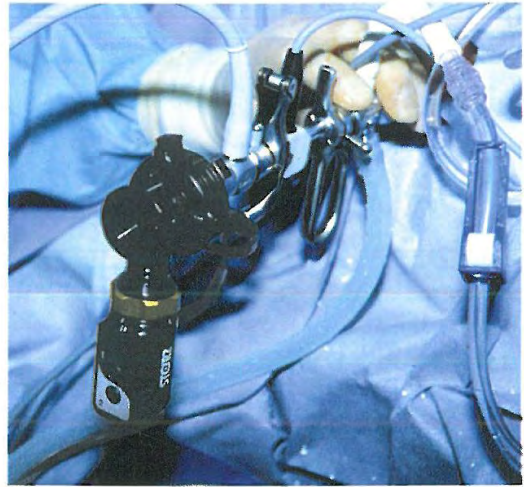
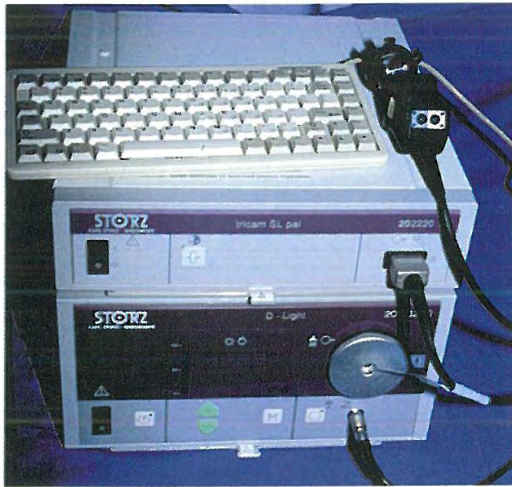
CCD Κάμερα

Σε σύγκριση με μία εικόνα λευκού φωτός, μία εικόνα φθορισμού του κυστικού τοιχώματος είναι τουλάχιστον 10 φορές λιγότερο έντονη. Λόγω της λογαριθμικής ευαισθησίας φωτεινότητας του ανθρώπινου ματιού, η ένταση της εικόνας φθορισμού είναι επαρκής για μία ικανοποιητική αντίληψη της κύστης. Γενικά, η χρωματική αντίθεση μεταξύ του υποκύανου, φυσιολογικού ουροθηλίου και του ερυθρού φθορισμού ΡΡΙΧ ύποπτων περιοχών είναι εύκολα ορατή.

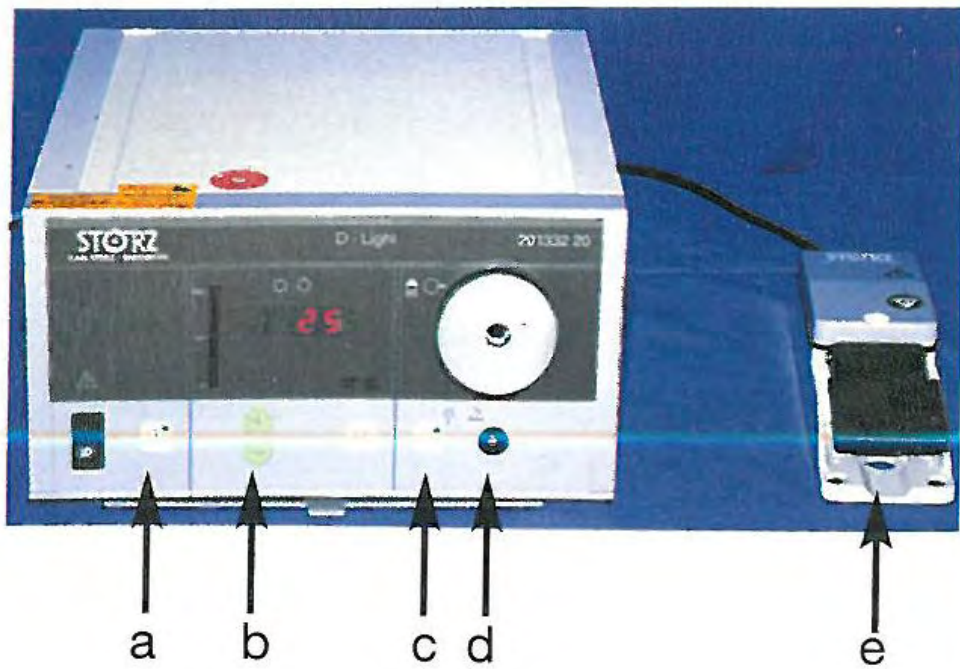
Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες ενδοσκοπικές βιντεοκάμερες είναι ακατάλληλες για την καταγραφή χαμηλού φωτισμού εικόνων φθορισμού.. Η καλύτερη χρωματική και σημειακή ανάλυση επιτυγχάνεται με τις λεγόμενες κάμερες 3 τσιπ (σχ. 16) που χρησιμοποιούν ένα ξεχωριστό τσιπ αισθητήρα αυτού του μεγέθους για καθένα από τα τρία βασικά χρώματα. Ο διαχωρισμός των χρωμάτων επιτυγχάνεται με χρήση χρωματικών φίλτρων. Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια που παράγονται σε κάθε pixel συλλέγονται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα (π.χ. 1/50sec) και στη συνέχεια διαβάζονται. Ο ελεγκτής της κάμερας μετατρέπει αυτά τα ηλεκτρόνια σε ένα σήμα τάσης που είναι ανάλογο της ποσότητά τους. Το σήμα αυτό εμφανίζεται ως μία εικόνα στη βίντεο-οθόνη.



Σχήμα 15.



Σχήμα 16.



Σχήμα 17.

Χαρακτηριστικά μετάδοσης

Σε κάμερες κατάλληλες για κυστεοσκόπηση φθορισμού (π.χ. TELECAM SL-PDD, UROCAM SL-PDD, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Τούττλινγκεν, Γερμανία) η εξαρτώμενη από το μήκος κύματος ευαισθησία τροποποιήθηκε με τέτοιο τρόπο ώστε μία υψηλή μετάδοση φωτός να λαμβάνεται στο τσιπ του αισθητήρα στην περιοχή μήκους κύματος του φθορισμού PPIX. Αυτό αυξάνει σαφώς την ευαισθησία του ερυθρού καναλιού της κάμερας μεταξύ 600 nm και 700 nm συγκρινόμενη με την ευαισθησία μιας κανονικής κάμερας.

Προκειμένου να ληφθεί μία καλή αληθινού χρώματος εικόνα στη λειτουργία λευκού φωτός, πρέπει να γίνει μία προσαρμογή σε μία λευκή επιφάνεια (λευκή ισορροπία) με τον ίδιο τρόπο όπως και σε μία κανονική κάμερα. Όμως αυτή η προσαρμογή προκαλεί την υψηλότερη ευαισθησία στο ερυθρό κανάλι να αντισταθμιστεί και πάλι ηλεκτρονικά. Γι' αυτό, τόσο η πηγή φωτός όσο και η κάμερα εξοπλίστηκαν με μία λειτουργία φθορισμού («λειτουργία μπλε φωτός»). Σε αυτή τη λειτουργία, η ηλεκτρονική ισορροπία των χρωμάτων είναι προκαθορισμένη ώστε η βίντεο-εικόνα φθορισμού να αντιστοιχεί ουσιαστικά στην επί τόπου εικόνα του χειριστή. Μία λευκή ισορροπία μπορεί να επιτευχθεί μόνο στη λειτουργία λευκού φωτός και δεν επηρεάζει την αναπαραγωγή των χρωμάτων στη λειτουργία φθορισμού.

Πιθανές αιτίες που η φωτεινότητα της εικόνας στη λειτουργία φθορισμού μπορεί να μην είναι ικανοποιητική για τα μάτια του χειριστή:

- Πολύ μεγάλη απόσταση παρατήρησης
- Αίμα στο υγρό έκπλυσης
- Φωτολεύκανση του φθορισμού
- Φθορισμός των ούρων

Απόσταση

Η φωτεινότητα της ενδοσκοπικής εικόνας εξαρτάται από την ένταση φωτισμού και τη γεωμετρία απεικόνισης. Η ένταση φωτισμού ελαττώνεται με το τετράγωνο της απόστασης από το περιφερικό άκρο του ενδοσκοπίου μέχρι τον ιστό. Αυτό ισχύει επίσης για την ποσότητα του φωτός ανά μονάδα επιφάνειας που συλλέγεται από τον ιστό με το ενδοσκόπιο. Ωστόσο, η περιοχή που παρατηρείται μέσω του ενδοσκοπίου αυξάνεται επίσης με το τετράγωνο της απόστασης. Συνολικά, η ένταση φωτός που παρατηρείται μέσω του προσοφθάλμιου παρουσιάζει μία τετραγωνική εξάρτηση από την απόσταση. Αυτή η σχέση ισχύει για μία απόσταση παρατήρησης μεγαλύτερη από 10 mm, τόσο για το λευκό φως όσο και για το φως φθορισμού. Δεν ισχύει πλέον για πολύ μικρές αποστάσεις. Η τετραγωνική εξάρτηση από την απόσταση σημαίνει ότι ένας διπλασιασμός της απόστασης παρατήρησης προκαλεί μία ελάττωση στη φωτεινότητα της εικόνας ολόκληρης της παρατηρούμενης περιοχής στο ένα τέταρτο ($1/4$) της αρχικής φωτεινότητας. Σε σχέση με την ανιχνευσιμότητα ενός όγκου που καλύπτει μόνο μέρος της παρατηρούμενης περιοχής πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι απεικονίζεται σε μία περιοχή που επίσης έχει ελαττωθεί στο ένα τέταρτο ($1/4$). Αυτό σημαίνει ότι στο διπλάσιο της απόστασης παρατήρησης μόνο $1/16$ ($1/4 \times 1/4 = 1/16$) του φωτός (φθορισμού) μπορεί να ανιχνευθεί.

Λόγω της ιδιαίτερα ευρείας οπτικής γωνίας των ενδοσκοπίων, είναι δύσκολη μία απόλυτη εκτίμηση της απόστασης έως το κυστικό τοίχωμα. Στην περίπτωση μιας κύστης που είναι πολύ μεγάλη και/ή υπερδιατεταμένη εξαιτίας μιας υψηλής πίεσης πλήρωσης, ο χειρουργός θα τείνει να χρησιμοποιήσει μεγαλύτερες αποστάσεις. Υπό λευκό φως, η δυναμική του ματιού ή της κάμερας θα είναι επαρκής για να αντισταθμιστεί η αντίστοιχη απώλεια της φωτεινότητας της εικόνας. Όμως η εικόνα μπορεί να γίνει πολύ σκοτεινή για παρατήρηση φθορισμού [84,85].

Απορρόφηση από αιματηρό υγρό έκπλυσης

Το υγρό έκπλυσης που χρησιμοποιείται στην κύστη συχνά θολώνει από κάποιου βαθμού αιμορραγία. Η απορρόφηση και ο σκεδασμός του αίματος επηρεάζουν δυσμενώς τη φωτεινότητα και την εστίαση της εικόνας. Η χρωματική αντίθεση μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού μπορεί επίσης να επηρεαστεί αρνητικά από αίμα στο υγρό.

Όταν η συγκέντρωση αίματος στο υγρό έκπλυσης είναι χαμηλή, οι συνθήκες οπτικοποίησης χρησιμοποιώντας τόσο λευκό φως όσο και φθορισμό εξακολουθούν να είναι σχετικά καλές. Ωστόσο, υψηλότερες συγκεντρώσεις αίματος θα είναι περισσότερο ενοχλητικές κατά τη χρήση της λειτουργίας λευκού φωτός απ' ό,τι κατά τη χρήση της λειτουργίας φθορισμού. Όταν χρησιμοποιείται η απεικόνιση φθορισμού, το μπλε φως διέγερσης παρέχει καλύτερη αντίθεση των αγγειακών δομών στον ιστό απ' ό,τι όταν χρησιμοποιείται το λευκό φως. Γι' αυτό, όταν υπάρχει αυξανόμενη θολρότητα στο υγρό έκπλυσης, η απώλεια αντίθεσης θα παρατηρηθεί πιο γρήγορα με χρήση λευκού φωτός. Καθώς ο ερυθρός φθορισμός παράγεται στον ιστό, η απόσταση που έχει να διανύσει μέσω του υγρού έκπλυσης είναι μόνο η μισή σε σύγκριση με το (εκπεμπόμενο) μπλε φως. Ως εκ τούτου υφίσταται μικρότερη απορρόφηση και σκεδασμό, διαδικασίες που ελαττώνουν την αντίθεση. Έτσι, η λειτουργία φθορισμού εξασφαλίζει ευνοϊκές συνθήκες παρατήρησης, συγκρινόμενη με το λευκό φως. Γενικά, η τάση είναι να δουλέψει κανείς στη λειτουργία φθορισμού όταν το υγρό έκπλυσης θολώνει με αίμα. Παρόλα αυτά, με την παρουσία αίματος, η ανιχνευσιμότητα του φθορισμού PPIX μπορεί να επηρεάζεται δυσμενέστερα απ' ό,τι φαίνεται [86].

Φωτολεύκανση

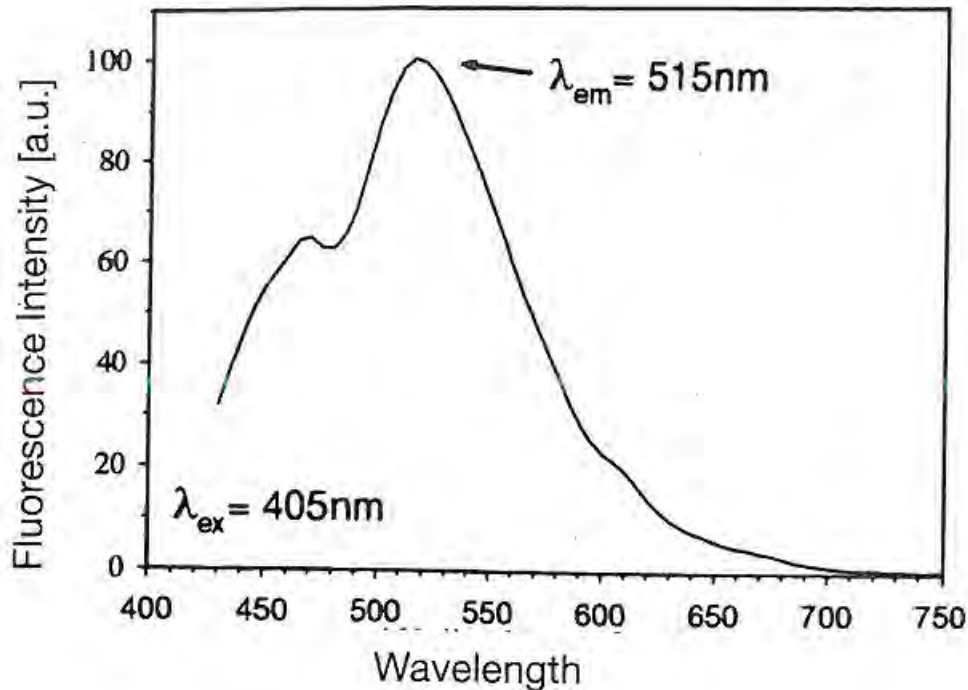
Ο όρος φωτολεύκανση αναφέρεται στην ελάττωση της απορρόφησης/του φθορισμού μίας ουσίας κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης. Η PPIX μετατρέπεται χημικά υπό φως με τέτοιο τρόπο ώστε οι τετραπυρρολικοί δακτύλιοι τελικά χωρίζουν, και το σύστημα π-ηλεκτρονίων που είναι υπεύθυνο για τις έντονα ερυθρές ζώνες φθορισμού καταρρέει. Φθορίζοντα φωτοπροϊόντα που εκπέμπουν σε μεγαλύτερα μήκη κύματος στο ερυθρό τμήμα του φάσματος μπορούν να σχηματιστούν σαν ενδιάμεσα προϊόντα. Συνολικά, η φωτολεύκανση προκαλεί μία ελάττωση στον ορατό φθορισμό. Η αποτελεσματικότητα της φωτοχημικής λεύκανσης εξαρτάται από το μήκος κύματος του φωτός με τον ίδιο τρόπο όπως και η απορρόφηση. Η φωτολεύκανση θα είναι ισχυρότερη σε εκείνα τα τμήματα του φάσματος όπου συμβαίνουν μία ισχυρή απορρόφηση και ισχυρή διέγερση φθορισμού.

