

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**Jolita Asadauskienė**

**KLINIKINIŲ IR MOLEKULINIŲ PROGNOZINIŲ VEIKSNIŲ  
REIKŠMĖ SERGANČIŲJŲ INVAZINIŲ UROTELINIŲ ŠLAPIMO  
PŪSLĖS VĖŽIU IŠGYVENAMUMUI**

**Daktaro disertacija**

**Biomedicinos mokslai, medicina 07B  
citologija, onkologija, kancerologija – B200**

**Vilnius, 2009**

Disertacija rengta Vilniaus universiteto Onkologijos instituto  
Konservatyviosios navikų terapijos klinikoje 2004 – 2008 m.

**Mokslinis vadovas:**

dr. Eduardas Aleknavičius (Vilniaus universiteto Onkologijos institutas,  
biomedicinos mokslai, medicina – 07 B, citologija, onkologija, kancerologija –  
B200)

## TURINYS

1. ĮVADAS.....	7
1.1. Problemos aktualumas .....	7
1.2. Darbo tikslas.....	9
1.3. Tyrimo uždaviniai .....	9
1.4. Ginamieji teiginiai.....	10
1.5. Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė.....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
2.1. Chirurginis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas.....	11
2.2. Spindulinė invazinio šlapimo pūslės vėžio terapija .....	14
2.3. Sisteminė chemoterapija gydant invazinį ir metastazavusį urotelinį šlapimo pūslės vėžį .....	19
2.4. Sudėtinis šlapimo pūslę išsaugantis gydymas.....	27
2.5. Taksanų, gemcitabino ir kitų chemopreparatų deriniai su spinduline terapija bei chemopreparatų dozių ypatybės konservatyviai gydant invazinį urotelinį šlapimo pūslės vėžį.....	39
2.6. Invazinio šlapimo pūslės vėžio molekuliniai prognoziniai žymenys	44
3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI .....	50
3.1. Klinikinio tyrimo perspektyvinė dalis.....	50
3.1.1. Tyrimo protokolo schema: .....	50
3.1.2. Pacientų atrankos kriterijai .....	52
3.1.3. Tyrimo medžiaga.....	54
3.1.4. Gydymo metodika .....	56
3.2. Klinikinio tyrimo retrospektyvinė dalis .....	59
3.2.1. Tyrimo medžiaga.....	59
3.2.2. Gydymo metodikos .....	60
3.3. Molekulinių žymenų tyrimas .....	60
3.3.1. Tiriamieji pacientai ir tiriamoji medžiaga .....	61
3.3.2. Molekulinių žymenų tyrimo metodika .....	61
3.4. Operacinio ir konservatyviojo gydymo metodų vertinimo kriterijai ..	62
3.5. Statistiniai metodai.....	63
4. TYRIMO REZULTATAI .....	65

4.1.	Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumo vertinimas .....	65
4.1.1.	Klinikiniai veiksniai, darantys įtaką pacientų išgyvenamumui.....	66
4.1.1.1.	Amžiaus įtaka įvairiais metodais gydytų pacientų išgyvenamumui.....	67
4.1.1.2.	Lyties įtaka įvairiais metodais gydytų pacientų išgyvenamumui.....	71
4.1.1.3.	Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į transuretrinės rezekcijos radikalumą.....	73
4.1.1.4.	Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko infiltracijos gylį .....	77
4.1.1.5.	Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į hidronefrozę.....	79
4.1.1.6.	Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į gretutines ligas.....	82
4.1.1.7.	Pacientų, gydytų chemospindulinės ir spindulinės terapijos metodais išgyvenamumas atsižvelgiant į realizuotą suminę jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemopreparato dozę .....	85
4.1.1.8.	Pacientų, kuriems buvo atlikta radikalioji cistektomija, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko infiltracijos gylį ir metastazių sritiniuose limfmazgiuose buvimą.....	87
4.1.2.	Pacientų, kuriems taikytas chemospindulinis gydymas, molekulinį žymenų reikšmė išgyvenamumui.....	89
4.2.	Vienaveiksni invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozinių veiksnių analizė Cox metodu.....	94
4.3.	Daugiaveiksni invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozinių veiksnių analizė Cox metodu.....	96
4.4.	Chemospindulinės ir spindulinės terapijos metodų sukeltų nepageidaujamų poveikių organizmui vertinimas .....	98
4.5.	Šlapimo pūslės išsaugojimas taikant chemospindulinį ir spindulinį gydymo metodus .....	100
5.	REZULTATŲ APTARIMAS .....	101
6.	IŠVADOS.....	112
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	113
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	114
9.	PRIEDAI .....	127
10.	PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS .....	129

## **SANTRUMPOS**

AI – apoptozės indeksas

ALT – alanino transaminazė

AST – asparagino transaminazė

ATF – adenzintrifosfatas

*boost* – švitinimo sumažintu lauku tūris

CA – cisplatina, adriablastinas

CALGB – vėžio ir leukemijos tyrimo grupė B (angl. *Cancer and Leukemia*

*Group B*) CaMV – karboplatina, metotreksatas, vinblastinas

CHST – chemospindulinė terapija

CHT – chemoterapija

CM – cisplatina, metotreksatas

CTCAE – nepageidaujamų poveikių organizmui terminologijos kriterijai

(angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

DNR – deoksiribonukleorūgštis

ECOG - Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology*

*Group*)

EORTC - Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *European*

*Organization for Research and Treatment of Cancer*)

GC – gemcitabinas, cisplatina

Gy – grėjus (jonizuojančiosios spinduliuotės dozės matavimo vienetas)

KT – kompiuterinė tomografija

KTT – klinikinis taikinio tūris

MCV – metotreksatas, cisplatina, vinblastinas

MTp53 – mutavęs p53 (angl. *mutant type p53*)

MTS – metastazės

M-VAC – metotreksatas, vinblastinas, adriablastinas, cisplatina

p – reikšmingumo lygmuo

PI – pasikliautinis intervalas

PTT – planuojamasis taikinio tūris

RB – retinoblastomos genas

RC – radikaloji cistektomija

RS – rizikos santykis

RTOG - Spindulinio gydymo onkologijos grupė (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*)

ST – spindulinė terapija (išorinė)

SŽD – suminė židininė dozė

SWOG - Pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*)

ŠF- šarminė fosfatazė

TUR – transuretrinė rezekcija

VŽD – vienkartinė židininė dozė

WTp53 – laukinio tipo p53 (angl. *wild type p53*)

## 1. ĮVADAS

### 1.1. Problemos aktualumas

Pasaulyje kasmet diagnozuojama apie 100000 naujų invazinio šlapimo pūslės vėžio atvejų [43]. Europos Sąjungoje sergamumas invaziniu šlapimo pūslės vėžiu yra 19,5/100000 gyventojų, o mirtingumas nuo šios ligos – 7,9/100000 gyventojų [4]. Lietuvoje šlapimo pūslės vėžiu kasmet suserga daugiau kaip 400 pacientų, ketvirtadaliui iš jų diagnozuojamas invazinis vėžys [2]. Šlapimo pūslės vėžys pagal klinikinę eigą skirstomas į tris grupes, kurias skiriasi ligos prognoze, gydymo metodais ir gydymo tikslais. Pirmąją grupę sudaro neinvazinis arba paviršinis šlapimo pūslės vėžys, kurio gydymo tikslas – sumažinti recidyvų dažnį ir neleisti ligai toliau progresuoti. Antrajai grupei priskiriamas invazinis vėžys, kurio atveju gydytojui kartu su pacientu reikia spręsti – pašalinti ar išsaugoti šlapimo pūslę nesumažinant paciento išgyvenimo trukmės. Trečioji grupė – metastazavęs vėžys, šiuo atveju gydymo tikslas yra prailginti paciento išgyvenimo trukmę nepabloginant gyvenimo kokybės [3].

Daugiau negu pusę pacientų, susirgusių ir mirusių dėl šlapimo pūslės vėžio, sudaro pacientai, susirgę invaziniu vėžiu. Invazinis šlapimo pūslės vėžys neišvengiamai metastazuoja, o vėžiui metastazavus, paciento vidutinė gyvenimo trukmė yra apie 11 mėnesių [8]. Radikali cistektomija kartu pašalinant ir sritinius limfmazgius šiuo metu yra invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo standartas Europos Sąjungoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose. Tai didelės apimties traumuojanti operacija. Vyrams kartu su šlapimo pūsle šalinama ir sėklinės pūslelės bei priešinė liauka, o moterims – gimda su priedais. Pašalinus šlapimo pūslę dažniausiai iš žarnyno segmento suformuojamas šlapimo surinkimo rezervuaras. Nepaisant didelės operacijos apimties 5 metus išgyvena tik kiek daugiau negu 50 proc. taip gydytų pacientų [48, 49]. Per paskutinį dešimtmetį buvo tobulinama chirurginė technika ir

pasiūlyta daug įvairių metodikų, kaip suformuoti šlapimo surinkimo rezervuarus. Tačiau dirbtinai suformuotas organas pacientui negali atstoti savos šlapimo pūslės. Nukenčia paciento gyvenimo kokybė ir lytinė funkcija. Pastaraisiais dešimtmečiais dedamos pastangos sukurti tokias gydymo metodikas, kurios leistų išvengti negalią sąlygojančios operacijos šios grupės pacientams. Buvo atlikta nemažai klinikinių tyrimų skiriant sudėtinį gydymą, kurį sudaro transuretrinė šlapimo pūslės naviko rezekcija, sisteminė chemoterapija ir spindulinis gydymas. Kai kurie iš tų tyrimų parodė, kad galima išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę ir užtikrinti tokius pat išgyvenamumo rodiklius, kaip ir po radikaliosios cistektomijos. Naujausių klinikinių tyrimų analizė rodo, kad, įtraukus į chemospindulinio gydymo protokolus naujesnius chemopreparatus, ženkliai pagerėja vietiskai išplitusio šlapimo pūslės vėžio konservatyviojo gydymo veiksmingumas. Pastaruoju metu tiriami klinikiniai ir molekuliniai prognoziniai veiksniai, kurie galėtų padėti individualizuoti gydymą. Nepaisant įdėtų pastangų, iki šiol nėra aišku, koks chemopreparatas, naudojamas derinant su spinduline terapija, yra veiksmingiausias invazinio urotelinio vėžio atveju, nėra nustatyti ir įdiegti į klinikinę praktiką molekuliniai žymenys, kurie galėtų padėti prognozuoti atsaką į gydymą. Taip pat tęsiami tyrimai ieškant prognozinių veiksnių, kurie padėtų identifikuoti grupes pacientų, kuriems būtų galima siūlyti konservatyvųjį arba chirurginį gydymą, tikintis optimalaus rezultato.

Vilniaus universiteto Onkologijos institute invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams taikomas operacinis gydymas (radikali cistektomija), spindulinis gydymas ir chemoterapija. Šiame darbe išanalizuoti Vilniaus universiteto Onkologijos institute 2000 – 2008 metais atlikto invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio gydymo rezultatai. Perspektyvinėje tyrimo dalyje išanalizuota klinikinių ir molekulinų prognozinių veiksnių įtaka chemospindulinio gydymo metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Retrospektyvinėje tyrimo dalyje išanalizuota klinikinių prognozinių veiksnių reikšmė radikaliosios cistektomijos ir spindulinio gydymo metodu gydytų pacientų išgyvenamumui.



## **1.2. Darbo tikslas**

Įvertinti klinikinius ir molekulinis prognozinius veiksnius, darančius įtaką pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, išgyvenamumui, kai jie gydomi šiais metodais: radikali cistektomijos, spindulinės terapijos bei spindulinės terapijos, derinamos su gydymu gemcitabinu.

## **1.3. Tyrimo uždaviniai**

1. Įvertinti 2000 – 2008 m. Vilniaus universiteto Onkologijos institute gydytų pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, kuriems buvo atlikta radikali cistektomija arba taikytas konservatyvusis gydymas (chemospindulinis arba spindulinis) išgyvenamumą.
2. Nustatyti klinikinių veiksnių svarbą pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, kuriems buvo atlikta radikali cistektomija, bei tų, kuriems buvo taikytas konservatyvusis gydymas (chemospindulinis arba spindulinis) išgyvenamumo prognozei.
3. Nustatyti ir palyginti spindulinio ir chemospindulinio gydymo metodų sukeltus nepageidaujamus poveikius organizmui.
4. Ištirti molekulinį žymenų raiškos svarbą pacientų, kuriems buvo taikytas chemospindulinis gydymas, išgyvenamumo prognozei.

#### **1.4. Ginamieji teiginiai**

1. Didžiausias trejų metų išgyvenamumas yra radikalsios cistektomijos metodu gydytų pacientų grupėje, blogiausiai išgyvena spindulinės terapijos metodu gydyti pacientai.
2. Radikalsios cistektomijos, chemospindulinės ir spindulinės terapijos metodais gydytų pacientų išgyvenamumui reikšmingas transuretrinės rezekcijos radikalumas. Gydant pacientus konservatyviai (CHST arba ST), išgyvenamumui reikšmingas realizuotos dozės dydis.
3. Taikant chemospindulinį gydymo metodą, nepriklausomas prognozinis veiksnys yra gretutinės ligos. Spindulinio gydymo grupėje nepriklausomi prognoziniai veiksniai yra TUR radikalumas, hidronefrozė, naviko (T) infiltracijos gylis.
4. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis chemospindulinio gydymo grupėje yra toksinis poveikis virškinamajam traktui (kepenų fermentų padidėjimas).
5. Padidėjusi MTP53 raiška yra blogos prognozės rodiklis chemospinduliniu gydymo metodu gydytiems pacientams.

#### **1.5. Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė**

Tirtas chemospindulinio gydymo veiksmingumas konservatyviai gydant invazinį urotelinį šlapimo pūslės vėžį. Pirmą kartą klinikinėje praktikoje urotelinis šlapimo pūslės vėžys gydytas gemcitabinu (dozė 300 mg/m<sup>2</sup>) derinant šį metodą su spinduliniu gydymu. Buvo tirta molekulinų žymenų, kaip prognozinių veiksnių, reikšmė chemospinduliniu metodu gydytų pacientų išgyvenamumui.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Chirurginis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas

Transuretrinė rezekcija (TUR) - pagrindinis paviršinio (Ta–T1) šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas. Literatūroje yra duomenų, jog mažų monofokalinių T2 navikų atveju TUR buvo taikoma kaip vienintelis gydymo metodas [21, 28]. Pakartotinių TUR operacinės medžiagos histologinio tyrimo duomenys rodė, jog trečdaliui pacientų navikas buvo visiškai pašalintas pirmos operacijos metu. Tačiau didesnės imties populiaciniuose tyrimuose, kur senyvo amžiaus ar sunkios bendrosios būklės pacientams TUR buvo taikyta kaip vienintelis gydymo būdas, dauguma pacientų mirė nuo vėžinės ligos progresavimo, o 5 metų išgyvenamumas neviršijo 15 proc. Taigi, remiantis literatūros duomenimis, apsiriboti vien tik maksimalios apimties TUR invaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti negalima dėl nepakankamo šio metodo veiksmingumo.

Radikaloji cistektomija (RC) yra standartinis metodas T2 ir T3 šlapimo pūslės navikams gydyti [3, 49]. Ši chirurginė procedūra apima šlapimo pūslės bei priešinės liaukos su sėklinėmis pūslelėmis pašalinimą kartu šalinant arba nešalinant šlaplę vyrams arba šlapimo pūslės kartu su gimda ir kiaušidėmis, šlaplės bei priekinės makšties dalies pašalinimą moterims. Šlaplė gali būti ir išsaugoma, jeigu ji nėra pažeista navikinio proceso. Nuo to, ar šlaplė pašalinama, ar ne, priklauso galimybės rekonstruoti šlapimo pūslę [83]. Po RC šlapimas iš organizmo šalinamas dviem būdais. Pirmuoju atveju šlapimas nukreipiamas į storosios arba plonosios žarnos segmentą. Distalinis žarnos galas pritraukiamas prie pilvo sienos odos ir suformuojama stoma, į proksimalinį galą implantuojami šlapimtakiai. Pacientas po tokios operacijos turi dėvėti ir keisti šlapimo surinktuvus. Šios operacijos privalumas yra jos santykinis paprastumas ir palyginti nedidelis ankstyvųjų ir vėlyvųjų pooperacinių komplikacijų skaičius.

Antrasis šlapimo pašalinimo iš organizmo būdas – suformuoti naują šlapimo pūslę. Ji formuojama dviem metodais: abdominaliniu ir ortotopiniu.

Abdominalinis būdas reikalauja sulaikančiojo vožtuvo, o ortotopinės naujai suformuotos šlapimo pūslės suformavimo galimybės priklauso nuo to, ar yra išlikęs šlaplės sfinkteris. Šlapimo pūslę atstojančio maišelis (rezervuaras) suformuojamas iš žarnos segmento. Siekiant šlapimą surinkti abdominaliniu būdu, suformuotas rezervuaras per pilvo sieną pritraukiamas iki odos. Po tokios operacijos pacientas privalo kateterizuoti šį rezervuarą kas 4 valandas. Formuojant šlapimo pūslę ortotopiniu būdu, suformuotas rezervuaras sujungiamas su šlaple. Nors dažnai ši naujai suformuota šlapimo pūslė funkcionuoja kaip natūrali, pacientui kartais gali tekti save kateterizuoti.

Po RC galimos trijų rūšių komplikacijos: metabolinės, neuromechaninės ir chirurginės. Metabolinės – tai elektrolitų disbalansas, sukeliantis metabolinę acidozę, pakitęs vaistų metabolizmas, infekcija, osteomaliacija, akmenys suformuotame šlapimo surinkimo rezervuare ir inkstuose, trumposios žarnos sindromas, pakitęs tulžies metabolizmas. Neuromechaninės komplikacijos gali būti dviejų tipų – atoninės ir hiperperistaltinės. Chirurginės komplikacijos po RC skirstomos į ankstyvasias ir vėlyvasias. Ankstyvosios – tai tromboflebitas, plaučių arterijos trombembolija, vėlyvosios – šlapimtakių obstrukcija, inkstų nepakankamumas, stomos problemos, žarnų nepraeinamumas.

Išgyvenamumą po RC labiausiai sąlygoja naviko (T) infiltracijos gylis bei metastazės sritiniuose limfmazgiuose [83] (1 lentelė).

**1 lentelė. Penkerių metų išgyvenamumas pacientų, sergančių invaziniu šlapimo pūslės vėžiu ir gydytų radikaliosios cistektomijos metodu, proc. [93]**

Autoriai	Metai	Pacientų skaičius	pT2N0	pT3N0	pT4N0	N(+)
Bassi	1999	369	63/53‡	33	28	15
Dalbagni	2001	300	64	31	30	-
Stein	2001	1054	77/64‡	49	44	31
Madersbacher	2003	507	62	40	49	26
Nishiyama	2004	1113	84/69†	59	43	35
Takahashi	2004	466*	74	47	38	30

\*48% pacientų taikyta perioperacinė chemoterapija

‡pT2N0/pT3aN0 pagal TNM klasifikaciją, 1978

†pT2a/pT2b

N(+) – metastazės sritiniuose limfmazgiuose

Atliekant RC būtina pašalinti dubens limfmazgius [50]. Šalinami distaliniai bendrieji klubiniai, išoriniai klubiniai, obturaciniai bei hipogastriniai limfmazgiai. Atliekant didesnės apimties operaciją, šalinami ir apatiniai paraaortiniai bei parakavaliniai limfmazgiai. Standartiškai rekomenduojama pašalinti nuo 8 iki 14 limfmazgių; išplėstinės limfmazgių šalinimo operacijos metu šalinama nuo 25 iki 45 limfmazgių [73]. Kuo daugiau limfmazgių, tarp jų ir su metastazėmis, yra pašalinama, tuo didesnis pacientų išgyvenamumas ir mažesnis recidyvų mažajame dubenyje skaičius. 5 metų pacientų išgyvenamumas atlikus tokio tipo operaciją yra apie 50 proc. Išgyvenamumas priklauso nuo naviko stadijos: pacientų, kurių naviko išplitimas atitiko T2N0 kategorijas, 5 metų išgyvenamumas siekia 60 proc., o kai naviko išplitimas atitiko T3N0 kategorijas – apie 30 proc. [49].

Konety ir bendraautoriai išanalizavo 1923 pacientų, sergančių uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu ir gydytų RC metodu, ligos istorijų duomenis [89]. Pacientai buvo operuoti 1988-1996 metais. Šio tyrimo autoriai nustatė, kad pacientai, kuriems operacijos metu buvo pašalinti 0-3 limfmazgiai, priklausė ženkliai didesnės rizikos grupei mirti nuo šlapimo pūslės vėžio negu tie, kuriems pašalinta daugiau negu 3 limfmazgiai. Tyrimo autoriai padarė išvadą, jog ypač naudinga pašalinti didesnį kiekį limfmazgių pacientams, sergantiems I stadijos uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, kuriems histologiškai nustatyta karcinoma *in situ*, ir pacientams, sergantiems išplitusiu – III ir IV stadijos – vėžiu. Panašius į Konety skelbtus rezultatus gavo Herr [90]. Šis autorius dar kartą patvirtino didesnio pašalinto limfmazgių skaičiaus reikšmę didesniam pacientų išgyvenamumui.

RC rezultatus analizavo Madersbacher ir bendraautoriai. Jie išnagrinėjo 507 pacientų, kuriems 1985 – 2000 metais buvo atlikta RC kartu šalinant dubens limfmazgius, ligos istorijas. Visiems pacientams prieš operaciją buvo histologiškai patvirtintas urotelinis šlapimo pūslės vėžys. Pacientai buvo operuoti prieš tai jiems neatlikus jokio priešoperacinio gydymo. 5-ių metų išgyvenamumas pacientų, kuriems nustatyta T2 navikas (n=217), buvo 62 proc., be vietinio recidyvo 5 metus išgyveno 73 proc. pacientų. Atitinkamai navikui esant >T2 (n=166) 5 metų išgyvenamumas buvo 49 proc., be recidyvo

– 56 proc. Mažiausias išgyvenamumas buvo pacientų, kuriems nustatytos MTS limfmazgiuose. Tokių buvo 124. Jų 5 metų išgyvenamumas buvo 26 proc., be recidyvo gyveno 33 proc. pacientų. Atokiosios MTS nustatytos 25 proc. pacientų, kurių naviko infiltracijos gylis atitiko T2, 37 proc. pacientų, kuriems buvo >T2 navikas ir 51 proc. pacientų, kuriems nustatytos MTS limfmazgiuose [88].

## 2.2. Spindulinė invazinio šlapimo pūslės vėžio terapija

Urotelio vėžys yra jautrus spinduliniam gydymui, panašiai kaip galvos ir kaklo plokščialąsteliniai navikai [62]. Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, Didžiojoje Britanijoje ir Kanadoje, išorinė spindulinė terapija (ST) iki šiol laikoma pirmojo pasirinkimo invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdu. Šis gydymo metodas taikomas jau daugiau kaip 50 metų [56]. Spindulinio gydymo rezultatai geresni pacientų, kurie yra jaunesni, kuriems diagnozuota mažesnė ligos stadija, kai mažesnis naviko piktybiškumas, kai nėra metastazių mažojo dubens limfmazgiuose, kai normali inkstų funkcija ir nėra hidronefrozės, kai normalus hemoglobinas ir atlikta kuo radikalesnė šlapimo pūslės naviko TUR. Sudarant šlapimo pūslės naviko švitinimo planą, didelė problema yra tai, kad šlapimo pūslė yra judantis organas ir jos ribos per parą gali ne kartą pasikeisti.

Atlikta keletas didelės apimties tyrimų [64] (2 lentelė), kurių metu išorinė ST buvo panaudota kaip pirmo pasirinkimo ir vienintelis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo metodas.

### 2 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kuriuose taikyta spindulinė terapija invaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti [64]

Autoriai	Pacientų skaičius	Klinikinis naviko išplitimas	5 metų išgyvenamumas, proc.	5 metų išgyvenamumas be recidyvo, proc.
Jenkins	182	T2-T3	40	41
Shearer	157	T3	23	45
Gospodarowicz	121	T2-T4a	40	35
Mameghan	342	T1-T4b	Neskelbta	45
DeNeve	147	T2-T3	31	35

Antroje lentelėje pateikti apibendrinamieji 5 metų pacientų bendrojo išgyvenamumo bei 5 metų išgyvenamumo be recidyvo priklausomai nuo ligos stadijos duomenys. ST šiuose tyrimuose buvo atliekama realizuojant 2,0-2,5 Gy per dieną 5 dienas per savaitę, SŽD - 55-65 Gy. Navikas visiškai išnyko nuo 40 iki 52 proc. atvejų, 5 metų išgyvenamumas siekė nuo 23 iki 40 proc. Geriausi išorinės ST rezultatai gauti, kai naviko išplitimas buvo T2N0, naviko dydis <5 cm ir nebuvo šlapimtakių obstrukcijos.

Vienas didžiausių tyrimų, siekiant įvertinti ST reikšmę gydant invazinį šlapimo pūslės vėžį, yra Duncan ir bendraautorių atliktas 963 pacientų, kuriems taikyta vien tik ST, gydymo veiksmingumo įvertinimas. Šiame tyrime navikas visiškai išnyko, nesvarbu, koks buvo jo infiltracijos gylis, 45 proc. atvejų, o 5 metų išgyvenamumas be ligos recidyvo sudarė 25 proc. (T1N0 - T3N0 naviko išplitimo atvejų) ir 16 proc. (T4N0 naviko išplitimo atvejų) [51]. Daugiau recidyvų šlapimo pūslėje atsiranda pacientams, kuriems ST taikyta su pertrauka, dviem etapais [49].

Vien ST rekomenduojama invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams tais atvejais, kai yra kontraindikacijų atlikti RC, kai po cistektomijos nustatyta navikinių ląstelių operacinio pjūvio kraštuose, kai cistektomijos metu nustatyta metastazių sritiniuose limfmazgiuose. Tai vienas iš veiksmingiausių nechirurginių gydymo būdų, ypač kai naudojama šiuolaikinė švitinimo įranga. Planuojant šlapimo pūslės vėžio ST, į švitinimo tūrį įtraukiama šlapimo pūslė, paravezikinė ląsteliena ir sritiniai limfmazgiai. Kai kuriuose vėžio centruose švitinamas tik navikas *boost* metodu [56]. Motyvacija – žymiai sumažėję nepageidaujami poveikiai virškinamajam traktui, o gydymo veiksmingumas ir vietinė ligos kontrolė nenukenčia. Kokį švitinimo tūrį reikia pasirinkti taikant ST, yra neaišku, nes nėra atlikta palyginamųjų atsitiktine atranka pagrįstų tyrimų.

Pasaulyje šiuo metu vyrauja tendencija, kad reikia švitinti visą šlapimo pūslę bei sritinius limfmazgius, o švitinimo kursas turi vykti be pertraukų. Suminė šlapimo pūslės švitinimo dozė – 66 – 68 Gy per 33 - 34 frakcijas, sritinių limfmazgių – 46 - 50 Gy per 23 - 25 frakcijas [1]. JAV gydant invazinį

šlapimo pūslės vėžį ST yra apšvitinamas visas mažasis dubuo įtraukiant į švitinimo lauką išorinius ir vidinius klubinius limfmazgius. Per 4-5 savaites realizuojama 40-45 Gy SŽD, padalyta po 1,8-2,0 Gy per frakciją. Sumažinus švitinimo tūrį, taikomas *boost* metodas: 20-25 Gy dozė realizuojama per 15 frakcijų į šlapimo pūslės naviko vietą. Didžiojoje Britanijoje 4 savaitių laikotarpiu realizuojama 50-55 Gy SŽD, per vieną frakciją – 2,5-2,75 Gy dozė. Skiriant didesnes dozes per frakciją yra didesnė vėlyvųjų pospindulinių reakcijų tikimybė [83]. Taikant ST kaip monoterapiją, daugelio tyrimų duomenimis, navikas visiškai regresuoja 46 – 68 proc. atvejų, o 5 metų išgyvenamumas svyruoja nuo 20 iki 41 proc. [30, 31]. Tam neprieštarauja duomenys, paskelbti italų mokslininkų. Jie išanalizavo gydymo rezultatus 459 pacientų, kuriems ST buvo taikyta kaip pirmo pasirinkimo ir vienintelis šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas. 54 proc. šio tyrimo pacientų buvo nustatyta T2N0 navikas, 18 proc. - T3N0-T4N0 navikas, likusiems pacientams diagnozuotas paviršinis urotelio vėžys. Tirtiems pacientams realizuota suminė 60–70 Gy dozė. Dauguma gydytų pacientų buvo sunkios bendrosios būklės, todėl chirurginis gydymas jiems buvo kontraindikuotinas. Bendrasis pacientų 5 metų išgyvenamumas buvo 36 proc. Šiame tyrime išryškėjo, kad pacientų išgyvenamumas priklauso nuo amžiaus, naviko dydžio ir jonizuojančiosios spinduliuotės dozės [37].

Literatūroje yra duomenų apie klinikinius tyrimus, kuriuose stengiasi išsiaiškinti ST fracionavimo reikšmę gydymo rezultatams. Horwich ir bendraautoriai paskelbė perspektyvaus atsitiktine atranka pagrįsto tyrimo rezultatus. Į tyrimą įtraukti 229 pacientai. Vienai grupei buvo skirtas spindulinis gydymas įprastinėmis frakcijomis, kitai – akceleruotas (pagreitintas - pacientai švitinami 2 kartus per parą). Statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo tarp šių dviejų pacientų grupių nenustatyta. 5 metus išgyveno 37 proc. pacientų, kuriems ST buvo skirta įprastinėmis frakcijomis, ir 40 proc. pacientų, kuriems buvo taikytas pagreitintas švitinimas. Pažymėtina, kad reikšmingas nepageidaujamas poveikis organizmui nustatytas pagreitinto švitinimo grupėje: 2 ir 3 laipsnio pagal RTOG toksinis poveikis virškinamajam traktui pasireiškė 44 proc. pacientų, kuriems taikyta akceleruota ST, ir 26 proc.



pacientų, kuriems taikyta įprastinė ST ( $p < 0,001$ ). Toksinis poveikis šlapimo pūslėi buvo panašus abiejose gydymo grupėse, panašus buvo ir vėlyvasis toksinis poveikis. Nustatyta, kad 2 pacientai mirė dėl gydymo komplikacijų, abu buvo gydyti pagreitinotos ST grupėje. ( $p < 0,001$ ). Abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir vietinių recidyvų atsiradimo dažnis [38]. Daugiau žadantis ir mažiau toksiškas yra hiperfrakcionuotas švitinimo režimas, kuris įgyvendinamas taip: pirmos frakcijos dozė realizuojama pirmoje dienos pusėje ir švitinama visa šlapimo pūslė, o antrosios frakcijos dozė realizuojama antroje dienos pusėje ir *boost* metodu švitinamas šlapimo pūslės navikas [56].

Tirta priešoperacinės ir pooperacinės radioterapijos reikšmė gydant pacientus, sergančius invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu. Parsons ir bendraautoriai nustatė, kad taikant ST prieš RC gaunami geresni gydymo rezultatai, palyginti su gydymo rezultatais, gautais taikant vien tik RC [52]. Buvo atlikti 4 atsitiktinės atrankos tyrimai siekiant palyginti vienos išorinės ST ir priešoperacinės išorinės ST derinio su RC veiksmingumą [53]. Nepaisant to, kad 5 metų išgyvenamumas didesnėje dalyje šių tyrimų rodė RC derinio su priešoperacine ST pranašumą, statistiškai reikšmingai įrodyti ST ir RC derinio pranašumą, palyginti su ST, nepavyko dėl mažo pacientų skaičiaus (3 lentelė).

**3 lentelė. Atsitiktinės atrankos tyrimai, skirti priešoperacinės išorinės spindulinės terapijos ir radikliosios cistektomijos derinio bei tik išorinės spindulinės terapijos veiksmingumui palyginti gydant invazinį urotelinį šlapimo pūslės vėžį [53]**

Tyrimas	Gydymas	Pacientų skaičius	Išplitimas	5 metų išgyvenamumas, proc.
M.D. Anderson Hospital	50Gy+RC	35	T3	46
	60Gy (+gelbs.C)	32	T3	22
U.K. Coop Group	40Gy+RC	98	T3	39
	60Gy (+gelbs.C)	91	T3	28
National Danish Trial	40Gy+RC	88	T3	29
	60Gy (+gelbs.C)	95	T3	23
NBCG	40Gy+RC	37	T2-T4a	27
	60Gy (+gelbs.C)	35	T2-T4a	40

NBCG – Nacionalinė šlapimo pūslės vėžio grupė (angl. *National Bladder Cancer Group*), RC – radiklioji cistektomija, gelbs.C – gelbstimoji cistektomija

Po RC taikyti spindulinę terapiją nerekomenduojama dėl ryškaus nepageidaujamo poveikio virškinamajam traktui.

JAV onkologų duomenimis, išorinės ST veiksmingumas, palyginti su RC veiksmingumu, mažesnis, dėl to ST šioje šalyje retai rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo vietiškai išplitusio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas [32]. Tačiau italų tyrėjų atlikta retrospektyvinė 45 vyresnio amžiaus (>75 metų) pacientų, kuriems buvo taikytas spindulinis gydymas, analizė parodė, kad šis gydymo būdas tokiems pacientams pakankamai saugus [42]. Taigi, kategoriškai teigti, kad ST rezultatai yra blogesni negu RC, negalima. Lyginant šiuos du metodus, galima padaryti šiuos apibendrinimus:

- paprastai ST taikoma pacientams, kuriems RC negalima pasiūlyti kaip pirmo pasirinkimo gydymo, tai yra vyresniems ir sergantiems gretutinėmis ligomis;

- pacientams, kuriems taikoma ST, stadija nustatoma pagal klinikinius požymius, o operuotiems pacientams – ir histologiškai. Pagal klinikinius požymius nustatyta stadija gali būti mažesnė negu patikslinta histologiškai;

- jeigu TUR prieš gydymą atlikta nepakankamai radikaliai, tai galima ištaisyti atlikus RC, o pacientams, kuriems taikoma ST, kartais gydymas pradedamas šlapimo pūslėje esant liekamajam navikui;

- senesniuose tyrimuose dėl senos aparatūros ir neadekvataus frakcijų dydžio, pertraukų spindulinio gydymo metu ST gali būti nevisavertė.

Kai kurie Europos vėžio centrai, atliekantys klinikinius tyrimus, išorinę ST derino su brachiterapija. Šiuo metodu gydant T2N0-T3AN0 navikus, jie išnyko 75 - 80 proc. atvejų, o pacientų 5 metų išgyvenamumas siekė 50 - 76 proc. [27, 65].

Šiuo požiūriu įdomūs Vijnmaalen ir bendraautorių paskelbti rezultatai, gauti šlapimo pūslės vėžiui gydyti taikant išorinę ST derinant su brachiterapija [87]. Į šį klinikinį tyrimą buvo įtraukti 66 pacientai, esant nedideliems (<5 cm dydžio) solitariniams navikams, po TUR. Jiems buvo taikyta išorinė ST ir intersticinė brachiterapija, naudojant iridžio-192 izotopą. Šių pacientų 5 metų bendrasis išgyvenamumas siekė 61 proc, o 5 metus be ligos recidyvo išgyveno 60 proc. pacientų.

Pažymėtina, kad nėra atlikta atsitiktine atranka pagrįstų tyrimų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad šis gydymo metodas pranašesnis už kitus. Be to, kai kurių vėžio centrų duomenimis, išorinės ST derinys su brachiterapija gali būti naudojamas tik apie 10 proc. invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų, kadangi yra griežti atrankos kriterijai: ne didesnis kaip T3AN0 naviko išplitimas, vienintelis navikas šlapimo pūslėje, navikas ne > 5 cm dydžio, gera bendroji paciento būklė, pakankama šlapimo pūslės talpa. Taikant išorinės ST derinį su brachiterapija, reikalingi patyrę specialistai ir radioterapeutų bei urologų bendradarbiavimas.

### **2.3. Sisteminė chemoterapija gydant invazinį ir metastazavusį urotelinį šlapimo pūslės vėžį**

Chemoterapija yra pagrindinis metastazavusio nerezektabilaus urotelinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas. Iki atsirandant sisteminei chemoterapijai, tik nedaugelis tokių pacientų išgyvendavo daugiau kaip 3–6 mėn. [39]. Taikant polichemoterapiją, šios grupės pacientų išgyvenimo trukmę pavyko prailginti iki 1 metų ir daugiau. Gydant metastazavusį šlapimo pūslės vėžį buvo nustatytas jo jautrumas monochemoterapijai cisplatina, metotreksatu, ciklofosfamidu, ifosfamidu, gemcitabinu, paklitakseliu. Bendrasis atsakas į CHT, taikant vieną chemopreparatą, buvo 20 - 30 proc.

1983 metais Memorial Sloan-Kettering vėžio centre buvo sukurta M-VAC (metotreksatas, vinblastinas, adriablastinas, cisplatina) polichemoterapijos schema, beveik du dešimtmečius buvusi gydymo standartu metastazavusiam ir lokaliai išplitusiam urotelio vėžiui gydyti. Loehrer ir bendraautorai atliko atsitiktinės atrankos tyrimą, kurio tikslas - palyginti monoterapijos cisplatina ir M-VAC režimo veiksmingumą [74]. Paaiškėjo, kad vidutinė išgyvenimo trukmė yra geresnė M-VAC polichemoterapijos grupėje (13 ir 6 mėn). Nepaisant pagerėjusių išgyvenimo trukmės rodiklių, paaiškėjo, kad šis režimas pasižymi nemažu toksiškumu, ypač vyresnio amžiaus pacientams ir pacientams, sergantiesiems gretutinėmis ligomis [34]. Pacientams, gydytiems pagal M-VAC schemą, pasireiškė ženklus

nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, inkstams, taip pat hematologinis toksiškumas. Apie 10 proc. atvejų konstatuotas neutropeninis sepsis.

Von der Maase ir bendraautoriai paskelbė III fazės klinikinio tyrimo duomenis kurie liudija, kad, gydant metastazavusį urotelio vėžį gemcitabinu, derinamu su cisplatina (GC), gydymo veiksmingumas yra panašus kaip ir gydymui taikant M-VAC schemą [8]. Į šį tyrimą buvo įtraukta 405 pacientai, 203 iš jų skirta chemoterapija pagal GC schemą, o 202 pacientams - M-VAC polichemoterapija. Bendrasis atsakas į gydymą buvo 49 proc. GC grupėje ir 45 proc. M-VAC grupėje. Pacientai vidutiniškai išgyveno 14 mėn. GC grupėje ir 15,2 mėn. M-VAC grupėje. Ženkliai mažiau nepageidaujamų poveikių organizmui nustatyta GC chemoterapijos grupėje. Šiuo metu GC chemoterapija yra rekomenduojama kaip pirmos eilės gydymo standartas metastazavusiam uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti.

