

## APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

### Sergančiųjų invaziniu uroteliniu vėžiu šlapimo pūslę išsaugančio gydymo efektyvumas

Jolita Asadauskienė, Eduardas Aleknavičius, Teresė Pipirienė Želvienė, Feliksas Jankevičius  
Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

**Raktažodžiai:** šlapimo pūslės vėžys, spindulinis gydymas, chemoterapija, transuretrinė rezekcija.

**Santrauka.** Radikali cistektomija šiuo metu laikoma invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo standartu Europos Sąjungoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose. Pastaraisiais dešimtmečiais dedamos pastangos sukurti tokias gydymo metodikas, kurios leistų išvengti negalį sąlygojančios operacijos šios grupės pacientams. Daugelis klinikinių tyrimų parodė, kad skyrus kompleksinį gydymą, kurį sudaro transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija, sisteminė chemoterapija ir spindulinis gydymas, galima išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę ir užtikrinti tokius pat išgyvenimo rodiklius kaip ir po cistektomijos. Naujausių klinikinių tyrimų analizė rodo, kad įtraukus į chemospindulinio gydymo protokolus naujus chemopreparatus, gemcitabiną ir taksanus, žymiai pagerėja vietiškai išplitusio šlapimo pūslės vėžio konservatyvaus gydymo efektyvumas. Tarp prognozzinių parametrų, kuriais remiantis galima atrinkti ligonius organą išsaugančiam gydymui, yra mažesnė naviko stadija, makroskopiškai radikaliai atlikta šlapimo pūslės rezekcija ir nėra hidronefrozės.

#### Įvadas

Šlapimo pūslės vėžys yra ketvirtas pagal dažnį vyrų piktybinis navikas. Europos Sąjungoje vyrų sergamumas šlapimo pūslės vėžiu sudaro 23/100 000, o mirtingumas – 10/100 000 (1). Lietuvoje 2004 metais diagnozuoti 529 nauji šlapimo pūslės vėžio atvejai, kurių daugiau kaip pusę sudarė vietiškai išplitę ar jau į kitus organus išplitę navikai. Tais pačiais metais nuo šlapimo pūslės vėžio mirė 227 žmonės (2). Kliniškai šlapimo pūslės vėžys skirstomas į paviršinį, invazinį (kai navikas yra infiltravęs šlapimo pūslės sienos raumeningą sluoksnį) ir metastazinį.

Paviršinis šlapimo pūslės vėžys retai metastazuoja ir dažniausiai gydomas endoskopiškai transuretrinės rezekcijos būdu. Invazinis šlapimo pūslės vėžys (T2–T4 stadijos) neišvengiamai metastazuoja, todėl šio vėžio standartiniu gydymu JAV ir daugelyje Europos šalių laikoma radikali cistektomija ir sritinių limfmazgių pašalinimas. Atliekant radikalią cistektomiją, vyrams kartu su šlapimo pūslę pašalinama prostata ir sėklinės pūslės, moterims – gimda ir priklausiniai. Nepaisant tokio radikalaus gydymo, tik pusei ligonių po šios operacijos pavyksta išgyventi penkerius metus (3).

Per paskutinį dešimtmetį sukūrus modernesnę chirurginę techniką, buvo pasiūlyta įvairių būdų, kaip pašalinus šlapimo pūslę, suformuoti naują šlapimo rezervuarą iš žarnyno segmentų. Tačiau dirbtinai suformuotas organas negali visiškai atstoti natūralios šlapimo pūslės ir tai blogina pacientų gyvenimo kokybę. Be to, literatūros duomenys rodo, jog cistektomiją galima atlikti mažiau kaip pusei sergančiųjų vietiškai išplitusiu šlapimo pūslės vėžiu. Galimybę taikyti radikalią chirurginį gydymą riboja inkstų funkcijos nepakankamumas, senyvas amžius ir gretutinė patologija, kas dažnai konstatuojama šių ligonių grupėje (4).