Το φαινόμενο της φωτολεύκανσης επάγεται τόσο με λευκό όσο και με ιώδες φως. Όμως κατά την ενδοσκόπηση φθορισμού, το φαινόμενο της φωτολεύκανσης είναι πολύ ισχυρότερο στη λειτουργία φθορισμού απ' ό,τι στη λειτουργία λευκού φωτός, καθώς η λειτουργία φθορισμού παρέχει μία πολύ υψηλότερη ένταση στην περιοχή μήκους κύματος της κύριας ζώνης απορρόφησης της PPIX .

Στην πράξη, υπήρχε πάντοτε επαρκής χρόνος για την πραγματοποίηση μιας ελεγχόμενης με φθορισμό εκτομής. Δυσκολίες αντιμετωπίστηκαν με μεγαλύτερης διάρκειας εξετάσεις και μικρές αποστάσεις παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν για σκοπούς καταγραφής, μέτρησης ή επίδειξης. Όσον αφορά την κλινική ρουτίνα, μπορεί να υποθεθεί ότι μετά από σύντομο χρονικό διάστημα εξοικείωσης, η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί αρκετά γρήγορα ώστε η φωτολεύκανση να μην αποτελεί σοβαρό περιορισμό [87].

Φθορισμός των ούρων

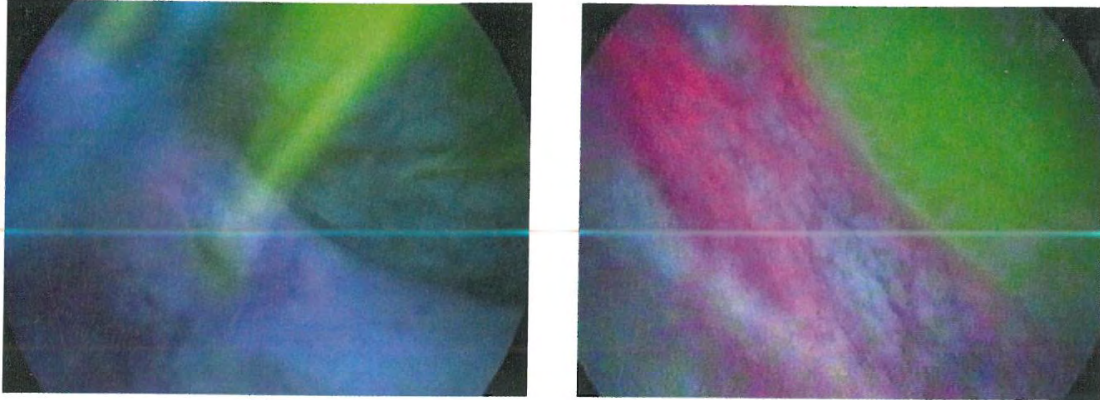
Μια άλλη πηγή κακών/υποβαθμισμένων συνθηκών παρατήρησης στη λειτουργία φθορισμού είναι τα ούρα. Το σχ.19 δείχνει το φάσμα φθορισμού των ούρων με μία διέγερση στα $\lambda = 405 \text{ nm}$. Το πράσινο χρώμα του φθορισμού αντιστοιχεί στο μέγιστο φθορισμό στα $\lambda = 515 \text{ nm}$.



Σχήμα 19.

Στην εικόνα φθορισμού της κύστης σχ.20, αριστερά, τα κιτρινο-πράσινα φθορίζοντα ούρα μπορούν να φανούν να ρέουν από το στόμιο μέσα στο υγρό έκπλυσης.

Το σχ.20, στα δεξιά, δείχνει τον πράσινο φθορισμό των ούρων που έχουν συσσωρευτεί στο βάθος. Αν η έκπλυση δεν είναι επαρκής, μία πράσινη ομίχλη/θολερότητα εγκαθίσταται πάνω από την εικόνα και παρεμποδίζει την οπτικοποίηση του φθορισμού παρόμοια με το αιματηρό υγρό έκπλυση κατά την παρατήρηση λευκού φωτός.



Σχήμα 20.

Οπτικά σφάλματα και Πλασματικά φαινόμενα

Στο πλαίσιο της διάγνωσης φθορισμού, ο όρος πλασματικά θετικά φαινόμενα ,υποδηλώνει εκείνες τις περιπτώσεις που προκαλούν μία ανεπιθύμητη αύξηση στην αντιληπτή ένταση φθορισμού PPIX σε σχέση με το εκπεμπόμενο μπλε φως διέγερσης. Οποιαδήποτε αύξηση στην ένταση φθορισμού που δεν προκαλείται από μία ογκο-ειδική πάχυνση του φθορίζοντος στρώματος ή από μία αυξημένη συγκέντρωση PPIX στον ιστό είναι ανεπιθύμητη.

Εφαπτόμενη παρατήρηση (Γεωμετρικά οπτικά σφάλματα και πλασματικά φαινόμενα)

Σε μία σχεδόν εφαπτόμενη, δηλ. ανακλώμενη, παρατήρηση, το κορυφαίο ουροθηλιακό στρώμα μπορεί να φανεί ότι έχει μία ελαφρώς ερυθρωπή απόχρωση .Αυτός ο φθορισμός προκαλείται από μία μικρή, μη ειδική συσσώρευση PPIX στο φυσιολογικό βλεννογόνο.

Μπορεί να ταξινομηθεί ως φυσιολογικός καθώς η περιβάλλουσα περιοχή που καταγράφηκε υπό μία πιο κάθετη γωνία παρατήρησης δεν παρουσίασε αξιοσημείωτο φθορισμό.

Ατελώς εκπτυγμένη κύστη

Εάν η κύστη δεν είναι εντελώς εκπτυγμένη, το μεταβατικό επιθήλιο μετατρέπεται σε πολύστιβο και σχηματίζει ένα παχύτερο στρώμα απ' ό,τι όταν είναι εκπτυγμένη. Στις παχυσμένες περιοχές η μικρή συσσώρευση ΡΡΙΧ στο φυσιολογικό ουροθήλιο έχει ως αποτέλεσμα έναν αυξημένο φθορισμό. Καθώς το ουροθήλιο μπορεί να παρουσιάζει τοπικά ποικίλους βαθμούς πάχους, ειδικά σε μία ατελώς εκπτυγμένη κύστη, τέτοιες περιοχές μπορεί εσφαλμένα να εκτιμηθούν ως θετικού φθορισμού. Είναι απαραίτητο η κύστη να είναι εντελώς εκπτυγμένη, αλλά η υπερδιάταση φυσικά πρέπει να αποφεύγεται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη στοχεύει να απαντήσει μερικά από τα υπάρχοντα ερωτήματα της κλινικής αντιμετώπισης των επιφανειακών νεοπλασμάτων μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως.

1. Το ποσοστό των δυσπλαστικών βλαβών και των μικροσκοπικών θηλωματώδων όγκων που διαλάθουν της διάγνωσης στη κυστεοσκόπηση με λευκό φωτισμό σε σύγκριση με τη φωτοδυναμική διάγνωση

2. Εάν η υποβοηθούμενη με φωτοδυναμική διάγνωση διουρηθρική εκτομή ελαττώνει τα ποσοστά του υπολειμματικού όγκου σε σύγκριση με τη κλασική διουρηθρική με λευκό φωτισμό

3. Το ποσοστό των περιπτώσεων που η φωτοδυναμική διάγνωση μπορεί να αλλάξει την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης

4. Εάν η μέθοδος μπορεί να ελαττώσει το ποσοστό των υποτροπών και της προόδου της νόσου

5. Εάν η χρήση της υποβοηθούμενης με φωτοδυναμική διουρηθρική εκτομή των όγκων έχει μικρή καμπύλη εκμάθησης και ποιά είναι αυτή.

Υλικό – Μέθοδος

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ύποπτο ή γνωστό καρκίνο, πρωτοπαθή ή υποτροπιάζοντα καρκίνο μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης διαγνωσμένο από κυστεοσκόπηση, απεικονιστικές εξετάσεις ή θετική κυτταρολογική εξέταση ούρων. Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ενεργό μακροσκοπική αιματουρία, ασθενείς με ενεργό λοίμωξη του ουροποιητικού και ασθενείς με γνωστό καρκίνο κύστεως που έχουν υποβληθεί σε ενδοκυστικές εγχύσεις BCG ή χημειοθεραπευτικού τους τελευταίους 3 μήνες.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα υποβλήθηκε σε κυστεοσκόπηση και διουρηθρική αφαίρεση των όγκων με λευκό φωτισμό ενώ στη δεύτερη ομάδα γινότανε φωτοδυναμική (bluelight) κυστεοσκόπηση. Στην ομάδα αυτή χρησιμοποιούσαμε το διάλυμα εξαμινολεβουλινικού 1.7 mg, 8mM, 50 ml. Το διάλυμα εισαγότανε στην κύστη με καθετήρα Nelaton 14ch 60 min πριν τη κυστεοσκόπηση.

Εφαρμογή/Χορήγηση

Μία ώρα πριν την προγραμματισμένη κυστεοσκόπηση, ο εξυλεστέρας του 5-αμινολεβουλινικού οξύ, με εμπορική ονομασία HEXVIX, χορηγείται ενδοκυστικά μέσω ενός διαθέσιμου αποστειρωμένου καθετήρα (14Fr.).

Κάθε φιαλίδιο σκόνης περιέχει 85 mg εξαμινολεβουλινάτης (ως υδροχλωρική εξαμινο-λεβουλινάτη).

Μετά την ανασύσταση σε 50 mL διαλύτη, 1mL διαλύματος περιέχει 1,7 mg εξαμινολεβουλινάτης που αντιστοιχούν σε 8mmol/L διαλύματος εξαμινολεβουλινάτης.

Για λόγους σταθερότητας το διάλυμα πρέπει να είναι πρόσφατα προετοιμασμένο. Το HEXVIX είναι διαθέσιμο σαν μια ξηρή ουσία που χρησιμοποιείται για να προετοιμαστεί το διάλυμα (σχ. 21)



Σχήμα 21.

Μετά από απολύμανση της εξωτερικής γεννητικής περιοχής, γινότανε έγχυση του διαλύματος μέσω καθετήρα 14 ch στην άδεια κύστη. Οι ασθενείς έπρεπε να συγκρατηθούν και να μην αδειάσουν τις κύστες τους ξανά πριν την έναρξη της ενδοσκόπησης. Στον ασθενή δινότανε οδηγία να κινείται ελεύθερα, ή σε περίπτωση ενός κλινήρους ασθενούς, να αλλάζει επανειλημμένα τη θέση ώστε να προάγει μία ομοιόμορφη διαβροχή του κυστικού τοιχώματος με το διάλυμα ενστάλαξης και μία ανάμειξη με όσα ούρα ρέουν μέσα.

Εκτέλεση της κυστεοσκόπησης φθορισμού

Η κυστεοσκόπηση γινότανε υπό ραχιαία ή γενική αναισθησία ανάλογα με την επιλογή του θεράποντος. Ο ασθενής τοποθετούταν συνήθως σε θέση λιθοτομής. Μετά την εισαγωγή της θήκης του κυστεοσκοπίου ή του ρεζεκτοσκοπίου, η βίντεοενδοσκόπηση άρχιζε αμέσως. Μέσω ελέγχου με διακόπτη ποδιού ή μέσω ηλεκτρικού κομβίου στην κεφαλή της κάμερας, επιλεγότανε είτε το συμβατικό λευκό φως είτε το μπλε-ιώδες φως διέγερσης. Στην πρώτη ομάδα η κυστεοσκόπηση, οι βιοψίες της κύστεως και η διουρηθρική αφαίρεση του νεοπλάσματος γινότανε με λευκό φωτισμό που αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την διουρηθρική εκτομή και ονομάζεται για τον σκοπό της παρούσας μελέτης ως ομάδα ελέγχου, ΟΕ .

Στη δεύτερη ομάδα, μετά την κένωση της ουροδόχου κύστης γινότανε αρχικά επισκόπηση της με λευκό φωτισμό με το D-lightsystem (KarlStorzEndoscopy, Tuttlingen, Germany) με φωτεινή πηγή Xenon Όλες οι βλάβες και οι ύποπτες περιοχές και η μορφολογία τους, (π.χ. επίπεδες ή θηλώδεις) που διαπιστωνόταν καταγραφόταν χειρόγραφα σε σχεδιάγραμμα της κύστης και σε ψηφιακό ηλεκτρονικό μέσο (DVD). Ακολουθούσε κυστεοσκόπηση με μπλέ φωτισμό (bluelight). Όλες οι ύποπτες περιοχές και βλάβες καταγραφόταν εκ νέου στα διαγράμματα και στο video. Τόσο οι θηλώδεις όγκοι όσο και οι επίπεδες αλλοιώσεις, όπως τα καρκινώματα in situ ή οι δυσπλασίες φθορίζανε ερυθρά και μπορούσαν να διακριθούν από το μπλε βλεννογόνο της υπόλοιπης κύστης από την υψηλή τους αντίθεση.

Στη συνέχεια ακολουθούσε διουρηθρική εκτομή με ηλεκτροδιαθερμία, με λευκό φωτισμό. Για να εξασφαλιστεί ένα σταθερό επίπεδο πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, χρησιμοποιήθηκε ρεζεκτοσκόπιο συνεχούς ροής. Σε κάθε περίπτωση η κύστη είναι εκπτυγμένη έτσι ώστε να μην λαμβάνονται ψευδώς θετικά ευρήματα. Εάν η κύστη δεν είναι επαρκώς ξεδιπλωμένη, ο παχυσμένος βλεννογόνος μπορεί εσφαλμένα να εκδηλώσει φθορισμό σε φυσιολογικό ουροθήλιο. Η ενδοσκόπηση φθορισμού επιτρέπει τόσο την ανίχνευση όσο και την ελεγχόμενη με φθορισμό εκτομή αλλοιώσεων. Ωστόσο, για να ελαχιστοποιηθεί η φωτολεύκανση των φορτωμένων με PPIX περιοχών που προκαλείται από εντατική παρακολούθηση, αμέσως μετά την ανίχνευση γινότανε εκτομή. Όλες εκείνες οι ύποπτες εστίες που διαπιστώνονταν με το bluelight χωρίς να έχουν διαπιστωθεί στη κυστεοσκόπηση του λευκού φωτισμού αφαιρούταν και στελνότανε ξεχωριστά για ιστοπαθολογική εξέταση. Μετά τη διουρηθρική αφαίρεση των νεοπλασμάτων ακολούθησε αιμόσταση με λευκό φωτισμό. Στο τέλος της εκτομής γινόταν επισκόπηση εκ νέου της κύστης με bluelight για να ελεγχθεί η πληρότητα της διουρηθρικής εκτομής με το λευκό φωτισμό και κάθε περιοχή που φαινότανε ερυθρή αφαιρούταν και στελνόταν ξεχωριστά για ιστοπαθολογική εκτίμηση. Με αυτό τον τρόπο ελεγχότανε η δυνατότητα της μεθόδου για πληρέστερη αφαίρεση των νεοπλασμάτων. Η ομάδα της φωτοδυναμικής για το σκοπό της παρούσας μελέτης καλείται πειραματική ομάδα, ΠΟ.

Στους ασθενείς στους οποίους η ιστοπαθολογική έκθεση έδειξε ότι έχουν όγκους υψηλού κινδύνου (T1G3, πολλαπλούς T1G2) γινότανε επαναληπτική διουρηθρική εκτομή 6 εβδομάδες μετά την αρχική εκτομή. Με αυτό τον τρόπο εξήχθησαν συγκριτικά συμπεράσματα για τη δυνατότητα της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης να επιτυγχάνει πληρέστερη αφαίρεση των νεοπλασμάτων.