Kadangi pacientų išgyvenimo trukmė, taikant polichemoterapiją, nėra ilga ir siekia apie 1 metus, tai paskatino tyrėjus ieškoti naujų, optimalesnių gydymo schemų. EORTC (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) atliko III fazės atsitiktine atranka pagrįstą klinikinį tyrimą, kurio metu buvo lygintas didelių ir įprastinių M-VAC dozių režimai [66,67,68]. Taikant didelių dozių M-VAC režimą, febrilinės neutropenijos profilaktikai naudotas neutrofilų kolonijas stimuliuojantis veiksnys. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis bendrasis atsakas į gydymą didelių dozių grupėje ( atitinkamai 64 proc. ir 50 proc.). Daugiau kaip 7 metus išgyveno 25 proc. pacientų, gavusių didelių dozių M-VAC, ir 13 proc. gavusių standartinį M-VAC chemoterapijos režimą. Tačiau statistiškai reikšmingai vidutinio išgyvenimo trukmės skirtumo tarp šių dviejų grupių nebuvo nustatyta.

Atsižvelgiant į tai, kad dauguma pacientų, sergančių šlapimo pūslės vėžiu, yra vyresnio amžiaus, serga gretutinėmis širdies ir kraujagyslių bei plaučių ligomis, inkstų nepakankamumu ir polineuropatija, gydymas cisplatina jiems dažnai kontraindikuotinas. Todėl buvo tirti CHT režimai, į kurių sudėtį cisplatina neįeina.

Kaip jau minėta, paklitakselis ir gemcitabinas buvo veiksmingi naudojant juos kaip monoterapiją urotelio vėžiui gydyti, todėl atlikta keletas klinikinių tyrimų siekiant iširti jų derinio veiksmingumą [5, 69, 70]. Bendrasis atsakas, gydant paklitakseliu ir gemcitabinu, buvo nuo 40 iki 70 proc., bendroji pacientų išgyvenimo trukmė siekė nuo 12 iki 16 mėn. Nepaisant to, kad buvo išvengta cisplatinai būdingo toksinio poveikio organizmui, pasireiškė kitos nepageidaujamos reakcijos, tarp jų neutropenija, tačiau ji buvo sėkmingai gydoma.

Tirta galimybė CHT režimuose cisplatiną pakeisti karboplatina, dėl to, kad karboplatina yra geriau toleruojama. Kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose buvo siekta palyginti CHT režimų, į kurių sudėtį įeina cisplatiną arba karboplatina, veiksmingumą. Atlikta keletas tokio pobūdžio tyrimų [71, 72]. Dreicer ir bendraautorai palygino M-VAC polichemoterapijos veiksmingumą su karboplatiną ir paklitakselio derinio veiksmingumu. Nepaisant to, kad šis tyrimas nepasiekė galutinių pacientų įtraukimo tikslų, buvo palyginta įtrauktų pacientų išgyvenimo trukmė – ji siekė 13,8 mėn. karboplatiną ir paklitakselio grupėje bei 15,4 mėn. M-VAC grupėje [71]. Dogliotti ir bendraautorai atliko II fazės atsitiktine atranka pagrįstą klinikinį tyrimą, siekdami palyginti GC chemoterapijos režimo ir karboplatiną bei gemcitabino derinio veiksmingumą [72]. Vertinant toksiškumą, daugiau neutropenijos atvejų nustatyta gemcitabino ir karboplatiną grupėje, tačiau pykinimas, vėmimas ir nefrotoksiškumas buvo dažnesni GC chemoterapijos grupėje. Vidutinė bendrojo išgyvenimo trukmė buvo 12,8 mėn. GC grupėje ir 8,3 mėn. gemcitabino ir karboplatiną grupėje. Apibendrinant galima teigti, kad chemopreparatų deriniai su karboplatina yra mažiau toksiški, bet ir mažiau veiksmingi negu su cisplatiną. Jeigu pacientui dėl inkstų nepakankamumo negali būti skiriama cisplatiną, CHT su karboplatina gali būti alternatyva [66].

Nors RC yra standartinis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas, yra žinoma, kad apie 50 proc. operuotų pacientų išsivysto metastazės, nuo kurių jie miršta. Taigi, galima manyti, kad šiuo atveju tik lokalaus gydymo (operacijos ar ST) nepakanka. Radikalią operaciją ne visada įmanoma atlikti, kai šlapimo pūslės vėžys išplitęs į gretimus mažojo dubens organus – gimdą,

makštį, infiltravęs mažojo dubens ir pilvo sieną [26]. Ši prielaida paskatino kurti naujas sudėtinio šlapimo pūslės vėžio gydymo metodikas [44].

Neoadjuvantinė CHT gali būti skiriama prieš cistektomiją dėl 2 priežasčių: siekiant pailginti paciento išgyvenimo trukmę sunaikinant atokiausias mikrometastazes ir sumažinant naviką, kad būtų galima sėkmingiau atlikti RC. Be to, gavus visišką atsaką po CHT - pritaikyti pacientui šlapimo pūslę išsaugančias sudėtinio gydymo metodikas.

Literatūroje pateikiami duomenys, gauti atsitiktine atranka pagrįstų klinikinių tyrimų metu, naudojant neoadjuvantinę CHT prieš taikant vietinį gydymą (ST ar RC). Tyrimai, pradėti taikant monoterapiją cisplatina, neparodė naudos pacientų išgyvenamumui. Vėliau buvo atlikta keletas atsitiktine atranka pagrįstų tyrimų skiriant neoadjuvantinę CHT dupletais. Nordic-I tyrime 325 pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: neoadjuvantinės CHT cisplatina ir dokсорubicinu ir tik vietinės terapijos, kurią šiame tyrime sudarė priešoperacinė ST – SŽD 20 Gy ir po to atliekama RC [75]. Pradiniai duomenys, gauti praėjus 18 mėn., parodė 10-15 proc. išgyvenamumo pagerėjimą neoadjuvantinės CHT grupėje ( $p = 0,034$ ). Tačiau 5 metų bendrojo išgyvenamumo skirtumo neoadjuvantinės CHT ir kontrolinėje grupėje nustatyta nebuvo (atitinkamai 59 ir 51 proc,  $p = 0,1$ ). Viena vertus, CHT statistiškai reikšmingai neturėjo įtakos bendrajam pacientų išgyvenamumui ir išgyvenamumui esant T1–T2 navikams, kita vertus, esant T3N0-T4AN0 ligos išplitimui CHT turėjo reikšmingos įtakos gydytų pacientų išgyvenamumui. Šių kategorijų navikais sergančių pacientų bendrasis išgyvenamumas naudojant CHT padidėjo 15 proc. ( $p = 0,03$ ).

Keliuose tyrimuose buvo tiriama cisplatinos derinys su metotreksatu, naudojant šį režimą prieš operaciją. Į Nordic – II tyrimą buvo įtraukta 317 pacientų, sergančių invaziniu urotelio vėžiu. Viena grupė prieš operaciją gavo 3 ciklus CHT cisplatina ir metotreksatu, po to buvo operuoti, kitai grupei pacientų buvo atlikta cistektomija [76]. Deja, šio klinikinio tyrimo rezultatai statistiškai reikšmingai neparodė teigiamos neoadjuvantinės CHT įtakos pacientų išgyvenamumui.

Kito atsitiktinės atrankos tyrimo, kurį atliekant neoadjuvantiniam gydymui naudota cisplatina ir metotreksatas, rezultatus paskelbė Sengelov ir bendraautorai [77]. Pateikti 153 pacientų duomenys. Vienos grupės pacientai gavo neoadjuvantinę CHT cisplatina ir metotreksatu, po to atlikta ST arba RC, kita grupė pacientų gavo tik vietinį gydymą. Neoadjuvantinė CHT cisplatinos ir metotreksato deriniu taip pat nepagerino pacientų išgyvenamumo.

Vėlesnių klinikinių tyrimų metu į protokolus buvo įtrauktos polichemoterapijos schemos.

MRC/EORTC (angl. *Medical Research Council and European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) grupė paskelbė didelio klinikinio tyrimo, skirto iširti neoadjuvantinės CHT panaudojimo uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti, rezultatus [78]. Į tyrimą buvo įtraukti 976 pacientai: vienai grupei buvo skirta 3 ciklai neoadjuvantinės CHT pagal CMV schemą (cisplatina, metotreksatas, vinblastinas) ir vietinis gydymas, kitai grupei – tik vietinis gydymas. Gydančiam gydytojui buvo leista apsispręsti, kokio tipo vietinį gydymą skirti – ST ar RC. Pradinė šio tyrimo analizė parodė, kad mirties rizika sumažėjo 15 proc. neoadjuvantinės CHT grupėje. Nustatyta, kad 3 metų išgyvenamumas buvo 5,5 proc. geresnis neoadjuvantinės CHT grupėje, palyginti su išgyvenamumu tik vietinio gydymo grupėje, atitinkamai 55 proc. 50 proc. Tačiau išgyvenamumo padidėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,075$ ). 2002 metais pateikti šio tyrimo ilgesnio stebėjimo – 7,4 metų – rezultatai [79]. Bendrasis 5 metų išgyvenamumas buvo 50 proc. neoadjuvantinės CHT grupėje ir 44 proc. vietinio gydymo grupėje, 7 metų išgyvenamumas atitinkamai buvo 43 ir 37 proc. Absoliutus išgyvenamumo pagerėjimas CHT grupėje siekė 6 proc. Išgyvenamumo skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,048$ ).

Kitas tyrimas, patvirtinantis priešoperacinės CHT naudą, buvo atliktas SWOG (angl. *Southwest Oncology Group* - Pietvakarių onkologijos grupė). Grossman ir bendraautorai paskelbė apie 317 pacientų gydymo rezultatus [80]. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: RC grupę ir neoadjuvantinės CHT pagal M-VAC schemą (3 ciklą) bei po to atliktos RC grupę. Penkerių metų

išgyvenamumas pacientų, kuriems atlikta tik RC, buvo 43 proc, o tų, kuriems taikytas neoadjuvantinis gydymas – 57 proc. ( $p = 0,06$ ). (4 lentelė)

**4 lentelė. Atsitiktinės atrankos klinikiniai tyrimai, kuriuose invaziniam uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti naudota neoadjuvantinė chemoterapija [34]**

Tyrimas	Stadija	N	CHT schema	Lokalus gydymas	5 metų išgyvenamumas proc. kontrolin./neoadjuv.	p
CUETO	T2-T4A (Nx-2, M0)	122	Cisplatin x3	RC	37,3 / 35,5 (6,5 m.)	0,95
Nordic I	T1G3-T4a (Nx, M0)	325	CA x2	ST 20 Gy po to RC	51 / 58	0,1
Nordic II	T2-T4a (Nx, M0)	317	CM x 3	RC	46 / 53	0,24
Daveca 89-01	T2-T4b (Nx-3, M0)	33	CM x 3	RC	46 / 64	0,76
Daveca 89-02	T2-T4b (Nx-3, M0)	120	CM x 3	ST 60 Gy	24 / 19	0,98
MRC/EORTC	T2G3-T4a (N0-x, M0)	976	CMV x 3	RC, ST arba ST po to RC	37 / 43 (7 m.)	0,048
Abol-Enein	T2 (NX, M0)	196	CaMV x 2	RC	42 / 62 (laikas iki progresavimo)	0,013
SWOG 8710	T2-T4a (N0, M0)	317	MVAC x 3	RC	43 / 57	0,06

N – pacientų skaičius, CHT – chemoterapija, ST – spindulinė terapija, RC – radikalioji cistektomija, CA – cisplatina, doksorubicinas, CM – cisplatina, metotreksatas, CMV – cisplatina, metotreksatas, vinblastinas, CaMV – karboplatina, metotreksatas, vinblastinas, M-VAC – metotreksatas, vinblastinas, doksorubicinas, cisplatina, MRC/EORTC – Medicininių tyrimų taryba/ Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *Medical Research Council and European Organization for the Research and Treatment of Cancer*), SWOG - Pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*)

Atliktos kelios metaanalizės, siekiant įvertinti neoadjuvantinės CHT naudą gydant invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergančius pacientus. Metaanalizė, apimanti 3005 pacientų gydymo duomenis iš 11 atsitiktine atranka pagrįstų klinikinių tyrimų, labiausiai ir rėmėsi anksčiau minėtų MRC/EORTC ir SWOG tyrimų rezultatais [81]. Buvo patvirtinta statistiškai reikšminga nauda išgyvenamumui neoadjuvantinės CHT, į kurios režimus



įeina cisplatina, grupėje ( $p = 0,003$ ). Tai reiškia, kad taikant neoadjuvantinį gydymą, bendrasis išgyvenamumas pailgėja 5 proc. per 5 metus, palyginti su išgyvenamumu taikant vien tik vietinį gydymą. Taip pat statistiškai reikšmingai pailgėja laikas iki ligos progresavimo CHT gydytiems pacientams. Šios metaanalizės rezultatai leido įtraukti neoadjuvantinę CHT, į kurios schemas įeina cisplatina, į invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio gydymo standartus. Tačiau išliko urologų skeptiškumas šio papildymo požiūriu, nes siūlomos schemas – M-VAC ir MCV yra pakankamai toksiškos. Šiuo metu planuojama atlikti atsitiktine atranka pagrįstą tyrimą, skirtą iširti chemoterapijos pagal GC schemą vaidmenį atliekant neoadjuvantinį gydymą [66]. Pradėtas II fazės klinikinis tyrimas, kur neoadjuvantinį gydymą sudaro 4 ciklai chemoterapijos pagal GC schemą ir biologinė terapija bevacizumabu [39].

2001 metais Europoje buvo inicijuota metaanalizė, skirta nustatyti adjuvantinės CHT veiksmingumą gydant invazinį urotelinį šlapimo pūslės vėžį [43]. Buvo identifikuota 11 publikuotų ir nepublikuotų atsitiktine atranka pagrįstų klinikinių tyrimų, kuriuose taikyta adjuvantinė CHT. Tačiau tik 6 tyrimuose buvo prieinami išsamūs pacientų duomenys (5 lentelė).

Analizuota 491 paciento esami duomenys. Paaiškėjo, kad adjuvantinės CHT grupėje reliatyvi mirties rizika sumažėja 25 proc. ( $p = 0,019$ ), palyginti su mirties rizika vien tik chirurgijos grupėje. Tai reikštų bendrojo išgyvenamumo padidėjimą 6,5 proc. tiriamojoje grupėje arba 9 proc. padidėjusį 3 metų išgyvenamumą. Tačiau autoriai įspėja, kad šie rezultatai gali būti netikslūs, nes dalis tyrimų užbaigti anksti, o dalis pacientų į tyrimą buvo įtraukti, bet negavo jiems skirto gydymo. Buvo pacientų, kuriems, progresuojant ligai, nebuvo paskirta sisteminė CHT. Pažymėtina ir tai, kad statistiškai reikšmingiems rezultatams gauti yra per mažas atvejų skaičius. Vadinasi, ši metaanalizė neatsakė į klausimą, ar adjuvantinė CHT turi reikšmės invaziniu urotelio vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumui. Šiuo metu vyksta EORTC-30994 tyrimas adjuvantinės CHT veiksmingumui nustatyti. Planuojama įtraukti apie 2000 pacientų, toks kiekis įgalintų statistiškai reikšmingai atsakyti į tyrėjų išsikeltus klausimus.

**5 lentelė. Atsitiktinės atrankos klinikiniai adjuvantinės chemoterapijos tyrimai [43, modif.]**

Tyrimas	Atsitiktinė atranka	Išplitimas	Adjuvantinė CHT	CHT trukmė	N
Skinner	RC/RC+CHT	T3-T4,N+, M0	Cisplatina, ciklofosfamidai, doksorubicinas	4 ciklai kas 4 sav.	102
Bono	RC/RC+CHT	T2-T4, N0, M0	Cisplatina, metotreksatas	4 ciklai	93
Studer	RC/RC+CHT	T1(G2)-T4	Cisplatina	2 ciklai kas 4 sav.	91
Freiha	RC/RC+CHT	T3b-T4, N bet kuris, M0	MCV	4 ciklai kas 3 sav.	55
Stockle	RC/RC+CHT	T3b-T4a	M-VAC	3 ciklai	49
Otto	RC/RC+CHT	T3, N1-2, M0	Cisplatina, metotreksatas, vinblastinas, epirubicinas	3 ciklai kas 4 sav.	108

N – pacientų skaičius, RC – radikali cistektomija, CHT – chemoterapija, MCV – metotreksatas, cisplatina, vinblastinas, M-VAC – metotreksatas, vinblastinas, doksorubicinas, cisplatina

Vystantis vėžio biologijai ir išsiaiškinant naujus vėžio formavimosi mechanizmus, gydant urotelio vėžį savo vietos ieško biologinė arba taikinių terapija. Šiuo metu pradedami lapatinibo, sorafenibo, sunitinibo, cetuksimabo, trastuzumabo, bevacizumabo I ir II fazės klinikiniai tyrimai, kurių metu šie preparatai skiriami metastazavusiam urotelio vėžiui gydyti [66].

Pažymėtina, kad, taikant vien tik sisteminę CHT, visiškai ir ilgalaikė remisija būna retai. Angulo ir bendraautoriai pranešė, kad tik 26 proc. pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu šlapimo pūslės vėžiu, navikas regresavo visiškai [35]. Kai amerikiečių Memorial Sloan-Kettering tyrime pakartotinė TUR buvo pradėta derinti su polichemoterapija pagal M-VAC schemą, visiškai šlapimo pūslės naviko regresija buvo nustatyta net 56 proc. pacientų [36]. Teigiamas sisteminės CHT ir TUR derinio poveikis gydymo veiksmingumui paskatino toliau kurti invazinio šlapimo pūslės vėžio sudėtinio gydymo metodikas.

Prancūzų mokslininkai pirmieji paskelbė, kad ST derinys su cisplatina 10 - 20 proc. padidina sergančiųjų šlapimo pūslės vėžiu išgyvenamumui iki liga atsinaujina [33].

Šių tyrimų rezultatai paskatino kurti sudėtinę šlapimo pūslę išsaugančio gydymo metodikas, kurias sudaro trys komponentai: TUR, ST ir sisteminė CHT.

#### **2.4. Sudėtinis šlapimo pūslę išsaugantis gydymas**

Dar nėra padaryta didelės apimties metaanalizės, skirtos ištirti CHST įtaką pacientų, sergančių invaziniu šlapimo pūslės vėžiu, išgyvenamumą. Tik atsižvelgiant į kai kurių, dažniausiai nedidelių, II fazės klinikinių tyrimų rezultatus, galima daryti prielaidą, kad CHST gydymas (po TUR) yra pranašesnis už vien tik ST [47, 64, 91]. Todėl daugumą šiuolaikinių šlapimo pūslę išsaugančių gydymo protokolų sudaro trys komponentai: TUR, sisteminė CHT ir išorinė ST.

Kiekvienas iš sudėtinio gydymo komponentų yra svarbus. Makroskopiškai radikaliai atlikta TUR yra nepriklausomas prognozinis veiksnys, kuris koreliuoja su ilgesne pacientų išgyvenimo trukme. ST derinti su CHT racionalu dėl dviejų priežasčių. Pirma, citostatikai veikia kaip radiosensibilizatoriai, taip padidindami vėžinių ląstelių jautrumą ST. Antra, citostatikai sistemiškai veikia galimas slaptas mikrometastazes [6]. CHST dabar vis plačiau taikoma klinikiniuose tyrimuose siekiant nustatyti jos veiksmingumą, pagerinti pacientų gyvenimo trukmę ir kokybę. Pažymėtina, kad panaudojus CHST dažnai pavyksta išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę. Kadangi nė vienas iš anksčiau paminėtų gydymo metodų (TUR, CHT, ST), panaudotų atskirai, nėra pakankamas siekiant išvengti šlapimo pūslės pašalinimo, naudojamas jų derinys. Taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą, yra siekiama, kad būtų nedidelis recidyvų kiekis, o išgyvenamumas nebūtų mažesnis už pacientų, kuriems atlikta RC. Šiuo metu stengiamasi surasti optimalų chemopreparatą ir CHST gydymo režimą, kuris sukeltų kuo mažesnę nepageidaujamą poveikį organizmui.

Šlapimo pūslę išsaugančio gydymo, naudojant sudėtinę metodiką, pradininkai yra Prancūzijos Paryžiaus universitetas, Erlangeno universitetas Vokietijoje ir Harvardo universitetas Masačusetse, JAV [6].

1988 metais Housset ir bendraautoriai Paryžiaus universitete pradėjo klinikinį tyrimą pagal šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokolą. Buvo skiriamas neoadjuvantinio chemospindulinio gydymo kursas naudojant sutaptinę CHST: 5-Fluorouracilas ir cisplatina kartu su ST du kartus per dieną (indukcinė terapija). Po to buvo atliekama pakartotinė TUR. Pacientams, kuriems po indukcinio gydymo pakartojus šlapimo pūslės TUR nebuvo konstatuota naviko, buvo tęsiama CHST (konsolidacinė terapija). Nesant efekto po indukcinės terapijos, pacientams buvo atliekama RC. Į tyrimą buvo įtraukti 54 pacientai, visiškai atsakas nustatytas 74 proc. pacientų, o 3 metų bendrasis išgyvenamumas buvo 59 proc. Autorių duomenimis, ženklėsių nepageidaujamų poveikių, taikant šį gydymą, nenustatyta [7].

Erlangeno universiteto atstovas Dunst paskelbė šios institucijos 10 metų patirtį taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą pacientams, sergantiems invaziniu šlapimo pūslės vėžiu [63]. Išanalizuoti 245 pacientų, gydytų šiame centre nuo 1982 iki 1991 metų, gydymo rezultatai. Į tyrimą buvo įtraukti T1N0 blogos prognozės bei T2N0 ir T3N0 šlapimo pūslės vėžiu sergantys pacientai. Gydymas nebuvo vienodas: 139 pacientai gavo CHST gydymą, įtraukiant cisplatiną arba karboplatiną, kiti 106 pacientai gydyti tik ST. Tyrėjai paskelbė, kad 5 metų bendrasis išgyvenamumas buvo 47 proc., o 10 metų – 26 proc. Tai, ar CHT naudota cisplatina ar karboplatina, įtakos pacientų išgyvenamumui neturėjo. Atsakas į gydymą statistiškai reikšmingai didesnis buvo naudojant cisplatiną, naudojant šį chemopreparatą, pailgėjo laikas iki ligos progresavimo. Apie nepageidaujamas reakcijas organizmui autoriai nepaskelbė.

Tęsiant pradėtus šlapimo pūslę išsaugančio gydymo tyrimus Erlangeno universitete, 1998 metais Sauer ir bendraautoriai paskelbė savo 14 metų patirties, gydant invazinį šlapimo pūslės vėžį, rezultatus [61]. Buvo išanalizuoti ir palyginti 333 pacientų gydymo rezultatai. 128 pacientai buvo gydomi vien tik ST, 205 pacientams buvo skirta CHST, įtraukiant cisplatiną arba karboplatiną. Prieš gydymą visiems pacientams buvo atliekama TUR. Visiškai

atsakas buvo nustatytas 57 proc. pacientų, gydytų ST, ir 80 proc. pacientų, kurie gavo CHST (atitinkamai 85 proc. pacientų, gydytų cisplatina ir 70 proc. pacientų, gydytų karboplatina). Bendrasis 5 ir 10 metų išgyvenamumas ST grupėje buvo atitinkamai 36 proc. ir 21 proc., CHST, įtraukiant cisplatina, grupėje 61 proc. ir 38 proc., CHST, įtraukiant karboplatina, grupėje – 47 proc. ir 28 proc. Taigi, CHST yra veiksmingesnė, palyginti su ST veiksmingumu, o cisplatina, derinama su ST, veiksmingesnis preparatas negu karboplatina. Taikant CHST, buvo nustatyta nepageidaujamų reakcijų: 2 pacientams pasireiškė IV laipsnio toksinis poveikis virškinamajam traktui - 1 iš jų mirė dėl žarnų perforacijos. 94 proc. pacientų pasireiškė I–IV laipsnio toksinis poveikis kraujodarai. 58 pacientams CHST grupėje reikėjo mažinti chemopreparato dozę dėl pasireiškusio toksinio poveikio kraujodarai arba nefrotoksiškumo. Šio tyrimo trūkumas – nebuvo taikytas atsitiktinės atrankos metodas paskirstant pacientus į skirtingo gydymo grupes.

### **RTOG atlikti konservatyviojo šlapimo pūslę išsaugančio gydymo tyrimai (6 lentelė)**

**6 lentelė. RTOG atlikti tyrimai taikant konservatyvųjį šlapimo pūslę išsaugantį gydymą [12, modif.]**

Tyrimas	Chemopreparatas	CHT	Visiškas atsakas, proc.	5 metų išgyvenamumas, proc.
85-12	Cisplatina	Neskirta	66	52
88-02	Cisplatina	Neoadjuvantinė MCV	75	51
89-03	Cisplatina	±Neoadjuvantinė MCV	59	49
95-06	Cisplatina/5Fluorouracilas	Neskirta	67	83*
97-06	Cisplatina	Adjuvantinė MCV	74	61*
99-06	Cisplatina, paklitakselis	Adjuvantinė GC	87	56
02-03	Cisplatina/5Fluorouracilas arba cisplatina/paklitakselis	Adjuvantinė GC	vyksta	neskelbta

MCV – metotreksatas, cisplatina, vinblastinas, GC – gemcitabinas, cisplatina, RTOG - spindulinio gydymo onkologijos grupė (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*),

\*3 metų išgyvenamumas

Per du dešimtmečius RTOG sukūrė 7 šlapimo pūslę išsaugančio gydymo klinikinių tyrimų protokolus. Jie skirti pacientams, kurie serga invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu ir standartiniu atveju būtų kandidatai atlikti RC. Septintas klinikinis tyrimas šiuo metu tebevyksta. Pagrindinis šių tyrimų tikslas buvo prailginti pacientų išgyvenimo trukmę, antriniai tikslai – išsaugoti šlapimo pūslę bei įvertinti įvairių chemospindulinio gydymo režimų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas. Visus 7 klinikinius tyrimus siejančios grandys yra pradinė, kuo radikalesnė TUR, po to – sutartinė CHST, į kurią būtinai įtraukta cisplatina. Visi tiriamieji gavo įvadinę CHST. Po to jiems buvo atliekama pakartotinė cistoskopija ir pakartotinė biopsija, nuo kurios rezultatų priklausė tolesnė gydymo taktika. Pacientams, kuriems buvo nustatyta visiška remisija, toliau buvo tęsta CHST, o tiems, kuriems efekto negauta, buvo atliekama RC. Apibendrinus šios serijos tyrimų rezultatus, paaiškėjo, kad 5 metų pacientų bendrasis išgyvenamumas buvo nuo 49 iki 56 proc (CHST grupė). Ir svarbiausia – nuo 54 iki 67 proc. 5 metus išgyvenusių pacientų išsaugojo funkcionuojančią šlapimo pūslę [12, 41, 59].

RTOG 85-12 buvo pirmasis šios serijos klinikinis tyrimas, siekiant išsaugoti šlapimo pūslę invaziniu urotelio vėžiu sergantiems pacientams. Buvo įtraukti 49 pacientai. Jiems buvo skiriama įvadinė CHST naudojant cisplatiną, po to atliekama TUR CHST efektui įvertinti. Pacientams, kuriems nebuvo atsako į CHST, buvo atlikta RC. Pacientams, kuriems pakartojus TUR naviko nenustatyta, buvo tęsiama konsoliduojanti CHST. 67 proc. pacientų nustatytas visiškas atsakas po įvadinės CHST. Nepageidaujamos reakcijos buvo neryškios ir nesunkiai koreguojamos. Tik 1 pacientui buvo nustatyta III laipsnio pagal RTOG toksinis poveikis virškinamajam traktui, po 1 pacientą patyrė IV laipsnio neutropeniją ir trombocitopeniją. 4 metų pacientų išgyvenamumas buvo 52 proc. [13]. Šio tyrimo sėkmė įkvėpė tyrėjus organizuoti tolesnius RTOG tyrimus.

Tester ir bendra autoriai paskelbė RTOG 88-02 tyrimo rezultatus. Į šį II fazės klinikinį tyrimą buvo įtrauktas 91 pacientas, sergantis T2N0–T4aN0 invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu. Pacientų būklė buvo gera, jie galėjo būti kandidatai RC atlikti. Iš pradžių pacientams buvo skirti 2 neoadjuvantinės

CHT pagal MCV (metotreksatas, cisplatina, vinblastinas) schemą ciklai. Po to buvo skiriama sutaptinė CHST naudojant cisplatiną ir ST (SŽD - 39,6 Gy). Pabaigus šį gydymą, pacientams buvo atliekama pakartotinė TUR. Pacientai, kuriems pakartojus TUR naviko nenustatyta, toliau tęsė konsoliduojantį CHST gydymą naudojant cisplatiną ir išsaugojo funkcionuojančią šlapimo pūslę. Pacientams, kuriems pakartojus TUR nustatytas navikas, buvo atlikta RC. 4 metų bendrasis išgyvenamumas buvo 62 proc., išgyvenamumas su išsaugota šlapimo pūslė - 44 proc. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos buvo III ir IV laipsnio toksinis poveikis šlapimo pūslėi (3%), III ir IV laipsnio pagal RTOG toksinis poveikis virškinamajam traktui (1%), III ir IV laipsnio neutrofilų kiekio sumažėjimas (12%). Nebuvo konstatuota su gydymu susijusių mirčių. [57].

RTOG 89-03 tyrimu buvo siekiama patikslinti, ar neoadjuvantinė CHT pagal MCV schemą turi įtakos pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, išgyvenamumui ir šlapimo pūslės išsaugojimui. Į šį klinikinį tyrimą buvo įtraukti 123 pacientai, sergantys T2-T4a šlapimo pūslės vėžiu. Visiems pacientams buvo įmanoma atlikti RC. Gydymas buvo pradėtas nuo kuo radikalesnės TUR. Po to I grupei pacientų skirti 2 ciklai neoadjuvantinės chemoterapijos pagal MCV schemą ir CHST įtraukiant cisplatiną, o II grupei skirta tik CHST. Visiems pacientams po ST (SŽD – 39,6 Gy) buvo atlikta cistoskopija ir pakartotinė biopsija. Priklausomai nuo gautų rezultatų pacientams buvo atliekama cistektomija (jei buvo rastas likęs navikas) arba tęsiama CHST, kur jonizuojančiosios spinduliuotės SŽD buvo 64,8 Gy (jei gautas visiškas atsakas į indukcinį gydymą). Šis klinikinis tyrimas buvo sustabdytas dėl didelio toksiškumo, nes buvo konstatuotos 3 mirtys dėl neoadjuvantinės CHT pagal MCV schemą toksinio poveikio organizmui. Tyrimas taip pat neparodė išgyvenamumo skirtumo tarp 2 grupių – penkerių metų išgyvenamumas pacientų, kurie gavo neoadjuvantinę CHT pagal MCV schemą buvo 48 proc., o grupėje be neoadjuvantinės CHT - 49 proc. [14].

Tolesni RTOG protokolai buvo skirti išsiaiškinti, ar turi įtakos pacientų išgyvenamumui ir šlapimo pūslės išsaugojimui ST frakcionavimas. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta hidronefrozę.

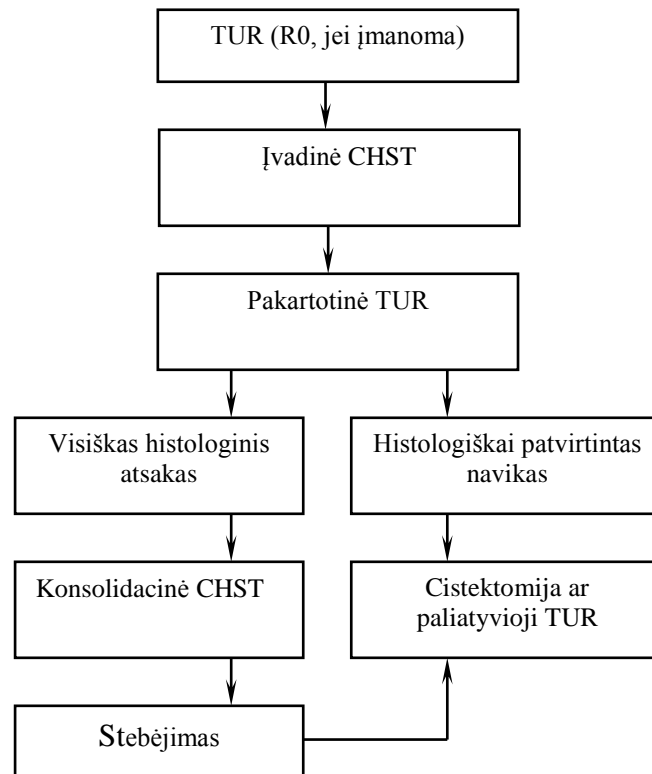
RTOG 95-06 tyrime buvo taikoma hipofrakcionuota ST: į dubenį buvo realizuojama po 3 Gy du kartus per dieną 1, 3, 15 ir 17 gydymo kurso dieną. Kartu su švitinimu buvo atliekama CHT cisplatina 15 mg/m<sup>2</sup> ir 5-Fluorouracilu 400 mg/m<sup>2</sup> 1-3 ir 15-17 dienomis. Atsakas į šį gydymą buvo vertinamas praėjus 8 savaitėms. Kaip ir kituose tyrimuose, visišką atsaką pasiekusiems pacientams buvo tęsiama CHST, o pacientams, kuriems naviko buvo likę, atliekama RC. Tyrime dalyvavo 34 pacientai, 67 proc. iš jų buvo nustatytas visiškas atsakas. Šis klinikinis tyrimas buvo sustabdytas dėl didelio toksinio poveikio šlapimo pūslėi - 21 proc. pacientų pasireiškė III ir IV laipsnio toksinis poveikis šiam organui [15].

RTOG 97-06 tyrime buvo skiriama hiperfrakcionuota ST 2 kartus per dieną kartu su cisplatina - po 20 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per savaitę. Kaip ir gydant pagal kitus RTOG grupės protokolus, gavus visišką atsaką po įvadinės CHST, šis gydymas buvo tęsiamas, o pacientai, kuriems nustatytas liekamasis navikas, operuojami. Nauja tai, kad abiejų grupių pacientams buvo skiriami 3 ciklai adjuvantinės CHT pagal MCV schemą. Visiškas atsakas nustatytas 71 proc. pacientų ir buvo konstatuota 11 proc. III ir IV laipsnio toksiškumo atvejų [16].

Pagal RTOG 99-06 protokolą taip pat buvo skiriama hiperfrakcionuota ST kartu su paklitakseliu (50 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per savaitę) ir cisplatina (20 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę) radiosensibilizuojančiomis dozėmis. Abu chemopreparatai buvo panaudojami ir įvadinės, ir konsolidacinės terapijos metu. Pagal šį klinikinio tyrimo protokolą gydyta 80 pacientų. Po atlikto gydymo visiems pacientams skirti 4 adjuvantinės CHT ciklai pagal GC schemą [12]. Taikant indukcinę chemoterapiją paklitakseliu ir cisplatina, 26 proc. pacientų išsivystė III-IV laipsnio nepageidaujami poveikiai, konsolidacinės terapijos metu III-IV laipsnio tosiškumas pasireiškė 8 proc. pacientų. Taikant adjuvantinę chemoterapiją pagal GC schemą, III laipsnio nepageidaujami poveikiai pasireiškė 46 proc., o IV laipsnio – 26 proc. pacientų. Vienas pacientas mirė. Gydymą pagal klinikinio tyrimo protokolą be žymesnių nukrypimų baigė 70 proc. pacientų. Penkių metų išgyvenamumas siekė 56 proc.[103].



Apibendrintas šlapimo pūslę išsaugančio gydymo algoritmas pateiktas 1 paveiksle.



**1 pav. Sergančiųjų invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu šlapimo pūslę išsaugančio gydymo algoritmas [62, modif.]**

TUR – transuretrinė rezekcija, R0 – mikroskopiškai radikalai, CHST – chemospindulinis gydymas

Be RTOG tyrėjų, dar keletas autorių paskelbė rezultatus, gautus taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą invazinio šlapimo pūslės vėžio atveju (7 lentelė).

Kaufman ir bendraautoriai [17] paskelbė Masačusetso ligoninės patyrimą taikant CHST. Jų protokolas buvo panašus į RTOG 97-06, tik skirti 2 CHT ciklai pagal MCV schemą (po TUR). Buvo gydyti 53 pacientai, sergantys T2-T4a šlapimo pūslės vėžiu. Bendrasis 5 metų išgyvenamumas buvo 48 proc. Pacientai, kurių naviko infiltracijos gylis buvo T2, 5 metus išgyveno 68 proc. atvejų, o navikui esant T3 ir T4 – 38 proc. atvejų. Nustatyta, kad hidronefroze yra nepalankus prognozinis veiksnys, nes, esant hidronefrozei, 5 metus išgyveno 27 proc., o nesant hidronefrozės - 63 proc. pacientų.

**7 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kurių metu taikytas šlapimo pūslę išsaugantis gydymas [12]**

Autoriai	Naviko išplitimas	Gydymas	Pacientų skaičius	Išgyvenamumas proc., kai šlapimo pūslė išsaugota
Shipley [60]	T2-T4a	TUR+CHT+ST	190	45 (10 m.)
Rödel [18]	T1-T4	TUR+CHT+ST	415	42 (5 m.)
Housset [7]	T2-T4	TUR+CHT+ST	54	62 (3 m.)
Sternberg [20]	T2-T4	Neoadj. M-VAC+TUR	104	44 (5 m.)
Herr [13]	T2	TUR	99	57 (10 m., griežti atrankos kriterijai)

TUR – transuretrinė rezekcija, CHT – chemoterapija, ST – spindulinė terapija, M-VAC – metotreksatas, vinblastinas, doksorubicinas, cisplatina

Gerų rezultatų konservatyviai gydant invazinį šlapimo pūslės vėžį pastaraisiais metais pasiekė Vokietijos Erlangeno universiteto tyrėjai. Rödel ir bendraautorai iš minėto universiteto apžvelgė savo ligoninės patirtį gydant 415 pacientų, sergančių šlapimo pūslės vėžiu. (89 pacientams buvo nustatyta T1N0 navikas, 326 pacientams - T2N0-T4N0 navikas). Po TUR 126 pacientams buvo taikyta išorinė ST, o 289 pacientams – CHST. 145 pacientai gydyti cisplatina - po 25mg/m<sup>2</sup> arba 20 mg/m<sup>2</sup> 5 dienas, 95 pacientai gydyti karboplatina - po 65 mg/m<sup>2</sup> 5 dienas. Visi pacientai pabaigė numatytą gydymo kursą, po to jiems buvo atliekama cistoskopija gydymo efektui įvertinti. 288 pacientams (72 proc.) konstatuotas visiškas atsakas į gydymą. 5 ir 10 metų išgyvenamumas siekė atitinkamai 75 proc. ir 51 proc. esant T1N0 kategorijų navikams ir 45 ir 29 proc. esant invaziniams navikams. Pagrindinės III ir IV laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (16 proc.), trombocitopenija (10 proc.), viduriavimas (6 proc., vienas pacientas mirė), cistitas (5 proc.). Pažymėtina, kad 80 proc. 10 metų išgyvenusių pacientų buvo išsaugota funkcionuojanti šlapimo pūslė. Erlangeno universiteto mokslininkai ypatingos svarbos parametru, sąlygojančiu chemospindulinio gydymo sėkmę, laiko makroskopiškai radikaliai atliktą šlapimo pūslės naviko TUR. Atlikus daugiaveiksnią analizę, šis parametras, kaip prognozinis veiksnys, labiausiai koreliavo su ilgesniu bendroju išgyvenamumu [18].