Cistektomija, kuri sąlygoja negalį, bei medicininės kontraindikacijos šiai operacijai atlikti skatina ieškoti alternatyvių invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdų.

Gydymo metodai, kuriuos naudojant galima išsaugoti šlapimo pūslę, turi tokius privalumus: atliekama mažesnės apimties chirurginė intervencija (transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija ar šlapimo pūslės sienos atvira rezekcija), nereikia formuoti naujų šlapimo rezervuarų ir nesutrikdoma lytinė potencija. Tačiau šie svarbūs gyvenimo kokybės parametrai neturi užgožti pagrindinio onkologinių ligonių gydymo tikslo – kuo

ilgesnio jų išgyvenimo. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti naujausius literatūros duomenis ir įvertinti šlapimo pūslę išsaugančių šiuolaikinių gydymo metodų galimybes.

### Šlapimo pūslės vėžio transuretrinė rezekcija

Transuretrinė rezekcija (TUR) yra pagrindinis paviršinio (Ta–T1 stadijų) šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas. Taigi logiška manyti, jog mažų monofokalinių T2 stadijos navikų atvejais gerų gydymo rezultatų galima pasiekti pašalinant tik šlapimo pūslės sienos segmentą TUR ar atviros operacijos būdu. Pakartotinių TUR medžiagos histopatologinio tyrimo duomenys rodo, jog trečdaliui ligonių navikas buvo visiškai pašalintas pirmos operacijos metu (5). Tačiau didesnės apimties populiaciniuose tyrimuose, kur senyvo amžiaus ar blogos būklės ligoniams TUR buvo taikyta kaip vienintelis gydymas, dauguma ligonių mirdavo nuo vėžinės ligos progresavimo, o penkerių metų išgyvenimas neviršydavo 15 proc. (6).

Dėl nepakankamo TUR efektyvumo, gydant invazinį šlapimo pūslės vėžį, pradėti klinikiniai tyrimai derinant endoskopines operacijas su sisteminėmis chemoterapijomis ar spinduliniu gydymu.

### Sisteminė chemoterapija

Urotelio vėžiui būdingas jautrumas chemoterapijai. Kelių chemopreparatų, metotreksato, vinblastino, doksorubicino ir cisplatinos derinys (M-VAC) pasižymi klinikiniu efektyvumu gydant tiek pirminį šlapimo pūslės urotelinį vėžį, tiek ir jo sritines ar tolimąsias metastazes (7). Tačiau, taikant vien sisteminę chemoterapiją, visiškai ir ilgalaikė remisija būna retai. J. C. Angulo ir kolegų pranešė, kad tik 26 proc. ligonių, sergančių vietiskai išplitusiu šlapimo pūslės vėžiu, navikas regresavo visiškai (8). Tačiau kai amerikiečių *Memorial Sloan-Kettering* tyrime pakartotinė TUR buvo pradėta derinti su M-VAC chemoterapija, šlapimo pūslės pT0 nustatyta net 56 proc. ligonių (9). Teigiamas sisteminės chemoterapijos ir TUR derinio poveikis gydymo efektyvumui paskatino toliau kurti šlapimo pūslę išsaugančias gydymo metodikas.

### Išorinis spindulinis gydymas

Kai kuriose šalyse išorinis spindulinis gydymas laikomas pirminiu invazinio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdu. Suminė švitinimo dozė (66–68 Gy) pateikiama frakcijomis per 5–8 savaites. Taikant šį gydymą kaip monoterapiją, daugelio tyrimų duomenimis, navikas visiškai regresuoja 46–68 proc. atvejų, o penkerių metų išgyvenimas svyruoja nuo 20 iki 41 proc. (10, 11). JAV onkologų duomenimis, išorinės radioterapijos efektyvumas, palyginti su cistektomijos, mažesnis,

dėl to radioterapija retai rekomenduojama kaip pirminis vietiskai išplitusio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas (12). Naujausių tyrimų duomenimis, radioterapijos efektyvumas gali būti pagerintas skiriant radiosensibilizatorius.