Οι ύποπτες εστίες σημειώνονταν εάν προέρχονταν από συμβατική λευκή ή από ερευνητική μπλε κυστεοσκόπηση και στέλλονταν για ιστοπαθολογική εξέταση χωρίς όμως εξωτερική σήμανση ώστε να διασφαλιστεί ότι ο παθολογοανατόμος δεν γνώριζε κάθε φορά την προέλευση από λευκό ή μπλε φωτισμό.

Οι ασθενείς παρακολουθούτανε ανά τρίμηνο με κυτταρολογικές εξετάσεις ούρων και κυστεοσκοπήσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο παρακολούθησης επιφανειακών νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης και υποβαλλότανε σε ενδοκυστικές χημειοθεραπευτικές εγχύσεις σύμφωνα με τα υπάρχοντα πρωτόκολλα αντιμετώπισης. Η καταγραφή των υποτροπών και στις δύο ομάδες επέτρεψε την εξαγωγή συμπερασμάτων για την δυνατότητα της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης να ελαττώσει τις υποτροπές των επιφανειακών (μη διηθητικών) νεοπλασμάτων μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης.

Δεδομένου ότι οι υποτροπές των επιφανειακών νεοπλασμάτων είναι περίπου 70% στα 5 έτη από τις οποίες οι μισές συμβαίνουν τον 1^ο χρόνο παρακολούθησης και με την υπόθεση ότι η φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση μπορεί να ελαττώσει τις υποτροπές κατά 20% σε σχέση με τη καθιερωμένη κυστεοσκόπηση του λευκού φωτισμού τότε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μπορούσαν να εξαχθούν με 120 ασθενείς ανά ομάδα στα 2 χρόνια παρακολούθησης. Στην παρούσα μελέτη εντάξαμε 245 ασθενείς σε κάθε σκέλος.

Συμμετέχοντες/ουσες της έρευνας

Το τελικό δείγμα διαμορφώθηκε από την συμμετοχή στην δειγματοληψία 245 ασθενών.

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των ατόμων του δείγματος, αυτά είναι:

Η κατανομή ως προς τις ομάδες ασθενών ήταν 34,7% ασθενείς της Πειραματικής ομάδας με τη χρήση της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης ΠΟ, και 65,3% της ομάδας Ελέγχου ΟΕ.

Ως προς την ηλικία η μέση τιμή ήταν συνολικά 70,38 έτη ενώ ανά ομάδα ήταν μέση ηλικία ΠΟ τα 70,22 έτη και μέση ηλικία ΟΕ τα 70,46 έτη. Η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,857>0,5$) και συνεπώς ως προς την ηλικία οι δύο ομάδες θεωρούνται ισοδύναμες.

Παράλληλα εξετάζοντας το φύλο των ασθενών προκύπτει ότι η κατανομή του συνόλου των ατόμων ήταν 85,7% άνδρες και 14,3% γυναίκες ενώ ανά ομάδα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά διαφορά ως προς το φύλο ($p=0,956>0,05$).

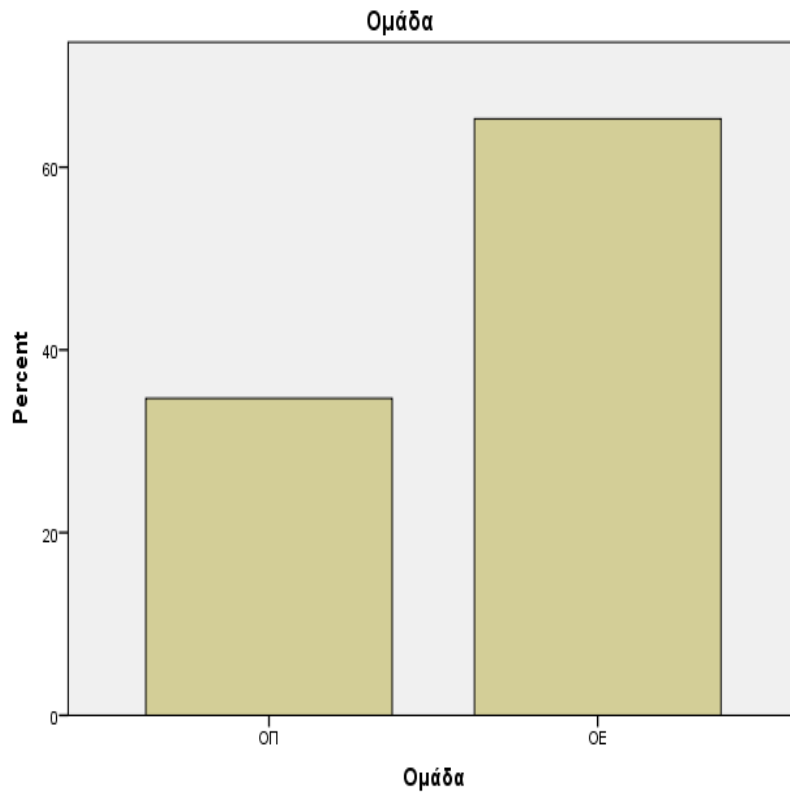
Τέλος, αναφορικά με την καπνιστική συνήθεια, το 92,7% των ασθενών δήλωσαν καπνιστές.

Ακολουθούν κατανομές συχνοτήτων και ποσοστών καθώς και μέτρα θέσης των χαρακτηριστικών:

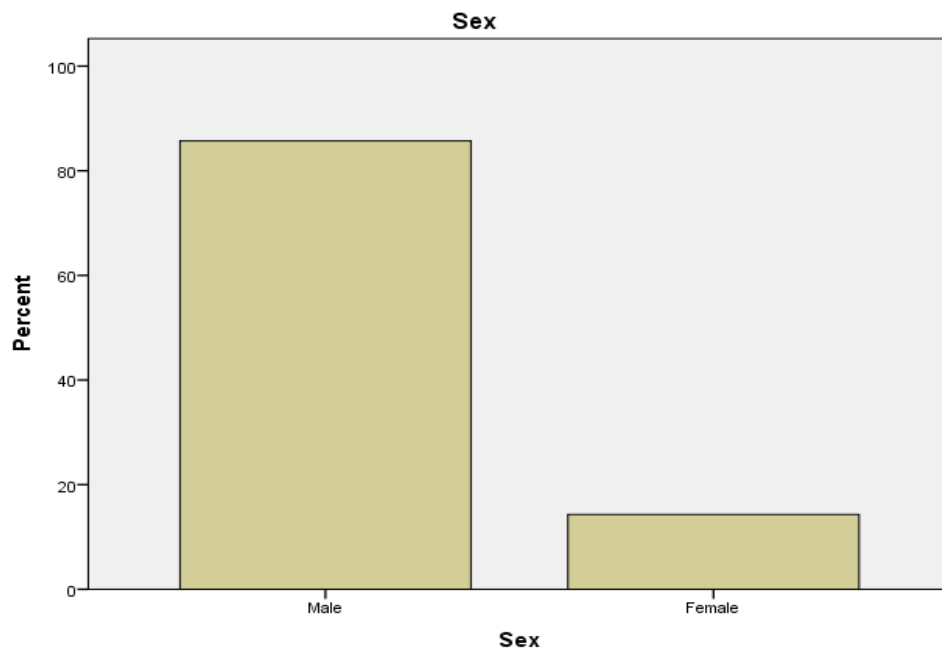
		Συχνότητα	Ποσοστό %
Ομάδα	ΟΠ	85	34,7
	ΟΕ	160	65,3
Smokers	Yes	227	92,7
	No	18	7,3
		N	ΜΤ
Age		235	70,38
ΟΠ		81	70,22
ΟΕ		154	70,46
		Συχνότητα	Ποσοστό %
gender	Male	210	85,7
	Female	35	14,3
		Male	Female
	ΟΠ	85,9%	14,1%
	ΟΕ	85,6%	14,4%

Πίνακας 1: κατανομή συχνοτήτων και ποσοστών και μέτρα θέσης των δημογραφικών χαρακτηριστικών.

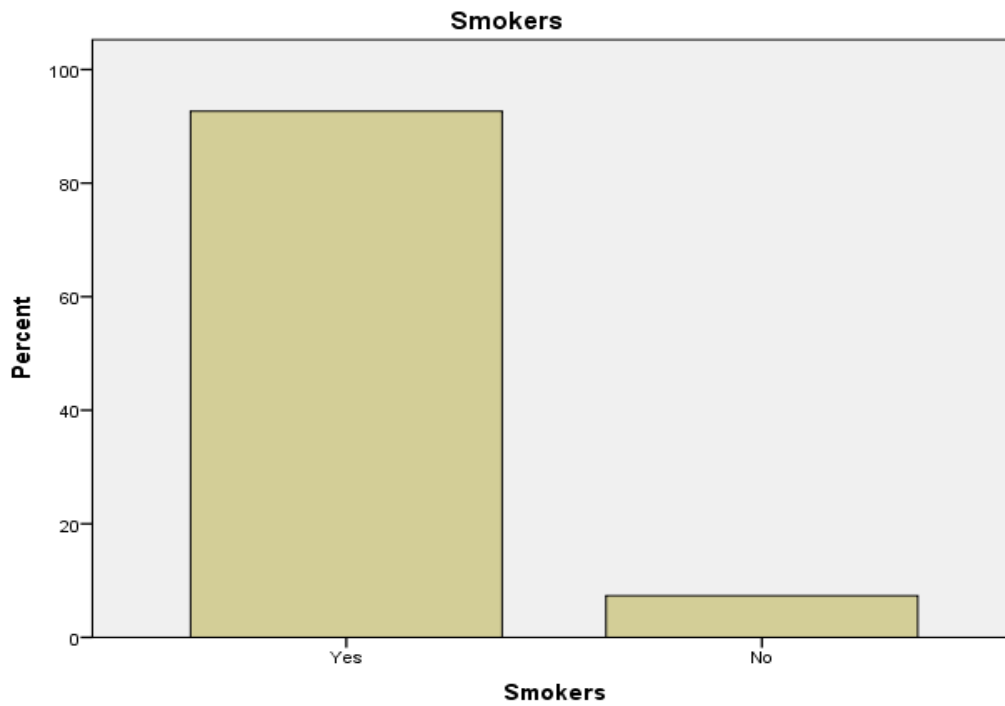
Γραφήματα 1 έως 4 : Ραβδόγραμμα κατανομής ποσοστών ομάδων (Πειραματική Ομάδα ή Ομάδα Ελέγχου) , φύλου (Άνδρες ή Γυναίκες) , καπνιστικής συνήθειας (Ναί ή Όχι) και διαστήματα εμπιστοσύνης μέσω των ηλικιών ανά ομάδα.



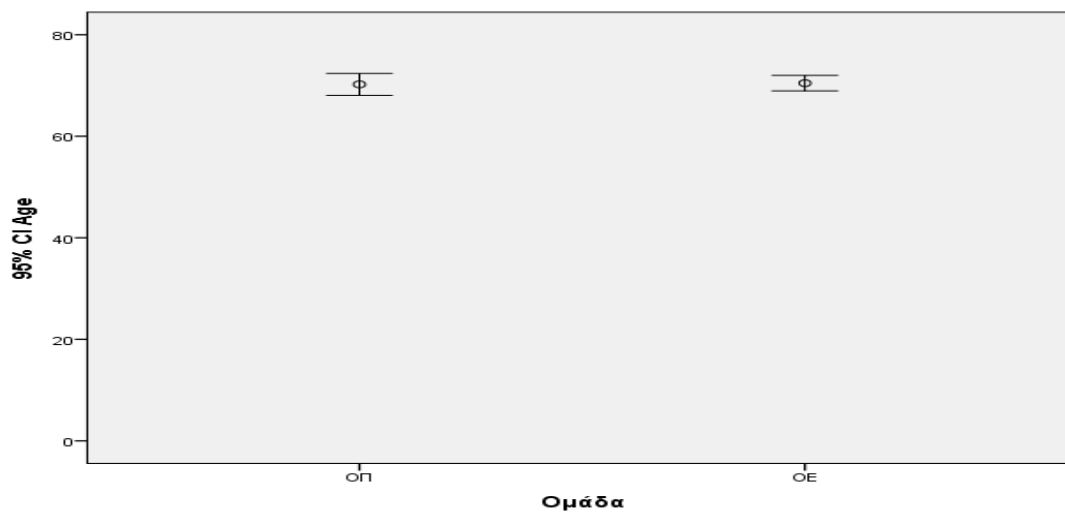
Γράφημα 1



Γράφημα 2



Γράφημα 3



Γράφημα 4

Για τον προσδιορισμό της καμπύλης εκμάθησης της νέας τεχνικής σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης 50 ασθενείς της πειραματικής ομάδας, με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση μελετήθηκαν. Δύο τελευταίου έτους ειδικότητας ειδικευόμενοι (chiefresidents), χωρίς καμία επικοινωνία και χωρίς ορατότητα ο ένας με τον άλλο, εκτέλεσαν δύο κυστεοσκοπήσεις τη μία μετά την άλλη και τις χαρτογράφησαν σε ειδικό έντυπο.

Οι ειδικευόμενοι ήταν επίσης υποχρεωμένοι να υποδείξουν περιοχές που τις αντιλαμβανότανε σαν ψευδή φθορισμό καθώς και αδύναμο φθορισμό για το σκοπό της ανάλυσης. Η μόνη εμπειρία των ειδικευόμενων με τη μέθοδο ήταν ένα εκπαιδευτικό βίντεο πριν την έναρξη της μελέτης. Μετέπειτα, ένας έμπειρος στη φωτοδυναμική ουρολόγος (μη μπορώντας να δει τα ευρήματα των ειδικευομένων, επίσης χαρτογράφησε τις βλάβες χρησιμοποιώντας λευκό φως και φωτοδυναμική διάγνωση, ενώ επιπλέον άλλος ένας έμπειρος ουρολόγος επέβλεπε αυτές τις δύο διαδικασίες. Αυτοί οι ειδικοί ουρολόγοι είχαν πάρει μέρος σε ένα εκπαιδευτικό μάθημα πάνω στην κυστεοσκόπηση με φθορισμό σε ένα εξειδικευμένο κέντρο του εξωτερικού και είχαν επιδοθεί σε περισσότερες από 30 φωτοδυναμικές διαγνωστικές διαδικασίες. Διουρηθρική εκτομή των όγκων και ψυχρές βιοψίες πραγματοποιήθηκαν μόνο αφότου ολοκληρώθηκαν όλες οι απεικονίσεις για να αποφευχθεί η αιμορραγία που επιφέρει η βιοψία που ίσως έθετε σε κίνδυνο επακόλουθη απεικόνιση και διάγνωση. Η απόφαση να γίνει βιοψία σε μια περιοχή προσδιορίστηκε από τους ειδικούς ουρολόγους. Σε περίπτωση διαφωνίας ανάμεσα τους όλες οι διαφορούμενες περιοχές στελνότανε για ιστοπαθολογική έκθεση. Οι ειδικευόμενοι ήταν παρόντες κατά τη διάρκεια των κυστεοσκοπήσεων και των εκτομών του έμπειρου ουρολόγου. Όλη η ιστολογία και τα δείγματα της βιοψίας εξετάστηκαν από παθολόγους μη γνωρίζοντας αν τα δείγματα των κακώσεων προσδιορίστηκαν από λευκό ή μπλε φως. Για να αξιολογήσουν την καμπύλη εκμάθησης της διαδικασίας της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε υποκατηγορίες: ομάδα 1 : ασθενείς 1-10, ομάδα 2 : 11-20, ομάδα 3: 21-30, ομάδα 4: 31-40 και ομάδα 5: 41-50. Οι K στατιστικές μεταβλητές με 95% βαθμό αυτοπεποίθησης μεσοδιάστηματος υπολογίστηκαν για να εκτιμήσουν την συμφωνία των παρατηρήσεων ανάμεσα στους γιατρούς. Η δυναμική της συμφωνίας για μια K μεταβλητή κατηγοριοποιήθηκε με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: φτωχή συμφωνία 0.00-0.19, δίκαιη συμφωνία 0.20-0.39, μέτρια συμφωνία 0.40-0.59, καλή συμφωνία 0.60-0.79 και εξαιρετική συμφωνία 080-1.00.