Shipley ir bendraautoriai apibendrina 190 pacientų, kuriems buvo pritaikyti šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokolai, rezultatus. Pacientai gydyti pagal klasikinę schemą – skiriamas neoadjuvantinis gydymas, po to atliekama cistoskopija ir biopsija ir, vadovaujantis biopsijos rezultatais, sprendžiama tolesnio gydymo taktika – konsoliduojanti konservatyvioji terapija, kaip organą išsaugantis gydymas, ar RC tiems pacientams, kurių navikas neišnyko. Reikia pažymėti, kad nebuvo laikomasi vieno unifikuoto protokolo, pacientai buvo gydomi pagal 5 skirtingus klinikinių tyrimų protokolus. 144 pacientams buvo skiriama neoadjuvantinė ST, po to iš naujo nustatomas naviko išplitimas ir, visiškai išnykus navikui, skiriama konsoliduojanti CHST įtraukiant cisplatiną. Tarp jų 98 pacientams buvo paskirti 2 kursai neoadjuvantinės CHT pagal CMV schemą. 29 pacientai gavo akceleruotą CHST, įtraukus cisplatiną ir 5-Fluorouracilą, 17 pacientų buvo gydyti hiperfrakcionuotos ST deriniu su cisplatina [60]. 5 ir 10 metų bendrasis išgyvenamumas buvo 54 proc. ir 36 proc., ligai specifinis išgyvenamumas, kai išsaugota šlapimo pūslė, atitinkamai buvo 46 proc. ir 45 proc. Reikia pažymėti, kad pasirinktas gydymas buvo gana toksiškas, ypač kai buvo skiriama CHT pagal MCV schemą. 19 pacientų, gydytų pagal šią schemą, išsivystė ženkli neutropenija ir/ar sepsis, nuo kurio 4 pacientai mirė. Tyrimas nebuvo pagrįstas atsitiktine atranka.

SWOG 8733 tyrime 61 pacientui buvo skiriama CHST, kaip chemopreparatą naudojant 5-Fluorouracilą po TUR. Šiame tyrime dalyvavę pacientai buvo blogos bendrosios būklės, todėl jiems nebuvo galima atlikti RC ar pritaikyti CHT cisplatina. Pacientams buvo skirti 4 ciklai chemoterapijos su 5-Fluorouracilu po 1000 mg/m<sup>2</sup> kartu su išorine ST, kur VŽD - 2 Gy, SŽD - 20 Gy. Po 2 ciklų buvo atliekama TUR. Neradus naviko, buvo tęsiama CHST - dar du ciklai, radus naviką, jeigu įmanoma, buvo atliekama RC. IV laipsnio toksinis poveikis nepasireiškė. Pagal šį klinikinio tyrimo protokolą gydytų pacientų vidutinė išgyvenimo trukmė buvo 20 mėn.[108].

Sternberg ir bendraautoriai [20] taikė neoadjuvantinę CHT pacientams, kuriems planuojamas šlapimo pūslę išsaugantis gydymas. Pagal jų protokolą pacientams, esant T2N0-T4N0 navikui, buvo skirti 3 neoadjuvantinės CHT

ciklai pagal M-VAC schemą (metotreksatas, vinblastinas, doksorubicinas ir cisplatina). Tyrime dalyvavo 104 pacientai. Po CHT buvo iš naujo nustatoma ligos stadija atliekant dubens kompiuterinę tomografiją (KT) ir pakartotinę TUR. 48 pacientams buvo konstatuotas visiškas atsakas, 4 pacientams nustatytas TaN0 navikas po 3 CHT ciklų pagal M-VAC schemą. Šiems pacientams tolesnis gydymas nebuvo skirtas ir jų 5 metų išgyvenamumas buvo 67 proc. 74 proc. šių pacientų buvo išsaugota šlapimo pūslė. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos, susijusios su CHT, buvo II ir III laipsnio neutropenija, lengvai koreguota neutrofilų kolonijas stimuliuojančiais veiksniais, skiriant juos profilaktiškai prieš kitus CHT ciklus. Nebuvo konstatuota mirčių, susijusių su CHT. Taigi atsakas į neoadjuvantinę CHT yra bendrojo išgyvenamumo ir šlapimo pūslės išsaugojimo galimybės prognozinis veiksnys.

Eapen ir bendraautorai paskelbė savo patirtį gydant pacientus, sergančius invaziniu urotelio vėžiu ir taikant jiems intraarterinę CHT cisplatina vietiškai kartu su įprastine ST. Buvo gauti gana neblogi bendrojo išgyvenamumo rezultatai, kuriuos galima palyginti su išgyvenamumu po RC. 75 proc. 5 metus išgyvenusių pacientų buvo išsaugota funkcionuojanti šlapimo pūslė [40]. Panašius tyrimus atliko ir japonų mokslininkai. Shimabukuro ir bendraautorai taikė regioninę intraarterinę chemoterapiją cisplatina, pirarubicinu ir angiotenzinu II invaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti kaip organą išsaugantį metodą ir gavo neblogus bendrojo išgyvenamumo rezultatus [46].

Kragelj ir bendraautorai atlikdami klinikinį tyrimą gydė 84 pacientus. Į tyrimą buvo įtraukiami invaziniu urotelio vėžiu sergantys pacientai. Daugumai pacientų nebuvo galima atlikti RC dėl sunkios bendros būklės ir gretutinių ligų. Gydymas buvo pradamas nuo TUR, po to buvo skiriama sutaptinė CHST įtraukiant vinblastiną. Gydymą pagal klinikinio tyrimo protokolą visiškai užbaigė 54 pacientai, kas sudarė 64 proc. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė toksiniu poveikiu į virškinimo traktą ir šlapimo pūslę. II laipsnio nepageidaujamos reakcijos pagal RTOG pasireiškė 27 pacientams (32 proc.), III laipsnio pagal RTOG – 12 (14 proc.) pacientų. Visiškas atsakas

gautas 78 proc. gydytų pacientų. Bendrasis 9 metų išgyvenamumas buvo 25 proc., ligai specifinis išgyvenamumas buvo 51 proc. [58].

EORTC 22971 antros fazės tyrimas pagal šlapimo pūslę išsaugančią metodiką taikant chemoterapiją su cisplatina ir 5-Fluorouracilu bei akceleruotą išorinę ST po TUR buvo nutrauktas, nes nepasiekė pacientų įtraukimo tikslų [107].

Įvertinus atliktų tyrimų rezultatus, galima teigti, kad tyrimuose, kuriuose buvo pritaikyti šlapimo pūslę išsaugantys protokolai, pavyko pasiekti panašius pacientų bendrojo išgyvenamumo rezultatus kaip ir atliekant RC. Geresni gydymo rezultatai buvo pasiekti kruopščiai atrinkus pacientus. Daugelyje klinikinių tyrimų naudoti chemopreparatai cisplatina ir 5-Fluorouracilas pasižymėjo ryškiu toksiškumu.

### **Cistektomijos ir šiuolaikinio šlapimo pūslę išsaugančio gydymo veiksmingumo palyginimas**

Šiuos gydymo metodus palyginti sudėtinga dėl sunkumų nustatyti naviko išplitimą: po TUR yra atliekamas klinikinis naviko išplitimo įvertinimas pagal TNM klasifikaciją, o po RC – pooperacinis patologinis. Klinikinis stadijavimas yra mažiau tikslus, kadangi sunkiau įvertinti šlapimo pūslės sienelės vėžinės infiltracijos gylį ir nustatyti, ar yra MTS sritiniuose limfmazgiuose [84]. Todėl atliekant klinikinį ištyrimą, kartais gali būti klaidingai nustatyta mažesnė ligos stadija, negu yra iš tikrųjų. Be to, kai kuriems pacientams prieš RC urotelio vėžys nebūna patvirtintas histologiškai. 25–40 proc. pacientų operuojami atliekant jiems RC esant navikui <T2. Be to, kai kuriems pacientams, sergantiems invaziniu urotelio vėžiu, RC techniškai neįmanoma atlikti dėl neoperabilumo. Šie veiksniai lemia, kad duomenys apie išgyvenamumą pacientų, kuriems atlikta RC, gali būti netikslūs.

Stein ir bendraautoriai pateikė rezultatus pacientų, gydytų atliekant RC. Tai vienas iš didžiausių publikuotų retrospektyviųjų tyrimų. Buvo išanalizuota 1054 pacientų duomenys. Bendrasis 5 metų išgyvenamumas buvo 68 proc, 10 metų atitinkamai - 66 proc. [85]. Šio tyrimo autoriai kaip svarbiausius

prognozinius veiksnius išskyrė naviko infiltracijos gylį ir limfmazgių būklę. T2N0 navikais sergančių pacientų 5 metų išgyvenamumas buvo 78 proc., o pacientų, sergančių T4N0 navikais, 5 metų išgyvenamumas po RC buvo 47 proc. Trumpiausiai išgyveno pacientai, kuriems buvo nustatytos MTS sritiniuose limfmazgiuose. 5 metus išgyveno 31 proc. tokių pacientų.

Panašius rezultatus paskelbė Memorial Sloan-Kettering vėžio centro tyrėjai [86]. Jie RC gydė pacientus, sergančius T2N0–T4N0 urotelio vėžiu. 5 metų išgyvenamumas šiame tyrime siekė 36 proc., 10 metų išgyveno 27 proc. gydytų pacientų.

Į III fazės tyrimą, kurį inicijavo Pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*), Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), Vėžio ir leukemijos tyrimo grupė B (angl. *Cancer and Leukemia Group B*) buvo įtraukti 307 pacientai. 5 metų išgyvenamumas šiame tyrime siekė 50 proc, 10 metų – 34 proc. [80]. Tyrimų, kuriuose palygintas RC ir šlapimo pūslę išsaugančio konservatyvaus gydymo veiksmingumas, rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė. Invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo palyginimas taikant jiems operacinį arba konservatyvų gydymą**

Tyrimas	Išplitimas	Pacientų skaičius	5 metų išgyvenam. proc.	10 metų išgyvenam. proc.
<b>Cistektomija</b>				
U.So.California, 2001 [85]	pT2-T4a	633	48	32
Memorial Sloan Kettering, 2001 [86]	pT2-T4a	181	36	27
SWOG/ECOG/CALGB*, 2003 [80]	cT2-T4a	307	50	34
<b>Šlapimo pūslę išsaugantis gydymas</b>				
U. Erlangen, 2002 [18]	cT2-T4a	326	45	29
MSH, 2003 [41]	cT2-T4a	190	54	36
RTOG, 1998 [14]	cT2-T4a	123	49	-

\*50% pacientų gavo 3 neoadjuvantinės chemoterapijos ciklus pagal M-VAC schemą

SWOG - pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*), ECOG - rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*),

CALGB – vėžio ir leukemijos tyrimo grupė B (angl. *Cancer and Leukemia Group B*), MSH – Masačusetso ligoninės tyrimas

## **2.5. Taksanų, gemcitabino ir kitų chemopreparatų deriniai su spinduline terapija bei chemopreparatų dozių ypatybės konservatyviai gydant invazinį urotelinį šlapimo pūslės vėžį**

Nors taikant CHST po TUR invazinio urotelio vėžio atvejais yra pasiekta neblogų gydymo rezultatų išsaugant šlapimo pūslę ir gerinant pacientų bendrąjį išgyvenamumą, optimali chemospindulinio gydymo schema šiuo metu nėra atrasta. Iš anksčiau apžvelgtų tyrimų rezultatų aišku, kad šiuo metu taikomi CHST deriniai yra pakankamai toksiški, o vien tik TUR ar TUR ir CHT bei TUR ir ST nepakanka. Veiksmingi chemopreparatai, skiriami su ST yra cisplatina, karboplatina, 5-Fluorouracilas. Šie preparatai yra tinkami jaunesniems pacientams esant geresnei bendrajai būklei, tačiau netinka vyresniems pacientams ir ypač esant sutrikusiai inkstų funkcijai. Kaip buvo aptarta anksčiau, gydymas pagal kai kuriuos RTOG protokolus buvo nutrauktas dėl išryškėjusio toksiškumo ir net mirčių. Pradėta tirti naujesnių chemopreparatų (paklitakselio, docetakselio, gemcitabino) deriniai su ST.

Taksanai, ypač paklitakselis, yra veiksmingi, taikant išplitusio urotelinio vėžio atvejais. Šie medikamentai ypač tinka pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, o CHT cisplatina yra kontraindikuotina [109]. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, paklitakselis gali padidinti navikinių ląstelių jautrumą ST. Nichols ir bendraautoriai [22] 8 pacientams, sergantiems invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu, taikė CHST, kurią sudarė gydymas paklitakseliu (150 mg/m<sup>2</sup>) ir karboplatina kas 3 savaites ST metu - iš viso buvo realizuota 64-68Gy. Nė vienam pacientui nereikėjo gydymo nutraukti dėl toksiškumo, taip pat nebuvo nustatyta vėlyvojo toksiškumo reakcijų. Visiems pacientams buvo gautas visiškas atsakas, 2 metų išgyvenamumas siekė 43 proc.

Dunst ir bendraautoriai [23] gydė 7 pacientus, sergančius invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu, ir taikė kartu su ST paklitakselį po 25-35 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per savaitę bei cisplatiną po 25 mg/m<sup>2</sup> 5 dienas per savaitę. Visi pacientai pabaigė planuotą gydymą, 1 pacientui buvo konstatuota III

laipsnio odos reakcija ir 1 pacientui - III laipsnio toksinis poveikis virškinamajam traktui.

Varveris ir bendraautoriai [24] taikė CHST naudodami docetakselį ir cisplatiną 42 pacientams, sergantiems invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu. Docetakselis buvo skiriamas po 40 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per savaitę, cisplatina - po 30 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per savaitę kartu su įprastine ST. Šis gydymas buvo pakankamai toksiškas. 2 pacientams gydymas buvo nutrauktas dėl toksiškumo, 3 atsisakė toliau tęsti gydymą. Buvo konstatuota 1 mirtis po 2 mėnesių pabaigus gydymą dėl šlapimtakių obstrukcijos ir sutrikusios inkstų veiklos. 8 pacientams reikėjo padaryti pertrauką dėl ūminio toksiškumo. Tai sudarė 22 proc. visų gydytų pacientų. Neutropenija nustatyta 22 iš 37 pacientų, tačiau febrilinė III ir IV laipsnio neutropenija išsivystė 3 pacientams. Visiškas atsakas buvo konstatuotas atitinkamai esant T1N0 navikui - 9 iš 9 pacientų, o esant T2N0 navikui - 7 iš 11, esant T3N0 navikui - 6 iš 13, esant T4N0 navikui - 1 iš 4 pacientų.

Gemcitabinas yra pirimidino analogas, kuris pasižymi citotoksiniu aktyvumu prieš įvairių navikų ląsteles (šlapimo pūslės, krūties, nesmulkiąją plaučių vėžio, kasos vėžio). Šie piktybiniai navikai yra gydomi ir ST. Taikant gemcitabino monochemoterapiją šlapimo pūslės vėžiui gydyti, atsakas yra 20–30 proc. Remiantis literatūros duomenimis, gemcitabinas padidina įvairių piktybinių navikų ląstelių jautrumą ST. Atsižvelgiant į gemcitabino veiksmingumą gydant įvairios histogenezės solidinius navikus ir tai, kad šis chemopreparatas sukelia palyginti nedaug nepageidaujamų reakcijų, buvo atlikti *in vitro* tyrimai gemcitabino radiosensibilizuojančiajam poveikiui iširti. Paaiškėjo, kad *in vitro* sąlygomis gemcitabinas padidino daugelio navikinių ląstelių jautrumą jonizuojančiajai spinduliotei. Šiuo metu dar nėra visiškai aiškus gemcitabino radiosensibilizuojančiojo poveikio mechanizmas. Manoma, kad yra keli radiosensibilizacijos mechanizmai, kuriuos sukelia gemcitabinas [104, 105] :

- gemcitabinas gali inhibuoti jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltą DNR pažeidimo reparaciją, dėl to ląstelę išrinka žūtis;



- gemcitabinas indukuoja ląstelės ciklo redistribuciją į S fazę, kuri yra jautri jonizuojantiems spinduliams;
- gemcitabinas indukuoja dATF "išsisėmimą" derinyje su ląstelės ciklo redistribucija į S fazę.

Šie ikiklinikiniai tyrimai paskatino pradėti klinikinius tyrimus, derinant gemcitabiną su išorine ST įvairiems piktybiniais solidiniams navikams gydyti. Daugiausia klinikinių tyrimų atlikta taikant CHST, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, operabiliam ir neoperabiliam kasos vėžiui gydyti. Iš mums prieinamų literatūros duomenų matyti, kad maksimali toleruojamoji dozė yra 300 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 kartą per savaitę ir 40 mg/m<sup>2</sup> į veną 2 kartus per savaitę gemcitabino kartu su standartinėmis ST dozėmis, režimais ir švitinimo technika. Analogiškai 300 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 kartą per savaitę gemcitabino dozė kartu su ST gydymu yra maksimali toleruojama gydant išplitusį gimdos kaklelio ir nesmulkiąstelinį plaučių vėžį. CHST saugumas, veiksmingumas, nepageidaujamos reakcijos priklauso nuo gemcitabino dozės, švitinimo lauko, frakcijos dydžio, švitinamo organo, jo tūrio, nuo to, ar gydant yra derinama su kitais chemopreparatais, ar buvo taikytas specifinis gydymas prieš tai.

Vyksta klinikiniai tyrimai kurių metu taikoma CHST, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, galvos ir kaklo navikams, tiesiosios žarnos vėžiui, invaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti.

Kent ir bendraautorai [25] skyrė gemcitabiną du kartus per savaitę kartu su ST 24 pacientams, sergantiems invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu. Pradinė gemcitabino dozė buvo 10 mg/m<sup>2</sup> į veną, ji buvo didinama iki 20, 27, 30 ir 33 mg/m<sup>2</sup>. Maksimali toleruojama gemcitabino dozė buvo 27 mg/m<sup>2</sup> į veną. Dozę limituojantis toksiškumas pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, edemomis. Pacientų 5 metų bendrasis išgyvenamumas siekė 76 proc., esant išsaugotai šlapimo pūslei 5 metų išgyvenamumas siekė 62 proc. [106].

Trouvalas ir bendraautorai [9] I fazės klinikinio tyrimo metu skyrė gemcitabiną (dozė - 175 mg/m<sup>2</sup>) į veną 1 kartą per savaitę kartu su išorine ST - SŽD 50 Gy po 2 Gy per frakciją ir papildomą 10 Gy dozę į šlapimo pūslę.

Gydyta 14 pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu šlapimo pūslės vėžiu, 12 iš jų gautas visiškas atsakas, 2 – dalinis atsakas; bendrasis atsakas į gydymą sudarė 100 proc. Pacientai stebimi 14 mėn., visi jie gyvi. III laipsnio toksiškumas trims pacientams pasireiškė diarėja, keturiems – cistitu. II laipsnio toksiškumas keturiems pacientams pasireiškė trombocitopenija ir dviem pacientams – toksiniu poveikiu virškinamajam traktui.

Caffo ir bendraautoriai [10] taikė gydymą gemcitabinu ir cisplatina kartu su ST I fazės tyrimo metu pacientams, sergantiems invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu po TUR. 14 pacientų gavo CHT gemcitabinu dozėmis nuo 200 iki 500 mg/m<sup>2</sup> į veną 1, 8 ir 15 dieną kas 21 dieną, cisplatina - 100 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 dieną kas 21 dieną ir ST - SŽD 54 Gy per 30 frakcijų per 6 savaites. Iš 11 pacientų, kuriems buvo galima vertinti atsaką į gydymą, visiems 11 buvo nustatytas visiškas atsakas. Keturiems iš gydytų pacientų nustatyta III ir IV laipsnio neutropenija, dviem – III ir IV laipsnio trombocitopenija. Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė su cisplatina susijusiu III laipsnio vėmimu ir su ST susijusiu III laipsnio toksiniu poveikiu šlapimo pūslei. Devyniems pacientams buvo naudoti granulocitų kolonijas stimuliuojantys veiksniai. Dviem pacientams pasireiškė IV laipsnio toksinis poveikis virškinamajam traktui (jiems buvo skirta 500 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino į veną).

Sangar ir bendraautoriai [11] 8 pacientams, sergantiems invaziniu šlapimo pūslės vėžiu, skyrė 100 mg/m<sup>2</sup> ir 150 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino į veną 1 kartą per savaitę kartu su įprastine ST, SŽD - 52,50 Gy per 4 savaites. Visi pacientai gavo visą ST kursą, bet 2 pacientams gemcitabino kursas buvo neužbaigtas. Visiškas atsakas į gydymą buvo 7 pacientams; jie yra stebimi 9–20 mėn.; šiuo metu visi be ligos progresavimo požymių. Dozę limituojantis toksiškumas buvo konstatuotas 2 pacientams, kurie gavo 150 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino dozę; tai buvo III laipsnio anoreksija, stomatitas ir toksinis poveikis žarnynui. Pacientams, kurie gavo 100 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino, dozę limituojančio toksiškumo nebuvo konstatuota. Padaryta išvada, kad CHST, naudojant mažas gemcitabino dozes (100 mg/m<sup>2</sup>), yra gerai toleruojama ir gali

būti alternatyva siekiant išsaugoti šlapimo pūslę pacientams, sergantiems invaziniu urotelio vėžiu.

Ozkan ir bendraautoriai gydė 32 pacientus, sergančius invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu įvadine CHT pagal GC schemą, po to skyrė jiems CHST derindamas chemoterapiją gemcitabinu - po 200 mg/m<sup>2</sup> į veną vieną kartą per savaitę šešias savaites su išorine ST – SŽD 60 Gy. 2 metus išgyveno 57 proc. gydytų pacientų, visiškai atsakas buvo 56 proc, dalinis atsakas - 44 proc. Nepageidaujamos reakcijos buvo III ir IV laipsnio dizurija, pasireiškusi 2 gydytiems pacientams (6,3 proc.), ir III ir IV laipsnio rektitas , pasireiškęs 5 pacientams (15,6 proc.) [82].

Apibendrinus literatūros duomenis, galima pasakyti, kad 65–80 proc. pacientų, taikant sudėtinį gydymą, gaunamas visiškai atsakas [64]. Daugumoje klinikinių tyrimų 75–85 proc. pacientų, kuriems po taikyto konservatyviojo invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo pasireiškia visiškai atsakas, pavyksta išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę. Pacientai išvengia vėlyvųjų dubens organų nepageidaujamų reakcijų, jei suminė jonizuojančiosios spinduliuotės dozė neviršija 60–65 Gy [47]. Po CHST 5 metų išgyvenamumas yra apie 50 proc., tai yra panašus į išgyvenamumą po RC. Dauguma ilgai išgyvenusių pacientų turi funkcionuojančią šlapimo pūslę [64]. Tiems pacientams, kuriems liga progresuoja po CHST, pakankamai veiksminga gelbstinčioji (salvage) cistektomija.

Yra pradedami tyrimai siekiant išsiaiškinti biologinės terapijos vaidmenį konservatyviai gydant invazinį urotelio vėžį. Kai kurie mažos molekulinės masės tirozino kinazės slopikliai, monokloniniai antikūnai gali veikti kaip radiosensibilizatoriai, įjautrindami urotelio ląsteles ST. Tokie tyrimai tik pradedami, kalbėti apie jų klinikinę reikšmę dar anksti [47].

Dabartiniai invazinio urotelio vėžio gydymo rezultatai nėra geri. Ateity optimizuojant konservatyvų šlapimo pūslę išsaugantį gydymą reikėtų koncentruotis ties 3 kryptimis:

- gydymo būdų optimizavimas ir naujų citostatikų paieška bei jų traukimas į klinikinių tyrimų protokolus;

- atsitiktine atranka pagrįsti tyrimai, kur vienoje grupėje būtų taikomas chemospindulinis gydymas, kitoje pacientams būtų atliekama radikali cistektomija;
- tikslesnis pacientų ir jų grupių atrinkimas taikyti tam tikriems gydymo metodams remiantis prognoziniais ir prediktyviniais molekuliniiais žymenimis.

## **2.6. Invazinio šlapimo pūslės vėžio molekuliniai prognoziniai žymenys**

Svarbią prognozinę reikšmę invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio eigai turi klinikiniai-morfologiniai veiksniai: naviko dydis, metastazių sritiniuose limfmazgiuose buvimas, navikinių ląstelių piktybiškumo laipsnis, ligos stadija, bendroji paciento būklė, TUR radikalumas, ar yra hidronefrozė. Tačiau net ir esant identiškiems klinikiniais duomenims, laikas iki ligos progresavimo ir pacientų išgyvenamumas skiriasi. Literatūros duomenimis, šiuo metu atlikta daug darbų tiriant įvairių onkogenų, naviką slopinančių genų, ląstelės ciklo reguliatorių ir signalo perdavėjų bei kitų molekulinų žymenų raiškos įtaką invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumui ir parenkant optimalų gydymo metodą. Dauguma atliktų tyrimų buvo nedidelės apimties, ir jų rezultatai skiriasi. Todėl šiuo metu nėra aiški molekulinų žymenų reikšmė kasdieninėje klinikinėje praktikoje individualizuojant konkretaus paciento gydymą. Pastaraisiais metais nemažai tyrinėtojų dėmesio susilaukia *p53*, *p21*, *Bcl-2* žymenų tyrimai. Tyrinėjamos šių molekulinų žymenų galimybės padėti numatyti atsaką į neoadjuvantinę CHT, cistektomijos veiksmingumui esant invaziniam šlapimo pūslės vėžiui bei paliatyviosios CHT metastazavusio urotelio vėžio atveju veiksmingumui numatyti. Literatūroje pavyko rasti tik pavienius darbus, kuriuose nagrinėjama minėtų molekulinų žymenų reikšmė pacientų, gydytų CHST metodu, išgyvenamumui.

Nemutavusio – normalaus (laukinio) geno *p53* produktas – *p53* baltymas (žymimas WT*p53*) dalyvauja svarbiuose ląstelės gyvybinės veiklos

procesuose. Tai ląstelės genetinio stabilumo, genomo integralumo išsaugojimas ir navikinio augimo slopinimas. Remiantis kai kuriais jau atliktais darbais, galima manyti, kad *p53* onkogeno mutacijos gali sąlygoti padidėjusį recidyvų kiekį po gydymo ir mažesnę pacientų išgyvenimo trukmę. *p53* yra pagrindinis ląstelės ciklo ir apoptozės proceso reguliatorius. Paprastai normalioje ląstelėje endogeninio WTP53 baltymo kiekis yra mažas, o mutantinio tipo p53 baltymui (žymimam MTP53) būdinga stabilus endogeninis kaupimasis ląstelėje. Mutantinis p53 gali būti lokalizuotas ne tik ląstelės branduolyje, bet ir citoplazmoje. Egzogeninis MTP53 nustelbia endogeninio WTP53 veiklą ląstelėje. Kai kurie autoriai išsako prielaidą, kad MTP53 gali būti viena iš navikinių ląstelių chemo- ir radiorezistentiškumo priežasčių. Navikinėse ląstelėse, ekspresuojančiose MTP53 ir paveiktose jonizuojančiaja spinduliuote, apoptozė vyksta žymiai lėčiau [92].

Fechner ir bendraautoriai tyrė gemcitabino radiosensibilizuojančias ypatybes *in vitro*. Tyrimai atlikti naudojant WTP53 ir MTP53 urotelines ląsteles [19]. Autoriai nenustatė, kad gemcitabino citotoksinis ir apoptozę sukiantis poveikis priklauso nuo p53 raiškos.

Patogus būdas, kurį galima panaudoti p53 mutacijoms nustatyti, yra imunohistocheminis metodas. Jis grindžiamas tuo, kad mutantinis baltymas susikaupia ląstelėje ženkliai didesniais kiekiais ir gyvena žymiai ilgiau, o normalus baltymas yra trumpaamžis ir jo randama žymiai mažiau.

Esrig ir bendraautoriai naudojo imunohistocheminį metodą nustatyti p53 histologiniuose pacientų, sergančių urotelinio šlapimo pūslės vėžiu, preparatuose po atliktos RC. Jie ištyrė 243 pacientų, sergančių pTaN0–pT4N0 urotelinio šlapimo pūslės vėžiu, histologinius preparatus po RC. Šių autorių duomenimis, p53 padidėjusi raiška branduolyje statistiškai reikšmingai sąlygojo padidėjusią ligos recidyvavimo riziką ir pablogėjusį bendrąjį išgyvenamumą ( $p < 0,001$ ). Pacientams, kuriems liga apsiribojo tik šlapimo pūsle ir kuriems nebuvo p53 padidėjusios raiškos, recidyvų nustatyta apie 10 proc. per 5 metus, analogiškai grupei pacientų, esant išreikštai p53 reakcijai, recidyvų nustatyta 60–80 proc. Atlikus daugiaveiksnią analizę (stratifikuojant pagal piktybiškumo laipsnį, stadiją, limfmazgių būklę) branduolio p53 būklė

buvo vienintelis nepriklausomas prognozinis veiksnys ligos recidyvavimui ir bendrajam išgyvenamumui pacientų, kurių liga ribojasi tik šlapimo pūsle (<0,001) [54]. Tačiau kitų tyrėjų darbai šių rezultatų nepatvirtino, todėl p53 raiškos nustatymas šiuo metu nėra kasdienis tyrimas klinikinėje praktikoje.

Cordon-Cardo ir bendraautoriai paskelbė duomenis tyrimo, kuriame nagrinėjo dviejų molekulinį žymenų – p53 ir pRB (retinoblastomos geno) įtaką urotelinio šlapimo pūslės vėžio progresavimui ir pacientų, sergančių šia liga išgyvenamumui [55]. Retinoblastomos baltymas yra taip pat naviko augimo slopiklis, kuris reguliuoja ląstelės ciklą. Statistiškai reikšminga sąsaja buvo nustatyta tarp ligos progresavimo ir pablogėjusio išgyvenamumo pacientams, kurie buvo p53 pozityvūs ir RB negatyvūs.

Wtp53 gali transaktyvinti daugelio genų promotorius. Vienas iš pagrindinių p53 baltymo, kaip transkripcijos veiksnio, veiklos taikinių yra p21 baltymo genas *WAF1/CIP1*. p21 baltymas užima centrinę vietą reguliuojant ląstelės biocheminius kelius, sąlygojančius ciklinų ir nuo ciklinų priklausomų kinazių signalo perdavimą. p21 priklauso negatyviems ląstelės ciklo progresijos reguliatoriams. Jis gali nuslopinti ciklino – CDK kompleksą ir sustabdyti ląstelės ciklą. Jis gali slopinti ir replikacinę DNR sintezę. p21 funkcija glaudžiai susijusi su p53 funkcija ląstelėje. Mutantinio p53 nesugebėjimas indukuoti p21 gali būti vienas iš esminių onkogenės mechanizmų. Tokiu atveju, įvykus DNR pažeidimai, neindukuojamas p21 ir nesustabdomas ląstelės ciklas [94]. Apšvitinus ląsteles, padidėjusi Wtp53 raiška sąlygoja p21 baltymo raiškos padidėjimą ir tai sutampa su vykstančiu ląstelės ciklo G1 stadijos sustabdymu. Per tą laiką ląstelei suteikiama galimybė reparuotis ir išgyventi.

Primdahl ir bendraautoriai imunohistochemiškai ištyrė 47 neinvaziniu ir 22 invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų histologinę medžiagą ir nustatė ląstelės ciklą reguliuojančių baltymų p21, p27, p16, Rb ir L-myc raišką navikuose. Paaiškėjo, kad invaziniuose navikuose šių molekulinį žymenų raiška yra ženkliai mažesnė negu paviršiniuose [101]. Qureshi ir bendraautoriai tyrė invaziniu urotelinio vėžiu sergančių pacientų, gydytų ST metodu, prediktyvinę p53 ir p21 molekulinį žymenų raiškos

reikšmę [102]. Buvo ištirta 68 pacientų patloginė medžiaga, siekiant nustatyti minėtus žymenis prieš paskiriant ST. Geriausias trejų metų išgyvenamumas buvo pacientų, kuriems nustatyta p21+p53+, ir siekė 82 procentus. Blogiausias trejų metų išgyvenamumas buvo pacientų, kuriems nustatyta p21-p53+ raiška, ir jis buvo tik 12 procentų ( $p=0,0031$ ).

George ir bendraautoriai tyrė invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų p27Kip1 ir p21WAF/Cip1 raišką jų navikinėje medžiagoje. Buvo atlikta 161 paciento po RC navikinės medžiagos imunohistocheminė analizė nustatant minėtus žymenis. Autoriai nustatė, kad p21+p27- fenotipą turintys pacientai pasižymi geresne klinicine ligos eiga, o p21-p27+fenotipą turintys pacientai išgyvena blogiau nepriklausomai nuo p53 būklės [45]. Jankevičius ir bendraautoriai tyrė p53 ir p21 padidėjusios raiškos reikšmę kaip prediktyvinį veiksnį gydant pacientus, sergančius invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu ir skiriant jiems CHT [95]. Imunohistocheminiu būdu buvo ištirta 60 pacientų, kuriems atlikta CHT, parafininiai blokai nustatant juose p21 ir p53 raišką. Viena vertus, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp p21 ir p53 būklės ir atsako į neoadjuvantinę CHT. Antra vertus, buvo nustatyta, kad pacientai, kurių p21 raiška padidėjusi, gavę adjuvantinę CHT išgyvena ilgiau, palyginti su pacientais, esant žemai p21 raiškai.

p21, kaip nepriklausomo prognozinio veiksnio, reikšmę pacientams, sergantiems invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu ir gydytiems ST, nagrinėjo Osen ir bendraautoriai [92]. 131 pacientui iš navikinės medžiagos, gautos prieš ST, imunohistochemiškai buvo nustatyta p53, Ki67 ir p21 raiška. Autoriai rodė, kad pacientai, kurių navikuose rasta >5 proc. padidėjusi p21 raiška, gyvena ilgiau negu tie pacientai, kurių navikai šį baltymą ekspresuoja silpnai. Taigi, p21 gali būti nepriklausomas prediktyvinis faktorius atsakui į ST numatyti.

Apoptozės reguliatoriai gali apoptozę skatinti arba slopinti. Ląstelės mirtį slopinantys baltymai žmogaus organizmo ląstelėse yra Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub>, Bcl-w. Ląstelės užprogramuotą mirtį (apoptozę) skatinantys baltymai yra Bcl-x<sub>S</sub>, Bax, Bad, Bak.

Bcl-2 baltymas lokalizuotas mitochondrijų ir branduolio membranose. Bcl-2 apsaugo ląstelę nuo apoptozės. Šio baltymo antiapoptozinis poveikis realizuojamas per specifines proteazes (kaspazes). Bcl-2 padidėjusi raiška sustabdo proteazės CPP32 aktyvinimą ir taip yra sustabdoma apoptozė. Pastovi Bcl-2 baltymo padidėjusi raiška sąlygoja iš dalies pažeistų epitelinių ląstelių sankaupą audinyje, kadangi jos nepašalinamos apoptozės būdu. Vystosi ląstelių displazija ir metaplazija, formuojasi adenoma, kuri gali supiktybėti ir pavirsti invazine karcinoma. Kita vertus, Bcl-2 baltymas turi savybę sustabdyti G0 ląstelių perėjimą į aktyviają ląstelės ciklo fazę. Tai siejama su Bcl-2 baltymo BH4 domenu. Ši savybė sumažina invazinio vėžio išsivystymo tikimybę. Nemažai tyrimų atlikta tiriant Bcl-2 baltymo raiškos vaidmenį prognozuojant ligos eigą ir atsaką į gydymą. Rezultatai prieštaringi. Naudojant imunohistocheminį tyrimo metodą, Bcl-2 hiperekspresija nustatoma 35-50 proc. piktybinių navikų. Gimdos kaklelio ir šlapimo pūslės vėžys šį baltymą ekspresuoja 61 –65 proc. atvejų. Galima spėti, kad Bcl-2 hiperekspresija sąlygoja blogą ligos prognozę. Tačiau duomenys yra gana kontroversiški tiriant skirtingų tipų navikus. Krūties vėžio atveju navikai, ekspresuojantys Bcl-2 baltymą, pasižymi geresne prognoze, o gimdos kaklelio ir šlapimo pūslės vėžys pasižymi blogesne prognoze [96]. Ląstelėje yra sudėtinga reguliacinė sistema, užtikrinanti pusiausvyrą tarp apoptozę slopinančių ir skatinančių baltymų. Daugelio antinavikinių vaistų ir ST pirminis efektas yra apoptozės indukcija pažeistoje ląstelėje. Navikinės ląstelės nesugebėjimas pereiti į apoptozę gali sąlygoti rezistentiškumą vaistui.

Hussein ir bendraautoriai ištyrė 24 pacientų, sergančių invaziniu šlapimo pūslės vėžiu, Bcl-2 baltymo raišką [97]. Šiems pacientams buvo taikyta CHST. Tyrėjai padarė išvadą, kad pacientai, kurių Bcl-2 buvo ryškus, išgyveno blogiau negu tie, kurių šio žymens raiška buvo maža ( $p=0,03$ ), RS buvo 3,37 Bcl-2 negatyvių pacientų naudai. Ong ir bendraautoriai imunohistocheminiu metodu ištyrė 83 pacientų, sergančių invaziniu urotelio vėžiu, histologinę medžiagą prieš pradedant jiems ST [98]. Buvo atliktas Bcl-2, Bax, p21 ir p53 žymenų raiškos tyrimas ir daugiaveiksnė analizė. Gauti statistiškai reikšmingi duomenys, kurie liudija, kad blogesnis bendrasis



išgyvenamumas, trumpesnis laikas iki ligos progresavimo yra tų pacientų, kurių navikuose buvo nustatyta Bcl-2 ir p53 padidėjusi raiška. Pozityvumo slenkstis buvo pasirinktas 10 proc. Bcl-2 atveju ir 20 proc. p53 atveju.