Prancūzų mokslininkai pirmieji pranešė, kad radioterapijos derinys su cisplatiną 10–20 proc. prailgina sergančiųjų šlapimo pūslės vėžiu išgyvenimą iki liga atsinaujina (13).

### Kompleksinis gydymas

Daugumą šiuolaikinių šlapimo pūslę išsaugančių gydymo protokolų sudaro trys komponentai: TUR, sisteminė chemoterapija ir išorinis spindulinis gydymas.

Kiekvienas iš kompleksinio gydymo komponentų yra svarbus. Makroskopiškai radikaliai atlikta TUR yra nepriklausomas prognozinis veiksnys, kuris koreliuoja su ilgesniu ligonių išgyvenimu. Spindulinį gydymą derinti su chemoterapija yra racionalu dėl dviejų priežasčių. Pirmą, citostatikas veikia kaip radiosensibilizatorius, taip padidindamas vietinių navikų spindulinio gydymo efektyvumą. Antra, chemopreparatai sistemiškai veikia galimas slaptas mikrometastazes (14).

Šiuolaikinio šlapimo pūslę išsaugančio gydymo, naudojant kompleksinę metodiką, pradininkai yra Prancūzijos Paryžiaus universitetas, Erlangeno universitetas Vokietijoje ir Harvardo universitetas Masačusetse, JAV (14). Minėtų institucijų gydymo protokolai labai panašūs ir apima TUR, sisteminę chemoterapiją bei švitinimą, po to ligoniams atliekama kontrolinė TUR ir, navikui neišnykus, rekomenduojama atlikti cistektomiją. Teikiantys vilčių prancūzų bei vokiečių suderinto chemospindulinio gydymo pirmieji rezultatai (15) davė pagrindą amerikiečių RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) tyrimams.

Per du dešimtmečius RTOG sukūrė ir atliko šešis klinikinius tyrimus, skirtus išsaugoti šlapimo pūslę pacientams, kurie sirgo invaziniu urotelio šlapimo pūslės vėžiu, ir jiems turėtų būti atlikta cistektomija. Pagrindinis šių tyrimų tikslas buvo įvertinti pacientų, kuriems išsaugota šlapimo pūslė, išgyvenimą ir įvairių chemospindulinio gydymo režimų toksiškumą. Tyrimų pradžioje pacientams buvo atliekama maksimali TUR, po to būdavo atliekamas suderintas chemospindulinis gydymas, į kurio sudėtį būtinai įeidavo cisplatiną. Po gydymo buvo atliekama pakartotinė TUR, nuo kurios rezultatų priklausė tolesnė gydymo taktika. Pacientams, kuriems nustatyta visiškai remisija, buvo toliau tęsiamas chemospindulinis gydymas, o tiems, kurių gydymas būdavo neefektyvus, buvo atliekama cistektomija. Lentelėje pateikti RTOG protokolai, 1985–2001 metais konservatyviai gydant pacientus, sergančius invaziniu urotelio vėžiu.

**Lentelė. RTOG protokolai, 1985–2001 metais konservatyviai gydant pacientus, sergančius invaziniu šlapimo pūslės vėžiu (19)**

RTOG protokolas	Autoriai	Gydymas	Pacientų skaičius (n=415)	5 metų išgyvenimas, proc.	Visiškas atsakas, proc.
85–12	W. Tester et al. (16)	TUR, CP +RT	42	52	66
88–02	W. Tester et al. (31)	TUR, MCV, CP +RT	91	51	75
89–03	W. U. Shipley et al. (17)	TUR+–MCV, tada CP+RT	123	49	59
95–06	D. S. Kaufman et al. (18)	TUR, 5-FU, CP+RT	34	Nėra duomenų	67
97–06	M. P. Hagan et al. (32)	TUR, CP+RT (2 k. per dieną), adj, MCV	52	Nėra duomenų	74
99–06	–	TUR, TAX, CP+RT, adj CP+GEM	73	Nėra duomenų	Nėra duomenų

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; TUR – transuretrinė rezekcija; CP – cisplatina; RT – radioterapija; MCV – metotreksatas, cisplatina, vinblastinas; + – su (be); 5-FU – 5-fluorouracilas; adj – adjuvantinis; TAX – paklitakselis; GEM – gemcitabinas.

