

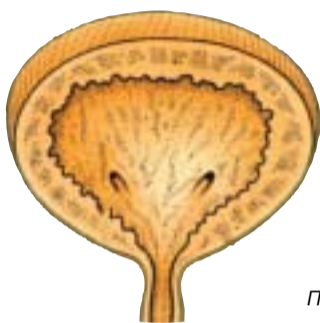
Περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία

Μια άλλη προσέγγιση στην αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Χ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ¹, Α. ΖΗΣΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Διευθυντής Ουρολογικού – Ογκολογικού Τμήματος Α.Ν.Θ. Θεαγένειο

²Ειδικευόμενος Ουρολογικού – Ογκολογικού Τμήματος Α.Ν.Θ. Θεαγένειο



Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο με ιδιαίτερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Παρά την πρόοδο που συντελέστηκε τις τελευταίες δεκαετίες στη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, τα ποσοστά επιβίωσης παραμένουν χαμηλά. Για το λόγο αυτό, νέες θεραπευτικές τεχνικές εξετάζονται και συγκρίνονται με τις συμβατικές ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Σκοπός της παρούσας είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τα πλεονεκτήματα της περιοχικής ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης (T3, T4).

Εισαγωγή

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης συνιστά τον 4ο κατά σειρά συχνότερο τύπο καρκίνου στους άνδρες και τον 9ο στις γυναίκες. Επιπλέον, αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή νεοπλασία του ουροποιογεννητικού συστήματος. Εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση στο ανδρικό φύλο και την Καυκάσια φυλή, με μέση ηλικία διάγνωσης > 55 έτη. Τα νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρονται σε 350.000 περίπου νέες διαγνώσεις ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο, που καταλήγουν κατά προσέγγιση σε 180.000 θανάτους/έτος^{1,2}. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης με τις καλύτερες διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους φθάνουν το 60%, γεγονός που καθιστά τον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης μία σύγχρονη θεραπευτική πρόκληση.

Ανασκόπηση

Η πλήρης χειρουργική εκτομή, ακολουθούμενη από κατασκευή νεοκύστεως παραμένει η θεραπεία εκλογής στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Δεδομένης της χημειοευαισθησίας του εν λόγω καρκίνου, η adjuvant χημειοθεραπεία -συστηματική ή περιοχική- προσφέρει μία περαιτέρω αύξηση στο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου, αλλά και στη συνολική επιβίωση³. Ιδιαίτερα η τοπική χημειοθεραπεία συνιστά τη μοναδική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με έντονη τοπική συμπτωματολογία που αρνούνται να χειρουργηθούν ή έχουν εξαντλήσει τις άλλες προσεγγίσεις. Επιπλέον, η τοπική χημειοθεραπεία μπορεί να εξασφαλίσει σε ορισμένες περιπτώσεις την επιτυχή συρρίκνωση της κακοήθους εξεργασίας, παρέχοντας ακολούθως τη δυνατότητα χειρουργικής προσπέλασής της^{4,5}.

Μία από τις τελευταίες εξελίξεις στην τοπική χημειοθεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι το ανανεωμένο ενδιαφέρον στην ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία. Αυτή είναι ένα είδος χημειοθεραπείας, με την οποία επιχειρείται η αντιμετώπιση κακοήθων όγκων -προχωρημένων ή όχι- που είναι όμως εντοπισμένοι σε ορισμένο σημείο του σώματος. Βασική της αρχή είναι

η ύπαρξη δυνατότητας για απομόνωση της περιοχής εντόπισης του όγκου, ώστε να είναι εφικτή η έγχυση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου από το τροφοδοτούμενο αγγείο (Campbell, Ensinger 1983). Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως η τρίτη δυνατότητα ελέγχου του τοπικά αναπτυγμένου καρκίνου όταν η χειρουργική εκτομή, η συστηματική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αδυνατούν να ελέγξουν αποτελεσματικά τη νόσο. Η μέθοδος χρησιμοποιείται είτε θεραπευτικά, είτε ως ανακουφιστική των τοπικών συμπτωμάτων της νόσου. Τέλος, ορισμένοι την εφαρμόζουν ως επιλογή διατήρησης της ουροδόχου κύστης, όπως φαίνεται αναλυτικά στη συνέχεια.