Ο ορισμός του ανταγωνισμού για να εκτελέσουν την τεχνική επαρκώς επίσης παραμετροποιήθηκε ως ψευδώς θετική ταξινόμηση. Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα ανά βλάβη για τους ειδικευμένους ουρολόγους προσδιορίστηκε ως ο αριθμός των βλαβών που έγιναν βιοψία με καλοήγη ιστολογία με κυστεοσκόπηση φθορισμού, διαχωριζόμενη από την συνολική βαθμολογία των βλαβών που γίνανε βιοψία κάτω από μπλε φως. Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα ανά βλάβη για τους ειδικευόμενους προσδιορίστηκε ως ο αριθμός των λανθασμένων εντοπισμένων βλαβών (αποδεδειγμένη καλοήγη ιστολογία ή απορριπτόμενη πιθανή βλάβη από τους ειδικούς ουρολόγους) διαχωριζόμενη από τον συνολικό αριθμό των υπόπτων βλαβών που εντοπίστηκαν κάτω από μπλε φως. Τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ των 2 γκρουπ εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας το τεστ ακρίβειας του Fisher και π μεταβλητή αξία μικρότερη από 0.05 θεωρούνταν στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Ακολουθεί περιγραφική στατιστική ανάλυση στις απαντήσεις του ερωτηματολογίου.

Η ανάλυση αφορά παρουσίαση των κατανομών συχνοτήτων και ποσοστών των μεταβλητών του ερωτηματολογίου που κατηγοριοποιούνται, και παράλληλα γίνεται παρουσίαση των μέτρων θέσης και διασποράς (μέσων όρων και τυπικών αποκλίσεων) των συνεχών μεταβλητών του ερωτηματολογίου.

Δεδομένου του σχεδιασμού του πειράματος που αφορά στην εφαρμογή των 2 μεθόδων αντιμετώπισης, μία για κάθε ομάδα ασθενών στις διάφορες χρονικές στιγμές, όποτε απαιτήθηκαν από την πορεία κάθε ασθενούς και προκειμένου να αξιολογηθεί κάθε μέθοδος, δημιουργήθηκε μια σειρά μεταβλητών που περιγράφουν τις φορές που εφαρμόστηκε κάθε μέθοδος στους ασθενείς.

Δεδομένου ότι εξετάζεται η εφαρμογή των μεθόδων σε 2 διαφορετικές χρονικές στιγμές και με βάση την ύπαρξη 2 ανεξάρτητων ομάδων μαθητών, εφαρμόζεται ανάλυση διασπορά αρχικά με ένα παράγοντα μεταξύ των ομάδων και στη συνέχεια με δύο παράγοντες επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφοροποιήσεων στα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων, των χρονικών στιγμών αλλά και να διερευνηθεί η μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Ακολουθώς, παρουσιάζονται τα περιγραφικά μέτρα των μεταβλητών που περιγράφουν χαρακτηριστικά της Πειραματικής ομάδας.

Το επίπεδο σημαντικότητας που χρησιμοποιείται είναι $p=0,05$.

Η ανάλυση του δείγματος έγινε με το Στατιστικό Πακέτο για τις Κοινωνικές Επιστήμες (SPSS 21).

Μεταβλητές

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω προκειμένου να αξιολογηθεί κάθε μέθοδος που εφαρμόστηκε στις δύο ομάδες ασθενών, δημιουργήθηκε μια σειρά μεταβλητών που περιγράφουν τις φορές που εφαρμόστηκε κάθε μέθοδος ώστε να αξιολογηθεί αξιολογή μεταβολή στο πλήθος που απαιτείται να εφαρμοστεί κάθε μέθοδος.

Οι μεταβλητές που εξετάζονται είναι:

Το συνολικό πλήθος των εφαρμογών στο σύνολο της χρονικής περιόδου ανά ασθενή.

Το πλήθος των εφαρμογών ανά ασθενή στην πρώτη χρονική περίοδο, (συνεχής μεταβλητή)

Το πλήθος των εφαρμογών ανά ασθενή στην επόμενη χρονική περίοδο. (συνεχής μεταβλητή)

Η μεταβολή του πλήθους εφαρμογής των μεθόδων, ως η διαφορά του πλήθους μεταξύ της δεύτερης και πρώτης. (συνεχής μεταβλητή)

Η διάκριση των ασθενών ανάλογα με το αν επαναλήφθηκε η εφαρμογή κάθε μεθόδου έστω και μία φορά κατά την δεύτερη χρονική περίοδο ή όχι.

Στην καταγραφή των παραπάνω στοιχείων συμμετείχαν οι ασθενείς των 2 ομάδων.

Επιπρόσθετα καταγράφηκαν τα ακόλουθα στοιχεία.

Histology: κατηγορική μεταβλητή με επιλογές TA, T1 και T2, η οποία εκφράζει τον βαθμό διήθησης μυϊκού χιτώνα.

Grade: κατηγορική μεταβλητή με επιλογές υψηλού / χαμηλού τύπου η οποία εκφράζει τον βαθμό επιθετικότητας

CIS: κατηγορική μεταβλητή με επιλογές ναι/όχι η οποία είναι επιπλέον δείκτης επιθετικότητας

Cytology: κατηγορική μεταβλητή με επιλογές ναι/όχι

Primary / Recurrent: κατηγορική μεταβλητή που εκφράζει την ύπαρξη πρωτοπαθούς όγκου ή υποτροπής

After TUR installation : κατηγορική μεταβλητή που καταγράφει χαρακτηριστικό της αντιμετώπισης.

Solitary/Multifocal: κατηγορική μεταβλητή που την ύπαρξη πολυεστιακότητας.

Risk group: κατηγορική μεταβλητή με επιλογές υψηλού / χαμηλού / μέτριου τύπου και αφορά μεταβλητή 3βαθμης αξιολόγησης.

Στην καταγραφή των παραπάνω στοιχείων συμμετείχαν οι ασθενείς μόνο της ΠΟ.

Πλήθος εφαρμογών

Παρακάτω παρουσιάζεται το πλήθος των εφαρμογών των μεθόδων ανά ομάδα.

Και στις 3 περιπτώσεις παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των μεταβλητών ανά ομάδα ασθενών και γίνεται ο αντίστοιχος έλεγχος μέσω των τιμών μεταξύ των ομάδων.

	N	Mini mum	Max imum	MT	TA
Φορές 08-09	245	1	5	1,2 5	,565
Φορές 10-11	245	0	3	,19	,487
Φορές συνολικά	245	1	6	1,4 4	,790

Πίνακας 2: μέτρων θέσης και διασποράς του μεταβλητών πλήθους

	Ομάδ	N	ΜΤ	ΤΑ	t	βε	p
	α						
Φορές 08-09	ΟΠ	85	1,3 6	,72 1	2,360	243	,019
	ΟΕ	16 0	1,1 9	,45 1			
Φορές 10-11	ΟΠ	85	,13	,33 8	-1,464	243	,144
	ΟΕ	16 0	,23	,54 9			
Φορές συνολικά	ΟΠ	85	1,4 9	,86 8	,769	243	,443
	ΟΕ	16 0	1,4 1	,74 7			

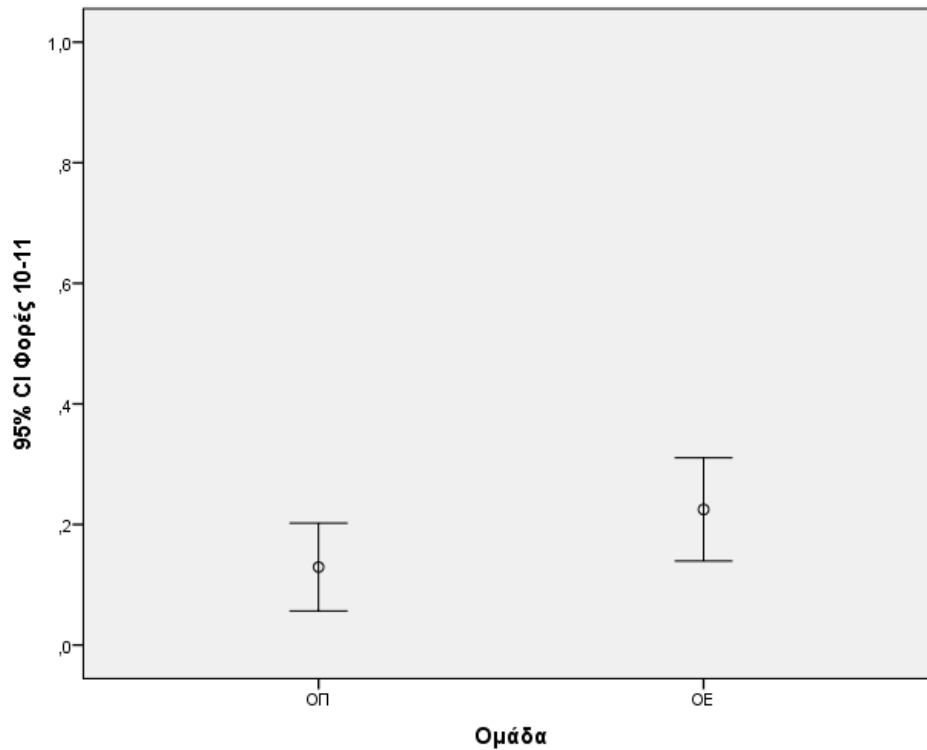
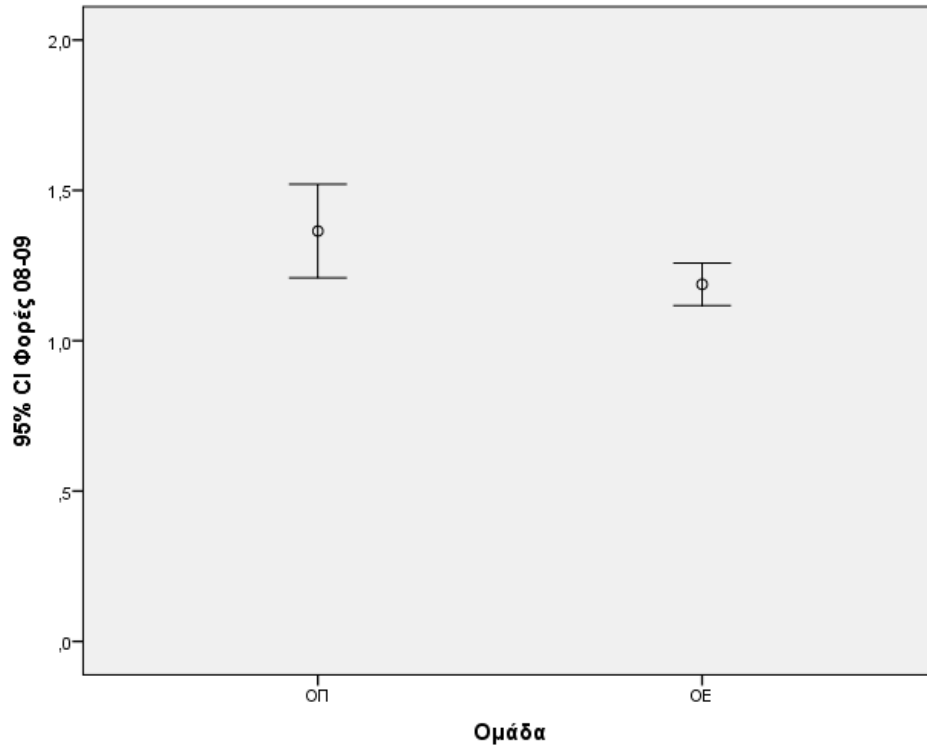
Πίνακας 3: συγκριτικός πίνακας μέσων όρων και τυπικών αποκλίσεων των μεταβλητών ανά ομάδα

Εξετάζοντας το συνολικό πλήθος εφαρμογών για τις δύο ομάδες δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ($t(243)=,769$, $p=0,443>0,05$). Και στις δύο ομάδες οι μέσες τιμές είναι όμοιες σχεδόν μεταξύ τους ($\mu_{ΠΟ}=1,49$ και $\mu_{ΟΕ}=1,41$) και συνεπώς η διαφορά δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική.

Εξετάζοντας επιμέρους το πλήθος εφαρμογών ανά χρονική περίοδο προκύπτει:

Η μέση τιμή της μεταβλητής του πλήθους εφαρμογών κατά την πρώτη περίοδο, δηλαδή για τα έτη 2008-2009 για την ΠΟ είναι $\mu_{ΠΟ}=1,36$ φορές. Η τιμή είναι υψηλότερη του αντίστοιχου πλήθους για την ΟΕ κατά την ίδια περίοδο ($\mu_{ΟΕ}=1,19$). Εξετάζοντας την μέση τιμή στις 2 ομάδες προκύπτει στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ τους ($t(243)=2,360$, $p=0,019<0,05$).

Κάνοντας τον ίδιο έλεγχο για την 2^η περίοδο (2010 – 2011), δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά ($t(243)=-1,464$, $p=0,144>0,05$). Και στις δύο ομάδες οι μέσες τιμές είναι πολύ χαμηλές με την μεταξύ τους μείωση να μην προκύπτει στατιστικά σημαντική. Ωστόσο είναι φανερό ότι η αρχική διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων εξομαλύνθηκε συνολικά ενώ στη δεύτερη περίοδο φαίνεται αντιστροφή η οποία όμως δεν δηλώνεται ως στατιστικά σημαντική.



Γραφήματα 1 και 2: Συγκριτικά 95% διάστημα εμπιστοσύνης μέσω των τιμών ανά ομάδα

Προκειμένου να αξιολογηθεί περισσότερο η σχέση του πλήθους εφαρμογών των μεθόδων μεταξύ των 2 ομάδων ως προς τις χρονικές περιόδους, ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι σημαντικής σχέσης στη μεταξύ τους αλληλεπίδραση, εφαρμόζεται ανάλυση διασπορά με δύο παράγοντες επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

	ΟΠ		ΟΕ		Συνολικά	
	ΜΤ	ΤΑ	ΜΤ	ΤΑ	ΜΤ	ΤΑ
Φορές 08-09	1,36	,721	,13	,338	1,25	,565
Φορές 10-11	1,19	,451	,23	,549	,19	,487

Πίνακας 4 : Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις της αξιολόγησης της μεταβλητής στις 4 συνθήκες που δημιουργούν οι παράγοντες ομάδα και χρόνος.

Παράγοντες	Άθροισμα τετραγώνων	βε	Mean Square	F	p
Χρονικές περιόδοι	134,065	1	134,065	566,232	0,000
Ομάδες	0,185	1	0,185	0,591	0,443
Αλληλεπίδραση	2,065	1	2,065	8,723	0,003
Σφάλμα	76,011	243	0,313		

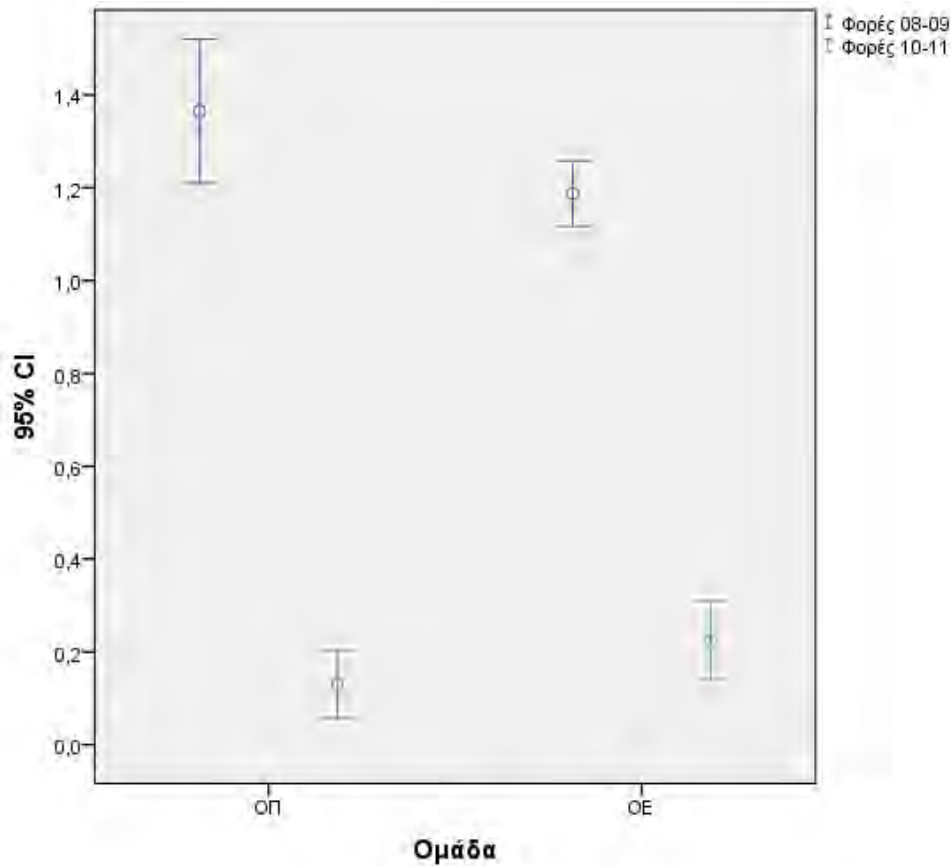
Πίνακας 5 : Ανάλυση διασποράς

Από την ανάλυση προκύπτει ότι:

Ως προς την χρονική περίοδο υπάρχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην μεταβλητή του πλήθους ($F(1,243)=566,23$, $p=0,000<0,05$).