Cooke ir bendraautorai ištyrė 51 paciento, sergančio invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, patologinę medžiagą prieš pradedant neoadjuvantinę CHT ir po to atliekamą CHST. Nustatyta, kad Bcl-2 neigiami pacientai, kuriems atlikta neoadjuvantinė CHT, išgyveno ženkliai ilgiau negu taip pat gydyti Bcl-2 teigiami pacientai (atitinkamai 72 ir 17 mėn., rezultatas buvo statistiškai reikšmingas) [99].

Kitokius rezultatus gavo Rödel ir bendraautorai. Jie ištyrė 70 pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, kuriems buvo taikyta CHST po TUR, siekiant išsaugoti šlapimo pūslę [100]. Ištyrus navikinę medžiagą, gautą TUR metu, buvo nustatyti tokie molekuliniai žymenys: apoptozės indeksas (AI), Ki-67, p53, Bcl-2. Tirta imunohistocheminiu metodu. Buvo atlikta daugiaveiksni analizė, įtraukiant klinikinius ir molekulinis veiksnis. Paaiškėjo, kad geresnis ligai specifinis išgyvenamumas esant išsaugotai šlapimo pūslei yra pacientų, kurių navikinėje medžiagoje buvo nustatyta aukštas AI ir didelė Ki-67 raiška; rezultatai buvo statistiškai reikšmingi. Šiame tyrime nenustatyta ryšio tarp padidėjusios p53 ir Bcl-2 raiškos ir šlapimo pūslę išsaugančios CHST rezultatų.

Apibendrinant galima pasakyti, kad daugelyje nedidelių tyrimų apoptozės slopiklio Bcl-2 raiška susijusi su invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenimo trukme. Trumpiau išgyvena pacientai, kuriems yra padidėjusi šio molekulinio žymens raiška, ilgesnis išgyvenimas ir geresnis atsakas į CHT bei ST yra pacientų, kurių Bcl-2 yra neigiamas.

### **3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI**

Klinikinis tyrimas atliktas, siekiant įvertinti, kokią įtaką alternatyvių (RC, CHST, ST) invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio gydymo taktikų pasirinkimas daro gydymo rezultatams [29].

Šiame darbe analizuojami ligos duomenys pacientų, kurie sirgo invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu 2000 - 2008 metais ir gydėsi Vilniaus universiteto Onkologijos institute. Iš viso išanalizuota 115 pacientų ligos ir gydymo duomenys. Klinikinis tyrimas susideda iš dvejų dalių – tyrimo pacientų, kurie buvo gydyti pagal perspektyvinio klinikinio tyrimo protokolą ir retrospektyvinio tyrimo pacientų, atrinktų pagal įtraukimo į tyrimą kriterijų atitikimą. Atliekant perspektyvinę tyrimo dalį išanalizuota 23 pacientų ligos ir gydymo duomenys, o retrospektyvinėje tyrimo dalyje – 92 pacientų ligos ir gydymo duomenys.

#### **3.1. Klinikinio tyrimo perspektyvinė dalis**

Perspektyvinės klinikinio tyrimo dalies protokolas buvo inicijuotas ir sukurtas Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Konservatyviosios navikų terapijos klinikoje. Pacientai, dalyvaujantys tyrime, pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

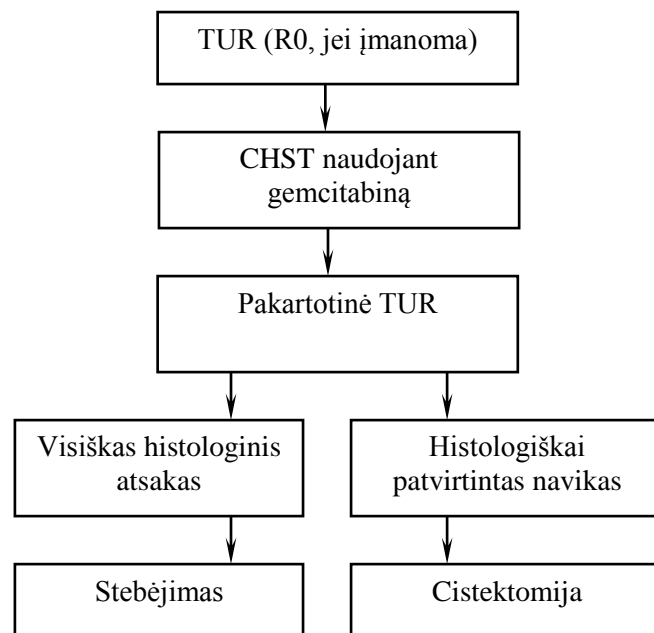
##### **3.1.1. Tyrimo protokolo schema:**

1. Pirmiausia buvo atliekama transuretrinė šlapimo pūslės naviko rezekcija, kas leido histologiškai verifikuoti diagnozę, po to buvo atliekama pilvo ir dubens organų KT ir tuo pagrindu nustatomas naviko išplitimas pagal TNM klasifikaciją.

2. Pacientui, pasirašiusiam sutikimo formą, buvo atliekama CHST, kuri buvo pradama po TUR praėjus 2-3 savaitėms.

3. Po CHST praėjus 1,5 mėn. pacientui buvo atliekama pakartotinė TUR.

4. Toliau pacientai buvo stebimi kas 3 mėn., pagal reikalą jiems atliekant cistoskopiją, TUR, pilvo ir dubens organų echoskopiją ar KT. Nustačius, kad liga progresuoja, buvo skiriamas atitinkamas gydymas pagal Vilniaus universiteto Onkologijos instituto patvirtintus standartus. Šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokolo schema pateikiama 2 paveiksle.



**2 pav. Šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokolo schema esant invaziniam uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui (VU Onkologijos institutas)**

### 3.1.2. Pacientų atrankos kriterijai

#### Įtraukimo į klinikinį tyrimą kriterijai:

- histologiškai patvirtintas invazinis urotelinis šlapimo pūslės vėžys, pT2–T4A, N0–N1, M0 (po TUR). Išplitimas nustatytas remiantis TNM klasifikacija;
- anksčiau niekada nenustatyta kita piktybinė liga, dėl kurios galėjo būti skirtas specifinis gydymas; išimtis - bazoląstelinis odos vėžys;
- amžius  $\geq 18$  metų;
- funkcinė būklė pagal ECOG – 0–2;
- hematologiniai rodikliai: leukocitų  $\geq 3 \times 10^9 / l$ , granulocitų  $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ , trombocitų  $\geq 100 \times 10^9 / l$ , hemoglobino  $\geq 80 g / l$ ;
- kepenų funkcijos rodikliai: bendrojo bilirubino  $\leq 1,5$  karto, ALT  $\leq 1,5$  karto, AST  $\leq 1,5$  karto, ŠF  $\leq 2,5$  karto padidėję, palyginti su norma;
- inkstų funkcijos rodiklis - kreatinino klirensas  $\geq 60$  ml/min;
- cistostomos šlapimo pūslėje nebuvimas;
- sterilus šlapimas ( atlikus pasėlį );
- nėštumo nebuvimas;
- gretutinių sunkių širdies bei kraujagyslių, virškinamojo trakto, plaučių ligų, aktyvios infekcijos, sunkių psichinių ligų nebuvimas.

#### Neįtraukimo kriterijai:

- histologinio šlapimo pūslės vėžio patvirtinimo nebuvimas;

- histologiškai patvirtintas ne urotelinio tipo šlapimo pūslės vėžys (adenokarcinoma, plokščialąstelinė karcinoma, smulkių ląstelių karcinoma ir kt.);

- paviršinis arba metastazavęs šlapimo pūslės vėžys;

- nustatytas kitos lokalizacijos piktybinis navikas, išskyrus odos bazoląstelinį vėžį;

- amžius < 18 metų;

- funkcinė būklė pagal ECOG>2;

- hematologiniai rodikliai: leukocitų <  $3 \times 10^9 / l$ , granulocitų <  $1,5 \times 10^9 / l$ , trombocitų <  $100 \times 10^9 / l$ , hemoglobinas < 80 g/l;

- kepenų funkcijos rodikliai: bendrojo bilirubino > 1,5 karto, ALT > 1,5 karto, AST > 1,5 karto, ŠF > 2,5 karto padidėję, palyginti su norma;

- inkstų funkcijos rodiklis - kreatinino klirensas < 60 ml/min;

- suformuota cistostoma;

- nėštumas;

- gretutinė sunki širdies bei kraujagyslių, virškinamojo trakto, kvėpavimo sistemos patologija, sunki infekcija, sunkios psichikos ligos.

#### **Tyrimo nutraukimo kriterijai:**

- paciento atsisakymas toliau dalyvauti tyrime;

- ketvirtojo laipsnio organų toksinis pažeidimas;

- ilgiau kaip vieną savaitę besitęsiantis trečiojo laipsnio toksiškumas.

### 3.1.3. Tyrimo medžiaga

Perspektyviniame tyrime iš viso išanalizuota 23 pacientų ligos ir gydymo duomenys. Baigus tyrimą 12 pacientų buvo mirę. Dauguma pacientų buvo vyrai, amžiaus vidurkis – 65 metai. Bendroji būklė pagal ECOG dvejų pacientų buvo 2, trylikos pacientų atitiko 1 ir aštuonių pacientų buvo 0. 22 pacientams, kuriems buvo taikyta CHST, buvo nustatyta T2 navikas, 1 pacientui – T4 navikas. 21 pacientui buvo rasta didelio piktybiškumo (G3) navikai, 2 pacientams – vidutinio piktybiškumo (G2) navikai. Visiems pacientams nebuvo nustatyta metastazių sritiniuose limfmazgiuose (N0). Tik 6 klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams pavyko atlikti radikaliąją (R0) transuretrinę šlapimo pūslės naviko rezekciją. Daugiau kaip pusė (56,5 proc.) CHST gydytų pacientų sirgo gretutinėmis ligomis, 17 pacientų visiškai arba su nežymiais nukrypimais buvo realizuota planuota CHST, 6 pacientams (26,1 proc.) nepavyko visiškai realizuoti numatytos CHST (realizuota <85 proc. dozės, tai yra <51 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės ir <5 infuzijos gemcitabino). Analizuotas visų pacientų grupių homogeniškumas pagal klinikinius požymius. Patikrinus ligos požymių skirtumus tarp grupių, nustatyta, kad visos trys gydymo grupės buvo homogeniškos pagal amžių ir gretutines ligas, o pagal lytį, naviko (T) infiltracijos dydį, hidronefrozę, TUR radikalumą bei jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemoterapijos dozę pacientų grupės buvo nehomogeniškos. Pacientų ligos istorijos, eigos ir gydymo charakteristikos pateiktos 9 lentelėje.

9 lentelė. Pacientų charakteristikos prieš gydymą

		Cistektomija	Chemospindulinis gydymas	Spindulinis gydymas	Iš viso	p
Pacientų skaičius		N=46 (proc.)	N=23 (proc.)	N=46 (proc.)	115	
Amžius (mediana ir 95% PI)		60,5 (57,8 – 64,1)	65,0 (59,3 – 72,7)	70,5 (68,0 – 74,0)		
Lytis	Vyrai	43 (93,5)	18 (78,3)	40 (86,9)	101	0,19
	Moterys	3 (6,5)	5 (21,2)	6 (13,1)	14	
Amžius	Iki 60 m.	19 (41,3)	7 (30,4)	4 (8,7)	30	0,00
	60-69 m.	21 (45,7)	7 (30,4)	17 (37,0)	45	
	70 ir daugiau	6 (13,0)	9 (39,1)	25 (54,3)	40	
Infiltracijos gylys, T	T2	40 (87,0)	22 (95,7)	44 (95,6)	106	0,34
	T3	4 (8,7)	0	2 (4,4)	6	
	T4	2 (4,3)	1 (4,3)	0	33	
Hidronefrozė	Nebuvo	21 (45,7)	14 (60,9)	26 (56,5)	61	0,56
	Buvo	24 (52,2)	9 (39,1)	20 (43,5)	53	
	Neįvertinta	1 (2,1)	0	0	1	
TUR radikalumas	R0	4 (8,7)	6 (26,1)	9 (19,6)	19	0,10
	R1	7 (15,2)	7 (30,4)	10 (21,7)	24	
	R2	35 (76,1)	10 (43,5)	27 (58,7)	72	
Gretutinės ligos	Nebuvo	33 (71,7)	13 (56,5)	22 (47,8)	68	0,01
	Buvo	13 (28,3)	10 (43,5)	24 (52,2)	47	
ST ir CHT naudojama dozė	<85 proc.	-	6 (26,1)	13 (28,3)	19	0,85
	Visa	46 (100)	17 (73,9)	33 (71,7)	50	

PI – pasikliautinis intervalas,

TUR – transuretrinė rezekcija,

R0 – radikali, R1- mikroskopiškai neradikali, R2- mikroskopiškai ir makroskopiškai neradikali naviko rezekcija,

p - reikšmingumo lygmuo, ST – spindulinė terapija, CHT - chemoterapija

### 3.1.4. Gydyimo metodika

#### *Spindulinė terapija*

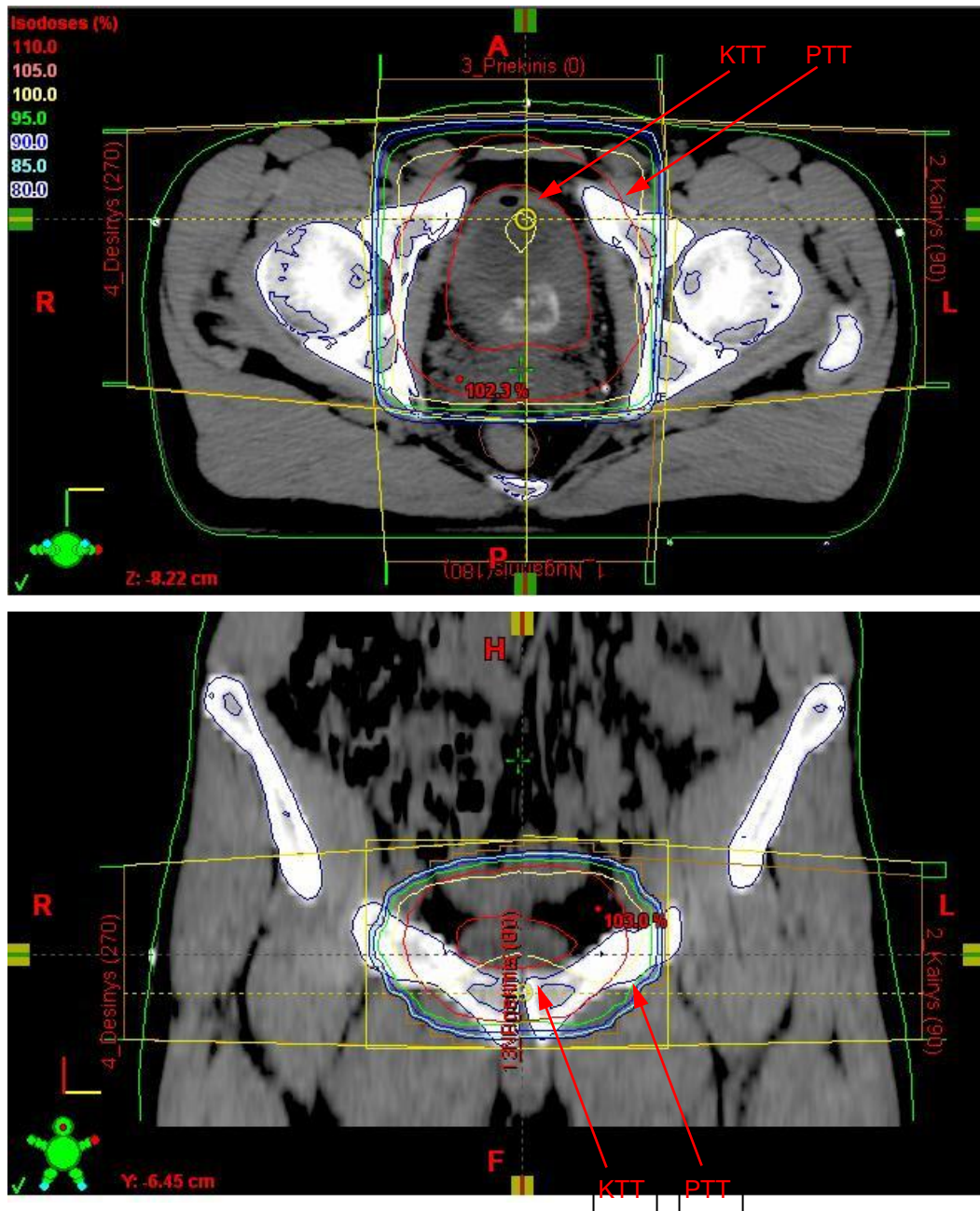
*Įranga* – 8–15 MeV linijinis greitintuvas.

*Dozė:* Vienkartinė židininė dozė (VŽD) – 1,8–2,0 Gy, suminė židininė dozė (SŽD) – 54–60 Gy per 30 frakcijų 5 dienas per savaitę, gydymo trukmė – 6 savaitės. Procedūra atliekama pacientui esant gulimoje padėty ant nugaros, kojos pečių plotyje, rankos po galva, šlapimo pūslė tuščia.

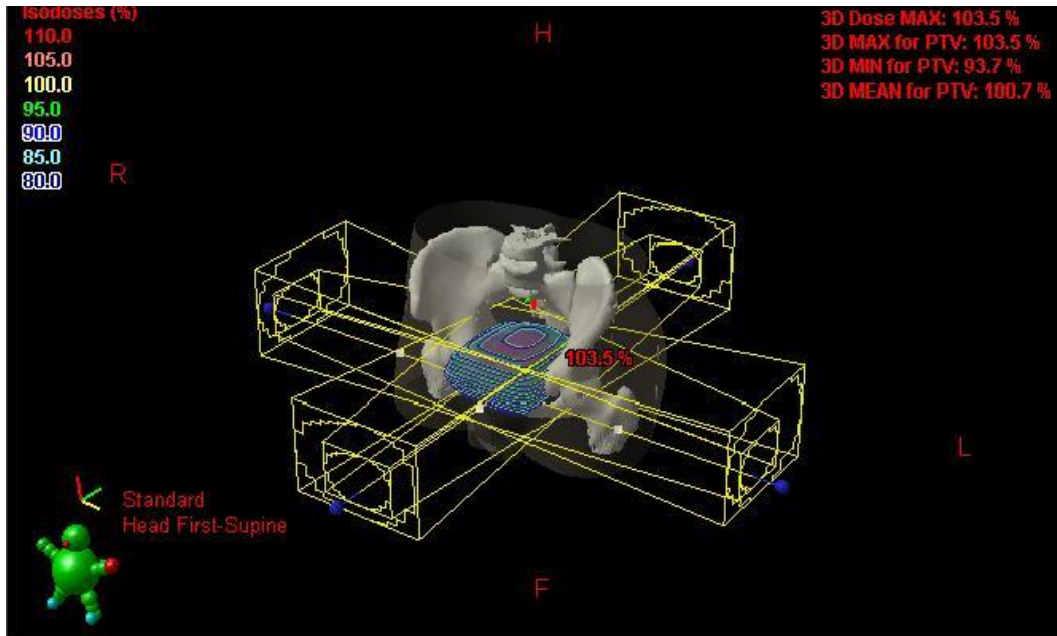
*Laukai:* 4 laukų „dėžės“ technika.

*Švitinimo tūris:* 3-D planavimas kompiuteriniu tomografu. Apibrėžiamas KTT ir PTT (KTT plus 1,5 cm), nustatomi greta esantys kritiniai organai (tiesioji žarna, šlaunikaulių galvutės). Pacientų, kuriems nustatyta metastazių sritiniuose limfmazgiuose, švitinamas mažasis dubuo: VŽD – 1,8–2 Gy, SŽD – 44–45 Gy per 22–25 frakcijas 5 dienas per savaitę. Į švitinimo tūrį turi įeiti visa šlapimo pūslė ir sritiniai limfmazgiai (parailiakiniai, presakraliniai). Po to švitinama *boost* metodu, apimant šlapimo pūslę: VŽD – 1,8–2,0 Gy 5 frakcijos, SŽD – 54–55 Gy. Dozė į tiesiąją žarną ir į šlaunikaulių galvutes <45–50 Gy. Jeigu pacientui nenustatoma metastazių sritiniuose limfmazgiuose, į švitinimo tūrį turi įeiti visa šlapimo pūslė: VŽD – 1,8–2,0 Gy, SŽD – 54–60 Gy, per 27–30 frakcijų. 3, 4, 5 paveiksluose pavaizduota ST planavimas.





3 ir 4 pav. Spindulinio gydymo planavimas: klinikinis taikinio tūris (KTT) ir planuojamasis taikinio tūris (PTT)



5 pav. Spindulinė terapija: 4 laukų „dėžės” technika

### Chemoterapija

CHT ir ST pradedama tą pačią dieną. 21 pacientui skirta gemcitabino po 300 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 kartą per savaitę kartu atliekant ST, 2 pacientams skirta po 150 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino į veną 1 kartą per savaitę kartu atliekant ST. Gemcitabinas skiestas su 0,9 proc. NaCl tirpalu, lašintas su 500 ml 0,9 proc. NaCl tirpalu į veną 0,5 val. Vieną kartą per savaitę prieš skiriant CHT tiriamiesiems pacientams buvo atliekama hematologinis kraujo tyrimas ir nustatomi biocheminiai kepenų ir inkstų funkcijos rodikliai. CHST schema pateikta 6 paveiksle.

1 savaitė	2 savaitė	3 savaitė	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
P A T K Pn Š S	P A T K Pn Š S	P A T K Pn Š S	P A T K Pn Š S	P A T K Pn Š S	P A T K Pn Š S
□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □
ST	ST	ST	ST	ST	ST
□	□	□	□	□	□
G	G	G	G	G	G

### 6 pav. Invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio chemospindulinio gydymo schema (VU Onkologijos institutas)

G – gemcitabinas po 150 - 300 mg/m<sup>2</sup> 1,8,15,22,29,36 dieną; ST – spindulinė terapija po 1,8 – 2 Gy per dieną 5 kartus per savaitę 6 savaites; P, A, T, K, Pn, Š, S – savaitės dienos.

### **3.2. Klinikinio tyrimo retrospektyvinė dalis**

Analizuoti ligos ir gydymo duomenys pacientų, kurie 2000–2008 metais Vilniaus universiteto Onkologijos institute buvo gydyti dėl invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio. Pacientams, kaip pirminis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas, buvo atlikta RC arba išorinė ST. Atrinkant pacientus retrospektyviai, buvo laikomasi tokių pat įtraukimo ir neįtraukimo kriterijų kaip ir perspektyviniame tyrime. Iš viso peržiūrėta 500 pacientų, sirgusių šlapimo pūslės vėžiu, ligos istorijos ir ambulatorinės kortelės. Atrinkti 92 pacientai, kurių ligos ir gydymo duomenys atitiko klinikinio tyrimo įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Pacientų mirties datos ir priežastys patikslintos Gyventojų registro tarnyboje prie Lietuvos Respublikos vidaus reikalų ministerijos.

#### **3.2.1. Tyrimo medžiaga**

Buvo atlikta 92 pacientų, sirgusių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, retrospektyvinė ligos ir gydymo duomenų analizė pagal ligos istorijas ir ambulatorines korteles. Visi pacientai buvo gydyti Vilniaus universiteto Onkologijos institute 2000-2008 metais. 46 pacientams buvo taikyta ST, kitiems 46 pacientams buvo atlikta RC. Prieš pradedant gydymo procedūras visiems pacientams buvo atlikta šlapimo pūslės naviko TUR ligos diagnozei nustatyti ir morfologiškai patvirtinti bei pilvo ir dubens KT ligos išplitimui patikslinti. Daugumą pacientų ST grupėje ir RC grupėje sudarė vyrai (atitinkamai 86,9 ir 93,5 proc.). Pacientų amžiaus vidurkis ST grupėje buvo 70,5 metų, RC grupėje – 60,5 metų. Daugumai retrospektyvinio tyrimo pacientų prieš pradedant gydymą buvo nustatytas T2N0 šlapimo pūslės navikas (87 proc. pacientų RC grupėje ir 95,6 proc. pacientų ST grupėje). Palyginti nedideliame skaičiui pacientų ST ir RC grupėse pavyko atlikti radikalią (R0) TUR – atitinkamai 19,6 ir 8,7 proc. pacientų. ST grupėje daugiau pacientų

sirgo gretutinėmis ligomis, o RC grupėje gretutinių ligų buvo nustatyta mažiau – atitinkamai 52,2 ir 28,3 proc. Turime konstatuoti, kad numatytos ST nebaigė net 28,3 proc. gydytų pacientų. 9 lentelėje pateikiamos pacientų charakteristikos.

### **3.2.2. Gydomo metodikos**

#### *Spindulinis gydymas*

ST atliktas linijiniu greitintuvu, dozės frakcionavimas – klasikinis: VŽD - 2 Gy, SŽD – 54–64 Gy per 27-32 frakcijas.

#### *Operacinis gydymas*

Atliekant radikaliąją cistektomiją moterims buvo šalinama šlapimo pūslė, gimda, kiaušidės ir priekinė makšties siena. RC atliekant vyrams buvo šalinama šlapimo pūslė, priešinė liauka ir sėklinės pūslelės. Visais atvejais buvo atliekama ir dubens limfmazgių limfodenektomija. Atlikus RC buvo suformuojama šlapimo nuvedimo sistema: į plonosios klubinės žarnos segmentą buvo implantuojami šlapimtakiai (*ileum conduit*). Ši sistema buvo atveriamą į priekinę pilvo sieną.

### **3.3. Molekulinių žymenų tyrimas**

Iš navikinės medžiagos, kuri buvo gauta atlikus šlapimo pūslės naviko TUR perspektyvinės klinikinio tyrimo dalies tiriamiesiems imunohistocheminiu būdu buvo nustatyta p21, normalaus gamtinio tipo p53, mutantinio p53 (MTp53) ir Bcl-2 baltymų raiška. 10 lentelėje pateikiami tirtieji žymenys ir jų reikšmės.

### 10 lentelė. Tirtų molekulinų žymenų reikšmė ląstelės ciklo reguliacijai

Molekulinis žymuo	Žymens reikšmė
p53	Navikinio ląstelės augimo slopiklis
MTP53	Netiesioginis navikinio ląstelės augimo skatintojas
p21	Negatyvus ląstelės ciklo progresijos reguliatorius
Bcl-2	Apoptozės slopiklis

#### 3.3.1. Tiriamieji pacientai ir tiriamoji medžiaga

Buvo tirama histologinė medžiaga tų pacientų, kurie dalyvavo perspektyviniame klinikiniame tyrime. Jiems buvo skiriama šlapimo pūslę išsauganti CHST, naudojant gemcitabiną. Žymenims nustatyti panaudota TUR metu šalinant šlapimo pūslės naviką gauta histologinė medžiaga. Molekuliniai žymenys nustatyti imunohistocheminiu būdu 18 iš 23 CHST gydytų pacientų. 5 pacientų histologinės medžiagos nerasta, nes jiems TUR buvo atlikta kitose Lietuvos ligoninėse.

#### 3.3.2. Molekulinų žymenų tyrimo metodika

Visi šlapimo pūslės navikai (archyvinių navikų mėginiai) tirti imunohistocheminiu metodu, naudojant monokloninį antikūną DO-7 normaliam gamtiniam ir mutantiniam p53 baltymui, monokloninį antikūną PAb240, reaguojantį tik su mutantiniu MTP53 baltymu, monokloninį antikūną SX118 baltymui p21<sup>WAF1/Cip1</sup>, monokloninį antikūną 124 baltymui Bcl-2 (DAKO A/S, Danija).

Parafininiai histologiniai šlapimo pūslės navikų pjūviai deparafininti ksilolu ir etanolu.

Ląstelių endogeninėms peroksidazėms slopinti pjūviai inkubuoti peroksidazę blokuojančiu reagentu (DAKO). Atskleidus antigenus, virinant mikrobangų krosnelėje 0,01M citratiniame buferiniame tirpale (pH 6,0) arba Tris-EDTA (TE) buferiniame tirpale (pH 9,0), pjūviai inkubuoti 1% arklio serumo fosfatais buferintame fiziologiniame tirpale (PBS). Po to pjūviai

inkubuoti (30 min.) su atitinkamais antikūnais, atskiestais pagal gamintojo rekomendaciją DO-7 (1:50-1:100), PAb240 (1:75), SX118 (1:25-1:50). Pjūviai praplauti PBS ir užlieti stabilizuotu buferiniu tirpalu, turinčiu ožkos antikūnų, konjuguotų su peroksidaze prieš pelės/triušio imunoglobulinus (EnVision sistemos rinkinys, ChemMate™ DAKO EnVision™ (ENV). Kaip chromogeninis substratas naudotas 3,3'-diaminobenzidinas su 0,03% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (EnVision sistemos rinkinys). Po to pjūviai silpnai nudažyti Mejer'io hematoksilinu.

Imunohistocheminė reakcija, skirta naviko žymens detekcijai, tirtame paciento naviko histologiniame pjūvyje vizualizuota mikroskopuojant šviesiniu mikroskopu (didinimas - 40x) pagal ląstelėje atsiradusį įvairaus spalvinio intensyvumo – nuo gelsvai rudos iki tamsiai rudos spalvos, chromogeninį reakcijos produktą – oksiduoto DAB precipitatą. Vertintas teigiamai ir neigiamai imunohistochemiškai reagavusių (nusidažusių) navikinių (ar kitų) ląstelių kiekis ir nustatytas tiriamo antigeno raiška pasižyminčių ląstelių procentas. Skaičiuota iki 1000 ląstelių.

Imunohistocheminės reakcijos pozityvumo slenkstis – 10 proc.

### **3.4. Operacinio ir konservatyviojo gydymo metodų vertinimo kriterijai**

*Atsakas į gydymą* – vertinamas paėmus medžiagą iš buvusio naviko vietos ir ištiriant ją histologiškai po atlikto gydymo.

*Gydymo saugumas* – vertinami gydymo sukeltas nepageidaujamas poveikis organizmui, jo sunkumas ir organizmo pokyčiai pabaigus gydymą.

#### **a) Gydymo saugumo vertinimas**

Gydymo saugumas vertintas CHST ir ST grupėse pagal gydymo metodų sukeltus nepageidaujamus reiškinius, jų sunkumo laipsnį ir dažnį. Kiekvieno gydymo metodo sukelti nepageidaujami reiškiniai vertinti pagal NCI CTC skalę, toksinis poveikis mažajam dubeniui buvo vertintas remiantis RTOG/EORTC spindulinio gydymo toksiškumo vertinimo kriterijais (1 ir 2 priedai). Požymis vertintas pagal 0-4 balų sistemą (nuo visiško požymio

nebuvo iki labai ryškaus). Gydomo sukelti nepageidaujami reiškiniai vertinti paskutinę ST ir CHST dieną (ankstyvasis toksiškumas).

Priklausomai nuo toksiškumo pasireiškimo laipsnio įvertintas chemopreparato suleidimo atidėjimas, CHST sustabdymas ar nutraukimas.

#### **b) Atsako į gydymą vertinimas**

Buvo vertintas CHST ir ST metodais gydytų pacientų atsakas į gydymą. Pabaigus gydymą ir po jo praėjus 1 – 1,5 mėn buvo atliekama pakartotinė šlapimo pūslės TUR buvusio naviko vietoje. Paimta medžiaga buvo ištiriama histologiškai ieškant naviko.

#### **c) Pacientų išgyvenamumo priklausomai nuo klinikinių ir molekulinų veiksmų vertinimas**

Ligos progresavimas buvo konstatuojamas, jei atlikus TUR ir/ar tiriant radiologiniais metodais (pilvo echoskopija, krūtinės ląstos rentgenograma, KT) diagnozuotas vietinis recidyvas ir/ar atokiosios metastazės.

Jei pacientas tyrimo nutraukimo metu gyveno, toliau jis buvo stebimas. Pacientų mirties datos buvo patikslintos Gyventojų registre prie Lietuvos Respublikos Vidaus reikalų ministerijos.

### **3.5. Statistiniai metodai**

Klinikinio tyrimo statistinei analizei buvo naudoti pacientų klinikiniai duomenys ir imunohistocheminiu metodu nustatytų molekulinų žymenų raiška.

Pacientų grupių pagal klinikinius požymius homogeniškumui patikrinti naudotas  $\chi^2$  testas. Dydžiai  $p < 0,05$  buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi.

Pacientų išgyvenamumo įvertinimas buvo atliktas *Kaplan-Mejer* metodu, pacientų išgyvenimas buvo skaičiuojamas nuo gydymo pradžios iki mirties (jei mirė) arba iki paskutinio stebėjimo datos. Vertintas 3-ų metų išgyvenamumas. Pacientų stebėjimo mediana siekė 18 mėn. Skaičiavimai atlikti naudojant STATA programą. Išgyvenimo trukmei tarp grupių palyginti

naudotas *log-rank* testas. Dydžiai  $p < 0,05$  buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi.

Gydymo toksiškumo analizė atlikta įvertinus pacientų nusiskundimus, remiantis apžiūros duomenimis, laboratorinių tyrimų rezultatais. Palyginti toksiškumo, sukulto CHST ir ST metodų duomenys. Skirtumų tarp grupių statistiniam reikšmingumui įvertinti taikyta  $\chi^2$  testas. Skirtumai laikyti reikšmingais esant  $p < 0,05$ .

Vienaveiksniai *Cox* proporcinių rizikų modeliai buvo nagrinėjami pagal atskirus klinikinius veiksnius (o CHST grupėje – ir molekulinis), referentinėms kategorijoms buvo priskiriama norma, įvykių nebuvimas ir mažesnės rizikos kategorija. Taikant vienaveiksnę klinikinių ir molekulinį prognozinių faktorių analizę *Cox* metodu buvo nustatyta, kokią reikšmę pacientų išgyvenamumui turi kiekvienas veiksnys atskirai ir nustatyta, ar šio veiksnio poveikis yra statistiškai reikšmingas.

Daugiaveiksnių *Cox* regresinės analizės metodu buvo įvertinta klinikinių (o CHST grupėje - ir molekulinį) veiksnių visumos įtaka išgyvenamumui ir nustatyta, ar šių veiksnių poveikis yra statistiškai reikšmingas.

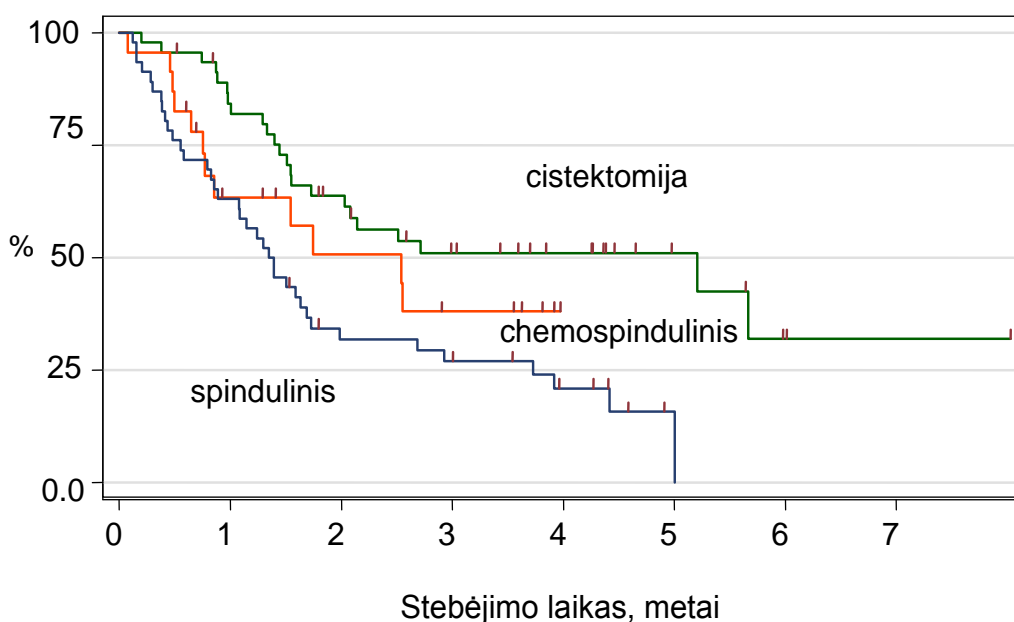


#### **4. TYRIMO REZULTATAI**

Šiame skyriuje pateikiami klinikinio tyrimo rezultatai. Klinikiniame tyrime iš viso dalyvavo 115 pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu. Nustatyta, kad, baigiant tyrimą, 69 pacientai mirė. 46 pacientai buvo stebimi toliau. Spindulinės terapijos grupėje suminės dozės vidurkis buvo 54 Gy ir ribos - nuo 32 iki 66 Gy, bei 47,5 Gy vidurkis ir ribos - nuo 28 iki 60 Gy CHST gydymo grupėje. CHT gemcitabinu infuzijų vidurkis - 4,9 karto, o ribos nuo 2 iki 6 kartų. Šiuo tyrimu vertintas ir palygintas CHST ir ST metodų saugumas, atsakas į skirtą gydymą. Įvertinta klinikinių prognozinių veiksnių įtaka RC, CHST ir ST metodais gydytų pacientų išgyvenamumui. Įvertinta molekulinė prognozinių veiksnių įtaka CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Įvertintas ir palygintas trijų gydymo metodų poveikis invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumui.

##### **4.1. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumo vertinimas**

Pacientų išgyvenamumas buvo vertintas *Kaplan-Mejer* metodu. Buvo apskaičiuotas visų trijų grupių pacientų trejų metų išgyvenamumas. Pacientų stebėjimo mediana siekė 18 mėnesių. Tirtų grupių pacientų išgyvenamumo kreivės pateiktos 7 paveiksle.



7 pav. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas

Didžiausias 3-ų metų išgyvenamumas buvo RC grupėje ir siekė 51,1 proc. CHST grupėje rezultatai buvo nežymiai blogesni – 38,0 proc. Dar blogesni jie buvo išorinės ST grupėje – 26,9 proc. Nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo skirtumas tarp trijų gydymo grupių ( $p=0,001$ ).