Πρόκειται για μία τεχνική που εφάρμοσαν για πρώτη φορά το 1950 οι Biermann και Klorr στις ΗΠΑ και που αργότερα άρχισε να εφαρμόζεται και σε άλλα ογκολογικά κέντρα της Ευρώπης και της Ιαπωνίας, κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο³. Από το 1990 έγιναν συστηματικές και αξιόπιστες μελέτες, καθορίστηκαν οι στόχοι και οι ενδείξεις της μεθόδου και προστέθηκαν νέες γνώσεις σε επίπεδο τόσο τεχνικό όσο και φαρμακολογίας - φαρμακοκινητικής.

Έτσι, εδραιώθηκε η περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένες μορφές κακοηθειών της ουροδόχου κύστης που δεν ανταποκρίνονται στους συμβατικούς χειρουργικούς, χημειο- και ακτινοθεραπευτικούς χειρισμούς. Στόχος της είναι η επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων χημειοθεραπευτικών στον όγκο με την έγχυση των φαρμάκων διά της αιματικής οδού. Η ανατομική θέση της ουροδόχου κύστης με μία μόνο οδό τροφοδοσίας από τις δύο έσω λαγόνιες αρτηρίες την καθιστούν ιδανική για ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών³. Έχουν περιγραφεί αρκετές τεχνικές αρτηριακής έγχυσης είτε με την εισαγωγή καθετήρων στις έσω λαγόνιες αρτηρίες απευθείας κατά τη διάρκεια λαπαροτομίας, είτε με τη διαδερμική τεχνική Seldinger διά της μηριαίας αρτηρίας. Στην τελευταία, μετά από αμφοτερόπλευρο αποκλεισμό της άνω γιγλουτιαίας αρτηρίας η δόση

των χημειοθεραπευτικών ουσιών εγχύεται μέσω της αριστερής και δεξιάς έσω λαγόνιας αρτηρίας για περίπου 2 ώρες⁶.

Η εφαρμογή υποξίας ή υπερθερμίας ενισχύει την κυτταροκτόνο δράση της, καθώς η χημειοθεραπευτική ουσία παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε επαφή με τη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Για τον ίδιο λόγο βοηθά και η υψηλή κάθαρση της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία:

τύπος Chen⁷: R=κάθαρση πλάσματος / ροή αίματος από τον όγκο

Βλέπουμε, επομένως, το πλεονέκτημα της μεθόδου από κινητική άποψη, καθώς η περιοχική χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη όταν η αιματική ροή από τον όγκο είναι χαμηλή, οπότε το φάρμακο παραμένει για περισσότερο χρόνο σε επαφή με τη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη τεχνικών που αυξάνουν την τοπική κατανομή της χημειοθεραπευτικής ουσίας.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία εξαρτάται ασφαλώς, όπως και στη συστηματική χημειοθεραπεία άλλωστε, από τον τρόπο ανάπτυξης του όγκου, τον ιστολογικό τύπο και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του.

Τα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας συγκριτικά με τη συστηματική είναι πολλαπλά, έχουν επιβεβαιωθεί από πολλές ερευνητικές σειρές και μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

1. Αποφυγή των συστηματικών παρενεργειών, όπως μυελοτοξικότητα, αλωπεκία, γαστρεντερικές διαταραχές. Κυριότερη παρενέργεια φαίνεται να είναι η τοξική νευρίτιδα, που όμως αντιμετωπίζεται επιτυχώς με βραχύχρονη χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος Β.
2. Λόγω ακριβώς των ελάχιστων συστηματικών παρενεργειών της μπορεί να εφαρμοσθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.
3. Διατήρηση της ουροδόχου κύστης, με όλα τα ανατομικά και λειτουργικά πλεονεκτήματα που αυτό συνεπάγεται (bladder preserving strategy).

4. Άμεση αποτελεσματικότητα εξαιτίας της εντοπισμένης δράσης του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στην περιοχή του όγκου (first pass effect). Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι κατά τα τρία πρώτα λεπτά της ενδαρτηριακής έγχυσης, ο όγκος εκτίθεται σε υψηλή συγκέντρωση της ουσίας, 250 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται με την κλασική ενδοφλέβια χορήγηση.

5. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ύφεση της αιματοουρίας, με σαφές προβάδισμα της τοπικής χημειοθεραπείας. Αντίθετα, η αντιμετώπιση του τοπικού άλγους και η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δε φαίνεται να διαφοροποιούνται μεταξύ των ασθενών υπό τοπική και αυτών υπό συστηματική χημειοθεραπεία.