Pirmajame šios serijos klinikiniame tyrime po ketverių metų stebėjimo konstatuota, kad 44 proc. pacientų pavyko išsaugoti šlapimo pūslę. Be to, atliekant tyrimą, išryškėjo naviko stadijos prognozinis vaidmuo, nes ketverius metus išgyveno 64 proc. pacientų, sergančių T2 stadijos šlapimo pūslės vėžiu, palyginti su 24 proc. sergančiųjų T3–4 stadijų šlapimo pūslės vėžiu (16).

RTOG 89–03 tyrimas buvo skirtas patikrinti, ar du ciklai neoadjuvantinės MCV (metotreksatas, cisplatina, vinblastinas) chemoterapijos, skiriami iki chemospindulinio gydymo, turi įtakos ligonių išgyvenimui ir šlapimo pūslės išsaugojimui. Šis klinikinis tyrimas buvo sustabdytas dėl didelio neoadjuvantinės chemoterapijos toksiškumo. Be to, rezultatų analizė parodė, kad MCV chemoterapija nepailgino ligonių penkerių metų išgyvenimo, kuris siekė 48 proc. neoadjuvantinės chemoterapijos grupėje ir 49 proc. grupėje, kur neoadjuvantinė chemoterapija netaikyta (17).

Kiti RTOG tyrimai buvo skirti įvertinti, ar spindulinio gydymo frakcionavimas turi įtakos pacientų išgyvenimui ir šlapimo pūslės išsaugojimui. Tyrimų rezultatai parodė didelį hiperfrakcionuoto režimo (67,2 Gy po 1,2 Gy du kartus per dieną) toksiškumą, be to, nepavyko įrodyti, kad, taikant chemospindulinį šlapimo pūslės vėžio gydymą, šis ar pagreitinotas radioterapijos režimas turi įtakos išgyvenimui palyginti su įprastiniu švitinimo būdu (18).

Naujausio RTOG 99–06 tyrimo metu hiperfrakcionuotas spindulinis gydymas buvo skiriamas 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), po to visiems pacientams skirti 4 ciklai adjuvantinės chemoterapijos skiriant cisplatiną ir gemcitabiną (19). Šio

intriguojančio tyrimo rezultatai dar nepaskelbti.

Dalis kitų JAV atliktų tyrimų pakartojo RTOG paskelbtus rezultatus. Masačusetso ligoninėje po TUR ir chemospindulinio gydymo bei dviejų adjuvantinių MCV chemoterapijos ciklų penkerių metų išgyvenimas, išsaugojus šlapimo pūslę, sudarė 43 proc. Šis tyrimas išryškino hidronefrozę, kaip nepalankų prognozinį faktorių. Esant hidronefrozei, penkerius metus išgyveno tik 27 proc. ligonių palyginti su 63 proc. ligonių, kuriems hidronefrozės nebuvo (20).

Kitų JAV atliktų tyrimų duomenys buvo mažiau optimistiški – po penkerių stebėjimo metų konstatuota, kad šlapimo pūslę pavyko išsaugoti mažiau kaip 20 proc. ligonių (21).

Gerų rezultatų konservatyviai gydant invazinį šlapimo pūslės vėžį paskutiniaisiais metais pasiekė Vokietijos Erlangeno universiteto tyrėjai. Apžvelgę savo ligoninės 18 metų patirtį, mokslininkai pranešė, kad visiška naviko regresija po TUR ir konvencinės radioterapijos vidutiniškai sudarė 61 proc., palyginti su 66 proc. po to, kai radioterapija buvo derinta su karboplatina, 82 proc. po radioterapijos su cisplatina ir 87 proc. po radioterapijos ir chemoterapijos skiriant 5-fluorouracilą/cisplatiną. Bendras pacientų penkerių ir dešimties metų išgyvenimas po chemospindulinio gydymo sudarė atitinkamai – 51 proc. ir 31 proc. (22). Erlangeno universiteto mokslininkai ypatingos svarbos parametru, sąlygojančiu chemospindulinio gydymo sėkmę, laiko makroskopiškai radikaliai atliktą šlapimo pūslės naviko TUR. Atlikus daugiaveiksnią analizę, šis parametras pasirodė kaip prognozinis veiksnys, labiausiai koreliuojantis su ilgesniu bendroju išgyvenimu (22).