#### 4.1.1. Klinikiniai veiksniai, darantys įtaką pacientų išgyvenamumui

Atlikus daugelį klinikinių tyrimų, buvo visuotinai pripažinta, kad atsakui į gydymą ir ligos prognozei daro įtaką nuo ligos priklausomi klinikiniai veiksniai: šlapimo pūslės vėžio stadija (T dydis, o, taikant radikaliąją cistektomiją, ir limfmazgių, kuriuose nustatytos metastazės, skaičius), šlapimo takų hidronefrozė. Mūsų tyrime T (naviko infiltracijos gylio) reikšmę statistiškai įvertinti buvo sunku dėl gana homogeniškų šio veiksnio atžvilgiu pacientų grupių ir mažų T reikšmės variacijų. Daugelyje klinikinių tyrimų taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą buvo nustatyta TUR radikalumo, kaip nepriklausomo prognozinio faktoriaus, reikšmė invaziniu uroteliniu šlapimo

pūslės vėžiu sergančiųjų išgyvenamumui. Beveik visuose klinikiniuose tyrimuose analizuojama nuo paciento priklausomų veiksnių – amžiaus, lyties – reikšmė pacientų išgyvenamumui. Kadangi šlapimo pūslės vėžiu dažniau serga vyresnio amžiaus asmenys, prognozuojant paciento išgyvenamumą, svarbi gretutinės patologijos reikšmė. Įvertinus literatūros duomenis, matyti, kad nemažai klinikinių tyrimų, kurių metu siekta išsaugoti šlapimo pūslę gydant pacientus konservatyviai, buvo nutraukta dėl didelio CHST toksinio poveikio organizmui. Mes išanalizavome, kokį poveikį pacientų išgyvenamumui turėjo gydant realizuota jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemoterapijos suminė dozė. Analizuota trijų gydymo grupių (radikaliosios cistektomijos, chemospindulinio ir spindulinio) pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo klinikinių veiksnių. Tirta šių veiksnių reikšmė įvairiais metodais gydytų pacientų išgyvenamumui:

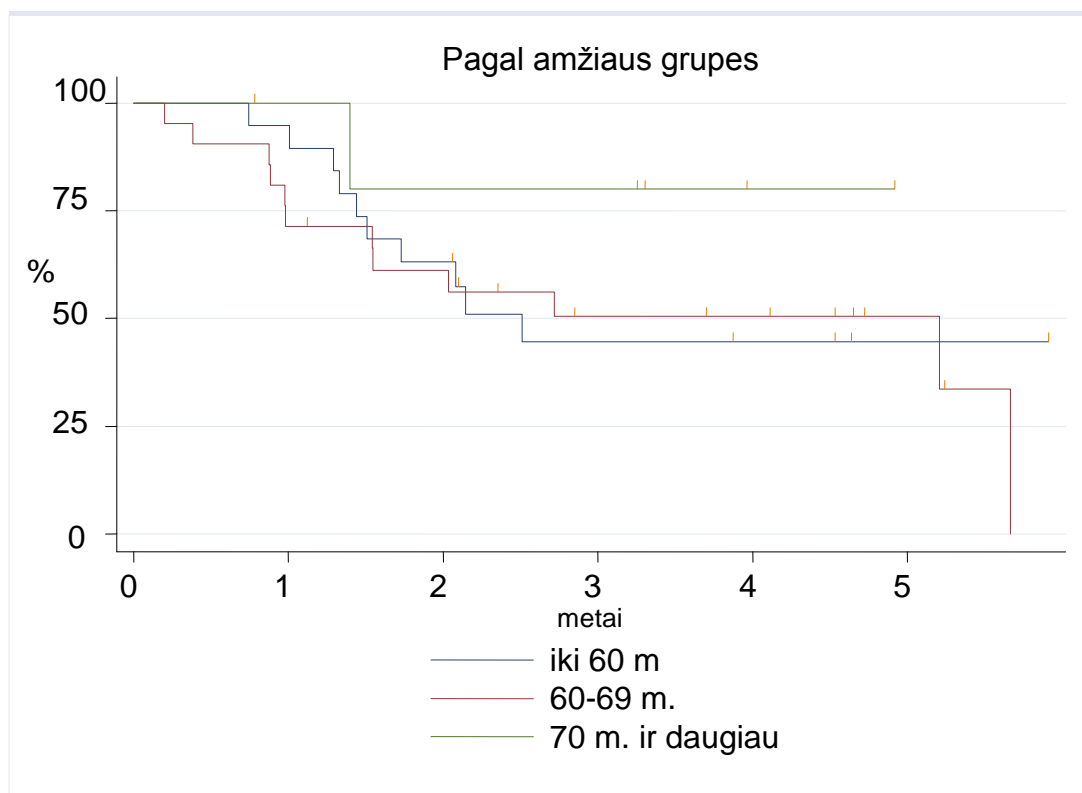
- amžiaus,
- lyties,
- TUR radikalumo,
- T dydžio,
- hidronefrozės,
- gretutinių ligų,
- realizuotos ST ir CHT dozės.

#### **4.1.1.1. Amžiaus įtaka įvairiais metodais gydytų pacientų išgyvenamumui**

Buvo įvertinta amžiaus įtaka trimis gydymo metodais gydytiems pacientams. Visi pacientai pagal amžių buvo suskirstyti į tris grupes:

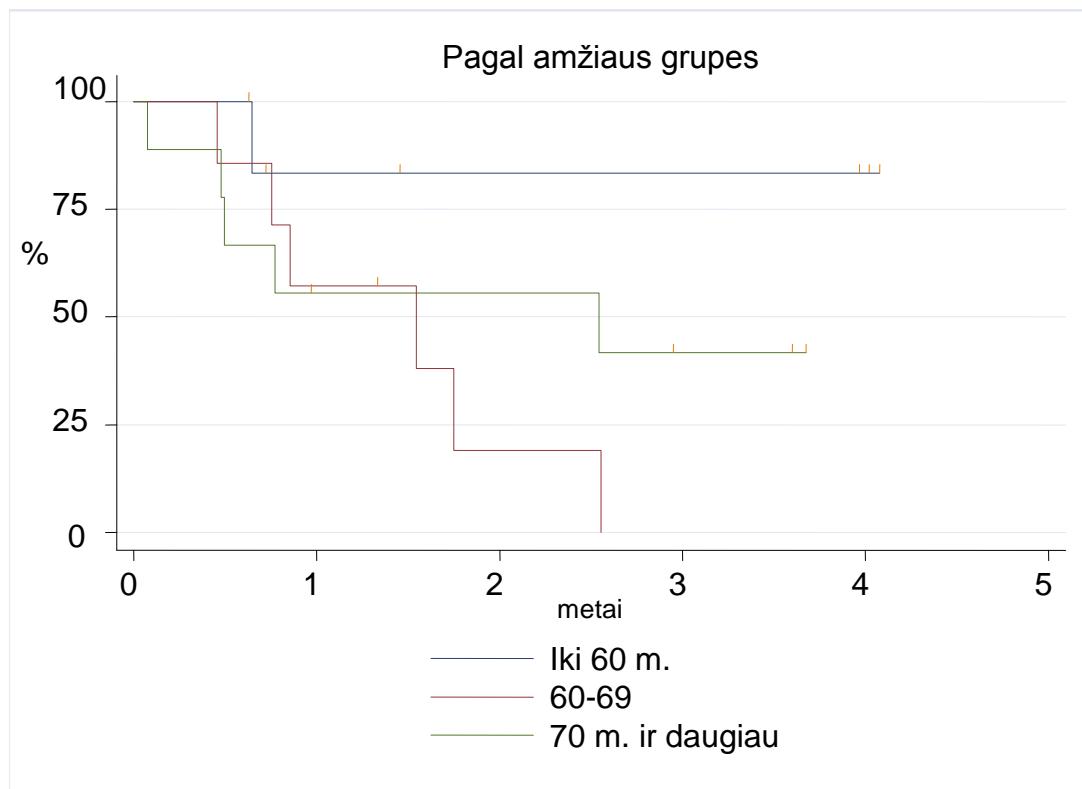
1. iki 60 metų
2. 60-69 metų
3. 70 metų ir daugiau

Buvo vertinamas RC, CHST ir ST metodais gydytų trijų amžiaus grupių pacientų išgyvenamumas. 8 paveiksle pateikiama RC metodu gydytų pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo amžiaus.



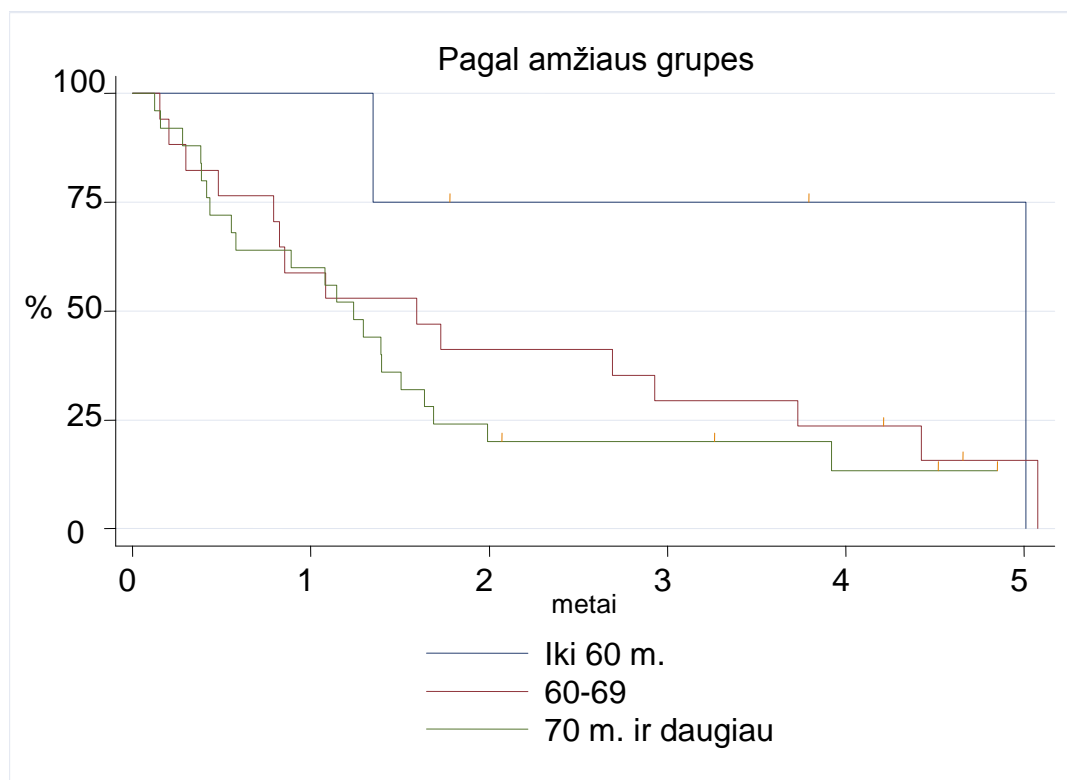
**8 pav. Amžiaus įtaka radikaliosios cistektomijos metodu gydytų pacientų išgyvenamumui**

Įvertinus RC gydytų pacientų išgyvenamumą pagal amžiaus grupes, nustatyta, kad ilgiausiai išgyveno vyresni pacientai – 70 metų ir vyresnių pacientų grupėje trejų metų išgyvenamumas siekė 80 proc. Kitų dviejų amžiaus grupių – jaunesnių negu 60 metų ir 60 – 69 metų pacientų trejų metų išgyvenamumas buvo panašus ir siekė atitinkamai 44,6 proc. ir 50,5 proc. Nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo tarp trijų amžiaus grupių ( $p=0,40$ ).



**9 pav. Amžiaus įtaka chemospinduliniu metodu gydytų pacientų išgyvenamumui**

9 paveiksle pateikta amžiaus įtaka pacientų, kurie buvo gydomi derinant ST su CHT gemcitabinu, išgyvenamumui. Buvo galima palyginti pacientų iki 60 metų trejų metų išgyvenamumą ir pacientų, kuriems buvo daugiau negu 70 metų trejų metų išgyvenamumą. Ilgiau išgyveno jaunesni CHST metodu gydyti pacientai – jų trejų metų išgyvenamumas siekė 83,3 proc., o vyresnių pacientų išgyvenamumas buvo 41,7 proc. Išgyvenamumo skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,12$ ).

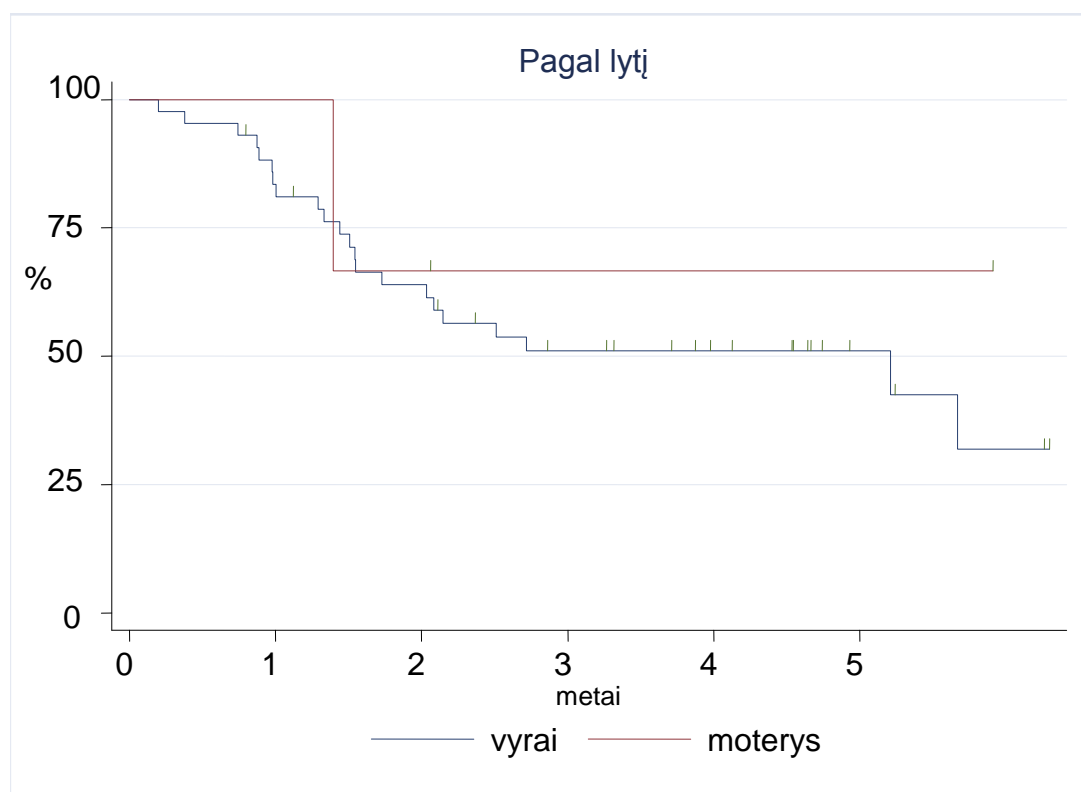


**10 pav. Amžiaus įtaka išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui**

10 paveiksle parodyta, kaip amžius sąlygoja išorine ST gydytų pacientų išgyvenamumą. Pastebėta, kad trejus metus išgyveno žymiai daugiau jaunesnių pacientų. Amžiaus grupėje iki 60 metų trejų metų išgyvenamumas buvo 75 proc., pacientų, kuriems buvo 60-69 metai, išgyvenamumas siekė 29,4 proc., o mažiausias išgyvenamumas buvo pacientų, kurių amžius didesnis kaip 70 metų – tik 20 proc. Rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,20$ ).

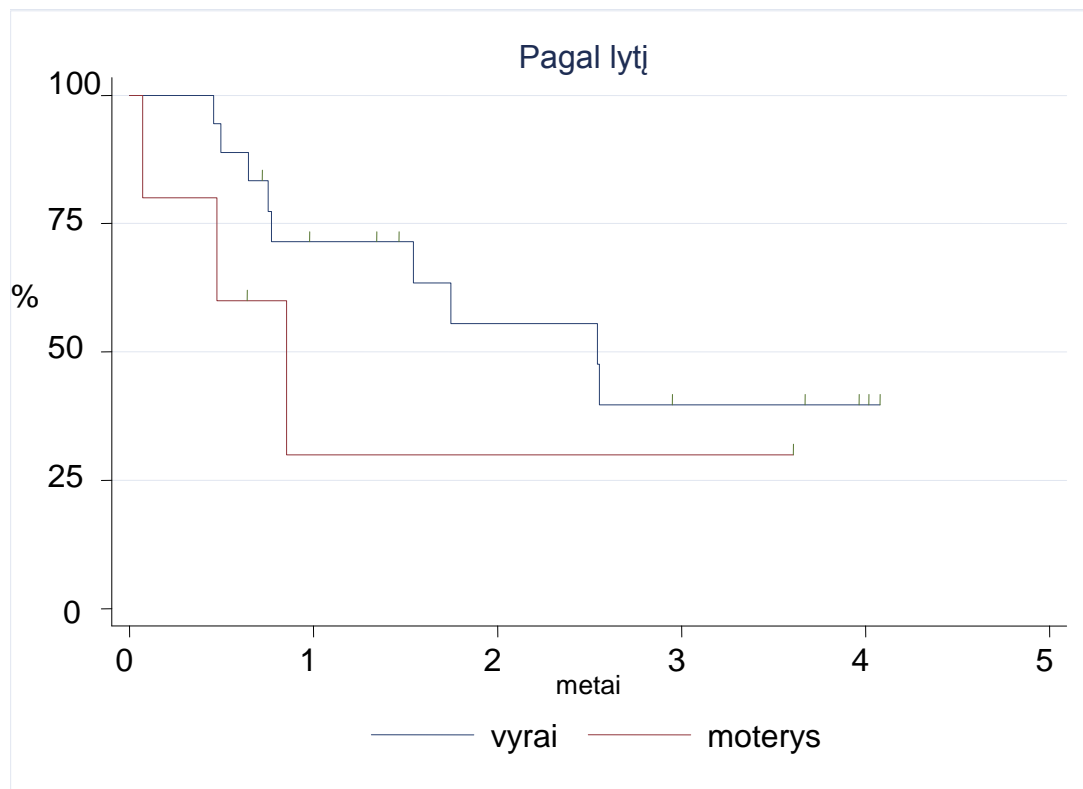
#### 4.1.1.2. Lyties įtaka įvairiais metodais gydytų pacientų išgyvenamumui

Buvo įvertinta vyrų ir moterų išgyvenamumas, gydant juos RC metodu, taikant CHST, kur kaip chemopreparatas naudotas gemcitabinas, ir tik ST. 11 paveiksle pavaizduotas RC metodu gydytų pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo lyties.



11 pav. Lyties įtaka radikalinės cistektomijos metodu gydytų pacientų išgyvenamumui

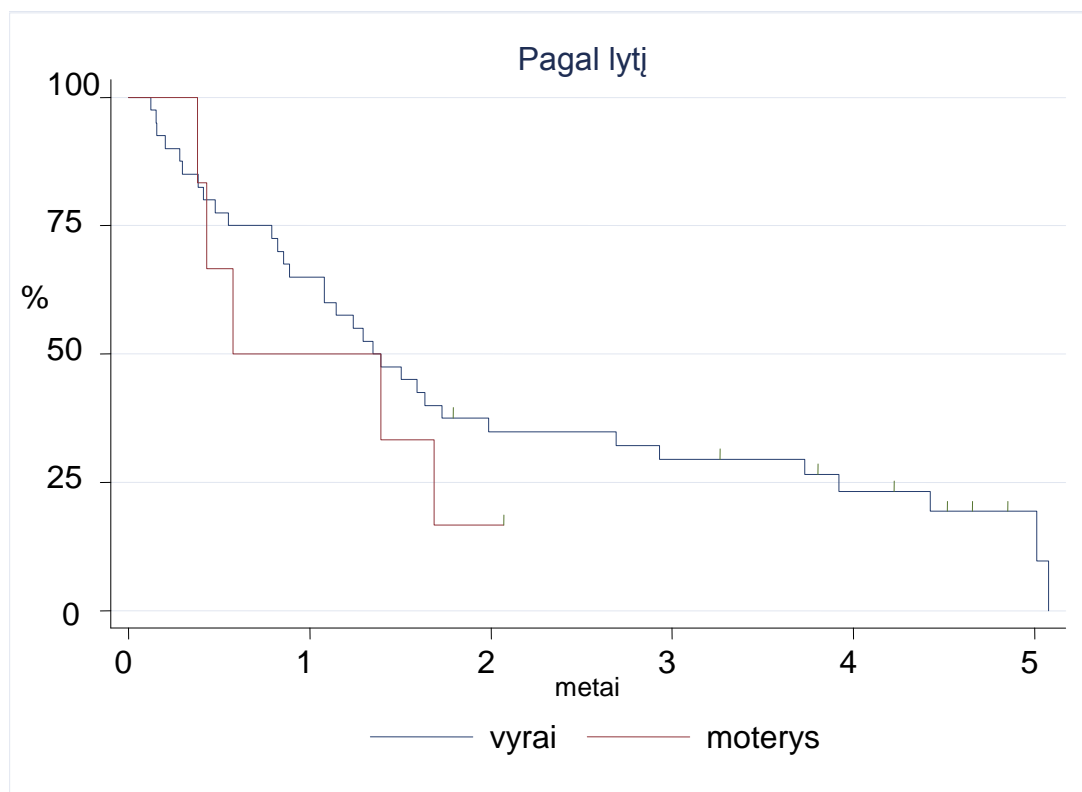
Įvertinus RC metodu gydytų pacientų trejų metų išgyvenamumą priklausomai nuo lyties, paaiškėjo, kad moterų išgyvenamumas šioje grupėje buvo didesnis negu vyrų. Moterų trejų metų išgyvenamumas buvo 66,7 proc., o vyrų – 51,0 proc. Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,56$ ).



**12 pav. Lyties įtaka chemospinduliniu metodu gydytų pacientų išgyvenamumui**

12 paveiksle parodyta lyties įtaka CHST metodu, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, gydytų pacientų išgyvenamumui. Paaiškėjo, kad vyrų išgyvenamumas pritaikius šį metodą buvo didesnis negu moterų. Vyrų trejų metų išgyvenamumas buvo 39,7 proc., o moterų – 30 procentų. Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,30$ ).



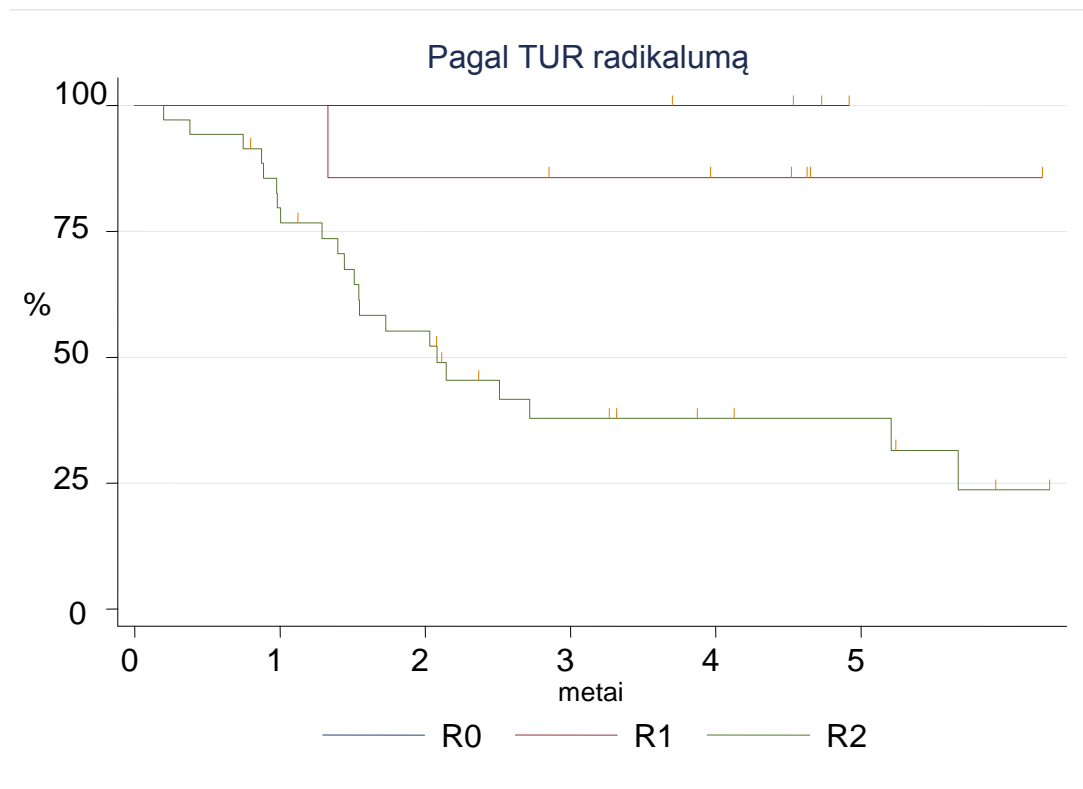


**13 pav. Lyties įtaka išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui**

13 paveiksle pavaizduota vyrų ir moterų, kuriems buvo taikyta išorinė ST, trejų metų išgyvenamumas. Vyrų 3 metų išgyvenamumas buvo 29,5 proc. , o 3 metus neišgyveno nė viena šiuo metodu gydyta moteris.

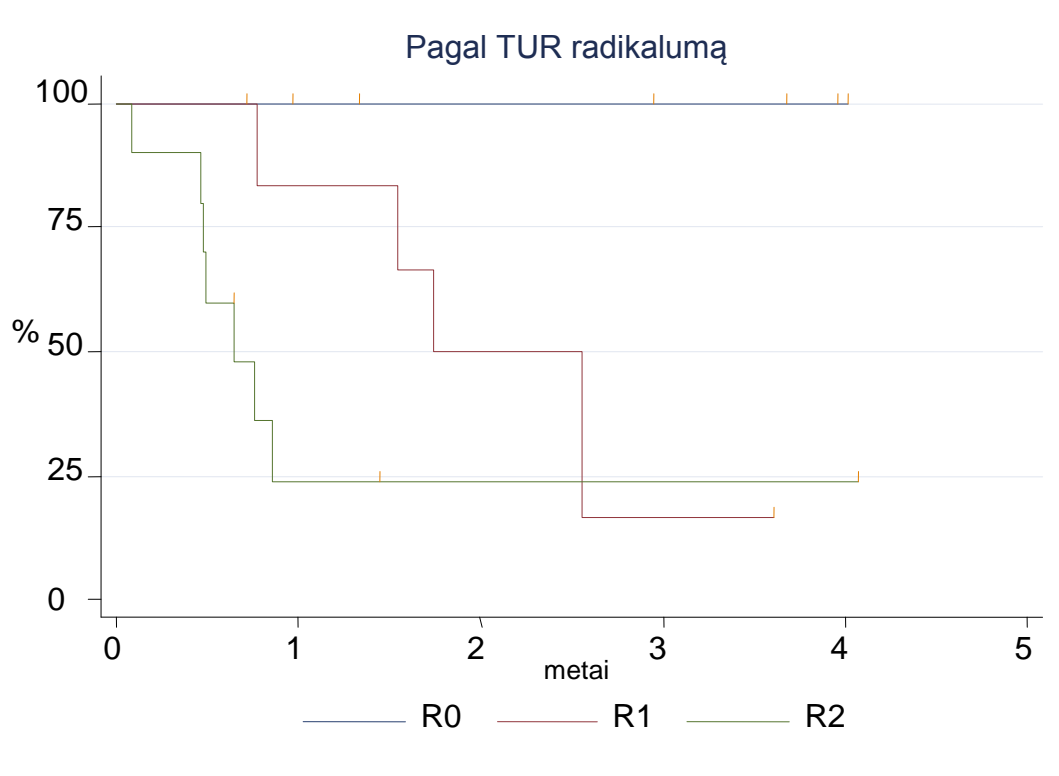
#### **4.1.1.3. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į transuretrinės rezekcijos radikalumą**

Nustatyta transuretrinės šlapimo pūslės naviko rezekcijos radikalumo įtaka įvairiais gydymo metodais gydytų pacientų išgyvenimui. Prieš pradėdant specifinį gydymą TUR radikalumas vertintas trimis kategorijomis: R0 (mikroskopiškai radikalų), R1 (mikroskopiškai neradikalų), R2 (makroskopiškai neradikalų). 14 paveiksle parodytas RC gydytų pacientų išgyvenamumo ryšys su TUR radikalumu.



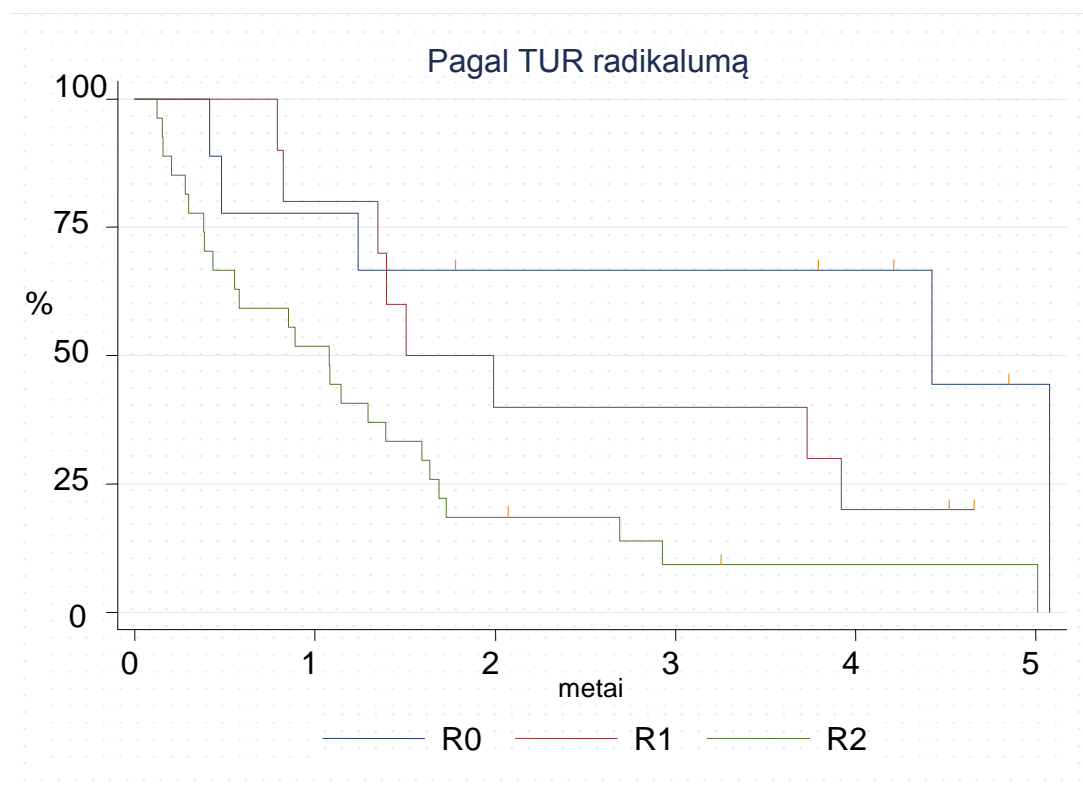
**14 pav. Pacientų, gydytų radikaliosios cistektomijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į TUR radikalumą**

Vertinant TUR radikalumo reikšmę trejų metų RC gydytų pacientų išgyvenamumui, paaiškėjo, kad, esant mikroskopiškai radikaliai TUR (R0), trejus metus išgyveno 100 proc. pacientų, esant mikroskopiškai neradikaliai TUR (R1), trejų metų išgyvenamumas buvo 85,7 proc., o, esant makroskopiškai neradikaliai TUR (R2), trejų metų išgyvenamumas siekė tik 37,8 proc. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,02$ ).



**15 pav. Pacientų, gydytų chemospinduliniu metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į TUR radikalumą**

15 paveiksle pateikiama pacientų, kuriems taikyta CHST, išgyvenamumas, atsižvelgiant į TUR radikalumą. Esant R0 transuretrinei šlapimo pūslės naviko rezekcijai trejus metus išgyveno visi 100 proc. CHST metodu gydytų pacientų. Esant R1 rezekcijai, trejų metų išgyvenamumas buvo 16,7 proc., o esant R2 rezekcijai – 24 proc. Skirtumai tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,005$ ).

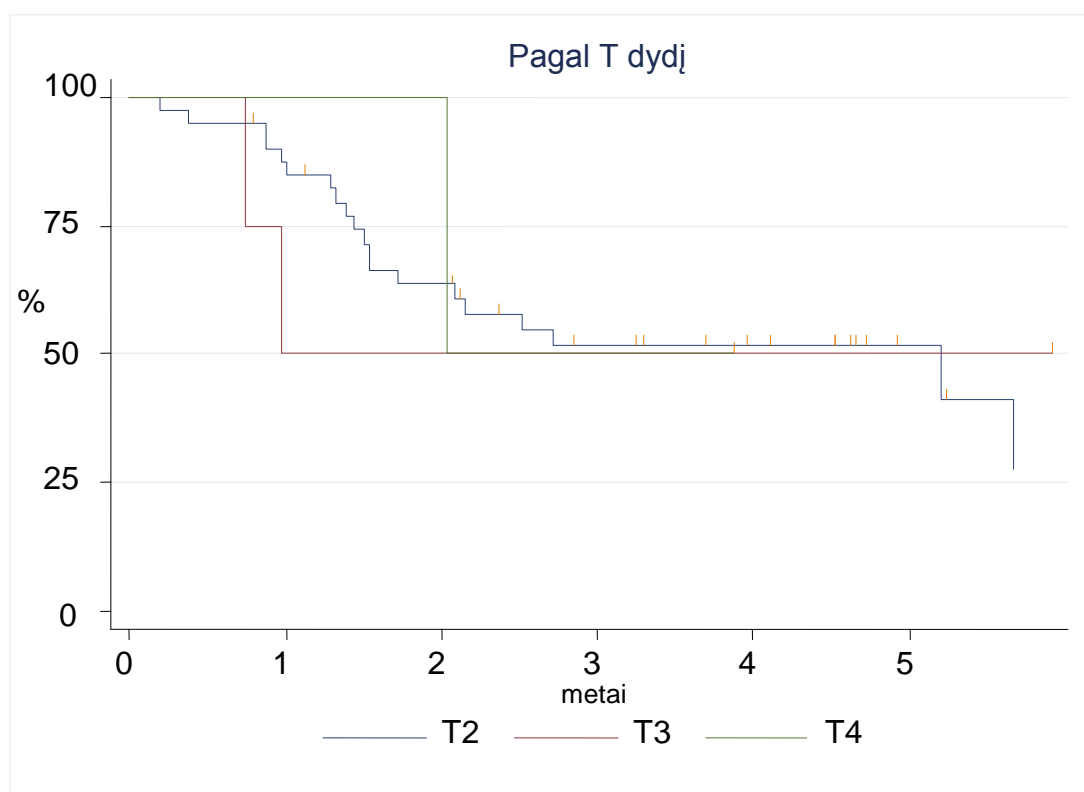


**16 pav. Pacientų, gydytų išorinės ST metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į TUR radikalumą**

16 paveiksle parodyta išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo transuretrinės šlapimo pūslės naviko rezekcijos radikalumo. Esant R0 rezekcijai trejų metų išgyvenamumas buvo 66,7 proc. ST metodu gydytų pacientų, kai transuretrinė rezekcija buvo R1, trejus metus išgyveno 40 proc., o esant paliatyviai R2 rezekcijai, išgyvenamumas siekė tik 9,3 proc. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,008$ ).

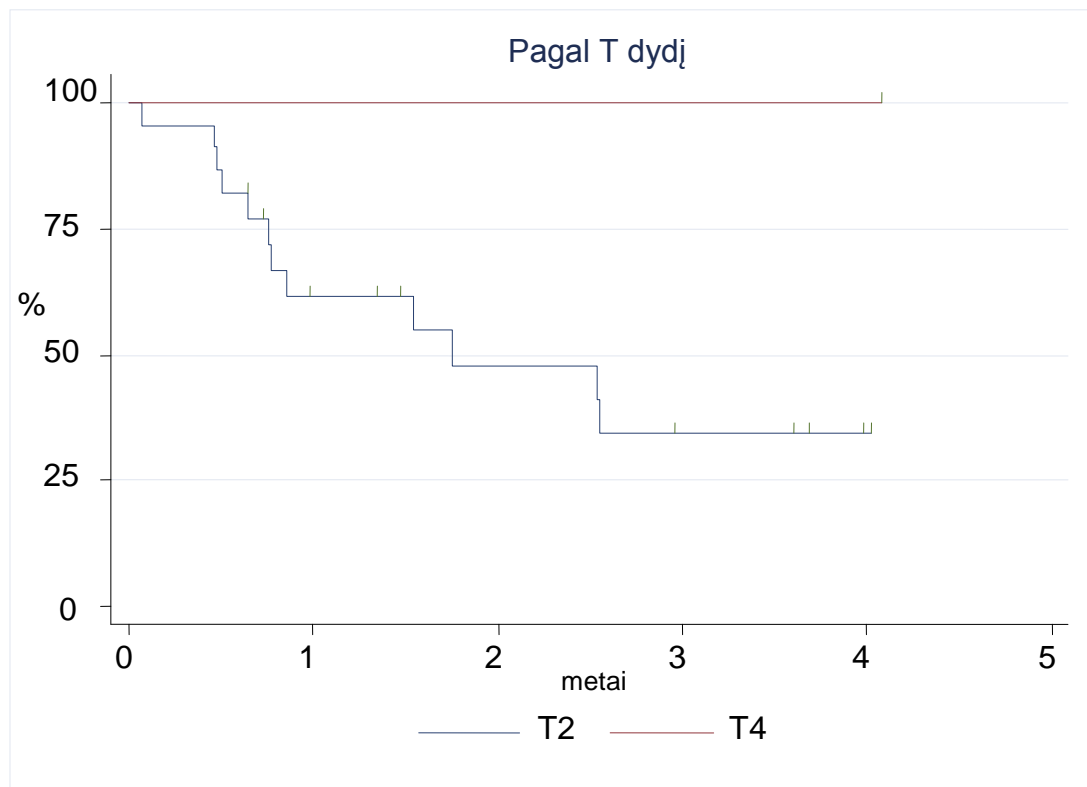
#### 4.1.1.4. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko infiltracijos gylį

Nustatyta, kaip pacientų išgyvenamumui daro įtaką naviko (T) infiltracijos gylis, nustatytas prieš pradedant gydymą. Pateikiama, kaip radikliosios cistektomijos metodu gydytų pacientų išgyvenamumui darė įtaką naviko (T) infiltracijos gylis.