Ως προς την ομάδα δεν υπάρχει σημαντική επίδραση στην μεταβλητή πλήθος ($F(1,243)=,591$, $p=0,443>0,05$).

Τέλος η αλληλεπίδραση των 2 παραγόντων ομάδας και περιόδου, επηρεάζει την τιμή της μεταβλητής του πλήθους ($F(1,243)=8,723$, $p=,003<0,05$).



Γράφημα: Συγκριτικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης μέσων τιμών ανά ομάδα και περίοδο

Η διαφοροποίηση της επίδρασης της χρονικής περιόδου οφείλεται στην υψηλότερη μέση τιμή κατά την πρώτη περίοδο έναντι της επόμενης που είναι μικρότερη.

Μεταξύ των ομάδων φαίνεται να μην υπάρχει διαφοροποίηση.

Εξετάζοντας όμως την αλληλεπίδραση ομάδας και περιόδου η οποία είναι στατιστικά σημαντική προκύπτει μια ιδιαίτερη σχέση πλήθους μεθόδου και περιόδου. Από τις επιμέρους μέσες τιμές προκύπτει ότι στην περίπτωση της ΠΟ το αρχικό μέσο πλήθος είναι υψηλότερο του αντίστοιχου μέσου πλήθους της ΟΕ. Ωστόσο αυτή η τάση αντιστρέφεται στην πορεία του χρόνου. Ως αποτέλεσμα προκύπτει αντιστροφή της τάσης με μείωση του μέσου πλήθους για την ΠΟ κατά την 2^η περίοδο σε αντίθεση με την ΟΕ της οποίας το μέσο πλήθος είναι επίσης χαμηλό, ελαφρά όμως μεγαλύτερο της ΠΟ. Αυτή η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση χρόνου και ομάδας (μεθόδου) είναι σημαντική.

Η συμπεριφορά αυτή είναι περισσότερο εμφανής εξετάζοντας την μεταβλητή της μεταβολής (διαφορά) των 2 περιόδων.

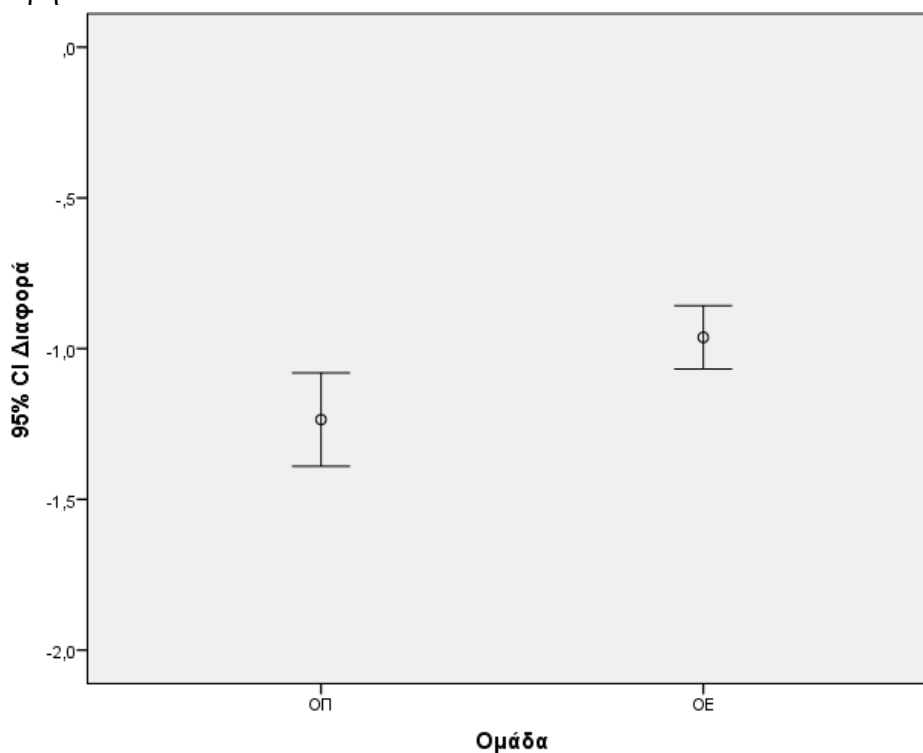
	N	Minimum	Maximum	MT	TA
Διαφορά	245	-4	2	-1,06	,699
Valid N (listwise)	48				

Πίνακας 6 : μέτρων θέσης και διασποράς της μεταβολής

	Ομάδα	N	MT	TA	t	df	p
Φορές 08-09	ΟΠ	85	-1,24	,718	-2,954	243	,003
	ΟΕ	160	-,96	,672			

Πίνακας 7 : συγκριτικός πίνακας μέσων όρων και τυπικών αποκλίσεων της μεταβολής ανά ομάδα

Εξετάζοντας την μεταβολή του πλήθους εφαρμογών για τις δύο ομάδες προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέθοδο ($t(243)=-2,954$, $p=0,003<0,05$). Και στις δύο ομάδες οι μέσες τιμές είναι αρνητικές που σημαίνει μείωση του πλήθους εφαρμογής των μεθόδων, ωστόσο στην ομάδα ΠΟ η μείωση είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη.



Γράφημα: Συγκριτικά 95% διάστημα εμπιστοσύνης μέσω τιμών ανά ομάδα

Επανάληψη κατά τη 2^η περίοδο

Εξετάζοντας την επανάληψη της μεθόδου κατά τη δεύτερη περίοδο ανά ασθενή προκύπτει ότι στο 15,9% των ασθενών έγινε τουλάχιστον μία εφαρμογή της μεθόδου ενώ στο υπόλοιπο 84,1% δεν χρειάστηκε άλλη εφαρμογή πέρα από αυτές της πρώτης περιόδου.

Εξετάζοντας την παραπάνω κατανομή ανά ομάδα προκύπτει ότι:

		Καμία φορά	ή επανάληψη 10-11	p
		καμία	επανάληψη	
Ομάδα	ΟΠ	87,1%	12,9%	,230
	ΟΕ	82,5%	17,5%	
Total		84,1%	15,9%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που επανέλαβαν την μέθοδο μεταξύ των ομάδων στη 2^η περίοδο ($\chi^2(1)=0,862$, $p=,230>0,05$). Ωστόσο από τα περιγραφικά μέτρα φαίνεται μία μικρή αλλά λόγω της έλλειψης σημαντικότητας, μη αξιόλογη μείωση των ποσοστών των ατόμων που χρειάστηκε να επαναλάβουν τη μέθοδο στην ΠΟ έναντι της ΟΕ.

Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών της ΠΟ

Παρακάτω ακολουθούν οι κατανομές συχνοτήτων και ποσοστών των ασθενών της ΠΟ ως προς τα στοιχεία που περιγράφουν στοιχεία της νόσου και της αντιμετώπισης της.

Μεταβλητή	Κατηγορίες	Συχνότητα	Ποσοστό %
Histology	TA	54	65,1
	T1	28	33,7
	T2	1	1,2
Grade	High	54	64,3
	Low	30	35,7
CIS	No	59	69,4
	Yes	26	30,6
Cytology	Yes	16	18,8
	No	69	81,2
Primary/ Recurrent	Primary	65	77,4
	Recurrent	19	22,6
After TUR	No	56	66,7
	Yes	28	33,3
Type	Epirubicin	84	100,0
Solitary/Multifocal	Solitary	46	54,1
	Multifocal	39	45,9
Risk group	High	31	36,5
	Low	20	23,5
	Moderate	34	40,0

Ως προς την διήθηση μυϊκού χιτώνα, η κατανομή εμφανίζει υψηλότερη συγκέντρωση στην κατηγορία TA (65,1%) και σε μικρότερο ποσοστό στην T1 (33,7%). Μόνο μία περίπτωση ασθενούς καταγράφηκε στην κατηγορία T2.

Ως προς τον βαθμό επιθετικότητας, υψηλός χαρακτηρίστηκε στο 64,3% των περιπτώσεων της ΠΟ και αντίθετα χαμηλός στο υπόλοιπο 35,7%.

Στον δείκτη επιθετικότητας Cis στην αρνητική επιλογή κατατάσσεται το 69,4% των περιπτώσεων και στην θετική επιλογή το 30,6% αντίστοιχα.

Αναφορικά με την μεταβλητή Cytology, στην αρνητική επιλογή κατατάσσεται το 81,2% των περιπτώσεων και στην θετική επιλογή το 18,8% αντίστοιχα.

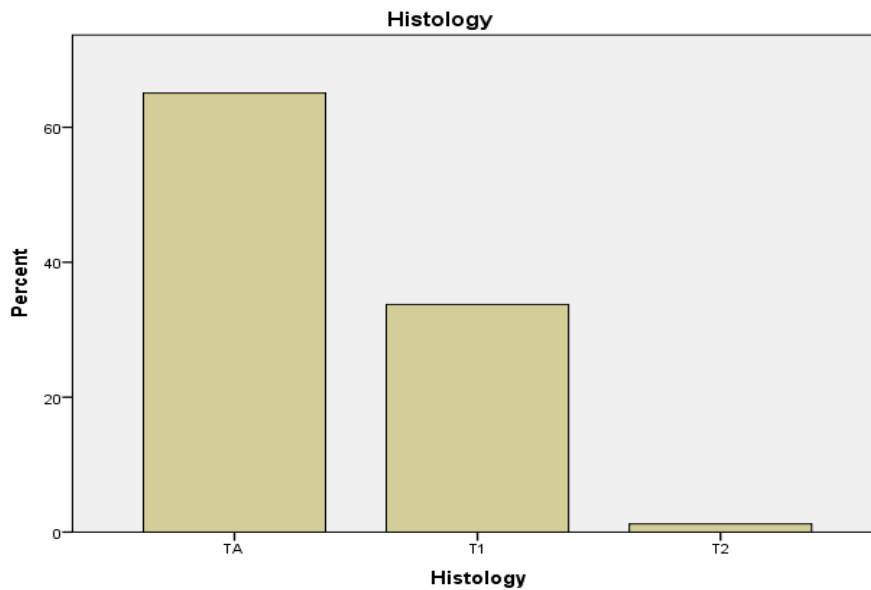
Εξετάζοντας την εμφάνιση πρώτης ή την υποτροπή καρκίνου, το 77,4% αφορά πρώτη φορά ενώ το 22,6% των περιπτώσεων αφορούσε υποτροπή.

Εξετάζοντας την έγκυση ουσίας μετά την εφαρμογή της μεθόδου, στην αρνητική επιλογή κατατάσσεται το 66,7% ενώ στη θετική το 33,3% των περιπτώσεων.

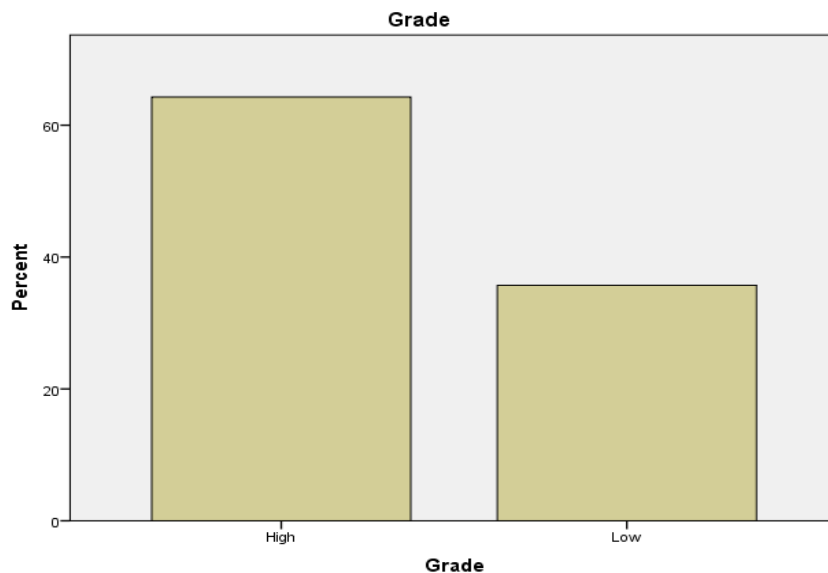
Αναφορικά με την ύπαρξη πολυεστιακότητας, αυτή καταγράφηκε στο 45,9% των περιπτώσεων.

Τέλος αξιολογώντας το riskgroup προκύπτει ότι χαμηλού ρίσκου είναι το 23,5% και μέτριου ρίσκου το 40% των περιπτώσεων. Συνεπώς ως υψηλού ρίσκου κατατάσσεται το υπόλοιπο 36,5% του δείγματος.