Δεδομένων των πλεονεκτημάτων της ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας προσανατολίζεται πλέον στην επιλογή του κατάλληλου σχήματος, δηλαδή των ουσιών προς έγχυση, της βέλτιστης δοσολογίας τους και των απαιτούμενων κύκλων θεραπείας. Οι θεωρητικές απόψεις του Collins για τον υπολογισμό του πλεονεκτήματος της τοπικής χημειοθεραπείας με συσχέτιση των ενδαρτηριακών συγκεντρώσεων με το επίπεδο των συνακόλουθων συστηματικών συγκεντρώσεων κατά τη διάρκεια της τοπικής απελευθέρωσης του φαρμάκου έχουν αναθεωρηθεί⁸.

Το θεωρητικό φαρμακολογικό όφελος της τοπικής προς τη συστηματική χημειοθεραπεία έχει προσδιορισθεί και η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση απαντητική συμπεριφορά των κυτταροστατικών φαρμάκων με το βέλτιστο χρόνο επίδρασής τους περιγράφονται με ανθρώπινες νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές (HT29, NMGG64/84) και σε εναιωρήματα φρέσκων ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων κατά την ανάλυση αποικίας ανθρώπινων νεοπλασματικών κυττάρων (HTCA). Τα θεωρητικά φαρμακολογικά πλεονεκτήματα είναι 5.8 έως 6 για τη μιτομυκίνη (ADM), 8 για τη σισπλατίνη (CDDP), 6,3 για την επιδοξορουβικίνη (EPI), 22 έως 58 για την 5-φθοριοουρακίλη (5-Fu),

4,6 για τη μιτομυκίνη C (MMC) και 6,3 για τη μιτοξανθρόνη (NOV). Τα φάρμακα διαφέρουν ως προς την κυτταροτοξική τους ισχύ, εν τούτοις όλα, εκτός της 5-φθοριοδεοξυ-ουριδίνης (5-FuDR) ασκούν κυτταροτοξική επίδραση εξαρτώμενη από το χρόνο έκθεσης και τη συγκέντρωση του φαρμάκου⁸.

Οι Tsujino S. και συν. χρησιμοποίησαν το 1992 το σχήμα COMPA (cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin, adriamycin), ενώ οι Morita και συν. την ίδια χρονιά εφάρμοσαν σύγχρονη έγχυση cisplatin, doxorubicin και αγγειοτενσίνης II, με εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η προσθήκη της αγγειοτενσίνης II στο θεραπευτικό σχήμα προκαλεί εκλεκτική αύξηση της ροής του αίματος στην περιοχή του όγκου, αυξάνοντας τη μεταφορά των κατεχόμενων αντικαρκινικών φαρμάκων στους καρκινικούς ιστούς⁹.

Παρόμοια σχήματα χρησιμοποιήθηκαν και τα επόμενα χρόνια, δίνοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα μείωσης της νόσου χωρίς τοξικότητα, όπως προκύπτει από το follow-up των ασθενών. Ενδεικτικά αναφέρεται ο συνδυασμός cisplatin και adriamycin (ή epirubicin) από την ομάδα του Yasuhiro Aota. (Nagoya National Hospital, 1999)⁴ και η χρήση cisplatin, pirarubicin, και AT-II από την ομάδα του Shimabukuro T. (Ube Industries Central Hospital, 2006)¹¹.

Στην Ελλάδα, ενθαρρυντικά αποτελέσματα ελήφθησαν από ομάδα ασθενών του ΑΝΘ «Θεαγένειο» με την ενδαρτηριακή έγχυση epirubicin, 5-fluorouracil και leucovorin για 4 συνολικά κύκλους 21 ημερών³. Στη μελέτη συμμετείχαν 32 ασθενείς (30 άνδρες, 2 γυναίκες), μέσης ηλικίας 65,6 ετών, με στάδιο νόσου T2 ή T4, 21 εκ των οποίων είχαν ήδη υποβληθεί σε τοπική ακτινοθεραπεία. Από ιστολογικής άποψης, 93,7% ήταν καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου, 3,1% καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα και 3,1% αδιαφοροποίητο. Όλοι οι ασθενείς είχαν κατά την έναρξη της θεραπείας φυσιολογική λειτουργία του μυελού των οστών, Karnofsky Performance Status ≥ 70 και οι περισσότεροι ικανοποιητική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $>30\text{ml/min}$). Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρουσίαζαν υπολειπόμενο όγκο στην ουροδόχο κύστη και τοπική συμπτωματολογία, ενώ είχαν

εξαντλήσει τις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους. Η ομάδα μαρτύρων περιελάμβανε 22 ασθενείς ίδιας σταδιοποίησης, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συστηματική χημειοθεραπεία με το καθιερωμένο σχήμα M-VEC (methotrexate, vinblastin, epirubicin, cisplatin).