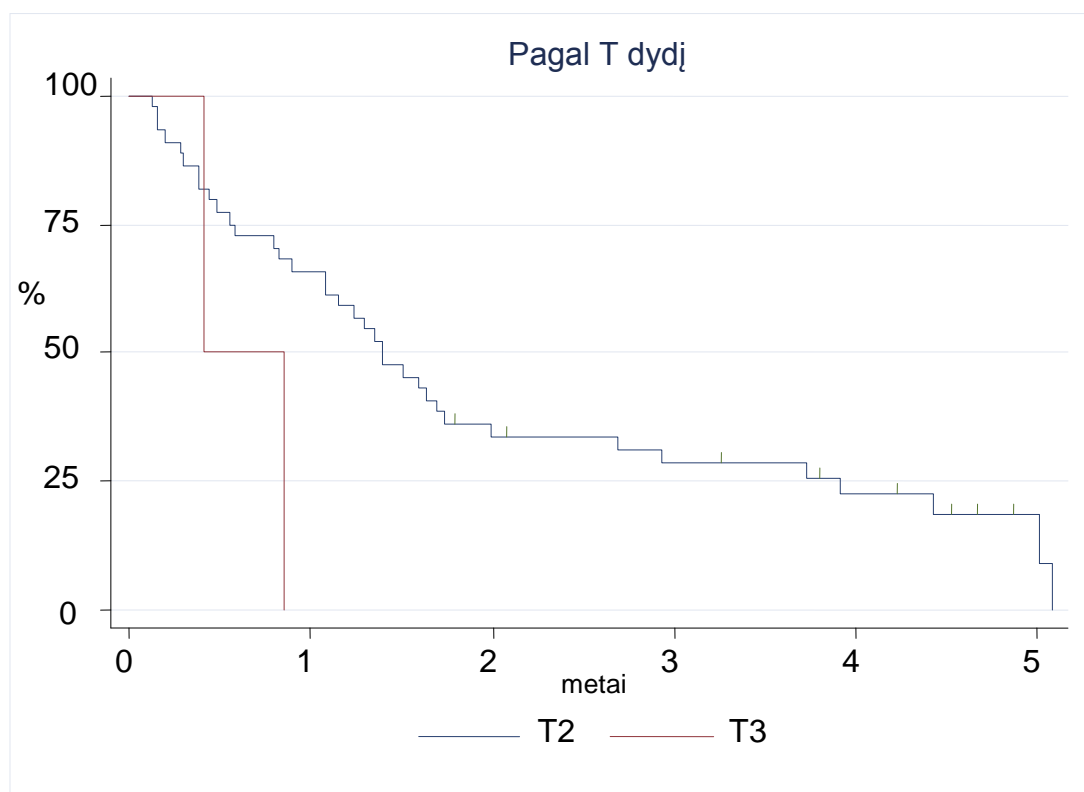
17 pav. Pacientų, gydytų radikliosios cistektomijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko (T) infiltracijos gylį

17 paveiksle parodyta RC metodu gydytų pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo naviko (T) infiltracijos gylio, nustatyto prieš pradedant gydymą. Esant T2 navikui, trejų metų išgyvenamumas buvo 51,8 proc., o esant T3 ir T4 trejų metų išgyvenamumas siekė po 50 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,98$ ).



**18 pav. Pacientų, gydytų chemospinduliniu metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko (T) infiltracijos gylį**

18 paveiksle pavaizduota CHST gydytų pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo naviko (T) infiltracijos gylio, nustatyto prieš pradedant gydymą. Esant T2 navikui, trejų metų išgyvenamumas buvo 34,2 proc., o esant T4 navikui, trejų metų išgyvenamumas siekė 100 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,31$ ).

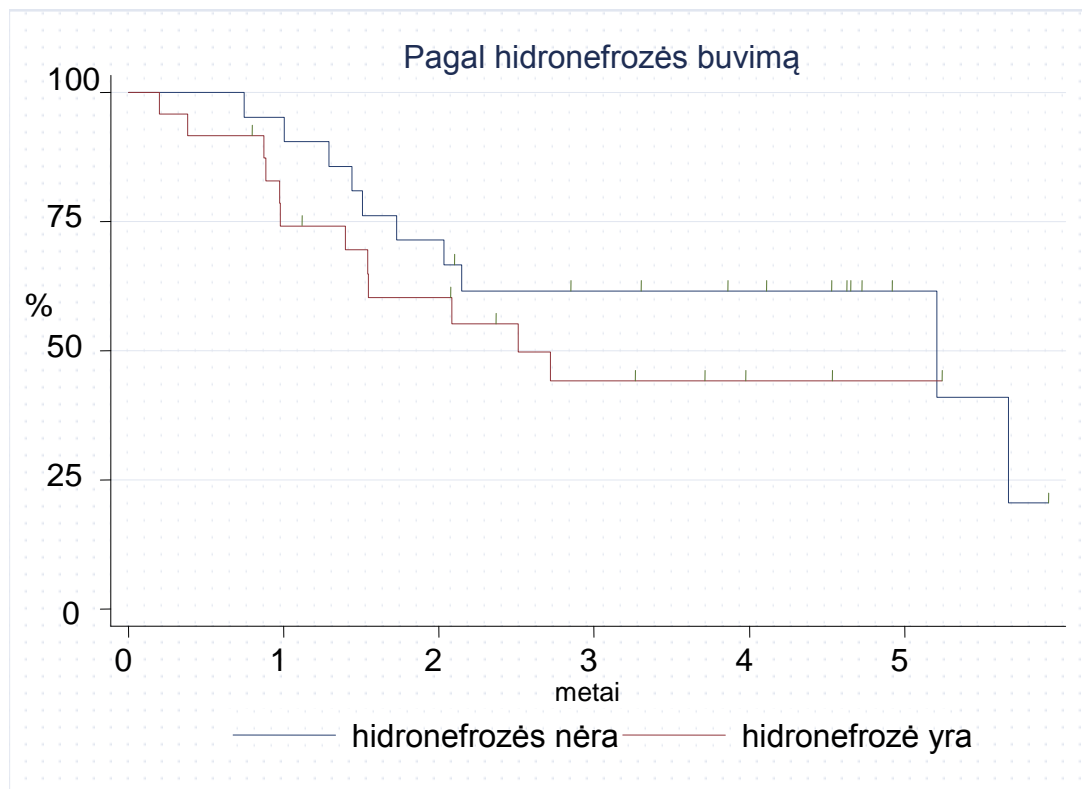


**19 pav. Pacientų, gydytų išorinės ST metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko (T) infiltracijos gylį**

19 paveiksle pavaizduota išorine ST gydytų pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo naviko (T) infiltracijos gylio, nustatyto prieš pradėdant gydymą. Esant T2 navikui, trejų metų išgyvenamumas buvo 28,7 proc., o esant T3 navikui, trejų metų neišgyveno nei vienas pacientas. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,08$ ).

#### **4.1.1.5. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į hidronefrozę**

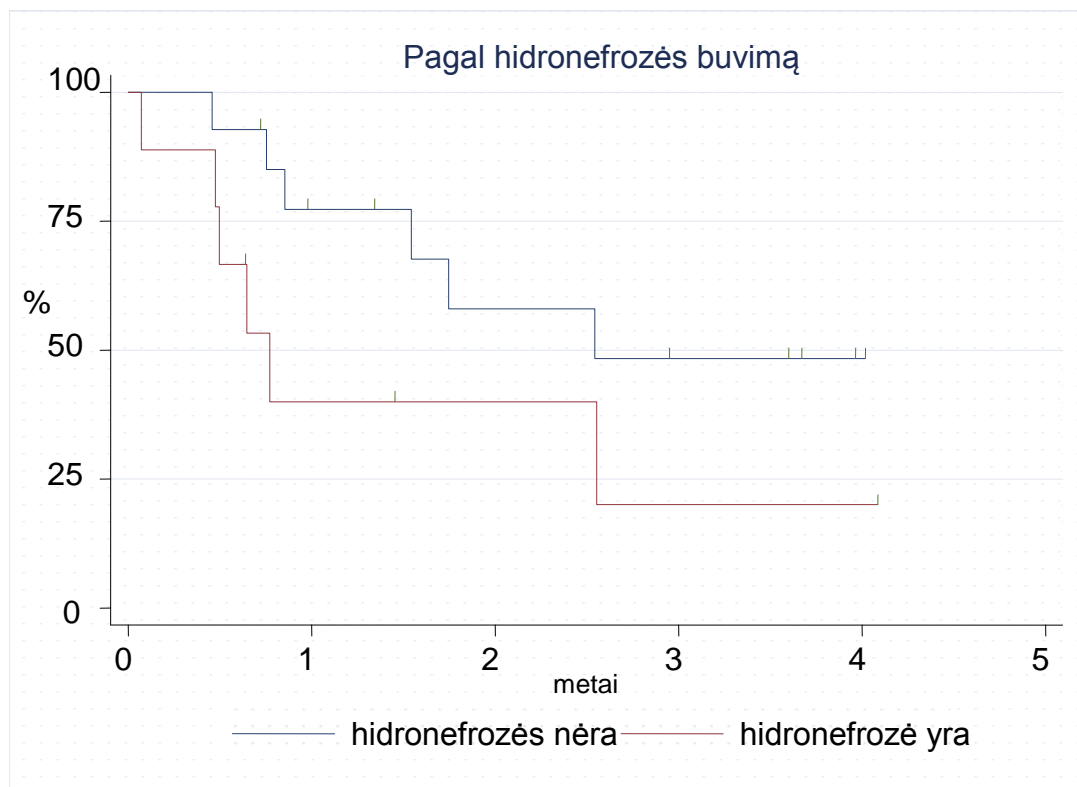
Išnagrinėta, kokią įtaką pacientų išgyvenamumui daro šlapimo takų hidronefrožė. Hidronefrožė šlapimo takuose buvo nustatoma echoskopiskai ir/ar intraveninių urogramų metodu. Pateikiama, kaip radikali cistektomijos būdu gydytų pacientų išgyvenamumą sąlygojo hidronefrožė.



**20 pav. Pacientų, gydytų radikaliosios cistektomijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į hidronefrozę**

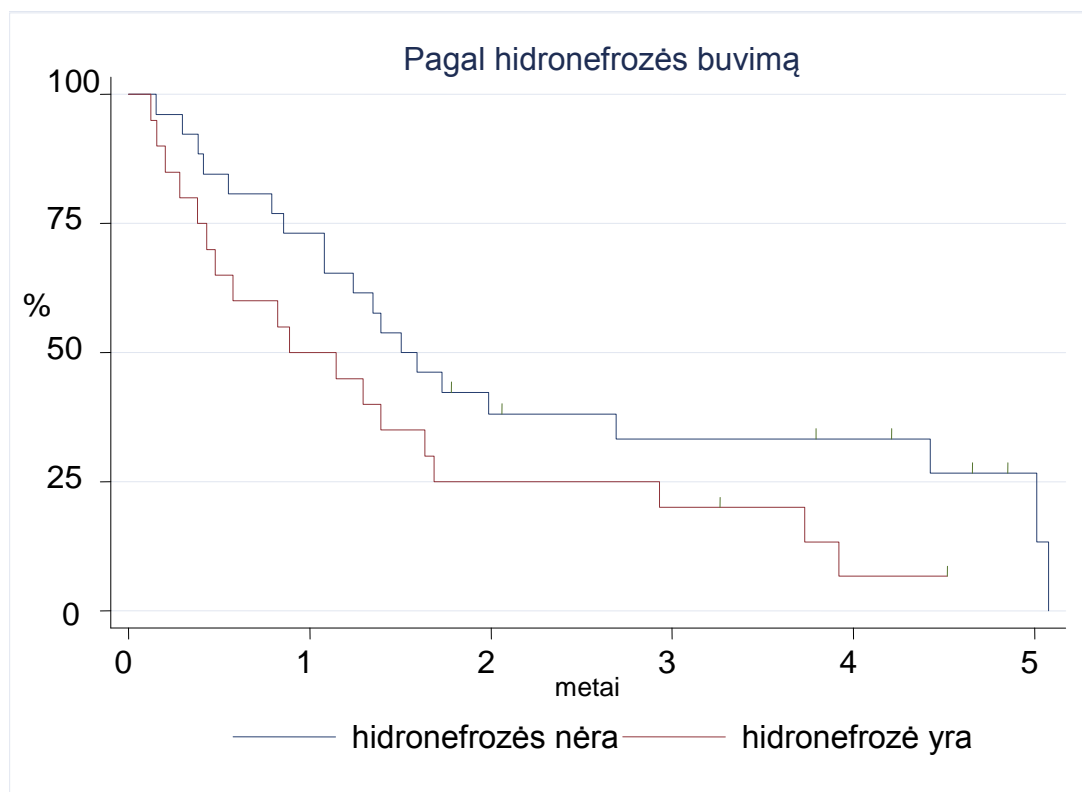
20 paveiksle parodyta išgyvenamumas pacientų po RC atsižvelgiant į tai, ar prieš operaciją buvo nustatyta hidronefrozė. Trejų metų išgyvenamumas pacientų, kuriems nenustatyta hidronefrozės, buvo 61,5 proc., o pacientų, kuriems ši patologija buvo rasta – 44,2 proc. Skirtumas tarp pacientų grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,58$ ).





**21 pav. Pacientų, gydytų chemospinduliniu metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į hidronefrozę**

21 paveiksle parodyta, kaip išgyveno CHST gydyti pacientai, kuriems buvo nustatyta šlapimo takų hidronefrozė, ir tie, kuriems jos nebuvo rasta. Prieš gydymą esant hidronefrozei, pacientų trejų metų išgyvenamumas buvo mažesnis ir siekė 20 proc., o jos nesant išgyvenamumas buvo 48,4 proc. Šie skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,10$ ).

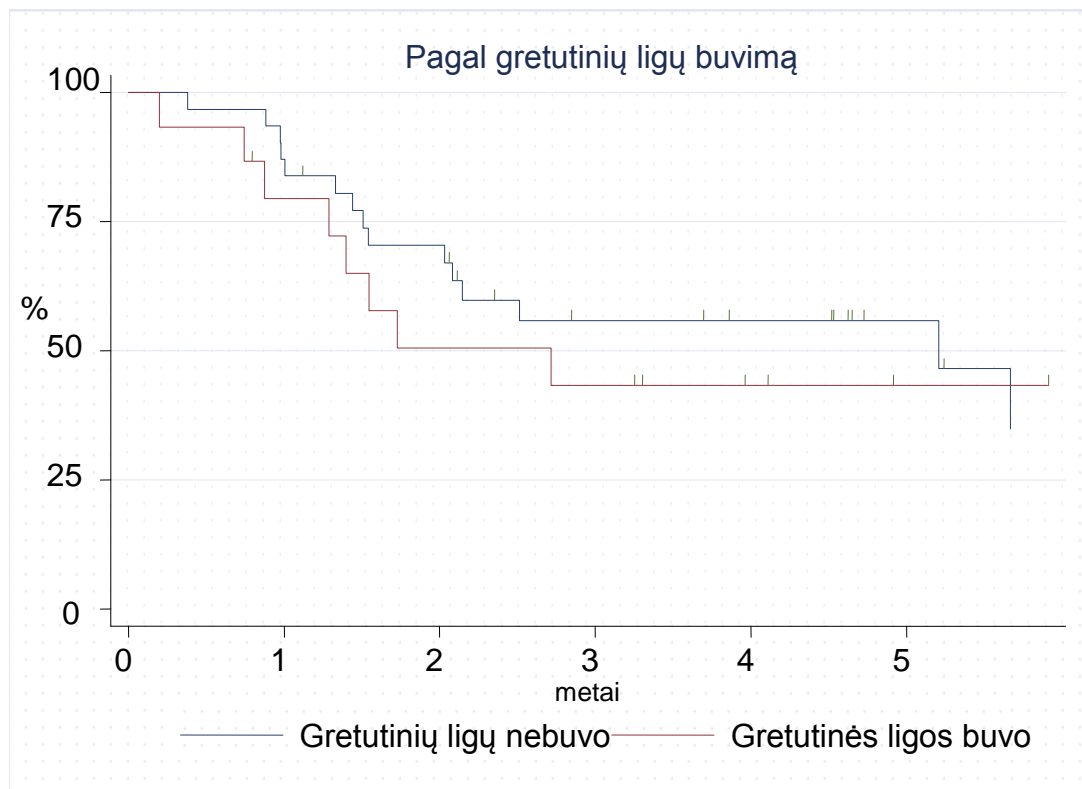


**22 pav. Pacientų, gydytų išorinės ST metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į hidronefrozę**

22 paveiksle parodyta, kaip išgyveno išorinės ST metodu gydyti pacientai, kuriems prieš gydymą buvo nustatyta šlapimo takų hidronefrozė, ir tie, kuriems jos nenustatyta. Pacientų, esant hidronefrozei, trejų metų išgyvenamumas buvo mažesnis ir siekė 20 proc., o nesant hidronefrozės – 33,3 proc. Šie skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,08$ ).

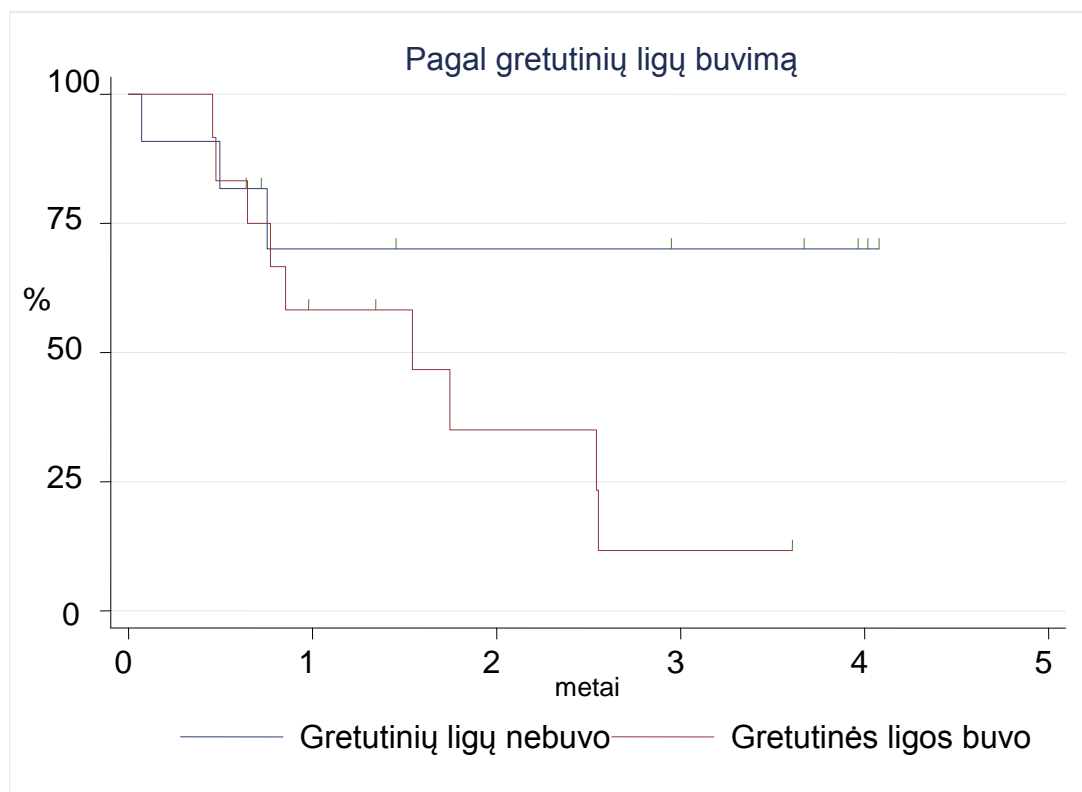
#### **4.1.1.6. Pacientų, gydytų įvairiais metodais, išgyvenamumas atsižvelgiant į gretutines ligas**

Įvertintas visų trijų gydymo grupių pacientų sergamumas gretutinėmis ligomis. Tai širdies ir kraujagyslių, plaučių, endokrininės, neurologinės ligos, virškinamojo trakto patologija, sąnarių ligos. 23 paveiksle parodyta, kaip gretutinės ligos sąlygojo išgyvenamumą po RC.



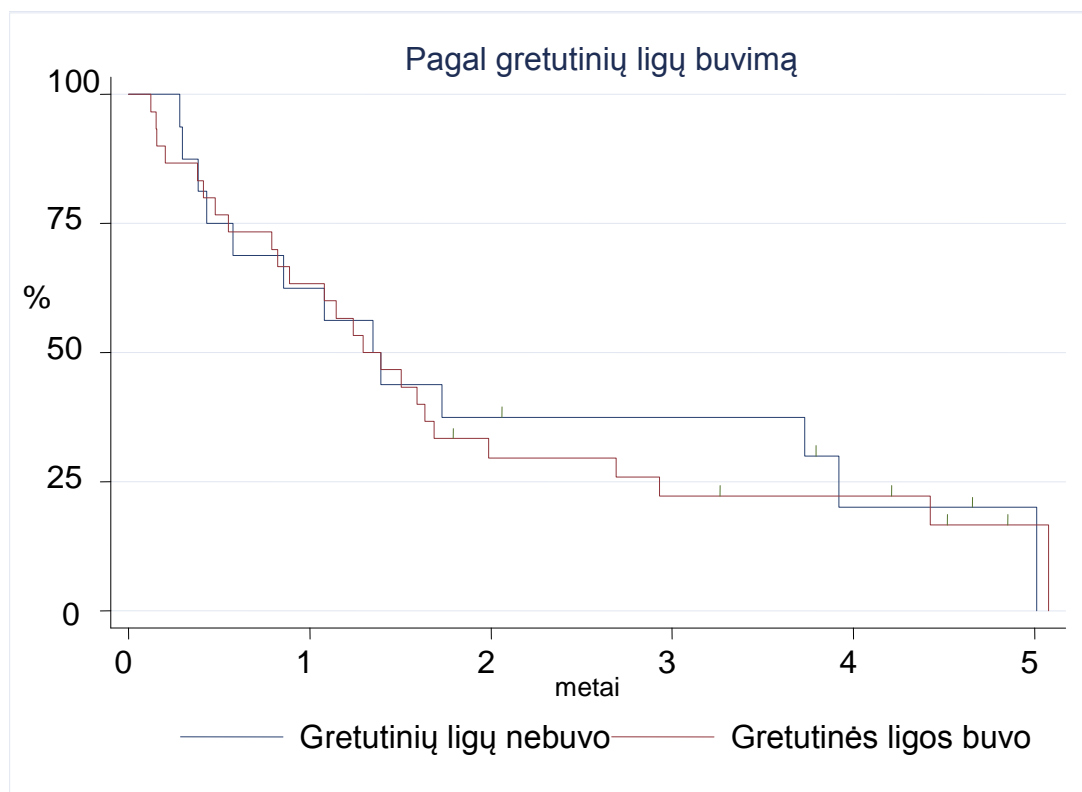
**23 pav. Pacientų, gydytų radikaliosios cistektomijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į gretutines ligas**

Pacientų po RC trejų metų išgyvenamumas nesant gretutinių ligų buvo didesnis negu jų esant ir siekė 55,8 proc. Pacientų, kurie sirgo gretutinėmis ligomis, trejų metų išgyvenamumas po RC buvo 43,3 proc. Skirtumai tarp šių grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,48$ ).



**24 pav. Pacientų, gydytų chemospinduliniu metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į gretutines ligas**

24 paveiksle parodyta, kaip gretutinės ligos sąlygojo CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumą. Nustatyta tendencija, kad ilgiau išgyveno pacientai, kurie nesirgo kitomis ligomis. Jų trejų metų išgyvenamumas buvo 70,1 proc. Pacientų, sirgusių gretutinėmis ligomis, išgyvenamumas siekė tik 11,7 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,08$ ).



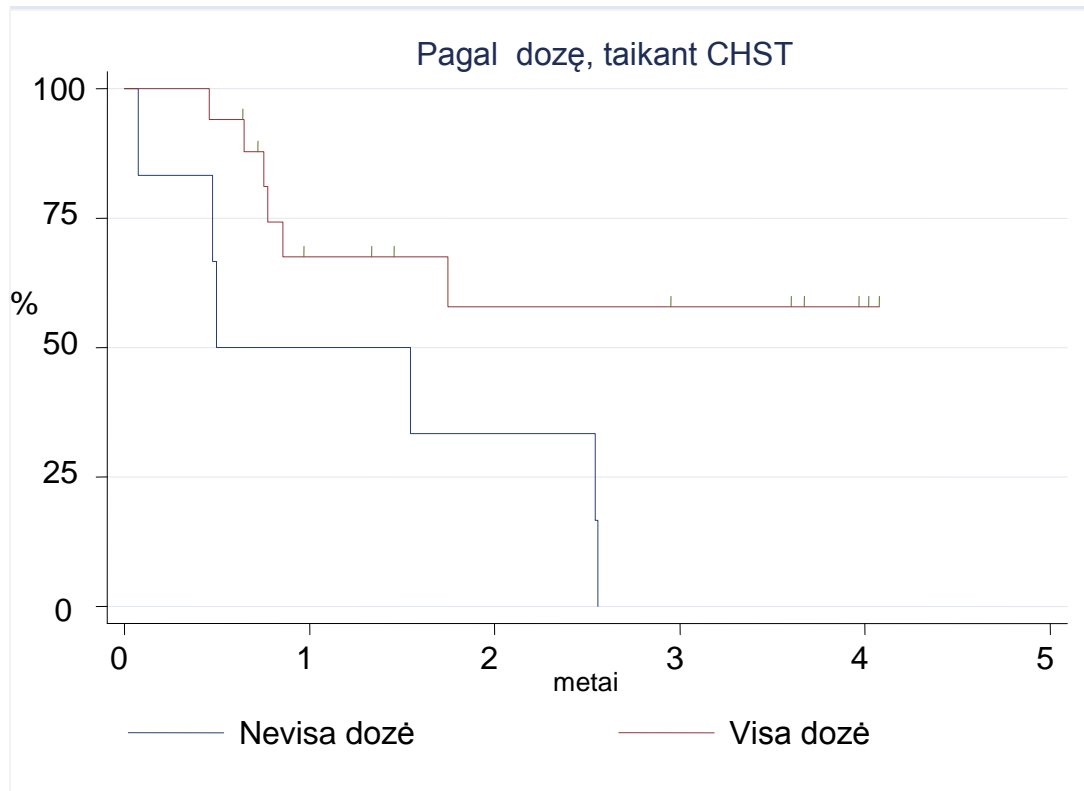
**25 pav. Pacientų, gydytų išorinės ST metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į gretutines ligas**

25 paveiksle parodyta, kaip gretutinės ligos sąlygojo išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumą. Mažesnis išgyvenamumas buvo pacientų, kurie sirgo gretutinėmis ligomis, ir siekė 22,2 proc. Kiek didesnis išgyvenamumas buvo pacientų, nesergančių kitomis ligomis. Jų trejų metų išgyvenamumas buvo 37,5 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,87$ ).

#### **4.1.1.7. Pacientų, gydytų chemospindulinės ir spindulinės terapijos metodais išgyvenamumas atsižvelgiant į realizuotą suminę jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemopreparato dozę**

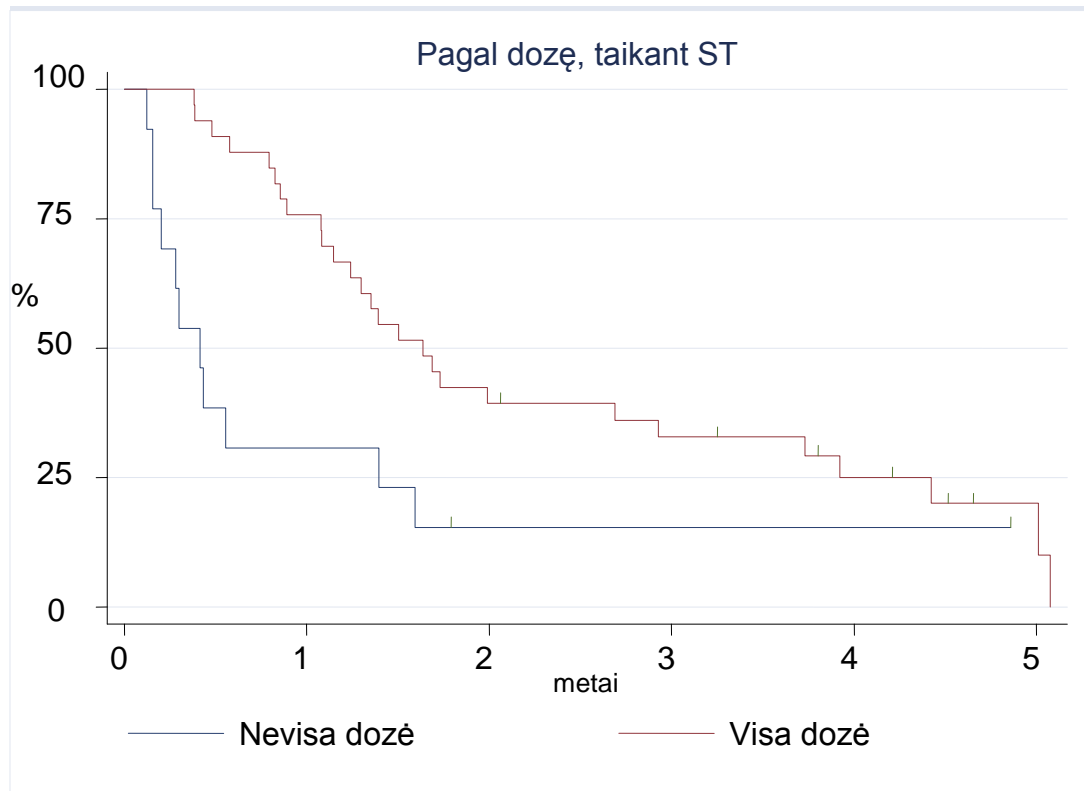
Buvo ištirta, kokią reikšmę spindulinės ir chemospindulinės terapijos metodais gydytų pacientų išgyvenamumui turėjo visiškai arba su nežymiais nukrypimais realizuota jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemopreparato dozė. Jeigu pacientui buvo realizuota 85 proc. ir daugiau numatytų dozių,

laikoma, kad pacientui realizuota visa ST ir CHT naudota dozė. 26 paveiksle parodyta, kokią reikšmę CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui turėjo tai, ar buvo visiškai realizuota ST ir CHT.



**26 pav. Pacientų, gydytų chemospindulinės terapijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į jonizuojančiosios radiacijos ir chemoterapijos dozę**

CHST metodu, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, gydyti pacientai trejus metus išgyveno ilgiau, kai jiems buvo realizuota visa CHST naudota dozė. Šių pacientų trejų metų išgyvenamumas buvo 57,9 proc. Trejų metų neišgyveno nei vienas CHST metodu gydytas pacientas, kuriam realizuota nevisa CHST naudota dozė. Skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,02$ ).

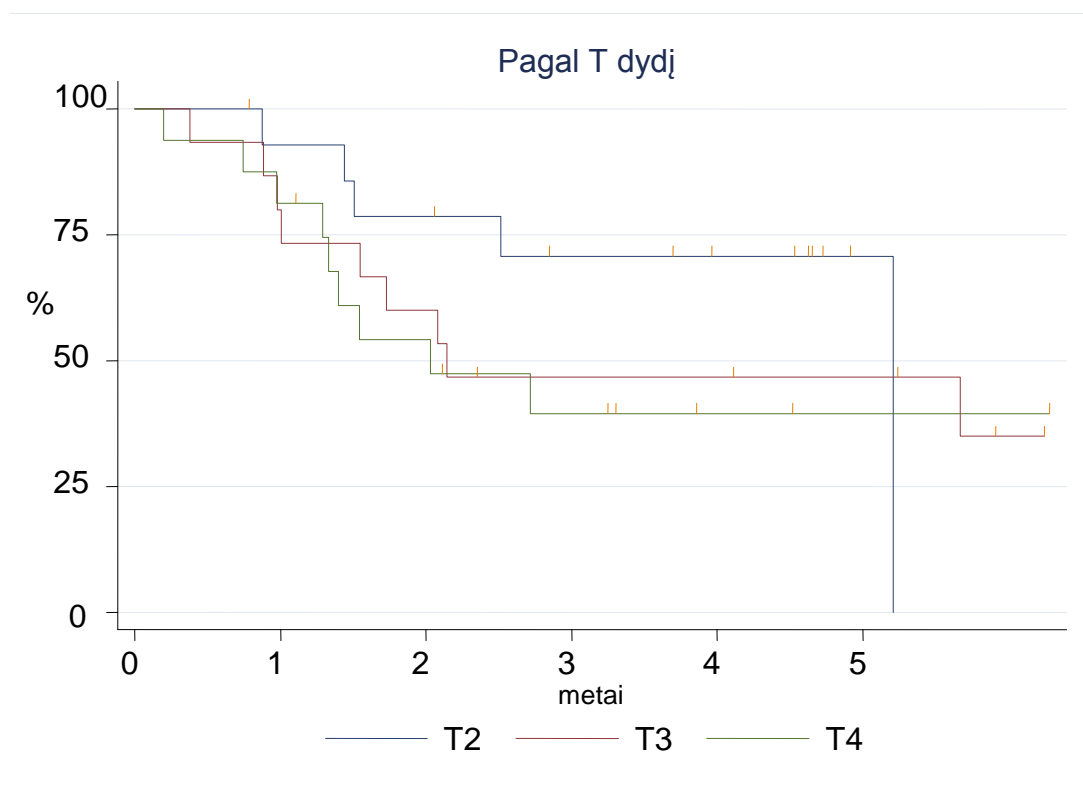


**27 pav. Pacientų, gydytų spindulinės terapijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į jonizuojančiosios spinduliuotės dozę**

27 paveiksle parodyti duomenys, kaip visiškai ir nevisiškai jonizuojančiosios spinduliuotės dozė sąlygoja 3 metų pacientų išgyvenamumą. Didesnis išgyvenamumas buvo pacientų, kuriems pavyko visiškai realizuoti ST naudotą jonizuojančiosios spinduliuotės dozę ir siekė 32,8 proc. Pacientų, kuriems nepavyko visiškai realizuoti numatytos jonizuojančiosios radiacijos dozės, išgyvenamumas buvo blogesnis ir siekė tik 15,4 proc. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,01$ ).

#### **4.1.1.8. Pacientų, kuriems buvo atlikta radikaloji cistektomija, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko infiltracijos gylį ir metastazių sritiniuose limfmazgiuose buvimą**

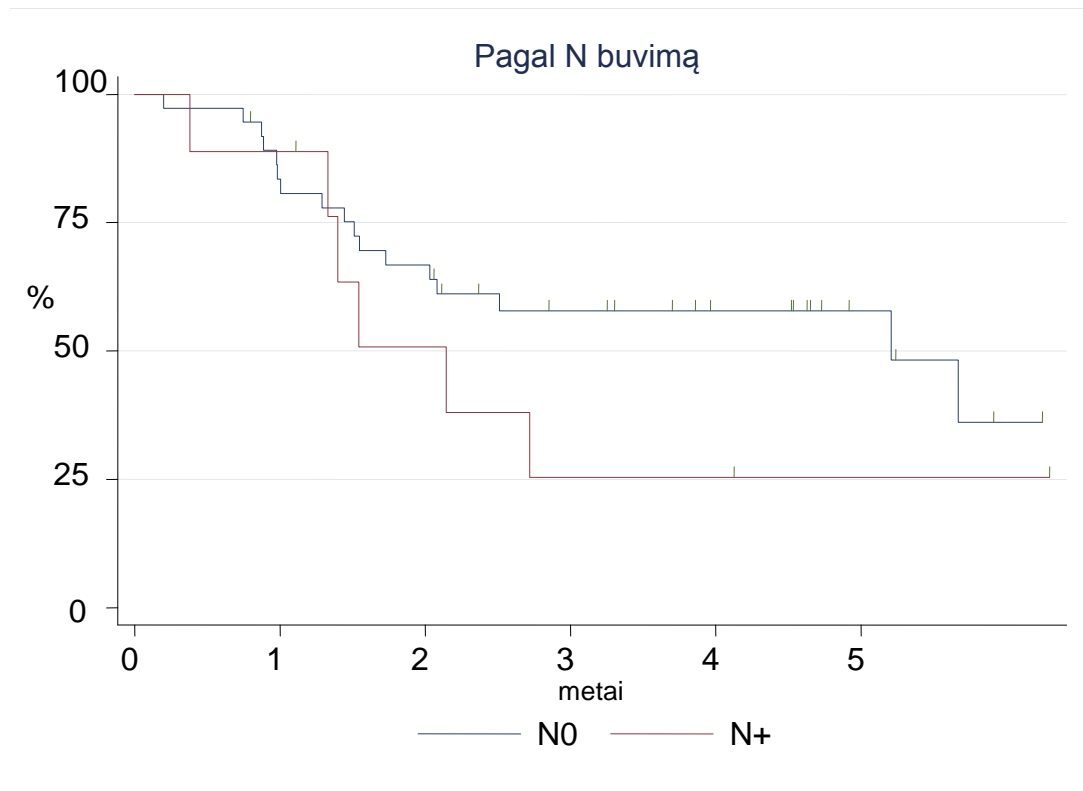
Buvo ištirta pacientų, kuriems atlikta RC, išgyvenamumo priklausomybė nuo to, koks naviko infiltracijos gylis po operacijos buvo nustatytas bei nuo to, ar buvo rasta metastazių sritiniuose limfmazgiuose.



**28 pav. Pacientų, gydytų radikalsios cistektomijos metodu, išgyvenamumas atsižvelgiant į naviko (T) infiltracijos gylį po operacijos**

28 paveiksle pateikiamas išgyvenamumas pacientų atsižvelgiant į naviko (T) infiltracijos gylį po operacijos. Didžiausias išgyvenamumo procentas buvo pacientų, kuriems po RC buvo nustatytas T2 navikas. Trejus metus išgyveno 70 proc. tokių pacientų. Mažesnis išgyvenamumo procentas buvo pacientų, kuriems po RC buvo nustatytas T3 navikas, jų trejų metų išgyvenamumas siekė 46 proc. Mažiausias išgyvenamumo procentas buvo pacientų, kuriems buvo nustatytas T4 navikas, jų trejų metų išgyvenamumas siekė tik 39,5 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,39$ ).