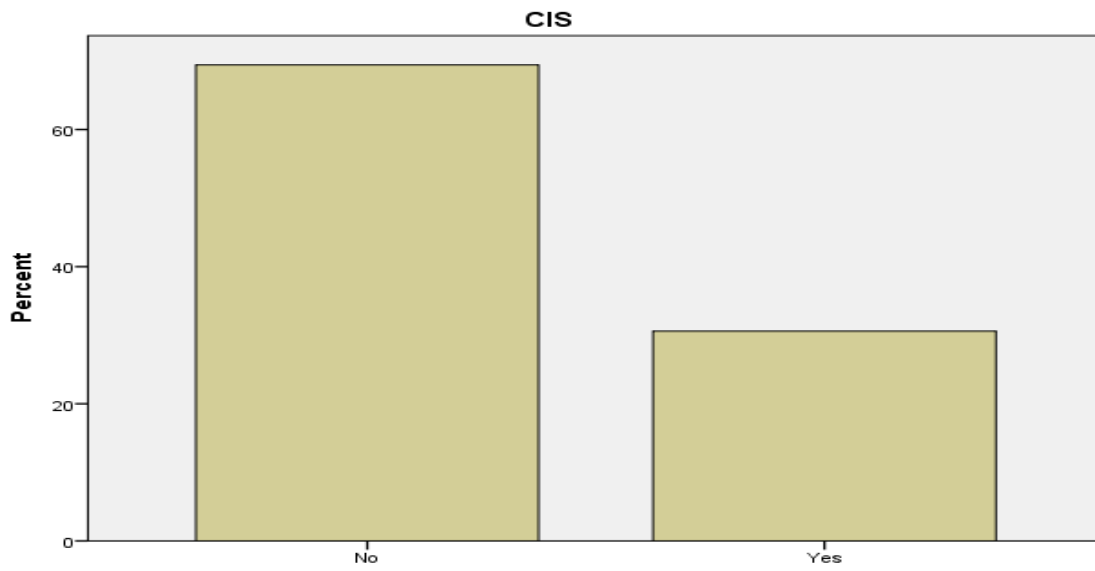
Γραφήματα .1-8 :Ραβδογράμματα κατανομής ποσοστών των χαρακτηριστικών



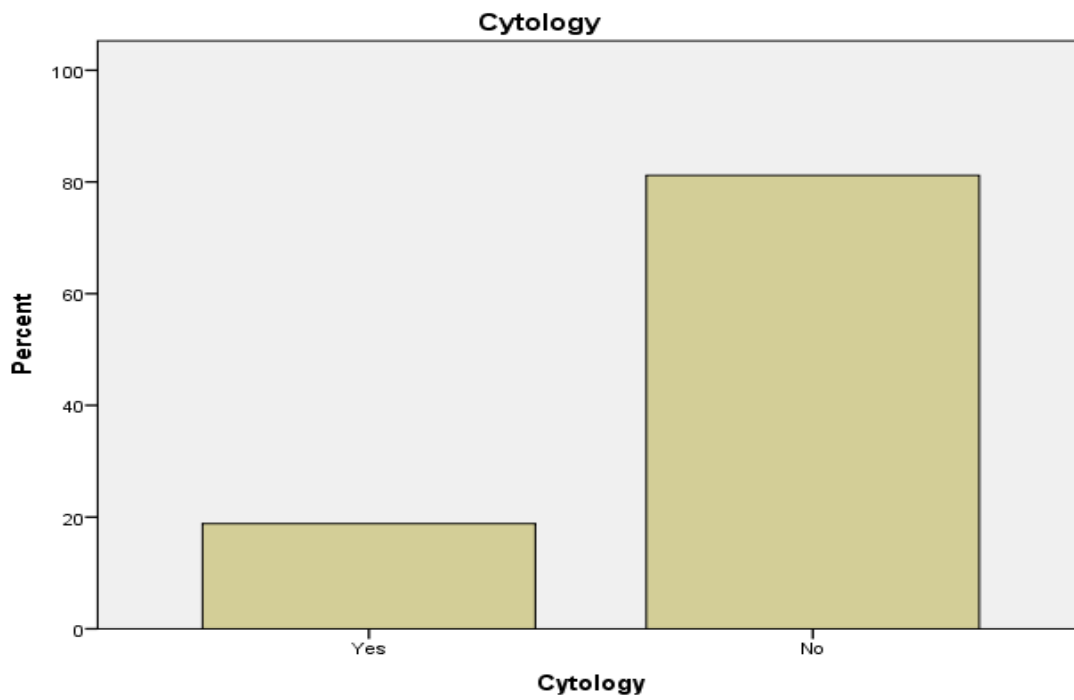
Γράφημα 1



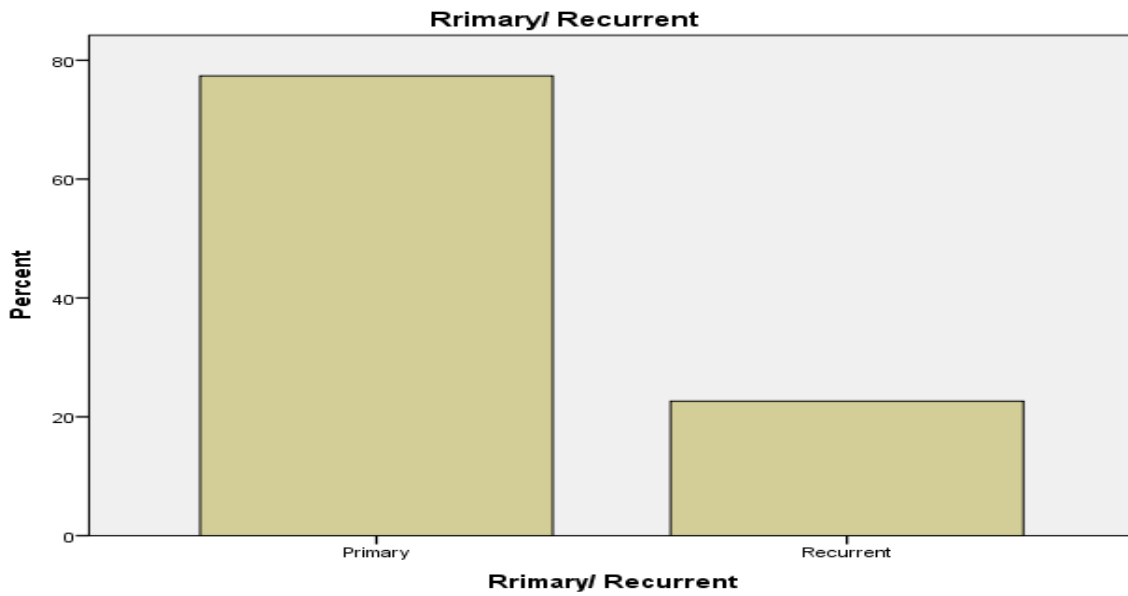
Γράφημα 2



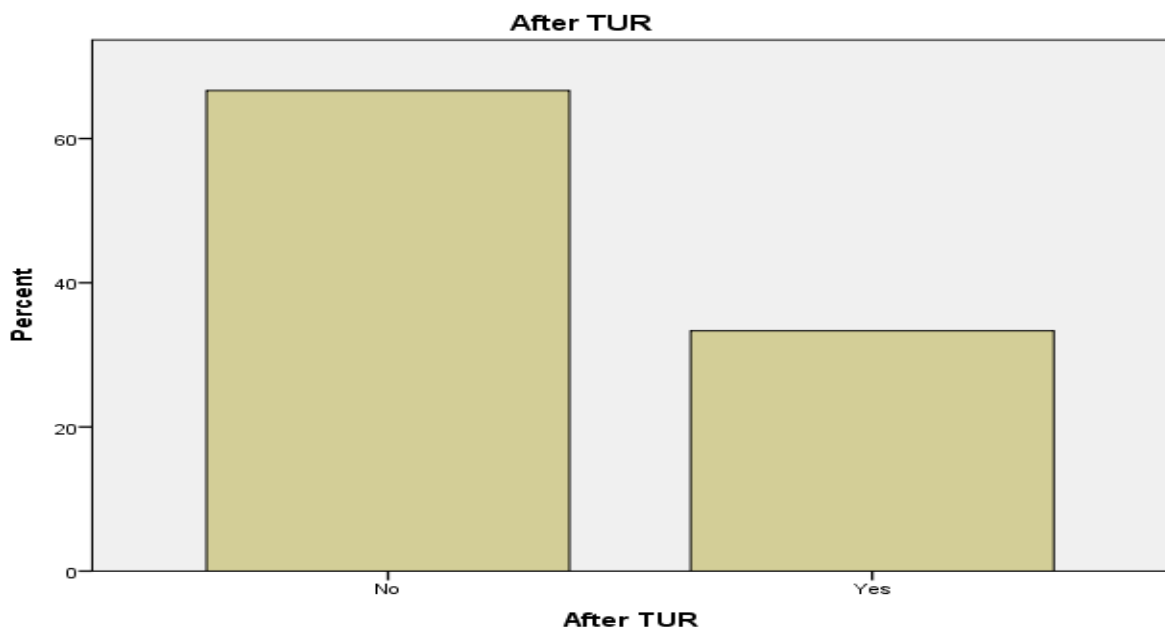
CIS
Γράφημα 3



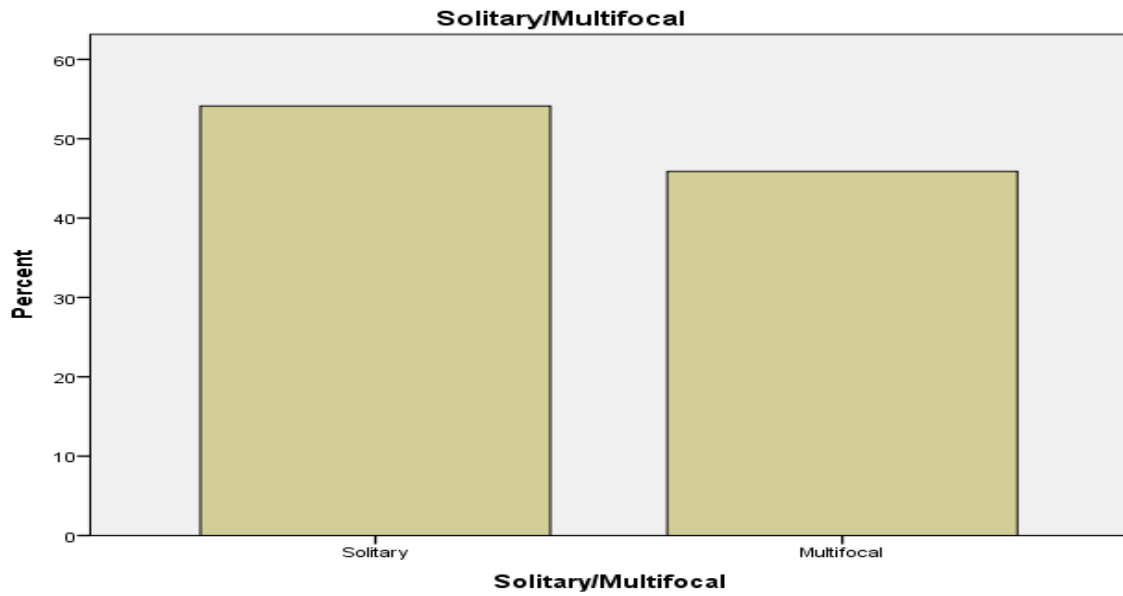
Cytology
Γράφημα 4



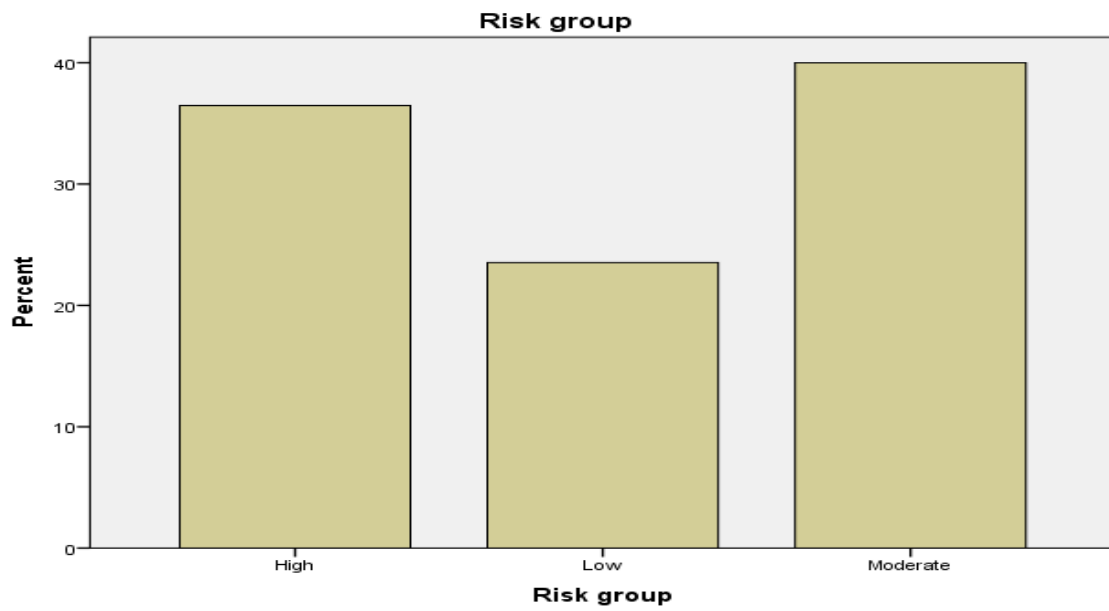
Γράφημα 5



Γράφημα 6



Γράφημα 7



Γράφημα 8

Αποτελέσματα για την καμπύλη εκμάθησης

Πενήντα ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διουρηθρική εκτομή του όγκου της κύστης με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση, πήραν μέρος στη μελέτη. Από αυτούς 31 ασθενείς πρόσφατα είχαν διαγνωστεί με καρκίνωμα στην κύστη και 19 ασθενείς είχαν υποτροπή του καρκινώματος στην κύστη (17 από τους οποίους είχαν υποστεί ενδοκυστική έγχυση χημειοθεραπευτικού φαρμάκου τουλάχιστον 3 μήνες πριν το TURBT). Η κατανομή των ασθενών με επαναλαμβανόμενο καρκίνωμα στην κύστη και εκείνων με προηγούμενες ενδοκυστικές εγχύσεις ισοσκελίστηκε και στις 5 ομάδες των ασθενών (από 1-5). Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών δόθηκαν στον πίνακα 8.

Parameters	n (%)
Ασθενείς	50
Άντρες	34 (68)
Γυναίκες	16 (32)
Ηλικία σε χρόνια	69.7 ± 10.4
Διάγνωση	
Νεοδιαγνωσθέντες	31 (62)
Υποτροπή	19 (38)
Ενδοκυστικές εγχύσεις	
Ναι	17 (34)
Όχι	33 (66)

ΠΙΝΑΚΑΣ8. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Στο σύνολο 142 βλαβών που ανακαλύφθηκαν και εξαιρέθηκαν με τη βοήθεια της φωτοδυναμικής, η ιστοπαθολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη 103 μεταβατικών καρκινωμάτων του ουροθηλίου. Συνεπώς ο συνολικός ψευδώς θετικός δείκτης για τη φωτοδυναμική διάγνωση ήταν 27.5%. Από τις υπόλοιπες 39 βλάβες, οι 8 ταξινομήθηκαν σαν επίπεδη ουροθηλιακή υπερπλασία και οι 31 σαν φυσιολογικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης, αλλά με την παρουσία φλεγμονής σε 25 περιπτώσεις (80.6%) Δύο επιπλέον όγκοι της κύστης εντοπίστηκαν μόνο με κυστεοσκόπηση λευκού φωτισμού καταλήγοντας σε δείκτη εντοπισμού της κυστεοσκόπησης λευκού φωτός 87.6% (92 από 105). Για την ομάδα της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης ο δείκτης εντοπισμού ήταν της τάξης του 98.1 % (103 από 105), με 13 κακοήθειες βλάβες να εντοπίζονται μόνο με κυστεοσκόπηση μπλε φωτισμού.

Οι κ (kappa) μεταβλητές όσον αφορά τη συμφωνία μεταξύ των ειδικών ουρολόγων και του ειδικευόμενου Νο 1, για ανεύρεση καρκινικών βλαβών κάτω από μπλε φωτισμό ήταν 0.489 (μέτρια συμφωνία) , 0.524 (μέτρια συμφωνία), 0.664 (καλή συμφωνία), 0.805 (εξαιρετική συμφωνία και 0.833 (εξαιρετική συμφωνία) για τα γκρουπ των ασθενών 1,2,3,4, και 5 αντίστοιχα. (Πίνακας 9)

Kappa values (95% CI)					
Περιπτώσεις	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50
Ουρολόγοι με ειδικευόμενο 1	0.489 (0.254-0724)	0.524 (0.295-0.753)	0.664 (0.454-0.873)	0.805 (0.643-0.966)	0.833 (0.651-0.1)
Ουρολόγοι με ειδικευόμενο 2	0.595 (0.377-0.813)	0.753 (0.345-0.801)	0.665 (0.453-0.876)	0.833 (0.676-0.989)	0.816 (0.676-1.0)

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Η συμφωνία των ευρημάτων κυστεοσκόπησης με μπλε φωτισμό ανάμεσα στον ειδικό και στους ειδικευόμενους

Επιπλέον οι ειδικοί ουρολόγοι και ο ειδικευόμενος Νο 2, είχαν παρόμοιες κ μεταβλητές που κατέληγαν σε μέτριες συμφωνίες ($\kappa = 0.595$) για το γκρουπ 1, μέτριες ($\kappa = 0.573$) για το γκρουπ 2, καλές ($\kappa = 0.665$) για το γκρουπ 3, ιδανικές ($\kappa = 0.833$) για το γκρουπ 4 και άριστες συμφωνίες μεταξύ των χειρουργών ($\kappa = 0.816$) για το γκρουπ 5. (Πίνακας 2). Επιπλέον η συμφωνία μεταξύ των χειρουργών ανάμεσα σε ειδικευόμενους και ειδικούς ουρολόγους για τη συμβατική κυστεοσκόπηση λευκού φωτισμού ήταν άριστη για όλα τα γκρουπ των ασθενών (οι δείκτες δεν προσδιορίζονται).