Η ενδαρτηριακή έγχυση έγινε μέσω καθετήρα infuse-a-port, ο οποίος τοποθετήθηκε στον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου αρτηρίας αμφοτερόπλευρα, υπό γενική αναισθησία, με τομή μήκους 7-10cm στα σημεία McBurney. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε κατά την παρασκευή του αγγείου, καθώς η συμπίεση της αρτηρίας με την αντίστοιχη φλέβα εγκυμονεί τον κίνδυνο μη ελεγχόμενης αιμορραγίας από ρήξη. Εξίσου σημαντικός είναι ο έλεγχος για παρακείμενους διογκωμένους λεμφαδένες που δυσχεραίνουν την προσπέλαση. Η καθήλωση του καθετήρα έγινε με ράμμα σε απόσταση 2cm από το ράμμα απολίνωσης του κεντρικού άκρου της έκφυσης της έσω λαγονίου αρτηρίας. Η λειτουργικότητα του καθετήρα ελέγχθηκε με έγχυση κυανού του μεθυλενίου και ακολούθησε η εμφύτευση του port σε υποδόρια θήκη στο άνω άκρο της τομής. Η διαδικασία ήταν καλή ανεκτή σε όλους τους ασθενείς.

Από τους 32 ασθενείς, 12 (37,5%) παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση (complete response), 10 (31,2%) μερική ανταπόκριση (Partial Response), 8 (25%) στάσιμη νόσο (Stable Disease) και μόνο 2 (6,3%) προοδύσα επιδείνωση (Progressive Disease). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 68,7% σε κατά μέσο όρο διάστημα παρακολούθησης 36 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σημαντικά καλύτερα σε σύγκριση με αυτά της ομάδας μαρτύρων, στην οποία καταγράφηκαν: 4,5% CR, 9% PR, 86% SD/PD. Εκτός από τη συνολική ανταπόκριση, η διαφορά των δύο μεθόδων ήταν στατιστικά σημαντική ως προς την επιτυχία ύφεσης της αιματουρίας, και μη στατιστικά σημαντική ως προς τη βελτίωση του πόνου και την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως αναμένονταν, οι παρενέργειες της ενδαρτηριακής θεραπείας ήταν σημαντικά λιγότερες, παρατήρηση που συνάδει άπληρωστε και με άλλες ερευνητικές σειρές. Η μυελοτοξικότητα, η αλωπεκία, δι-

άρροιες, ναυτία και έμετος που συνοδεύουν τη συστηματική χημειοθεραπεία ήταν σχεδόν ανύπαρκτες. Μόνο 1 ασθενής (3%) εμφάνισε λευκοπενία και 1 αλωπεκία. Η τοξική νευρίτιδα που παρουσίασαν 4 ασθενείς (12%) αντιμετωπίστηκε με χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος B, ενώ η εντερορραγία που παρουσίασαν 2 από τους ασθενείς (6%) αποδόθηκε σε εκσεσημασμένη διήθηση του ορθού από τον όγκο. Τέλος, 3 μόνο ασθενείς (9%) εμφάνισαν νεκρωτική δερματίτιδα, ενώ ελάχιστα γενικά προβλήματα προέκυψαν από τον ενδαρτηριακό καθετήρα.

Μεταγενέστερες ερευνητικές σειρές επικεντρώνουν στο συνδυασμό τοπικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας ή/και υπερθερμίας με σκοπό την επίτευξη καλύτερων θεραπευτικών αποτελεσμάτων, όπως οι S. Kano και συν. (Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Sakuramura, Niiharigun, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan, 2004) και Fujimoto N. και συν. (2004)^{12,13}.