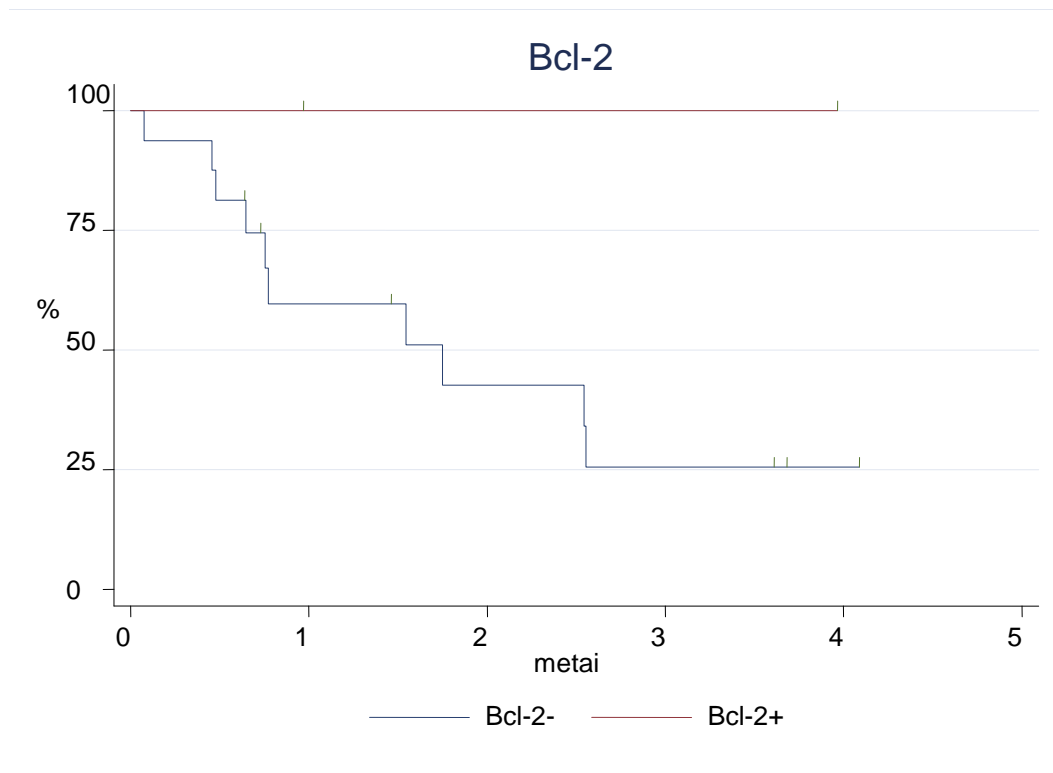
**29 pav. Pacientų, gydytų radikalsios cistektomijos metodu išgyvenamumas, atsižvelgiant į metastazes sritiniuose limfmazgiuose (N) po operacijos**

29 paveiksle pateikiama pacientų išgyvenamumo priklausomybė nuo metastazių sritiniuose limfmazgiuose, rastų po operacijos. Trejų metų išgyvenamumas buvo didesnis pacientų, kuriems po RC sritiniuose limfmazgiuose nebuvo metastazių. Šios grupės pacientų išgyvenamumas buvo 57 proc. Mažesnis išgyvenamumo procentas buvo pacientų, kuriems po RC nustatytos metastazės sritiniuose limfmazgiuose, jų trejų metų išgyvenamumas siekė tik 25 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,26$ ).

#### **4.1.2. Pacientų, kuriems taikytas chemospindulinis gydymas, molekulinį žymenų reikšmė išgyvenamumui**

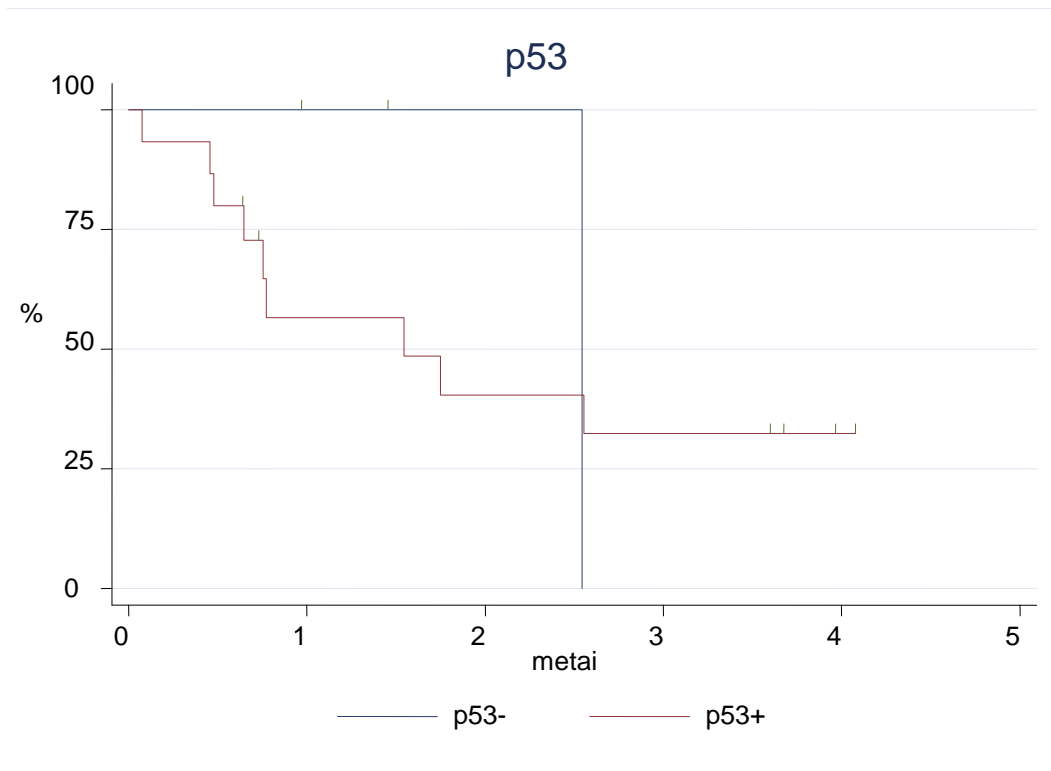
Buvo ištirti keturi molekuliniai žymenys ir jų reikšmė CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Tirti žymenys: p53, MTP53, p21, Bcl-2.

Toliau buvo analizuota kiekvieno žymens raiškos įtaka pacientų išgyvenamumui bei atlikta *Cox* proporcinių rizikų santykio modelio vienaveiksne ir daugiaveiksne analizė.



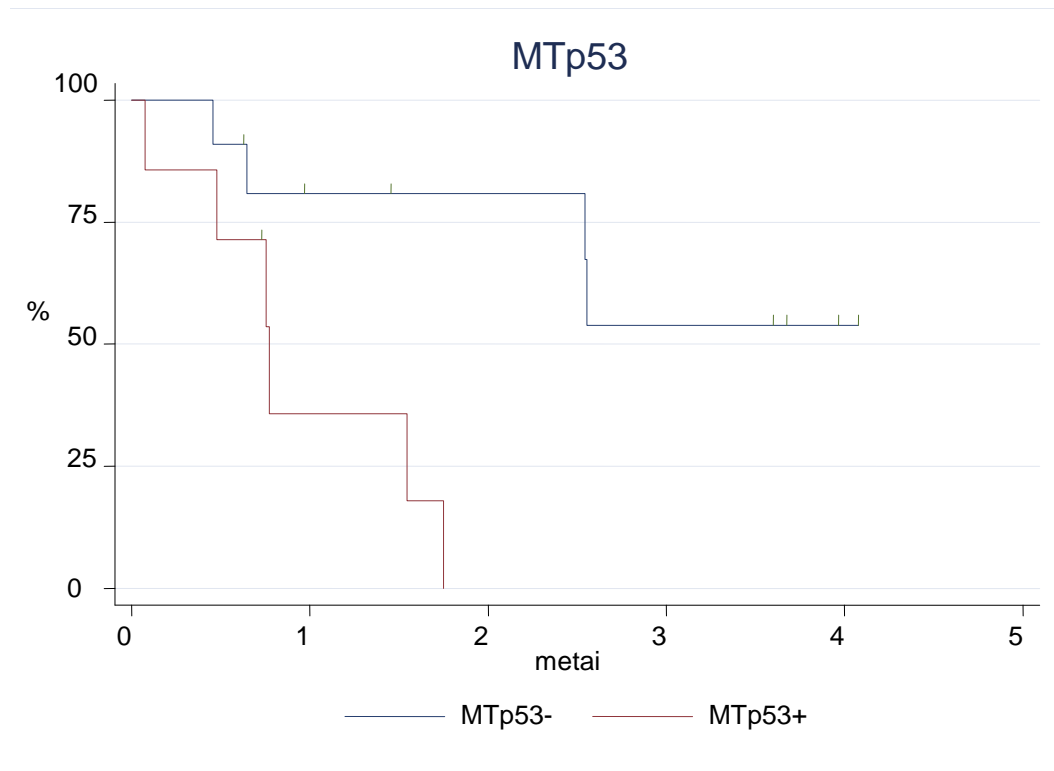
**30 pav. Išgyvenamumas priklausomai nuo Bcl-2 žymens raiškos**

30 paveiksle parodyta, kaip CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui turėjo reikšmės Bcl-2 raiška. Šiam žymeniui esant neigiamam, trejų metų išgyvenamumas buvo 25,5 proc., o esant teigiamam – 100 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0.19$ ).



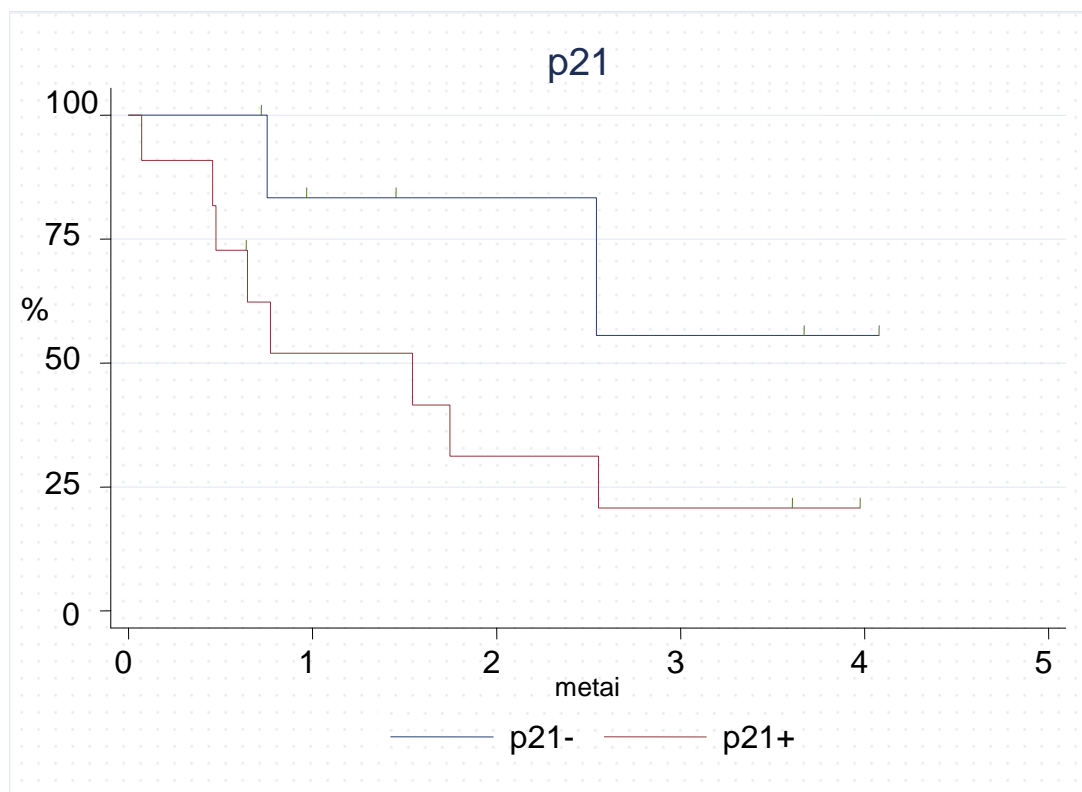
**31 pav. Išgyvenamumas priklausomai nuo p53 žymens raiškos**

31 paveiksle parodyta, kaip CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumą veikė p53 raiška. Šiam žymeniui esant neigiamam, trejų metų neišgyveno nė vienas CHST gydytas pacientas, o esant teigiamam – 32,3 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0.55$ ).



**32 pav. Išgyvenamumas priklausomai nuo MTp53 žymens raiškos**

32 paveiksle parodyta, kaip CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumą veikė mutavusio tipo p53 onkogeno raiška. Didesnis išgyvenamumo procentas buvo tų pacientų, kuriems nebuvo rasta MTp53. Trejų metų šių pacientų išgyvenamumas buvo 53,9 proc. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0.01$ ).



33 pav. Išgyvenamumas priklausomai nuo p21 žymens raiškos

33 paveiksle parodyta pacientų, kuriems taikyta CHST, išgyvenamumo priklausomybė nuo p21 raiškos. Didesnis trejų metų išgyvenamumo procentas buvo tų pacientų, kuriems nebuvo nustatyta p21 raiškos, ir siekė 55,6 proc. Mažesnis išgyvenamumo procentas buvo tų pacientų, kuriems buvo nustatyta teigiama p21 raiška. Jų išgyvenamumas siekė 20,1 proc. Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,13$ ).

Taikant *Cox* proporcinių rizikų santykio modelį ir atlikus vienaveiksnę bei daugiaveiksnę analizę, buvo nustatyta, kaip kiekvienas žymuo atskirai ir žymenų visuma veikė pacientų išgyvenamumą. Atlikus vienaveiksnę analizę, nustatyta, kad, esant padidėjusiai MTP53 raiškai, CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai mažesnis (RS=7,23, 95 proc. PI=1,41 – 37,10),  $p=0,02$ . Padidėjusi MTP53 raiška išlieka nepriklausomas prognoziniis veiksnys, vertinant jo įtaką pacientų išgyvenamumui ir atlikus daugiaveiksnę analizę (RS=5,76, 95 proc. PI=0,95 – 35,65),  $p=0,01$ . Molekulinių prognoziinių veiksnių, taikant CHST invaziniu

uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams, vienaveiksnės ir daugiaveiksnės analizės rezultatai pateikti 11 lentelėje.

**11 lentelė. Cox proporciniai modeliai – vienaveiksnė bei daugiaveiksnė analizė**

Žymuo	Vienaveiksnė analizė RS (95 proc. PI)	p	Daugiaveiksnė analizė RS (95 proc. PI)	p
Bcl-2	-	-	-	-
p53	1,87 (0,23-15,06)	0,55	0,21 (0,01- 4,35)	0,65
MTp53	7,23 (1,41 – 37,10)	0,02	5,76 (0,93 – 35,65)	0,01
p21	3,16 (0,67 – 14,96)	0,15	4,22(0,51 – 34,75)	0,28

RS – rizikos santykis,  
PI – pasikliautinasis intervalas,  
p – reikšmingumo lygmuo

#### **4.2. Vienaveiksnė invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozių veiksnų analizė Cox metodu**

Taikant Cox proporcinį rizikų santykio modelį, buvo nustatyta, kokią reikšmę radikliosios cistektomijos, chemospindulinio ir spindulinio gydymo metodais gydytų pacientų išgyvenamumui turi kiekvienas klinikinis veiksnys atskirai.

Buvo nustatyta, kad, taikant CHST gydymą invaziniu urotelinio šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams, reikšmingą įtaką bendrajam išgyvenamumui turi nevisiškai realizuota CHST naudota dozė, ji padidina mirties riziką 3,66 karto (PI=1,17 – 11,44, p=0,03). CHST metodu gydytų pacientų grupėje pastebima tendencija, kad gretutinės ligos 3,12 karto padidina riziką numirti šios grupės pacientams (PI=0,83 – 11,76, p=0,09).

Taikant ST, pastebima tendencija, kad vyresnis amžius 1,6 karto padidina pacientų riziką numirti (PI=0,94 – 2,71, p=0,08). Nustatyta tendencija, kad esant T3 navikui, šios grupės pacientų rizika numirti išauga 3,46 karto (PI=0,78 – 15,32, p=0,1). Pastebėta tendencija, kad ST grupėje hidronefrozę 1,78 karto padidina pacientams numirti (p=0,09). ST gydytų pacientų išgyvenamumą reikšmingai sąlygoja visiškai realizuota jonizuojančiosios spinduliuotės dozė ir TUR radikalumas. Nevisiškai realizuota jonizuojančiosios spinduliuotės dozė padidina mirties riziką 2,46 karto (PI=1,20 – 5,05 p=0,01). R2 TUR radikalumas švitintiems ligoniams riziką numirti padidina 4,39 karto (PI=1,49 – 12,97, p=0,007). Klinikinių prognozinių veiksnių vienaveiksnės analizės rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

**12 lentelė. Vienaveiksnė urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozinių veiksnių analizė Cox metodu**

Veiksnys		Cistektomija RS (95 proc. PI)	p	Chemospindulinis gydymas RS (95 proc. PI)	p	Spindulinis gydymas RS (95 proc. PI)	p
Amžius		0,86(0,46-1,60)	0,63	1,48(0,72-3,02)	0,23	1,60(0,94-2,71)	0,08
Lytis		0,55(0,07-4,12)	0,56	1,99(0,53-7,43)	0,30	1,47(0,56-3,85)	0,43
TUR	R0/R1	-	-	-	-	2,09(0,63-6,98)	0,23
	R0/R2	-	-	-	-	4,39(1,49-12,97)	0,007
Hidronefrozę		1,27(0,55-2,95)	0,58	2,53(0,80-7,95)	0,11	1,78(0,92-3,44)	0,09
Gretutinės ligos		1,37(0,58-3,24)	0,48	3,12(0,83-11,76)	0,09	1,06(0,54-2,09)	0,87
Pirminis navikas, T	T2/T3	0,89(0,20-4,03)	0,88	-	-	3,46(0,78-15,32)	0,10
	T2/T4	0,88(0,12-6,57)	0,90	-	-	-	-
ST ir CHT naudota dozė		-	-	3,66(1,17-11,44)	0,03	2,46(1,20-5,05)	0,01

RS – rizikos santykis,  
PI – pasikliautinis intervalas,  
p – reikšmingumo lygmuo

### **4.3. Daugiaveiksniė invazinio urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozinių veiksnių analizė Cox metodu**

Taikant *Cox* proporcinių rizikų santykio modelį, buvo patikrinta, kokią reikšmę pacientų, gydytų radikalsios cistektomijos metodu, chemospinduliniu ir spinduliniu gydymo metodu, išgyvenamumui turi klinikinių veiksnių visuma.

Išryškėjo, kad RC grupėje makroskopiškai neradikali (R2) transuretrinė šlapimo pūslės naviko rezekcija yra nepriklausomas prognozinis veiksnys, kuris statistiškai reikšmingai sąlygojo mažesnę pacientų išgyvenamumą. R2 TUR net 10,88 karto padidino riziką numirti šios grupės pacientams (PI=1,44 – 82,41, p=0,02).

Nustatyta, kad gretutinės ligos yra nepriklausomas prognozinis veiksnys ir, nustačius gretutinę patologiją, CHST gydytų pacientų rizika numirti padidėja 14,34 karto (PI=1,44 – 142,66, p=0,02).

ST grupėje atlikus *Cox* daugiaveiksnię klinikinių veiksnių visumos analizę, nustatyta, kad statistiškai reikšmingai trumpiau išgyveno pacientai, kuriems nepavyko visiškai realizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės dozės. Nepilna ST dozė 5,19 karto padidino mirties riziką šios grupės pacientams (PI=2,16 – 12,43, p=0,001). Kaip nepriklausomi prognoziniai veiksniai taip pat išryškėjo makroskopiškai neradikaliai (R2) atlikta TUR, hidronefroze, T3 naviko dydis. Šie klinikiniai veiksniai blogino ST gydytų pacientų išgyvenamumą. R2 TUR padidino ST metodu gydytų pacientų riziką numirti 2,98 karto (PI=1,38 – 6,44, p=0,005). Hidronefroze padidino šios grupės pacientų riziką numirti 2,32 karto (PI=1,07 – 5,04, p=0,03). T3 naviko dydis ST grupės pacientų riziką numirti padidino 5,03 karto (PI=1,06 – 24,02, p=0,04). 13 lentelėje pateikiami klinikinių prognozinių veiksnių daugiaveiksniės analizės rezultatai.



**13 lentelė. Daugiaveiksni urotelinio šlapimo pūslės vėžio, gydyto įvairiais metodais, klinikinių prognozių veiksnų analizė Cox metodu**

		Cistektomija RS (95 proc. PI)	p	Chemospindulinis gydymas RS (95 proc. PI)	p	Spindulinis gydymas RS (95 proc. PI)	p
Amžius		1,03(0,97-1,09)	0,31	0,98(0,85-1,14)	0,82	1,03(0,97-1,09)	0,29
Lytis		0,40(0,13-1,25)	0,11	0,03(0,00-1,91)	0,1	0,77(0,18-3,40)	0,73
TUR	R0/R1	-	-	-	-	2,00(0,80- 11,20)	0,10
	R0/R2	10,88(1,44- 82,41)	0,02	-	-	2,98(1,38-6,44)	0,005
Hidronefrožė		1,75(0,66-4,59)	0,26	1,69(0,32-8,77)	0,54	2,32(1,07-5,04)	0,03
Gretutinės ligos		1,60(0,34-7,55)	0,55	14,34(1,44- 142,66)	0,02	0,87(0,30-2,56)	0,80
Pirminis navikas, T	T2/T3	0,78(0,33-1,85)	0,58	-	-	5,03(1,06- 24,02)	0,04
	T2/T4	0,94(0,30-2,94)	0,92	-	-	-	-
ST ir CHT naudota dozė		-	-	2,77(0,52-14,72)	0,23	5,19(2,16- 12,43)	0,001

RS – rizikos santykis

PI – pasikliautinis intervalas

p – reikšmingumo lygmuo

Buvo atliktas trijų tirtų grupių – radikaliosios cistektomijos, chemospindulinio ir spindulinio gydymo - palyginimas tarpusavyje. Nustatyta, kad ST statistiškai reikšmingai blogino pacientų išgyvenamumą, palyginti su gydymu RC metodu ( RS 2,67, 95% PI=1,56 – 4,57, p=0,00).

#### 4.4. Chemospindulinės ir spindulinės terapijos metodų sukeltų nepageidaujamų poveikių organizmui vertinimas

Analizuoti dviejų gydymo metodų – CHST ir ST - sukelti nepageidaujami poveikiai organizmui. Dažniausiai pasireiškė toksinis poveikis kraujodaros sistemai, virškinamajam traktui ir šlapimo pūslėi. CHST grupėje gydymas neužbaigtas 6 pacientams (26,1 proc.). 2 pacientai nužbaigė planuoto gydymo dėl III laipsnio kepenų fermentų padidėjimo, 2 pacientai – dėl užsitęsios III laipsnio diarėjos, 1 pacientas dėl trombocitopenijos. 1 pacientas atsisakė tęsti CHST dėl III laipsnio dizurijos, ir jam buvo atlikta cistektomija.

Hematologiniai (neutrofilų, hemoglobino ir trombocitų kiekio pokyčiai) bei kepenų fermentų (alanino ir asparagino transaminazių) pakitimai analizuoti pagal CTCAE ( angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) skalę, toksinis poveikis mažajam dubeniui (dizurija ir diarėja) analizuoti pagal RTOG/EORTC (angl. *Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of cancer*) kriterijus (1 ir 2 priedai). Mirčių dėl toksiškumo abiejose gydymo grupėse konstatuota nebuvo. Dažniausiai nustatytas pirmo ar antro laipsnio toksiškumas. Ankstyvojo toksiškumo pasireiškimas pateikiamas 14 lentelėje.

14 lentelė. **Ankstyvasis toksiškumas**

Požymis	Chemospindulinis, proc. N=23	Spindulinis, proc. N=46	p
Anemija (I ir II laipsnio)	44/13	17/7	>0,05
Neutropenija (I, II ir III laipsnio)	9/35/4	0/2/0	-
Trombocitopenija (I ir II laipsnio)	26/4	4/0	> 0,05
Diarėja (I, II ir III laipsnio)	22/26/9	0/7/0	-
Dizurija (I, II, III ir IV laipsnio)	26/44/4/0	15/54/17/2	-
ALT, AST padidėjimas (I, II ir III laipsnio)	13/4/4	nebuvo	<0,05

ALT – alanino transaminazė, AST – asparagino transaminazė

Vertinant hematologinį toksiškumą, abiejų gydymo grupių pacientams pasireiškė I ir II laipsnio anemija bei trombocitopenija. Anemija dažniau pasireiškė CHST metodu gydytiems pacientams ir nustatyta 13 pacientų (57 proc.) bei 12 (24 proc.) - ST gydytų pacientų. Skirtumas tarp gydymo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p>0,05$ ).

Trombocitopenija irgi buvo saikinga bei dažniau pasireiškė CHST grupėje – 7 pacientams (30 proc.), o ST grupėje - tik 2 pacientams (4 proc.). Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p>0,05$ ).

Neutropenija buvo dažnesnė CHST gydytiems pacientams ir nustatyta beveik pusei jų (48 proc.). Vienam pacientui neutropenija buvo III laipsnio. Dėl to reikėjo atidėti planuotą gemcitabino infuziją. Tik 1 pacientui, gydytam ST, pasireiškė II laipsnio neutropenija.

CHST grupėje ženkliai dažniau nustatyta diarėja – 13 pacientų (57 proc.), iš jų 2 pacientams pasireiškė III laipsnio diarėja. Vienam pacientui, kuriam pasireiškė III laipsnio diarėja, gydymas neužbaigtas. Kitam pacientui buvo skirtas simptominis gydymas, kuris buvo veiksmingas. Šiam pacientui buvo padaryta pertrauka taikant CHST. ST grupėje diarėja buvo ženkliai retesnė ir pasireiškė ne taip intensyviai, nustatyta 3 pacientams (7 proc.)

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas gydymo poveikis abiejose gydymo grupėse buvo dizurija. Ji nustatyta 17 (74 proc.) CHST metodu gydytų pacientų, vienam pacientui buvo III laipsnio. Dėl to šis pacientas atsisakė tęsti gydymą ir jo gydymas pagal protokolą liko neužbaigtas. Šiam pacientui buvo atlikta RC. Dar dažniau – 41 pacientui (88 proc.) dizurija pasireiškė taikant ST. 8 pacientams (17 proc.) dizurija buvo III laipsnio, vienam pacientui – IV laipsnio. Dviem pacientams, esant III laipsnio, ir vienam pacientui, esant IV laipsnio dizurijai, gydymas pagal klinikinio tyrimo protokolą liko neužbaigtas.

Penkiems pacientams (21 proc.), gydytiems CHST, pasireiškė kepenų fermentų – ALT ir AST - aktyvumo padidėjimas, kuris buvo grįžtamas ir normalizavosi baigus gydymą. Vienam pacientui šis padidėjimas buvo III laipsnio. Dėl to, taip pat pasireiškus II laipsnio dizurijai ir diarėjai, šiam pacientui gydymas pagal protokolą neužbaigtas. Poveikio kepenų funkcijai ST

grupėje neužfiksuota. Šiuo atveju skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ).

#### **4.5. Šlapimo pūslės išsaugojimas taikant chemospindulinį ir spindulinį gydymo metodus**

Mūsų tyrimo duomenų analizės metu CHST, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, grupėje 12 (52 proc.) pacientų buvo mirę, o 11 (48 proc.) gyvi ir stebimi toliau. Išsiaiškinus pacientų mirties priežastis, sužinota, kad tai buvo šlapimo pūslės vėžys. Šlapimo pūslė išsaugota 21 CHST metodu gydytiems pacientams, nepavyko išsaugoti 2 pacientams. Vienam iš šių pacientų šlapimo pūslė buvo pašalinta radus naviką po atliktos CHST, kitas pacientas atsisakė toliau tęsti CHST ir pageidavo, kad jam būtų atlikta RC. Visiems 11 gyvų pacientų buvo išsaugota funkcionuojanti šlapimo pūslė. Stebint pacientus po atliktos CHST, 3 pacientams (13 proc.) buvo nustatytas vietinis recidyvas, 6 (26 proc.) – metastazavusi liga, 4 (17 proc.) pacientams nerasta duomenų.

Analizuojant ST metodu gydytus pacientus, 38 iš jų buvo mirę (83 proc.), 8 (17 proc.) – gyvi. 35 pacientų mirties priežastis buvo šlapimo pūslės vėžys, 1 mirė nuo sepsio, 2 pacientai mirė dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Šlapimo pūslė išsaugota visiems ST metodu gydytiems pacientams. Analizuojant ST metodu gydytų pacientų mirties priežastis, paaiškėjo, kad 14 buvo nustatytas ligos recidyvas, 10 pacientų nustatytos atokiosios metastazės. Likusiems 14 mirusių pacientų nustatytas ir ligos recidyvas, ir atokiosios metastazės.

## 5. REZULTATŲ APITARIMAS

Šiuo metu pacientų, sergančių invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, išgyvenimo trukmė yra trumpa ir gydymo rezultatai netenkina nei onkologų, nei šia liga sergančių pacientų. Seniausiai taikomi invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo metodai yra radikaloji cistektomija ir spindulinė terapija. Atliekant RC, dėl didelės operacijos apimties, kuri neišvengiama pašalinant šlapimo pūslę, labai nukenčia pacientų gyvenimo kokybę. Taikant konservatyvųjį – spindulinį – gydymą, yra ženkliai blogesni išgyvenamumo rezultatai. Siekiant pagerinti pacientų išgyvenamumą ir nepabloginti jų gyvenimo kokybės, buvo pradėtos kurti šlapimo pūslę išsaugančio konservatyviojo gydymo metodikos. Jau daugiau kaip 2 dešimtmečius tiriami ir taikomi praktikoje gydymo protokolai, kurių pagrindą sudaro šlapimo pūslės naviko TUR, ST ir CHT. Deja, iki šiol nėra sukurto optimalaus konservatyviojo gydymo režimo, kuris sąlygotų ilgą pacientų išgyvenimo trukmę ir būtų mažai toksiškas. Šiuo metu labiau ištirti klinikiniai požymiai, kurie galėtų turėti įtakos atsakui į gydymą ir bendrajam išgyvenamumui. Tai nuo ligos priklausomi požymiai: naviko (T) infiltracijos gylis, MTS sritiniuose limfmazgiuose, hidronefrozė, naviko piktybiškumas. Kai kurie autoriai pažymi paciento amžiaus, bendrosios būklės, anemijos reikšmę atsakui į gydymą ir bendrajam pacientų išgyvenamumui. Nors yra atlikta nemažai tyrimų, ieškant prognozinių molekulinų žymenų pacientų išgyvenamumui prognozuoti po taikytos CHST, tačiau nėra surasta patikimų molekulinų žymenų, kuriuos būtų galima taikyti klinikinėje praktikoje. Iki šiol nėra aišku, kuo remtis pacientams paskiriant RC ar konservatyvųjį šlapimo pūslę išsaugantį gydymą.

Literatūroje nepavyko rasti duomenų apie Lietuvoje atliktus tyrimus, kuriuose būtų analizuojamos invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų gydymo problemos. Mes atlikdami savo tyrimą išanalizavome Vilniaus universiteto Onkologijos institute 2000 – 2008 metais įvairiais gydymo metodais gydytų invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą. Taip pat nustatėme klinikinių ir molekulinų veiksnių

įtaką šia liga sergančių pacientų išgyvenamumui. Perspektyvinėje tyrimo dalyje sukūrėme ir pritaikėme chemospindulinio gydymo, kur kaip chemopreparatas vartotas gemcitabinas, protokolą po TUR konservatyviai gydyti invazinį šlapimo pūslės vėžį. Retrospektyvinėje tyrimo dalyje analizuota gydymo rezultatai, taikant RC ir ST.

### **Radikalioji cistektomija**

Analizuojant ankstesnes radikaliųjų cistektomijų serijas aštuntajame praeito amžiaus dešimtmetyje ir devintojo dešimtmečio pradžioje, nustatyta, kad 5 metų išgyvenamumas esant T2 navikui buvo 40 proc., o navikui esant >T2 – tik apie 20 proc. Vėlesni tyrimai buvo atlikti tobulėjant operacinei technikai ir rezultatai parodė geresnį pacientų, gydytų RC metodu, išgyvenamumą. Didžiausius klinikinius tyrimus, analizuojant RC veiksmingumą, atliko Stein, Madersbacher ir bendraautorai. Šie autoriai išskyrė T ir N reikšmių vaidmenį RC metodu gydytų pacientų išgyvenamumo prognozei.

Stein ir bendraautorai [85] atliko didelį tyrimą ir išanalizavo 1054 pacientų, kuriems buvo atlikta RC dėl invazinio šlapimo pūslės vėžio, gydymo rezultatus. Šio tyrimo autoriai siekė nustatyti, kaip bendrasis išgyvenamumas priklauso nuo šlapimo pūslės naviko infiltracijos gylio ir sritinių limfmazgių būklės. Bendrasis 5 metų šiuo metodu gydytų pacientų išgyvenamumas siekė 60 proc. Didesnis išgyvenamumas, esant invaziniam šlapimo pūslės vėžiui buvo pacientų, kuriems buvo nustatytas pT2 navikas. Jų 5 metų išgyvenamumas siekė 78 proc. Didėjant ligos stadijai, blogėjo pacientų išgyvenamumas: esant pT4 navikui, 5 metus išgyveno 47 proc. pacientų. Trumpiausiai išgyveno pacientai, kuriems buvo nustatytos MTS sritiniuose limfmazgiuose. Jų 5 metų išgyvenamumas siekė tik 31 proc. Šio tyrimo autoriai pastebėjo, kad didžiausias mirtingumas yra trejų metų laikotarpiu po gydymo, vėliau pacientų išgyvenamumas lieka beveik stabilus.

Madersbacher ir bendraautorai analizavo 507 pacientų, kuriems 1985 – 2000 metais buvo atlikta RC ir dubens limfmazgių pašalinimas, ligos istorijas. 5 metų išgyvenamumas pacientų, esant  $\leq$ T2, N0 naviko iplitimui (n=217) buvo 62 proc., be vietinio recidyvo išgyveno 73 proc. pacientų. Atitinkamai

esant >T2 šlapimo pūslės vėžio navikui (n=166), 5 metus išgyveno 49 proc. pacientų. Trumpiausia išgyvenimo trukmė buvo pacientų, kuriems buvo nustatytos metastazės sritiniuose limfmazgiuose. Šių pacientų 5 metų išgyvenamumas siekė 26 proc. [88].

Mūsų duomenimis, RC metodu gydytų pacientų bendrasis trejų ir penkerių metų išgyvenamumas siekė 51,1 proc. Šis rodiklis prilygsta šiuolaikiniams kitų pasaulio vėžio centrų rodikliams. Įvertinome naviko (T) infiltracijos gylio įtaką pacientų išgyvenamumui. Esant T2 navikams, trejų metų išgyvenamumas siekė 70 proc. ir prilygo Stein pateiktiems duomenims. Esant labiau išplitusiems navikams (T4), mūsų tyrimo pacientų išgyvenamumas buvo 39,5 proc. ir tai žemesnis rodiklis negu anksčiau minėtų autorių. Mums nepavyko gauti statistiškai reikšmingų rezultatų (p=0,39). Išgyvenamumas pacientų, kuriems buvo nustatytos MTS sritiniuose limfmazgiuose, mūsų tyrimo duomenimis, sutampa su Madersbacher ir bendraautorių duomenimis ir siekia 25 proc., tačiau rezultatai nėra statistiškai reikšmingi (p=0,26). Kiti autoriai (Nishiyama, Stein) pateikia geresnius radikaliai operuotų pacientų, kuriems sritiniuose limfmazgiuose buvo MTS, 5 metų išgyvenamumo rezultatus – atitinkamai 35 proc. ir 31 proc. [93]. Reikia paminėti, kad, atliekant RC, standartiškai rekomenduojama pašalinti nuo 8 iki 14 sritinių limfmazgių [73]. Atliekant mūsų tyrimą 8 ir daugiau sritinių limfmazgių buvo pašalinta tik 8 pacientams (17,4 proc.), kitiems operuotiems pacientams buvo pašalinta mažiau sritinių limfmazgių. Dėl šios priežasties galėjo atsirasti vėžinio proceso išplitimo nustatymo klaidų ir pablogėti mūsų gydytų pacientų bendrasis išgyvenamumas. Kita priežastis, dėl ko mūsų išgyvenamumo po RC rezultatai yra šiek tiek blogesni negu aukščiau minėtų autorių, galėtų būti tai, kad šių autorių tyrimo metu RC metodu buvo gydyta ir dalis neinvaziniu urotelio vėžiu sergančių pacientų, o jų išgyvenimo prognozė geresnė. Mes į savo tyrimą įtraukėme tik invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančius pacientus.

Išanalizavome tiriamų pacientų trejų metų išgyvenamumą priklausomai nuo lyties ir amžiaus. Mūsų atlikto tyrimo metu pacientų, gydytų RC metodu, vidutinis amžius siekė 60,5 m. ir buvo mažesnis, palyginti su pacientų, gydytų

CHST ir ST metodais. Mūsu tyrimo metu RC metodu gydyti pacientai buvo jaunesni negu Stein ir Madersbacher pacientai. Šių autorių atliktų tyrimų metu RC metodu gydytų pacientų vidutinis amžius siekė 66 metus. Analizuojant išgyvenamumą pagal amžių, mūsų tyrimo duomenimis, ilgiau gyveno vyresni pacientai (>70 m.). Jų trejų metų išgyvenamumas buvo 80 proc. Rezultatai nepasiekė statistinio reikšmingumo.

Atliekant mūsų tyrimą daugumą pacientų, gydytų RC metodu, sudarė vyrai (93,5 proc.). Paaiškėjo, kad trejų metų išgyvenamumas buvo geresnis moterų, gydytų RC metodu, palyginti su vyrų išgyvenamumu, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,56$ ).

Savo darbe tyrėme hidronefrozės, gretutinių ligų, TUR radikalumo įtaką RC metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Pacientai, kuriems prieš atliekant operacinį gydymą buvo nustatyta hidronefrozė, išgyveno trumpiau negu jos nesant, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Pacientų, kurie sirgo gretutinėmis ligomis, trejų metų išgyvenamumas buvo 43,3 proc., o tų, kurie nesirgo gretutinėmis ligomis, išgyvenamumas buvo geresnis ir siekė 55,8 proc. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi. Svarbūs rezultatai gauti lyginant išgyvenamumą pacientų pagal TUR radikalumą prieš RC. Ženkliai geresni išgyvenamumo rodikliai buvo pacientų, kuriems buvo atlikta radikali TUR. Trejus metus išgyveno visi į tyrimą įtraukti pacientai ( $n=4$ ). Išgyvenamumas tų pacientų, kuriems buvo atlikta makroskopiškai neradikali TUR (R2) siekė tik 37,8 proc. Šie skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,02$ ). Transuretrinės rezekcijos radikalumo, kaip nepriklausomo prognozinio veiksnio, reikšmę išryškino ir Cox'o daugiaveiksni analizė. Tokius rezultatus galima paaiškinti tuo, kad, jeigu nėra galimybės TUR metodu radikaliai pašalinti šlapimo pūslės naviko, vadinasi, naviko masė šlapimo pūslėje yra didelė, galbūt yra mikrometastazių, kas sąlygoja blogesnę šios grupės pacientų išgyvenamumą po RC.