Οι ψευδώς θετικοί δείκτες, ανά βλάβη, των ουρολόγων ήταν 25.8%, 27.2%, 28.0%, 26.6% και 30.4% για περιπτώσεις 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50 αντίστοιχα. Και οι 2 ειδικευόμενοι είχαν αυξήσει τους ψευδώς θετικούς δείκτες σε σύγκριση με τους ουρολόγους σε όλες τις υποκατηγορίες των ασθενών, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντικής στατιστικής αξίας. Επιπλέον, ο ψευδώς θετικός δείκτης των ειδικευομένων μειώθηκε καθώς ο αριθμός των διαδικασιών αυξανόταν. Η διαφορά του ψευδώς θετικού δείκτη ανά βλάβη μεταξύ των ουρολόγων και των ειδικευομένων Νο 1 και Νο 2 ελαττώθηκε από 15.2% σε 11,3%, σε 9.0%, σε 3.4%, σε 2.9% για τα 5 γκρουπ των ασθενών αντίστοιχα. Λεπτομερή αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Πρέπει να υπογραμμιστεί πως ο ειδικευόμενος Νο 1 δεν έχασε κανένα καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης από τους 103 κακοήθεις όγκους που εντοπίστηκαν υπό μπλε φως, ενώ ο ειδικευόμενος Νο 2 έχασε δύο όγκους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανά βλάβη μεταξύ ειδικών και ειδικευόμενων

Περιπτώσεις	Ουρολόγοι	Ειδικευόμενος 1	δFPR1 %	p	Ειδικευόμενος 2	δFPR2	p
1-10	25.8%	41.0%	15.2	0.14	37.8%	12.0%	0.21
11-20	27.2%	38.5%	11.3	0.23	38.5%	11.3%	0.23
21-30	28.0%	37.9%	9.9	0.31	37.0%	9.0%	0.35
31-40	26.6%	33.3%	6.7	0.38	30.0%	3.4%	0.50
41-50	30.4%	33.3%	2.9	0.54	33.3%	2.9%	0.54
δFPR1 = η διαφορά στα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανάμεσα στον ειδικευόμενο 1 και στους ουρολόγους							
δFPR2 = η διαφορά στα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανάμεσα στον ειδικευόμενο 2 και στους ουρολόγους							

Συζήτηση

Η κυστεοσκόπηση λευκού φωτισμού είναι μία από τις πιο κοινές διαγνωστικές διαδικασίες στην ουρολογική κοινότητα. Αποτελεί μία από τις πράξεις που οι ειδικευόμενοι είναι εξοικειωμένοι από πολύ νωρίς κατά την περίοδο εκπαίδευσής τους. Η κυστεοσκόπηση έχει ανυπέβλητη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση εξωφυτικών όγκων στην ουροδόχο κύστη, αλλά επίπεδοι όγκοι και συγκεκριμένα, το καρκίνωμα *in situ*, CIS, ίσως χαθούν με συμβατική κυστεοσκόπηση σε μία στις τρεις των περιπτώσεων [89,92]. Επιπλέον, η κυστεοσκόπηση λευκού φωτός είναι μια τεχνική που εξαρτάται από τον εξεταστή χειρουργό ουρολόγο, και έτσι ένας αξιόλογος αριθμός από ψευδώς θετικά ευρήματα εντοπίζεται με την κυστεοσκόπηση λευκού φωτός [93].

Η παρούσα μελέτη αναφέρεται στη συμβολή μιας νέας μεθόδου διάγνωσης και αντιμετώπισης των όγκων του μεταστατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως και αυτή είναι η φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση με τη χρήση 'μπλέ' φωτισμού. Εντάξαμε 85 ασθενής τελικά στην πειραματική μας ομάδα με όγκο στην ουροδόχο κύστη οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διουρηθρική εκτομή με φωτοδυναμική και κατόπιν σε σχήμα τακτικής παρακολούθησης, σύμφωνα πάντα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με 160 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διουρηθρική εκτομή με την τεχνική του λευκού φωτός, χρυσό κανόνα στην αντιμετώπιση όγκων ουροδόχου κύστεως. Εννοείται ότι η κατανομή των δύο ομάδων ήταν ισοδύναμη. Ειδική αναφορά προ της ανάλυσης των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνει ως προς την συνήθεια του καπνίσματος των ασθενών με όγκο της ουροδόχου κύστεως. Το ποσοστό καπνιστών αποτελεί το 93% αυτών, το οποίο και κατέχει υψηλόβαθμη θέση στην ιστορία της βιβλιογραφίας. Το κάπνισμα αποτελεί τον μεγαλύτερο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. [21]. Σημαντικά και αισθητά μεγαλύτερο, καθώς αναδεικνύεται και άμεσα στην παρούσα μελέτη είναι το ποσοστό των ανδρών 85,7% έναντι 14,3% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Ως γνωστό είναι ο 7^{ος} συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες είναι ο 17^{ος} σε συχνότητα. [1]. Παρατηρώντας λοιπόν τα αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων, βλέπουμε ότι η φωτοδυναμική ανίχνευση περισσότερων όγκων [94] και ότι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε φωτοδυναμική έχουν υψηλό ποσοστό ανίχνευσης CiS (καρκίνωμα *in situ*, από τα πλέον επιθετικότερα καρκινώματα όσον αφορά την ουροδόχο κύστη) ήτοι 30%, ποσοστό συγκρίσιμο με πολλές διεθνείς μελέτες [94]. Αξίζει να σημειώσουμε επίσης ότι οι ασθενείς της ΠΟ (πειραματική ομάδα της φωτοδυναμικής) και της ΟΕ (ομάδα ελέγχου) υπεβλήθησαν την πρώτη χρονική περίοδο 2008-2009 σε 1,36 και 1,11 διουρηθρικά χειρουργεία αντίστοιχα. Κατά την δεύτερη χρονική περίοδο 2010-2011 οι ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου και μπήκαν χειρουργείο ήταν για την ΟΕ (ομάδα ελέγχου) 1,41 και για την ΠΟ (πειραματική ομάδα της φωτοδυναμικής) 1,49. Είναι φανερό ότι υπάρχει τάση μείωσης των υποτροπών στην ΠΟ(πειραματική ομάδα της φωτοδυναμικής) και ποσοστό υποτροπής 12,9% για τη φωτοδυναμική έναντι 17,5% για την ομάδα ελέγχου. Άρα πέντε ασθενείς από τους εκατό που πάσχουν από Ca ουροδόχου κύστεως δεν θα υποβληθούν σε επαναληπτική διουρηθρική εκτομή τον 2^ο χρόνο εάν έχει γίνει χρήση φωτοδυναμικής κατά την αρχική επέμβαση και αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και μεγάλο όφελος οικονομικό στο σύστημα υγείας.

Μία από τις αδυναμίες της παρούσας μελέτης ήταν το μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών δύο έτη. Πρέπει να αυξηθεί το διάστημα στην πενταετία έτσι ώστε να έχουμε στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποτροπή των ασθενών ανά μέθοδο, κάτι που είναι πλέον γνωστό στην διεθνή βιβλιογραφία και σύμφωνα πάντα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας τη χρονιά 2015.(EAU Guidelines 2015).

Εφόσον λοιπόν φαίνεται ότι η φωτοδυναμική ανιχνεύει περισσότερους ασθενείς με CiS (30%) από τους ασθενείς με στάδιο νόσου Ta, αυτομάτως σε αυτούς τους ασθενείς αλλάζει και το πλάνο αντιμετώπισης μιας και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η ενδοκυστική μετεγχειρητική θεραπεία είναι χημειοθεραπευτικός παράγοντας (epirubicin) σε Ta όγκους, ενώ σε όγκους CiS η ενδοκυστική θεραπεία γίνεται με ανοσοθεραπευτικό παράγοντα (BCG). Ας μην ξεχνάμε βέβαια ότι η πρόωμη ανίχνευση του CiS πιθανώς οδηγεί σε νέους ασθενείς και σε πρόωμη ριζική θεραπεία της νόσου.

Για τις νέες παρεμβατικές διαδικασίες ή προσεγγίσεις, όπως η με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση διάγνωση, υπάρχει περιορισμένη ή καθόλου εμπειρία κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Για την απόκτηση εξειδίκευσης σε νέες τεχνικές είναι απαραίτητη προϋπόθεση η ύπαρξη ειδικών μηχανημάτων υψηλής τεχνολογίας. Χρειάζεται επίσης και χειρουργική κλίση και δεινότητα από τους ειδικευόμενους ώστε να κερδίσουν εμπειρία [95]. Για αυτούς τους λόγους, ο ορισμός της καμπύλης εκμάθησης είναι απαραίτητος για να συμπεράνουμε ότι πλέον είναι γνωστή με επάρκεια η νέα διαγνωστική διαδικασία. Από όσο γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει την αξία της καμπύλης εκμάθησης της φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης χρησιμοποιώντας τον εξυλεστέρα του αμινολεβουλανικού οξέος. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι μετά από 20 περιπτώσεις ένας μη ειδικευμένος με τη μέθοδο γιατρός κατορθώνει να πετύχει μια καλή συμφωνία στα αποτελέσματα με έναν ειδικευμένο γιατρό. Η συμφωνία μεταξύ του έμπειρου και μη έμπειρου ουρολόγου για τη ανίχνευση καρκινικών βλαβών κάτω από μπλε φωτισμό είναι άριστη μετά από 30 περιπτώσεις.

Μια από τις αδυναμίες της φωτοδυναμικής διάγνωσης είναι ο υψηλός ψευδώς θετικός δείκτης. Φτάνει στο σημείο το 1/3 των περιοχών που φθορίζουν με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση να έχουν ιστοπαθολογικά ευρήματα καλοήθειας. Συγκριτικές μελέτες έχουν αναφέρει πως ψευδώς θετικοί δείκτες με φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση κυμαίνεται από 11% έως 39% σε επίπεδο βιοψίας, ενώ ο αντίστοιχος δείκτης για την κυστεοσκόπηση λευκού φωτός ποικίλει από 9% - 31% [89]. Ψευδώς θετικός φθορισμός ίσως προκαλείται από την έλλειψη εμπειρίας του χειριστή ουρολόγου στη φωτοδυναμική διάγνωση σε περιπτώσεις φλεγμονής, σε ύπαρξης ουλών, πρόσφατη ενδοκυστική θεραπεία ή παρουσία απλής υπερπλασίας του ουροθηλίου [90,91,93,96]. Σε αντιστοιχία με αυτά τα ευρήματα, ο ψευδώς θετικός δείκτης των ουρολόγων ήταν υψηλότερος στην 5η ομάδα ασθενών πιθανώς εξαιτίας του υψηλότερου αριθμού ασθενών με υποτροπιάζοντες όγκους και προηγούμενες ενδοκυστικές εγχύσεις, παρόλο που ο συνολικός αριθμός είναι μικρότερος για περαιτέρω ανάλυση ανάμεσα στις ομάδες. Όπως και στην κυστεοσκόπηση λευκού φωτός, η φωτοδυναμική διάγνωση είναι μία εξαρτώμενη από τον χειριστή ουρολόγο τεχνική και ο ψευδώς θετικός δείκτης ίσως επίσης να αντανακλά τη εξειδίκευση του ουρολόγου σε αυτή τη μέθοδο. Σε μία πολυκεντρική μελέτη, η ανάλυση των ψευδώς θετικών ευρημάτων ανά ινστιτούτο, έδειξε ότι κάποιοι ερευνητές ίσως υπήρξαν πιο «επιθετικοί» στο να παίρνουν βιοψία από οποιαδήποτε ανωμαλία του τοιχώματος [88]. Η αβεβαιότητα και η έλλειψη

αυτοπεποίθησης των άπειρων γιατρών στην ερμηνεία των περιοχών φθορισμού ίσως επίσης να καταλήξει σε αυξανόμενο αριθμό βιοψιών. Στη μελέτη μας, και οι δύο, και οι ειδικευόμενοι είχαν υψηλότερα ψευδώς θετικά ευρήματα συγκρινόμενοι με των ουρολόγων σε όλες τις υποομάδες των ασθενών, αλλά αυτή η διαφορά δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, όσο αυξανόταν ο αριθμός των χειρουργείων με την νέα τεχνική, αυτό το κενό έκλεινε από 15.2% σε 2.9% και από 12% σε 2.9% για τους ειδικευόμενους Νο 1 και 2 αντίστοιχα, όπως φαίνεται και στον πίνακα 3. Ο συνολικός ψευδώς θετικός δείκτης των έμπειρων ουρολόγων ήταν 27.5% με ένα δείκτη εντοπισμού επιπλέον καρκινώματος στην ουροδόχο κύστη της τάξης του 12.4%.

Αναφέρθηκε, ότι ο κύριος παράγοντας του λάθους για τους εκπαιδευόμενους είναι ο φθορισμός της περιοχής του ουροθηλίου υπό επαπτομενική όραση, λόγω μη ειδικής συσσώρευσης πρωτοπορφυρίνης IX στο φυσιολογικό ουροθήλιο. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί όταν ελέγχουμε κυστεοσκοπικά τον αυχένα της ουροδόχου κύστεως, το τρίγωνο ή πιθανά εκκολπώματα [97]. Η κυστεοσκόπηση κοντά στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως, με κάθετη γωνία όρασης και εκπτυγμένη κύστη προς αποφυγή φθορισμού συστήνεται προς αποφυγή ψευδούς θετικού φθορισμού [98]. Με στόχο την μείωση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ο Bondietetal χρησιμοποίησαν 5 ενδοσκοπικά κριτήρια [99]. Βρήκαν όμως πως μόνο μια ελαφρώς αύξηση του φθορισμού πάνω από την ύποπτη περιοχή και η αποκόλληση φθορίζουσας περιοχής με απαλή κίνηση της αγκύλης του ρεζεκτοσκοπίου (pink veil sign) συνδέθηκε με διάγνωση carcinoma in situ, CIS. Οι ειδικευόμενοι πρέπει να γνωρίζουν αυτά τα μυστικά, ώστε να μειωθούν τα ψευδώς θετικά ποσοστά.

Η εντατική έρευνα των βιντεοκασετών, ύστερα από κάθε επέμβασης προστατεκτομής με laser, κατά τη διάρκεια της εκμάθησης της μεθόδου και η συζήτηση κριτικών σημείων τεχνικής με κάποιον ειδικό, είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της ποιότητας της διαδικασίας την οποία εκτελούσε έναν αρχάριος χειρουργός [21]. Η βιντεοσκόπηση φωτοδυναμικών διουρηθρικών εκτομών όγκου ουροδόχου κύστεως και ο έλεγχος της απεικόνισης των ύποπτων βλαβών σε σύγκριση με το αποτέλεσμα της βιοψίας ίσως να συνεισφέρει σε μία μελλοντική μείωση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και στη συνέχεια στη βελτίωση της καμπύλης εκμάθησης, αλλά αυτό παραμένει να αποδειχθεί.

Ο κύριος περιορισμός της έρευνας είναι ότι οι μόνες πιθανές βλάβες που υποδείχτηκαν από τους ειδικούς ουρολόγους στάλθηκαν για βιοψία. Υπάρχει πάντα ένα θεωρητικό ρίσκο στο να «χάσαμε» κάποια κακοήθη βλάβη η οποία σωστά σημειώθηκε ως ύποπτη από τον ειδικευόμενο, αλλά θεωρήθηκε φυσιολογική από τους ειδικούς ουρολόγους. Προκειμένου να εξαλειφθεί αυτό το πιθανό ρίσκο, όλες οι βλάβες που σημειώθηκαν ως ύποπτες από τους ειδικευόμενους θα έπρεπε να εξαιρεθούν και σταλούν για βιοψία, αλλά αυτό θα ήταν ανήθικο προς τους ασθενείς. Πρέπει να σημειώσουμε επίσης πως κατά τη διάρκεια της καμπύλης εκμάθησης, μόνο οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο της κύστης, θα πρέπει να χειρουργούνται με PDD. Έτσι μόνο θα μπορούν οι ειδικευόμενοι να εξοικειωθούν με την μέθοδο και να μειώσουν το ρίσκο ενός αυξημένου ψευδώς θετικού ποσοστού, που πιθανώς θα οφείλεται σε παρουσία ουλών και φλεγμονών προηγούμενων χειρουργείων ή εγχύσεων. Παρόλα αυτά, η απόφασή μας να εντάξουμε στη μελέτη και τις δύο κατηγορίες ασθενών, νεοδιαγνωσθέντες και υποτροπιάζοντες οφείλεται στο ότι έτσι το ψευδώς θετικό ποσοστό αυξάνεται και για

τους ειδικευόμενους και για τους ειδικούς ουρολόγους. Ωστόσο, ο πληθυσμός της παρούσας έρευνας αναπαριστά τους τύπους ασθενών που αντιμετωπίζουμε καθημερινά.