Τα καλύτερα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας σε τοπικά προχωρημένους όγκους έχουν επιτευχθεί όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται πριν από την ακτινοθεραπεία και πριν από τη χειρουργική επέμβαση, όταν δηλαδή η τροφοδοσία με αίμα στην περιοχή δεν έχει περιοριστεί. Υπό αυτές τις συνθήκες, το τμήμα του όγκου που φέρει τον υψηλότερο βαθμό αγγείωσης, η περιφέρεια, υφίσταται τη μέγιστη επίδραση του φαρμάκου. Αυτό είναι ακριβώς το τμήμα που διατρέχει τον κίνδυνο να μην εξαιρεθεί πλήρως από τη χειρουργική απόπειρα για ολική εκτομή⁸.

Τέλος, κάποιες άλλες ομάδες εφαρμόζουν συνδυασμένη τοπική χημειο- και ακτινοθεραπεία μετά από πλήρη διουρηθρική εκτομή, όπως αυτή των Katsuyoshi Hashine και συν. (National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, 2006) που εφάρμοσαν cisplatin και pirarubicin και συνολική δόση ακτινοβολίας 44 Gy, αυξάνοντας τα ποσοστά επιβίωσης, με κόστος ωστόσο την επαγόμενη από την ακτινοθεραπεία μυελοτοξικότητα¹⁴.

Συζήτηση

Παρά τις μεταξύ τους αποκλίσεις, οι σύγχρονες ερευνητικές σειρές καταδεικνύουν

σαφές όφελος των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης από την περιοχική χημειοθεραπεία, μόνη της ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η νόσος παρουσιάζει στην πλειονότητα των περιστατικών ύφεση, με σαφή κλινική βελτίωση. Η έλλειψη σημαντικών παρενεργειών και η διατήρηση της κύστης λειτουργούν ευεργετικά στην ποιότητα ζωής και τη συνολική επιβίωση των πασχόντων. Η βελτιστοποίηση της τεχνικής και ο ακριβής καθορισμός των ενδείξεων για το χημειοθεραπευτικό σχήμα που κατά περίπτωση επιλέγεται αποτελούν στόχους του μέλλοντος.

Βιβλιογραφία

- World Health Organization: Projections of mortality and burden of disease, 2004-2030.
- Jemal A., Siegel R., Ward E, et al.: Cancer statistics 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
- Παναγιωτίδης Χ. Θ.: Η περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Ηράκλειο, 2002.
- Aota Yasuhiro, Yoshida Kazuhiko: Intra-Arterial Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. Acta Urologica Japonica 1999; 45 (2):149-153.
- Susumu Tsujino, Yoshio Ono, Makoto Miki: Neoadjuvant induction intraarterial COMPA (cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin and adriamycin) chemotherapy for invasive bladder cancer: Is it possible to preserve the bladder? Reg Cancer Treat 1996; 9:116-121.
- Hideyuki Akaza, MD: Bladder-Preserving Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Should It Be Recommended to Appropriate Patients? Current Urology Reports, Volume 9, Number 4 / July, 2008; 257-258.
- Chen HSG, Gross JF: Intraarterial infusion of anti-cancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. Cancer Treat Rep 1980; 64:31-40.
- Bήχα Μ., Γογούλου Σ.: Περιοχική Χημειοθεραπεία. Ηράκλειο 2003
- Tsujino S. Ito T., Aizawa T., et al: Intra-arterial COMPA (cis-diammine-dichloroplatinum (II), vincristine, methotrexate, peplomycin, adriamycin) chemotherapy for bladder cancer. Hinyokika Kyo 1992; 38 (10):1101-1107.
- Morita T., Kikuchi T., Hara Y., et al: Intra-arterial infusion chemotherapy with (Sar1, Ile8) angiotensin II for bladder cancer. Am J Clin Oncol 1992; 15 (3):188-193.
- Shimabukuro T., Nakamura K., Uchiyama K., et al: Angiotensin-II combined intra-arterial chemotherapy for locally advanced bladder cancer: a case series study at a single institution. Hinyokika Kyo 2006; 52 (2):99-105.
- Shori Kano, Ryosuke Noguchi, Mikinobu Ohtani, et al: Intra-arterial chemotherapy for bladder cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology Journal 2004; 20 (1):s6-s9.
- Fujimoto Naohiro, Sato Hideki, Harada Shuji, et al: Intra-arterial chemotherapy combined with irradiation for invasive bladder cancer. Nishi Nihon hinyokika 2004; 66 (1):9-14.
- Katsuyoshi Hashine, Yoshito Kusuvara, Noriyoshi Miura, et al: Bladder Preservation Therapy Conducted by Intra-arterial Chemotherapy and Radiotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology 2009; doi:10.1093/jcco/hyp023.