## **Chemospindulinė terapija**

Mūsų gauti išgyvenamumo po šlapimo pūslę išsaugančio gydymo rezultatai buvo blogesni negu po gydymo RC metodu. Trejų metų išgyvenamumas taikant CHST, kur kaip chemopreparatas naudotas gemcitabinas, buvo 38 proc. Palyginti mūsų gautus išgyvenamumo duomenis su kitų autorių gautais duomenimis nėra galimybės, nes CHT gemcitabinu derinį su ST šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokoluose pradėta naudoti neseniai, todėl pacientų trejų ir penkerių metų išgyvenamumo rezultatai literatūroje dar nepateikti. Lyginant mūsų gautus išgyvenamumo rezultatus su rezultatais, gautais institucijų, kurios turi kelių dešimtmečių patyrimą taikant CHST invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams, bei analizuojant RTOG atliktus klinikinius tyrimus, matyti, kad kai kurie tyrėjai pasiekė geresnių negu mes išgyvenamumo rezultatų. Tester, atlikęs gydymą pagal RTOG 85-12 protokolą [13], nurodo 64 proc. 3 metų išgyvenamumą, tas pats autorius, atlikęs gydymą pagal RTOG 88-02 protokolą taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą, nurodo, kad 4 metus išgyveno 44 proc. gydytų pacientų [57]. Housset ir bendraautoriai nurodo 59 proc. 3 metų bendrąjį išgyvenamumą [7]. Kiti autoriai pateikia 5 metų išgyvenamumo rezultatus, kurie svyruoja nuo 47 iki 54 proc. [63, 59, 60]. Geresnius išgyvenamumo rezultatus pateikė Hagan ir bendraautoriai, atlikę gydymą pagal RTOG 97-06 protokolą. Pagal šį protokolą gydytų pacientų 3 metų išgyvenamumas siekė 61 proc. [16]. Šio tyrimo autoriai pažymi, kad tik 45 procentai pacientų baigė numatytą gydymą pagal protokolą visiškai arba su nežymiais nukrypimais. Dideliu toksiškumu pasižymėjo ajuvantiniam gydymui skirta MCV chemoterapija, kuri sukeldavo febrilines ir asimptomes neutropenijas. Kragelj ir bendraautoriai nurodo, kad jų tyrime numatytą pagal protokolą gydymą be žymesnių nukrypimų pabaigė 64 proc. pacientų [58]. RTOG 88-02 tyrimo metu protokolo realizavimo procentas buvo geresnis ir siekė 79 proc. [57]. Atliekant mūsų tyrimą visiškai realizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės ir chemopreparato dozę pavyko 17 (73,9 proc.) pacientų, gydymo nebaigė 6 (26,1 proc.) pacientai. Mūsų tyrime šis veiksnys turėjo esminę reikšmę pacientų išgyvenamumui – 3 metus

išgyveno 57,9 proc. pacientų, kurie užbaigė planuotą gydymą, o esant nebaigtam gydymui 3 metų neišgyveno nė vienas CHST grupės pacientas ( $p=0,02$ ). Kaip prognozinis veiksnys visiškai realizuota CHST naudota dozė išliko ir atlikus vienaveiksnę analizę *Cox* metodu, pabaigta CHST 3,66 karto sumažino CHST metodu gydytų pacientų riziką numirti ( $p=0,03$ ).

Lyginant su minėtų autorių duomenimis, mūsų pacientų išgyvenamumas buvo mažesnis, tačiau atlikti tiesioginio rezultatų palyginimo negalima, nes gydant buvo naudojami skirtingi chemopreparatai ir švitinimo režimai. Skyrėsi ir klinikinių tyrimų gydymo procedūrų schema. Į mūsų klinikinį tyrimą pagal šlapimo pūslę išsaugantį gydymo protokolą buvo įtraukiami pacientai, kurie atsisakė nuo RC arba kuriems jos nebuvo galima atlikti dėl medicininių priežasčių – dėl amžiaus ar gretutinės patologijos. Daugumoje anksčiau atliktų tyrimų taikant šlapimo pūslę išsaugantį gydymą dalyvavo geros funkcinės būklės pacientai, kuriems buvo galima paskirti agresyvų gydymą. Į CHT schemų sudėtį buvo įtraukta cisplatina, pripažintas radiosensibilizatorius. Po indukcinės terapijos šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantys pacientai buvo suskirstyti į dvi dalis – tie, kuriems buvo gautas atsakas, tęsė CHST, o tiems, kuriems po indukcinės terapijos buvo nustatytas vėžys, buvo atliekama RC.

Kaufman ir bendraautoriai [17] išskyrė hidronefrozės, kaip nepalankaus prognozinio veiksnio, reikšmę CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Šio tyrimo duomenimis, esant hidronefrozei, 5 metus išgyveno 27 proc, o jos nesant - 63 proc. pacientų. Todėl į RTOG 95-06 ir RTOG 97-06 klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta hidronefrozė. Tai labai pagerino pagal šių tyrimų protokolus gydytų pacientų 3 metų bendrojo išgyvenamumo rezultatus, kurie buvo atitinkamai 83 proc. ir 61 proc. Mūsų tyrimo metu CHST metodu buvo gydyti 14 (60,9 proc.) pacientų, kuriems nenustatyta hidronefrozė ir 9 (39,1 proc.) pacientai, kuriems buvo hidronefrozė. Pastebėta tendencija, kad ženkliai skyrėsi šių pacientų išgyvenamumas – atitinkamai 48,4 proc. ir 20 proc. ( $p=0,1$ ). Tačiau, atlikus vienaveiksnę ir daugiaveiksnę analizę, nepavyko statistiškai reikšmingai įrodyti šio veiksnio reikšmės pacientų išgyvenamumui.

Analizuodami savo tyrimo rezultatus, mes pastebėjome tendenciją, kad gretutinės ligos daro įtaką CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis, išgyveno žymiai trumpiau negu nesergantys – trejų metų išgyvenamumas buvo atitinkamai 11,7 proc. ir 70,1 proc. ( $p=0,08$ ). Gretutinė patologija, kaip nepriklausomas prognozinis veiksnys, išryškėjo ir atlikus daugiaveiksnę analizę *Cox* metodu – gretutinės ligos riziką numirti CHST metodu gydytiems pacientams padidino net 14,34 karto. Reikia pažymėti, kad, išanalizavus CHST grupės mirusių pacientų mirties priežastis, paaiškėjo, kad jie visi mirė dėl šlapimo pūslės vėžio. Literatūroje nepavyko rasti duomenų apie gretutinių ligų įtaką konservatyviai gydytų invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumui.

Rödel ir bendraautoriai nepriklausomu veiksniu, sąlygojančiu CHST sėkmę, laiko makroskopiškai radikaliai atliktą šlapimo pūslės naviko TUR. Atlikus daugiaveiksnę analizę, šis parametras, kaip prognozinis veiksnys, labiausiai koreliavo su ilgesniu bendruoju išgyvenamumu [18]. Mūsų tyrime taip pat pavyko statistškai reikšmingai nustatyti TUR radikalumo reikšmę CHST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui ( $p=0,005$ ).

Mūsų tyrimo metu nepavyko nustatyti MTS buvimo arba nebuvimo sritiniuose limfmazgiuose ir naviko diferenciacijos laipsnio (G) reikšmės CHST metodu gydytų pacientų išgyvenimo prognozei. Priežastis yra ta, kad šiuo požiūriu tirta grupė buvo homogeniška, ir absoliučiai daugumai gydytų pacientų buvo nustatyta II (T2N0M0) naviko stadija ir G3 piktybiškumo laipsnis.

Atlikdami savo tyrimą nustatėme ryšį tarp padidėjusios MTP53 onkogeno raiškos ir CHST, kaip chemopreparatą naudojant gemcitabiną, metodu gydytų pacientų išgyvenamumo. Mūsų gauti duomenys patvirtino kitų autorių anksčiau gautus duomenis [19, 54, 55]. Esant padidėjusiai MTP53 raiškai, pacientų, kuriems buvo taikyta CHST, trejų metų išgyvenamumas buvo mažesnis negu pacientų, kuriems nebuvo rasta mutavusio p53 baltymo.

Viena iš svarbiausių priežasčių, dėl ko pacientams, sergantiems invaziniu šlapimo pūslės vėžiu, taikoma CHST, yra galimybė išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę. Duomenų analizės metu CHST, kur kaip

chemopreparatas buvo naudojamas gemcitabinas, grupėje 12 (52 proc.) pacientų buvo mirę, o 11 (48 proc.) gyvi ir stebimi toliau. Visems 11 gyvų pacientų (100 proc.) buvo išsaugota funkcionuojanti šlapimo pūslė. Palyginti su literatūroje pateiktais duomenimis, tai labai geras rezultatas. Skirtingų autorių pateikiami šlapimo pūslės išsaugojimo rezultatai yra nuo 45 iki 62 proc. [12]. Vadinasi, mūsų panaudotas gydymo protokolas geras, reikia tik tinkamai atrinkti pacientus.

Taikant CHST, dažniausiai pasireiškė toksinis poveikis kraujodaros sistemai, virškinamajam traktui ir šlapimo pūslei. Anemija ir trombocitopenija buvo pirmo ir antro laipsnio ir atsistatė pabaigus gydymą. Saikinga neutropenija (I ir II laipsnio) pasireiškė beveik pusei (48 proc.) CHST metodu gydytų pacientų, 1 pacientui buvo III laipsnio neutropenija, dėl to buvo atidėta gemcitabino infuzija. Palyginus literatūros duomenis su mūsų, matyti, kad gydymas tiek pagal RTOG sukurtus protokolus, tiek pagal kitų vėžio centrų šlapimo pūslę išsaugančio gydymo schemas buvo gerokai toksiškesnis negu mūsų gydymas. Sauer ir bendraautoriai [61] pranešė, kad jų tyrimo duomenimis, net 94 proc. pacientų pasireiškė 1-4 laipsnio hematologinis toksiškumas, dėl to reikėjo koreguoti chemopreparatų dozes. Gydymas pagal RTOG 85-12, RTOG 88-02 ir RTOG 97-06 tyrimų protokolus buvo mažiau toksiškas, tačiau RTOG 89-03 tyrimas buvo sustabdytas dėl didelio hematologinio toksiškumo - konstatuotos 3 gydytų pacientų mirtys dėl neutropeninio sepsio [14]. Shipley ir bendraautoriai nurodo, kad jų tyrime, kur CHST metodu buvo gydyta 190 pacientų, 4 mirė dėl neutropeninio sepsio [60].

Kiek netikėta buvo tai, kad mūsų tyrimo metu, taikant CHST, kur kaip chemopreparatas buvo naudojamas gemcitabinas, 5 pacientams (21 proc.) nustatytas I-III laipsnio kepenų transaminazių kiekio padidėjimas. Šį nepageidaujamą poveikį kepenims pastebėjo Kent ir bendraautoriai, kurie taikė CHST invaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams ir gemcitabiną skyrė 2 kartus per savaitę. Priežastys nėra aiškios, galbūt tai susiję su gemcitabino toksiniu poveikiu [25]. Dažniausias nepageidaujamas gydymo poveikis atliekant mūsų tyrimą buvo dizurija. Ji nustatyta 17 (74 proc.) CHST metodu gydytų pacientų, vienam pacientui buvo trečio laipsnio. CHST grupėje

13 pacientų (57 proc.) nustatyta diarėja, iš jų 2 pacientams pasireiškė III laipsnio diarėja. Šie nepageidaujami poveikiai organizmui (dizurija ir diarėja) mūsų tyrime buvo grįžtami ir praėjo pritaikius simptomines priemones. Literatūros duomenimis, didžiausiu toksiškumu virškinamajam traktui pasižymėjo gydymas pagal RTOG 88-02 protokolą - konstatuota 1 proc. IV laipsnio toksinio poveikio virškinamajam traktui atvejų, RTOG 95-06 tyrimas buvo sustabdytas dėl CHST toksinio poveikio šlapimo pūslei, nes 21 proc. pacientų pasireiškė III ir IV laipsnio toksinis poveikis šiam organui. Erlangeno universiteto tyrime buvo nustatytas žymus CHST toksinis poveikis virškinamajam traktui, vienas pacientas mirė dėl žarnų perforacijos [18].

### **Spindulinė terapija**

Mūsų tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems ST taikyta kaip pirminis invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas, 3 metų išgyvenamumas siekė 28 proc. Nors daugelyje aprašytų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo analizuota šio gydymo metodo veiksmingumas, nurodomos 5 metų išgyvenamumo tendencijos, jos nedaug skiriasi nuo 3 metų išgyvenamumo. Vertinant literatūroje pateiktus duomenis, 5 metų išgyvenamumas gydant pacientus, sergančius invaziniu šlapimo pūslės vėžiu išorinės spindulinės terapijos metodu, yra 20–41 proc. [30, 31]. Mūsų ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumo duomenys nesiskiria nuo kitų vėžio centrų duomenų. Gana dažnai ST buvo skiriama blogesnės bendrosios būklės, vyresniems pacientams, pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis, kai radikalus operacinis ar chemospindulinis gydymas negalimas. Gana dažnai nepavyksta gydymo pabaigti iki galo, kas sąlygoja didesnę recidyvų skaičių.

Analizuojant išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumo priklausomybę nuo amžiaus, mūsų tyrimo duomenimis, didžiausias išgyvenamumas buvo pacientų iki 60 metų, mažiausias – tų, kuriems buvo daugiau negu 70 metų. Deja, rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Analizuojant pacientų, kuriems buvo nustatyta hidronefrozė, išgyvenamumą, matoma tendencija, kad pacientų, kuriems nėra hidronefrozės, išgyvenamumas didesnis negu pacientų, kuriems yra hidronefrozė – atitinkamai 33 proc. ir 20

proc. ( $p=0,08$ ). Analizuojant išgyvenamumo priklausomybę nuo TUR radikalumo, paaiškėjo, kad ilgiausiai išgyveno pacientai, kuriems TUR buvo atlikta radikaliai (R0). Šių pacientų išgyvenamumas siekė 66,7 proc. Trumpiausiai gyveno pacientai, kuriems buvo atlikta makroskopiškai neradikali TUR (R2). Jų išgyvenamumas siekė tik 9,3 proc. Išgyvenamumo skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,008$ )

Vertinant gretutinės patologijos įtaką pacientų, gydytų ST metodu, išgyvenamumui, mūsų gauti rezultatai patvirtino teiginį, kad pacientai, kuriems yra gretutinė patologija, gyvena trumpiau už tuos, kurie gretutinių ligų neturi. 3 metus išgyveno 37,5 proc. ST gydytų pacientų, kurie nesirgo gretutinėmis ligomis, ir tik 22,2 proc. pacientų, kurie sirgo gretutinėmis ligomis. Šiuo atveju nepavyko gauti statistiškai reikšmingų rezultatų.

Įvertinus mūsų tyrimo duomenis, paaiškėjo, kad svarbus veiksnys, darantis įtaką išgyvenamumui, buvo visiškai realizuota numatyta jonizuojančiosios spinduliuotės dozė. 3 metus išgyveno 32,8 proc. pacientų, kuriems ST buvo realizuota visiškai arba su nedideliais nukrypimais. Pacientų, kuriems nepavyko visiškai realizuoti planuoto gydymo, 3 metų išgyvenamumas buvo dvigubai mažesnis ir siekė tik 15,4 procento. Šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi ( $p=0,01$ ). Protokolo visiško įvykdymo svarbą pabrėžė Moonen ir bendra autoriai [31]. Šio autoriaus duomenimis, žymiai dažniau recidyvų atsirasdavo pacientams, kuriems pavyko realizuoti mažesnę negu 57,5 Gy suminę židininę dozę, ir šie pacientai išgyveno trumpiau.

Atlikus klinikinių veiksnių vienaveiksnę ir daugiaveiksnę analizę Cox metodu, buvo patvirtinta TUR radikalumo, hidronefrozės ir pirminio naviko (T) infiltracijos gylio svarba išorinės ST metodu gydytų pacientų išgyvenamumui. Neradikali TUR, nustatyta prieš gydymą hidronefrozė, T3 navikas statistiškai reikšmingai padidino švitintų pacientų riziką numirti. Šie mūsų gauti duomenys sutampa su publikuotais literatūroje. Tanoli ir bendra autoriai savo rezultatais įrodė, kad švitintų pacientų išgyvenamumas priklauso nuo paciento amžiaus, pirminio naviko (T) infiltracijos gylio ir ST dozės. Šio tyrimo duomenimis, dauguma pacientų buvo vyresni, jų bendra

būklė buvo bloga, todėl jų nebuvo galima gydyti RC metodu [37]. Į mūsų tyrimą taip pat buvo įtraukta vyresnių (amžiaus vidurkis 70,5 m.) pacientų, daugiau kaip pusė jų (52,2 proc.) sirgo gretutinėmis ligomis. Lyginant pagal šiuos rodiklius tris mūsų gydytų pacientų grupes, ST grupėje buvo vyriausi ir daugiausia gretutinių ligų turintys pacientai. Daugumai jų dėl to nebuvo pasiūlytas radikalesnis gydymo metodas.

Mūsų gauti duomenys patvirtina prielaidą, kad išorinė ST, kaip konservatyviojo gydymo metodas, nėra pakankamai efektyvi invaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti. Išorinė ST turėtų būti taikoma kaip paliatyvusis gydymo metodas blogesnės bendrosios būklės pacientams, kraujavimui stabdyti, kai radikali cistektomija ir chemospindulinis gydymas yra kontraindikuotini.

## 6. IŠVADOS

1. Įrodyta, kad didžiausias bendrasis trejų metų išgyvenamumas buvo radikalsios cistektomijos metodu gydytų pacientų grupėje (51,1 proc.), mažesnis išgyvenamumas buvo chemospindulinės terapijos grupėje (38,0 proc.). Mažiausias išgyvenamumas buvo išorinės spindulinės terapijos metodu gydytų pacientų (26,9 proc.).
2. Radikalsios cistektomijos, chemospinduliniu ir išorinės spindulinės terapijos metodu gydytų pacientų išgyvenamumą reikšmingai sąlygojo TUR radikalumas; didžiausias išgyvenamumas buvo pacientų, kuriems buvo atlikta R0 TUR. Gydant pacientus konservatyviai (CHST ir ST), išgyvenamumui reikšmingas realizuotos dozės dydis.
3. Taikant chemospindulinės terapijos gydymo metodą, išryškėjo, kad gretutinės ligos daro neigiamą įtaką pacientų išgyvenamumui. Spindulinės terapijos gydymo grupėje kaip nepriklausomi prognoziniai veiksniai išryškėjo TUR radikalumas, hidronefrozė, naviko (T) infiltracijos gylis.
4. Toksinis poveikis virškinamajam traktui (kepenų fermentų padidėjimas) dažniau pasireiškė chemospinduliniu metodu gydytiems pacientams.
5. Pacientų, gydytų chemospinduliniu metodu, išgyvenamumas buvo trumpesnis, jeigu jiems buvo nustatyta padidėjusi MTP53 raiška.



## **7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS**

1. Kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas geros funkcinės būklės pacientams, sergantiems invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu, rekomenduojama radikali cistektomija.
2. Chemospindulinis gydymo metodas gali būti siūlomas pacientams, kurie atsisako radikliosios cistektomijos. Geresnių rezultatų, taikant chemospindulinį gydymo metodą, galima tikėtis, jeigu atlikta radikali TUR (R0), realizuota visa gydymo dozė ir jei pacientai neserga gretutine patologija.
3. Padidėjusi MTP53 raiška galėtų būti orientacinis rodiklis, parenkant invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergantiems pacientams konservatyvųjį ar operacinį gydymą.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pagrindinių lokalizacijų piktybinių navikų diagnostikos ir gydymo pagrindai. Vilnius, 2004, p 287-290.
2. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Smailytė G. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2005 metai. VU Onkologijos Instituto Vėžio registras. Vilnius, 2006.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2009. Available from: <http://www.nccn.org>.
4. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up of invasive bladder cancer. Ann of Oncol 2009; 19 (2): 47- 48. Available from: <http://www.esmo.org/research/esmoclinical>.
5. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional – cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:1185-1191.
6. Rödel C , Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: The European perspective. Sem Rad Oncol 2005; 15(1): 28-35.
7. Housset M, Moulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, Colardelle F, Brunel P, Baillet F. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. J Clin Oncol 1993; 11: 2150-2157.
8. Von der Maase H, Hansen S, Roberts T, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter phase III study. J Clin Oncol 2000;17:3068-3077.
9. Throuvalas N, Antonadou D, Pantelakos P, et al. Early results of concurrent radiochemotherapy with gemcitabine in locally advanced bladder cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2002;21:A2412.

10. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al. Phase I trial of gemcitabine (G) and cisplatin (C) with concurrent irradiation (XRT) for the conservative treatment of invasive transitional bladder cancer (ITBC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21:A764.
11. Sangar V.K., Lyons J., Ramani VAC, Logue J, Wylie J, Clarke NW, Cowan R. Chemo-Radiation with once – weekly gemcitabine for invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2003;1: 127 : A 497.
12. Torres-Roca JF. Bladder Preservation Protocols in the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Control* 2004;11(6): 358-363.
13. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, Martz K, Venner P, Hammond E. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma : results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-790.
14. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy :initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-3583.
15. Kaufman D.S., Winter K.A., ShipleyW.U. et al. The Initial Results in Muscle-Invading Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the Initial Response. *The Oncologist* 2000; 5(6):471-476.
16. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, Toonkel LM, Jones CU, Roberts JD, Shipley WU. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):665-672.

17. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efid JT. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1377-1382.
18. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined- modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-3071.
19. Fechner G, Perabo FGE, Schmidt DH, Haase L, Ludwig E, Schueller H, Blatter J, Müller SC, Albers P. Preclinical evaluation of radiosensitizing effect of gemcitabine in p53 mutant and p53 wild type bladder cancer cells. *Urology* 2003;64(2):468-473.
20. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, DeCarli P, Pizzo M, Platania A, Amini M. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003;97:1644-1652.
21. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19:89-93.
22. Nichols RCJr, Sweetser MG, Mahmood SK, Malamud FC, DunnNP, Adams JP, Kyker JS, Lydick K. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a well tolerated combination. *Int J Cancer* 2000; 90(5):281-286.
23. Dunst J, Weigel C, Heynemann H et al. Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 1999; 175 (3):7-10.
24. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, Haldeopoulos D, Mazonakis M, Damilakis J, Metaxaris G, Chondros N, Mavromanolakis, Daskalopoulos G, Dimitrakopoulos A, Kranidis A. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Anticancer Research* 1997; 17(6D): 4771-4780.

25. Kent E, Sandler H, Montie J et al. Combined- modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(13): 2540-2545.
26. Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: is there a role? *Ann Oncol* 2002;13-17.
27. Moonen LM, Horenblas S Van der Voet JCM, Nuyten MJC, Bartelink H . Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. *Br J Urol*1994;74:322-327.
28. Roosen JU, Geertsens U, Jan H, Weinreich J, Nissen HM. Invasive high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. *Scan J Urol Nephrol* 1997;31:39-43.
29. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*. 5<sup>th</sup> Edition. Oxford, 2008;40-41.
30. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated definitive irradiation. *Cancer* 1990;65:908-912.
31. Moonen L, van der Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AAM, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):525-530.
32. Gospadorowicz MK, Hawkins NW, Rawlings GA Connolly JG, Jewett MAS, Thomas GM, Herman JG, Garrett PG, Chua T, Duncan W, Buckspan M, Sugar L, Rider WD. Radical radiotherapy for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989;142:1448-1453.
33. Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C, Davin J, Choquenot C, Reboul F. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1996;156:1258-1263.
34. Geller NL, Sternberg CN, Pennenberg D, Scher H, Yagoda A. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1991;67:1525-1530.

35. Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Lopez JI, Flores N. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol* 1996;155: 1897-1902.
36. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1996;16:1298-306.
37. Tanoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, Scheda A, Bertocchi M, Somensari A, Buglione M, Magrini SM. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(1): 52-59.
38. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, Bliss J. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75(1):34 – 43.
39. Sawhney R, Bourgeois D, Chaudhary UB. Neo-adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a look ahead. *Ann of Oncol* 2006;17: 1360-1369.
40. Eapen L, Sewart D, Collins J, Peterson R. Effective bladder sparing therapy with intra-arterial cisplatin and radiotherapy for localized bladder cancer. *J Urol* 2004; 172 (1):1276-1280.
41. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilpich MV, Sandler HM. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003;15 (8 ): 2115-2119.
42. Santacaterina A, Settineri N, De Renzis C, Frosina P, Brancati A et al. Muscle-invasive bladder cancer in elderly unfit patients with concomitant illness: can a curative radiation therapy be delivered? *Tumori* 2002;88(5):390-394.
43. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Europ Urol* 2005;48: 189-201.

44. Kaufman DS. Challenges in the treatment of bladder cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (5):106-112.
45. George B, Goebell PJ, Datar RH, Cai J, Brands FH, Shi SR, Young LL, Stein JP, Skinner DG, Cote RJ. P27Kip1, p21WAF/Cip1 and p53; expression and impact on clinical outcome in invasive bladder cancer. Abstract. *Proceedings of ASCO Volume 21 2002*, 178a.
46. Shimabukuro T, Nakamura K, Uchiyama K, Tei Y, Aoki A 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.
47. Brown JM, Mehta MP, Nieder C. Multimodal Concepts for Integration of cytotoxic Drugs. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2006; 285 – 302.
48. Ghoonheim MA, El-Mekresh MM, Mokhtar AA, Gomha MA, El-Baz MA, El-Attar IA. A predictive model of survival after radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2000; 85:811-816.
49. Roach M, Small E, Reese D, Carrol P. Urologic and Male Genital Cancers. In: Philip Rubin ed .*Clinical oncology: a Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*, 8 th edition. W.B.Saunders Company.
50. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. EAU Urological Guidelines and Practice Recommendations. *Guidelines on Bladder Cancer. Muscle-invasive and Metastatic. Update March 2008; 5-54. Available from: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidlines/>*
51. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7: 299-310.
52. Parsons JT, Million RR. The role of radiation therapy alone or as an adjunct to surgery in bladder carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17:566-582.
53. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a metaanalysis. *Anticancer Res* 1998; 18:1931-1934.

54. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1259-1264.
55. Cordon-Cardo C, Sheinfeld J, Dalbagni G. Genetic studies and molecular markers of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:319-327.
56. McBain CA, Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21<sup>st</sup> century. *Semin in Rad Oncol* 2005;15:42-48.
57. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whiltington R, Byhardt R, True L, Shipley W. Neoadjuvant combined modality program with selective bladder preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-126.
58. Kragelj B, Zaletel-Kragelj L, Sedmak B, Čufer T, Červek J. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;75:44-47.
59. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, Shipley WU. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-1029.
60. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62-68.
61. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121-127.
62. Dunst J, Rödel C, Zietman A, Schrott KM, Sauer R, Shipley WU. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Semin Surg Oncol* 2001;20:24-32.
63. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kühn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:261-266.



64. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:937-943.
65. Rozan R, Albuissou E, Donnarieix D, et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey of 205 patients). *Int J Radiat Oncol* 1992;24:469-77.
66. Sweeny C, Bajorin DF, Sternberg CN. Muscle-invasive bladder cancer: what have we learned and what is new on the horizon? *Proc Am Soc Clin Oncol 44<sup>th</sup> Ann Meet educat book* 2008;200-208.
67. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high dose intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC Protocol No. 30924). *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-2646.
68. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al. Seven year update of EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors (EORTC Protocol No. 30924). *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-54.
69. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22(5):393-397.
70. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3018-3024.
71. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639-1645.

72. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134-141.
73. Raj GV, Bochner BH. Radical cystectomy and lymphadenectomy for invasive bladder cancer: towards evolution of an optimal surgical standard. *Semin Oncol* 2007;34(2):110-121.
74. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-1073.
75. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist, et al. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neo-adjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *J Urol* 1996;155:1903-1906.
76. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neo-adjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic Cystectomy Trial II. *Scan J Urol Nephrol* 2002;36:419-425.
77. Sengelov L, Maase H, Lundbeck F, et al. Neo-adjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumors. *Acta Oncol* 2002;41:447-456.
78. [No authors listed] International Collaboration of Trialists. Neo-adjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:533-540.
79. Hall R. Updated results of a randomized controlled trial of neo-adjuvant cisplatin (C), methotrexate (M), and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:178A (Abstr 710).
80. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neo-adjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
81. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neo-adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systemic

- review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:202-205.
82. Ozkan A, Mayadagli A, Kocak M, Demir O, Parlak C, Gul SK. Bladder preservation strategy with induction chemotherapy (CT) followed by chemoradiotherapy (CRT) in bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:269s (Abstr 5081).
  83. Shipley WU, Kaufman DS, McDougal SW, Dahl DM, Michaelson MD, Zietman AL. Chap 30: Cancers of genitourinary System: Section 2: Cancer of the bladder, ureter, and renal pelvis. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 7<sup>th</sup> Edition. Ed. Vincent T. De Vita, Samuel Helman, Steven A. Rosenberg.
  84. Wijkstrom H, Norning U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998;81:686-690.
  85. Stein JP, Lieskovsky G, Kote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666 -675.
  86. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111-1116.
  87. Wijnmaalen A, Helle PA, Koper PC, et al. Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection followed by external beam radiation and interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1043-1052.
  88. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(4):690-696.
  89. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003;169(3):946-950.

90. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169(3):943-945.
91. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374(9685):239-49.
92. Osen I, Fossa SD, Majak B, RØtterud R, Berner A. Prognostic factors in muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy: an immunohistochemical study. *Br J Urol* 1998;81(6):862-869.
93. Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N. Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Ocol* 2004;34(6):295-306.
94. Griciūtė L, Adomaitienė D. Kancerogenezė ir vėžio biologija. Vilnius, 1998, p 93-174.
95. Jankevičius F, Goebell P, Kushima M, Schulz WA, Ackermann R, Schmitz-Drager BJ. The value of p21 and p53 overexpression in predicting the outcome after systemic chemotherapy of urothelial cancer. *Acta medica Lituanica* 2002;9(2):27-33.
96. Belka K, Budach W. The antiapoptotic Bcl-2 proteins: structure, function and relevance for radiation biology. *Int J Rad Biol* 2002;78:643-658.
97. Hussain SA, Ganesan R, Hiller L, Cooke PW, Murray P, Young LS, James ND. Bcl-2 expression predicts survival in patients receiving synchronous chemoradiotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncol Rep* 2003(3);10:571-576.
98. Ong F, Moonen LM, Gallee MP, ten Bosch C, Zerp SF, Hart AA, Bartelink H, Verheij M. Prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for Bcl-2 and p53. *Radiother Oncol* 2001;61:169-175.
99. Cooke PW, James ND, Ganesan R, Burton A, Young LS, Wallace DM. Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000;85:829-835.
100. Rödel C, Grabenbauer GG, Rödel F, Birkenhake S, Kühn R, Martus P, Zörcher T, Fürsich D, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R.

- Apoptosis p53, bcl-2 and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1213-1221.
101. Primdahl H, von der Maase H, Sørensen FB, Wolf H, Ørntoft TF. Immunohistochemical study of the expression of cell cycle regulating proteins at different stages of bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002(6);128:295-301.
102. Qureshi KN, Griffiths TR, Robinson MC, Marsh C, Roberts JT, Lunec J, Neal DE, Mellon JK. Combined p21WAF1/CIP1 and p53 overexpression predict improved survival in muscle-invasive bladder cancer treated by radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001(5);51:1243-1240.
103. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Walance HJ 3rd, Toonkel LM, Zietman AL, Tanguay S, Sandler HM. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009(4);73:833-837.
104. Mose S, Class R, Weber HW et al. Enhancement of radiation effect by gemcitabine-mediated cell cycle modulations. *Int J Oncol Biol Phys* 2001;51(3):188.
105. Fields MT, Eisbruch A, Normolle D et al. Radiosensitization produced *in vivo* by once versus twice weekly 2'-difluoro-2'-deoxycytidine (gemcitabine). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47:785-791.
106. Oh KS, Soto DE, Smith DC, Montie JE, Lee CT, Sandler HM. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):511-517.
107. Poortmans PM, Richaud P, Collette L, Ho Goey S, Pierart M, Van Der Hulst M, Bolla M; EORTC Radiation Oncology Group. Results of the phase II EORTC 22971 trial evaluating combined accelerated external radiation and chemotherapy with 5FU and cisplatin in patients with muscle

invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Acta Oncol* 2008;47(5):937-940.

108. Higano CS, Tangen CM, Sakr WA, Faulkner J, Rivkin SE, Meyers FJ, Hussain M, Baker LH, Russell KJ, Crawford ED; Southwest Oncology Group Trial 8733. Treatment options for muscle-invasive urothelial cancer for patients who were not eligible for cystectomy or neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin: report of Southwest Oncology group Trial 8733. *Cancer* 2008;112(10):2181-2187.
109. Müller AC, Diestelhorst A, Kuhnt T, Kühn R, Fornara P, Scholz HJ, Dunst J, Zietman AL. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: paclitaxel as a radiosensitizer. *Strahlenther Onkol* 2007;183(4):177-183.

## 9. PRIEDAI

### 1 Priedas

#### GYDYMO SUKELTAS TOKSIŠKUMAS PAGAL NCI CTC

Toksiškumas	1 laipsnis	2 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis	5 laipsnis
ALT	>VNR- 2,5×VNR	>2,5-5×VNR	>5-20×VNR	>20×VNR	Mirtis
AST	>VNR- 2,5×VNR	>2,5-5×VNR	>5-20×VNR	>20×VNR	Mirtis
Hemoglobinas	<ANR-100 g/l	<100-80 g/l	<80-65 g/l	<65 g/l	Mirtis
Neutrofilai	<ANR- 1,5×10 <sup>9</sup> /L	<1,5-1×10 <sup>9</sup> /l	<1-0,5×10 <sup>9</sup> /l	<0,5×10 <sup>9</sup> /l	Mirtis
Trombocitai	<ANR- 75×10 <sup>9</sup> /L	<75-50×10 <sup>9</sup> /l	<50-25×10 <sup>9</sup> /l	<25×10 <sup>9</sup> /l	Mirtis

VNR – viršutinė normos riba, ANR – apatinė normos riba

ALT – alanino transaminazė, AST – asparagino transaminazė

Lentelė sudaryta remiantis Cancer Therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, version 3.0.

2 priedas

**ANKSTYVASIS SPINDULINIS TOKSINIS POVEIKIS ŠLAPIMO PŪSLEI IR TIESIAJAI ŽARNAI PAGAL RTOG/EORTC (ATSIRADĘS IKI 90 DIENŲ NUO GYDYMO PRADŽIOS)**

Laipsnis	0	1	2	3	4
Tiesioji žarna	Jokių tuštinimosi pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją.	Padažnėjęs tuštinimasis ar su tiesiąja žarna susijęs diskomfortas nereikalaujantis medikamentinio gydymo.	Viduriavimas reikalaujantis medikamentinio gydymo ar/ir gleivėtos išskyros iš tiesiosios žarnos kada nereikalingas sanitarinių tamponų naudojimas ar/ir tiesiosios žarnos ar pilvo skausmai reikalaujantys gydymo analgetikais.	Viduriavimas reikalaujantis papildomos parenterinės terapijos ar/ir gausios gleivėtos ar kraujingos išskyros kada reikalingi sanitariniai tamponai ar/ir rentgenologiškai stebimas išpūstas žarnynas.	Ūmus ar poūmis žarnyno nepraeinamumas, fistulė ar perforacija ar/ir kraujavimas reikalaujantis transfuzijos ar/ir pilvo skausmai ar tenezmai reikalaujantys dekompresijos dujų vamzdeliu ar klizmavimo.
Šlapimo pūslė	Jokių šlapinimosi pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją.	Dvigubai dažnesnis šlapinimasis ar nikturija nei prieš spindulinę terapiją ar/ir dizurija, imperatyvus noras šlapintis nereikalaujantis medikamentinio gydymo.	Šlapinimosi dažnis ar nikturija rečiau nei kas 1 valandą. Dizurija, imperatyvus noras šlapintis, šlapimo pūslės spazmas reikalaujantys lokalių anestetikų.	Dažnas šlapinimasis su imperatyviu noru šlapintis ir nikturija kas valandą ar dažniau ar/ir dizurija, dubens skausmai ar šlapimo pūslės spazmai reikalaujantys reguliaraus narkotinių analgetikų vartojimo ar/ir hematurija su ar be krešulių pasišalinimo.	Transfuzijos reikalaujanti hematurija ar/ir ūmi šlapimo pūslės obstrukcija ne dėl krešulių pasišalinimo ar/ir išopėjimas ar nekrozė.

\* Bet kokia spindulinės terapijos vėlyvoji reakcija, tapusi mirties priežastimi, vertinama 5 RTOG laipsniu, o reikalaujanti hospitalizacijos – 4 RTOG laipsniu.

Lentelė sudaryta remiantis RTOG/EORTC ankstyvojo spindulinio gydymo sukkelto toksiškumo lentele.



## 10. PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. F. Jankevičius, J. Asadauskienė, E. Aleknavičius, A. Žilevičienė. Trimodality bladder-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer. Abstract on European Association of Urology 4<sup>th</sup> Baltic States Meeting, 3 – 4 June 2005, Riga, Latvia (tezės).
2. J. Asadauskienė, E. Aleknavičius, T. Pipirienė Želvienė, F. Jankevičius. Sergančiųjų invaziniu uroteliniu vėžiu šlapimo pūslę išsaugančio gydymo efektyvumas. Medicina (Kaunas). 2006: 42(10); 781-787.
3. J. Asadauskienė, E. Aleknavičius, T. Pipirienė Želvienė, A. Žilevičienė, F. Jankevičius. Efficacy and toxicity of concurrent radiochemotherapy with gemcitabine after transurethral resection of invasive bladder cancer. Acta medica Lituanica. 2007: 14(3); 178-183.
4. J. Asadauskienė, E. Aleknavičius, A. Žilevičienė, T. Pipirienė Želvienė, F. Jankevičius. Efficacy of radiochemotherapy with gemcitabine in organ-sparing treatment of bladder cancer. Abstract in EAU 2<sup>nd</sup> North Eastern European Meeting, 12-13 September 2008, Vilnius, Lithuania (tezės).
5. J. Asadauskienė, E. Aleknavičius, T. Pipirienė Želvienė, F. Jankevičius. Klinikinių prognozinių veiksnių reikšmė invaziniu uroteliniu šlapimo pūslės vėžiu sergančiųjų išgyvenamumui (Medicina, 2009, spaudoje).