Η μελέτη μας, μας έδειξε πως, απαιτείται εκπαίδευση για τη χρήση φωτοδυναμικής διάγνωσης. Η PDD είναι μια σχετικά ξεκάθαρη, εύστοχα τυποποιημένη και αναπαράξιμη διαδικασία. Στα σύγχρονα δεδομένα, 20 περιπτώσεις φωτοδυναμικής κυστεοσκόπησης απαιτούνται για την επιτυχία μιας καλής συμφωνίας μεταξύ έμπειρων και άπειρων χειριστών ουρολόγων. Η εξαιρετική συμφωνία θα επιτευχθεί ύστερα από 30 περιπτώσεις PDD. Τότε σύμφωνα με τα δεδομένα επιτυγχάνεται μια μεγάλη πτώση στα ψευδώς θετικά ποσοστά τα οποία αντιστοιχούσαν σε αυτά των ειδικών.

Με τη μελέτη αυτή δώσαμε απαντήσεις στα ακόλουθα βασικά ερωτήματα:

1. Ποιο είναι το ποσοστό των δυσπλαστικών βλαβών και των μικροσκοπικών θηλωματώδων όγκων που διαλάθουν της διάγνωσης στη κυστεοσκόπηση με λευκό φωτισμό σε σύγκριση με τη φωτοδυναμική διάγνωση

2. Εάν η φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση υπερέχει στη διάγνωση του CIS

3. Εάν μπορεί να ελαττώσει το ποσοστό των υποτροπών των μη διηθητικών όγκων της κύστεως

4. Ποιο είναι το ποσοστό των περιπτώσεων που η φωτοδυναμική διάγνωση μπορεί να αλλάξει την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης

5. Η υποβοηθούμενη με φωτοδυναμική διουρηθρική εκτομή είναι μια τεχνική με μικρή ή μεγάλη καμπύλη εκμάθησης και ουσιαστικά είναι μια νέα μέθοδος που διδάσκεται εύκολα ή δύσκολα σε νέους ουρολόγους.

Βιβλιογραφία

- [1] **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 6, 2012.
- [2] **Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al.** Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295–300.
- [3] **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.** EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997–1008.
- [4] **Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.** Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009–18.
- [5] **Sylvester RJ.** How well can you actually predict which non-muscle-invasive bladder cancer patients will progress? *Eur Urol* 2011;60:431–3, discussion 433–4.
- [6] **Simone G, Gallucci M.** Multimodality treatment versus radical cystectomy: bladder sparing at cost of life? *Eur Urol* 2012;61:712–3.
- [7] **Feifer AH, Taylor JM, Tarin TV, Herr HW.** Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy. *Eur Urol* 2011;59:978–84.
- [8] **Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA.** The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289–93.
- [9] **Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F.** Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008. *Eur Urol* 2011;60:1–15.
- [10] **Mistry M, Parkin DM, Ahmad AS, Sasieni P.** Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. *Br J Cancer* 2011;105:1795–803.
- [11] **Surveillance Epidemiology and End Results.** SEER stat fact sheets: bladder. National Cancer Institute Web site. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.

- [12] **Kamel MH, Moore PC, Bissada NK, Heshmat SM.** Potential years of life lost due to urogenital cancer in the United States: trends from 1972 to 2006 based on data from the SEER database. *J Urol* 2012;187:868–71.
- [13] **Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al.** Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;59:1026–31.
- [14] **Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C, et al.,** for EPICURO/Spanish Bladder Cancer Study investigators. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol* 2010;57:283–92.
- [15] **Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S, et al.** A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2010;42:415–9.
- [16] **Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P, et al.** Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2008;40:1307–12.
- [17] **Wu X, Ye Y, Kiemeny LA, et al.** A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41:991–5.
- [18] **Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al.** A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:978–84.
- [19] **Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al.** European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2011;20:4268–81.
- [20] **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.
- [21] **Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC.** Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women [published correction appears in *JAMA* 2011;306:2220]. *JAMA* 2011;306:737–45.
- [22] **Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al.** Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender [published correction appears in *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1568]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1348–54.
- [23] **Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Yu MC.** Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res* 2007;67:7540–5.

- [24] **Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA.** Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60:713–20.
- [25] **Bostrom PJ, Alkhateeb S, Trottier G, et al.** Sex differences in bladder cancer outcomes among smokers with advanced bladder cancer. *BJU Int* 2012;109:70–6.
- [26] **Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al.** Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108:539–45.
- [27] **Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al.** Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102:1428–37.
- [28] **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.
- [29] **Koutros S, Silverman DT, Baris D, et al.** Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England Bladder Cancer Study. *Int J Cancer* 2011;129:2894–904.
- [30] **Ros MM, Gago-Dominguez M, Aben KK, et al.** Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. *Cancer Causes Control* 2012;23:1139–48.
- [31] **Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, et al.** Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection byproducts on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect* 2007;115:1569–72.
- [32] **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.
- [33] **Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, et al.** Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011;128:2695–708.
- [34] **Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, et al.** Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control* 2009;20:121–7.
- [35] **Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al.** Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012;23:1586–93.
- [36] **Donat SM, Bayuga S, Herr HW, Berwick M.** Fluid intake and the risk of tumor recurrence in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170:1777–80.

- [37] **Buñchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, et al.** Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:2971–9.
- [38] **Hotaling JM, Wright JL, Pocobelli G, Bhatti P, Porter MP, White E.** Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the VITamins and Lifestyle Study. *J Urol* 2011;185:1210–5.
- [39] **Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, et al.** Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *J Urol* 2012;187:2005–10.
- [40] **Brinkman MT, Karagas MR, Zens MS, Schned AR, Reulen RC, Zeegers MP.** Intake of α -linolenic acid and other fatty acids in relation to the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire case-control study. *Br J Nutr* 2011;106:1070–7.
- [41] **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ.** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
- [42] **Fernández MI, López JF, Vivaldi B, Coz F.** Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *J Urol* 2012;187:856–61.
- [43] **Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, et al.** Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011;29:457–63.
- [44] **Palou J, Sylvester RJ, Rodríguez Faba O, et al.** Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, prognosis and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:18–25.
- [45] **May M, Stief C, Brookman-May S, et al.** Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. *World J Urol* 2012; 30:707–13.
- [45] **Yee DS, Ishill NM, Lowrance WT, Herr HW, Elkin EB.** Ethnic differences in bladder cancer survival. *Urology* 2011; 78:544–9.
- [46] **Data GD, Neville BA, Kawachi I, Datta NS, Earl CC.** Marital status and survival following bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:807–13.
- [47] **Koroukian SM, Bakaki PM, Raghavan D.** Survival disparities by Medicaid status: an analysis of 8 cancers. *Cancer* 2012;118:4271–9.

- [48] **Abern MR, Dyde AM, Tsivian M, Coogan CL.** The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol.* In press.<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.006>.
- [49] **MacKenzie T, Zens MS, Ferrera A, Schned A, Karagas MR.**Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011;117:1552-6.
- [50] **Lewis JD, Ferrera A, Peng T, et al.** Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;34:916-22.
- [51] **Kurth Kh:** Natural history and prognosis of untreated and treated superficial bladder cancer ; in Pagano F, Fair WR(eds). *Superficial bladder cancer.*Oxford, Isis Medical Media , 42-56 (1997)
- [52] **Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn I:**Histological typing of urinary bladder tumours. In: WHO – International histological classification of tumours. Berlin, Heidelberg , New York, Tokyo; Springer, (1999)
- [53] **Soloway MS, Murphy W, Rao MK, Cox C:** Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer.
J Urol 120, 57 (1978)
- [54] **Althausen AF, Prout GR, Daly JJ:**Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ.
J Urol 116, 575-580 (1976)
- [55] **Flamm J, Dona S:** The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma.
Eur Urol 16, 81-85 (1989)
- [56] **Kiemeney Lalm , Witjes JA, Heijbroek RP, Verbreekk ALM, Debruyne FMJ :** Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer.
J Urol 150, 60-64 (1993)
- [57] **Kohrmann KU , Woeste M, Kappes J, Rassweiler J, Alken P:** Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom.
Akt Urol 25, 208-213 (1994)
- [58] **Klan F, Loy V, Hyland H:** Residual Tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 146, 316-318 (1991)

- [59] **Mersdorf, Brauers A, Wolff JM, Schneider V, Jakse G:** 2nd TUR for superficial bladder carcinoma: A must?
J Urol 159, 5 Suppl (1998)
- [60] **Vogeli TA, Grimm MO, Ackermann R:** Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine 2nd TUR (RE TUR).
J Urol 159, 5 Suppl (1998)
- [61] **Kiemeneyla, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbreek A, Debruyne FM:** Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch-South-East Co-Operative Urological Group.
Br J Urol 73, 164 (1994)
- [62] **Bastacky S, Ibrahim S, Wlczynski SP, Murphy WM:** The accuracy of urinary cytology in daily practice.
Cancer 87 (3), 118-128 (1999)
- [63] **Murphy WM:** Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms.
Hum Pathol, 21 (9), 886-896 (1990)
- [64] **Ley H, Mazeman E, Hall R, Bennet AH:** Results of a european multicenter trial comparing the BARD BTA test to urine cytology in patients suspected of having bladder cancer.
J Urol 155,492 A (1996)
- [65] **Sarodsy MF, Devere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Shellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA:** Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer.
J Urol 154, 379 (1995)
- [66] **D' Hallewin MA, Baert L:** Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer.
J Urol 155, 475 (1996)
- [67] **Lokeshwar VB, Soloway MS:** Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity ?
J Urol 165 (4), 1067-1077 (2001)
- [68] **Whitmore WF, Bush IM:** Ultraviolet cystoscopy in patients with bladder cancer.
J Urol 95: 201 (1966)
- [69] **Fukui I, Yokokawa M, Mitani G, Ohwada F, Wakui M, Washizuka , Tohama T, Igarashi K, Yamada T:** In vivo staining test with methylene blue for bladder cancer.
J Urol 130, 252-255 (1983)

- [70] **Schmeller N, Lohrs U, Hofstetter A:** In-vivo-Anfarbung maligner Areale durch Methylenblau-Instillation in die Blase, Verh Dtsch Ges Urol 37, 580 (1985)
- [71]. **Vicente J, Chechile G, Algaba F:** Value of in vivo mucosa-staining test with methylene blue in the diagnosis of pretumor-al and tumoral lesions of the bladder. Eur Urol 13, 15 (1987)
- [72] **Jocham D, Baumgartner R, Fuchs N, Lenz H, Stepp H, Unsold E:** Die Fluoreszenzdiagnose Porphyrin-markierter urothelialer Tumoren. Urologe 28, 59 (1989)
- [73] **Malik Z, Lugaci H:** Hypothesis of Tumor Selectivity of PPIX-Accumulation.Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins. Br J Cancer 56, 589-595 (1987)
- [74] **Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC:**Photodynamic therapy with endogenous photoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B. 6, 143-148 (1990)
- [75] **Kriegmair M, Baumgartne R:** First Report on Selective Accumulation of PPIX in Bladder Cancer'.Intravesikuläre Instillation von Delta-Aminolävulinsäure (ALA) – Eine neue Methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie. Laser-Medisin 8, 83 (1992)
- [76] **Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM:** 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Principles and experimental research. Photochem Photobiol 65 (2), 235 -251 (1997)
- [77] **Steinbach P, Kriegmair M, Baumgartner R, HofstadteR F, Knuchel R:**Intravesical instillation of δ -aminolevulinic acid (ALA). The fluorescent metabolite is limited to urothelial cells. Urology 44/5, 676-681 (1994)
- [78] **Steinbach P, Weingandt H, Baumgartner R,Kriegmair M, Hofstadter F, Knuchel R:** Cellular fluorescence of the endogeneous photosensitizer proto-porphyrin IX following exposure to –aminolevulinic acid. Photochem Photobiol 62, 887-895 (1995)
- [79] **Koenig F, McGovern FJ, Althausen AF, Deutsch TF, Schomacker KT:** Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder cancer. J Urol 156, 1597 – 1601 (1996)

- [80] **Kriegmair M:** Photodynamische Diagnose urotheliärer Neoplasien nach intravesikaler Instillation von 5-Aminolävulinsäure. *Urologe A* 33, 270-275 (1994)
- [81] **Rubino GF, Rasetti L:** Tumor-Selective Ferrochelatase Reduction.Porphyrin metabolism in human neoplastic tissues. *Panminerva Med* 8, 290-292 (1966)
- [82] **Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R, Stepp H, Hofstädter F, Hofstetter A:** Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 155, 105-110 (1996)
- [83] **Anidjar M, Ettorl D, Cussenot O, Meria P, Desgrandchamps F, Cortesse A, Teillac P, Le Duc A, Avrillier S:** Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: dependence on the excitation wavelength. *J Urol* 156, 1590-1596 (1996)
- [84] **Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, Braicotte D, Wagnieres G, Zimmern PE, Guillou L, Schmidlin F , Graber P, van de Bergh H:** Usefulness of fluorescence photodetection of neoplastic urothelial foci in bladder cancer following intravesical instillation of delta-aminolevulinic acid (5-ALA), *SPIE* 2671, 340 (1995)
- [85] **Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, Glanzmann T, Braicotte D, Wagnieres G, Zimmer G, Schmidlin F, Graber P, Van De Bergh H, Leisinger HJ:** Clinical evaluation for detecting superficial transition cell carcinoma of the bladder by lightinduced fluorescence of protoporphyrin IX following topical application of 5-Amionolevulinic acid: Preliminary results. *Lasers in Surgery and Medicine* 20, 402-408 (1997)
- [86] **Filbeck T, Roessler W, Knüchel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF:** Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourol*, 13, 117-121 (1999)
- [87] **Koenig F, McGovern FJ, Larne R, Enquist H, Schomacker KT, Deutsch TF:** Diagnosis of the bladder carcinoma using photoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid.*BJU Int*, Jan, 83 (01), 129-135 (1999)
- [88] **Grossman HB, Gomella L, Fradet Y et al.** A phase III multicenter comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer.*J Urol* 2007;178(1):62-67.
- [89] **Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F et al.** photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57(4):595-606.

- [90] **Zaak D, Wieland WF, Stief CG et al.** Routine use of Photodynamic diagnosis of bladder cancer: practical and economic issues. *Eur Urol Suppl* 2008;7(7): 536-541.
- [91] **Jocham D, Stepp H, Waidelich R.** Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol* 2008;53(6):1138-1148.
- [92] **Witjes JA,** Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol* 2004;45(2):142-146.
- [93] **Witjes JA, Palou-Redorta J, Jacqmin D et al.** Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;54(4):607-614.
- [94] **Rink M, Babjuk M., Catto J., Jichlinski P., Shariat S., Stenzl A., Stepp H., Zaak D., Witjes A** :*Eur Urol* 2013;64:624-638
- [95] **Herrell SD, Smith JA Jr.** Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: what is the learning curve? *Urology* 2005;66(5 Suppl):105-107.
- [96] **Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET et al.** Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010;57(4):655-660.
- [97] **Hedrickson K, Moonen PM, der Heijden AG, Witjes JA.** False-positive lesions detected by fluorescence cystoscopy: any association with p53 and p16 expression? *World J Urol* 2006;24(5):597-601.
- [98] **Jichlinski P, Leisinger H-J.** Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: A help for the urologist. *Urol Int* 2005;74(2):97-101.
- [99] **Bordier B, Mazerolles C, Malavaud B.** Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;9(3):411-418.
- [100] **Shah HN, Mahajan AP, Sodha HS et al.** Evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate. *J Urol* 2007;177(4): 1468-1474.