Pagal italų tyrimo protokolą pacientams, sergantiems T2–T4 stadijos vėžiu, po TUR buvo skiriami trys chemoterapijos ciklai pagal M-VAC schemą. Gydomo rezultatai buvo vertinami po chemoterapijos dubens KT ir pakartotinės TUR metodu. Bendrasis penkerių metų išgyvenimas sudarė 67 proc. Bendrasis šlapimo pūslės išsaugojimo procentas visoje 104 pacientų grupėje buvo 44 proc. Tyrėjai nurodė, kad atsakas į M-VAC chemoterapiją buvo bendrojo išgyvenimo ir šlapimo pūslės išsaugojimo prognozinis veiksnys (23).

### Naujesnių chemopreparatų deriniai

Optimalus, leidžiantis išsaugoti šlapimo pūslę invazinio urotelio vėžio atveju chemospindulinio gydymo derinys dar nežinomas. Remiantis anksčiau apžvelgtais tyrimais, kartu su spinduliniu gydymu skiriami chemopreparatai gali pagerinti gydymo rezultatus, tačiau yra toksiški ir nepakankamai efektyvūs. Pradėti tirti naujesnių chemopreparatų (paklitakselio, docetakselio, gemcitabino) deriniai su spinduliniu gydymu.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, paklitakselis yra radiosensibilizatorius. R. C. Nichols su kolegomis aštuoniems pacientams, sergantiems invaziniu urotelio vėžiu, taikė chemospindulinį gydymą paklitakseliu 150 mg/m<sup>2</sup> ir karboplatina 7 AUC kas tris savaites spindulinio gydymo metu. Skiriant spindulinį gydymą, iš viso realizuota 64–68 Gy. Režimas buvo gerai toleruojamas. Visų pacientų navikas visiškai regresavo, o dvejų metų išgyvenimas siekė 43 proc. (24).

Daug toksiškesnis pasirodė kartu su standartinė radioterapija skirtas docetakselis (40 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę) ir cisplatina (30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę). Penkiems iš 42 pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl toksiškumo, vieną ligonį ištiko toksinė mirtis. Mielotoksiškumas pasireiškė 70 proc. pacientų, tačiau febrilinė III, IV laipsnio neutropenija išsivystė tik trims ligoniams. Navikas visiškai išnyko 9 pacientams iš 9, sirgusių T1 stadijos šlapimo pūslės vėžiu, 7 iš 11, sirgusių T2 stadijos, 6 iš 13, sirgusių T3 stadijos, 1 iš 4, sirgusių T4 stadijos šlapimo pūslės vėžiu (25).

Radiosensibilizuojančiomis savybėmis pasižymi ir gemcitabinas – tai pirimidino analogas, kuriam būdingas priešnavikinis aktyvumas įvairių lokalizacijų vėžiui. Kelių naujausių klinikinių tyrimų metu buvo tiriamas gemcitabino ir spindulinio gydymo derinio efektyvumas gydant galvos ir kaklo, tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės vėžį.

E. Kent su kolegomis skyrė gemcitabiną du kartus per savaitę kartu su radioterapija 24 pacientams, ser-

gantiems invaziniu urotelio vėžiu. Maksimaliai toleruojama gemcitabino dozė buvo 27 mg/m<sup>2</sup>. Dozę ribojantis toksiškumas pasireiškė kepenų fermentų kiekio padidėjimu ir galūnių edemomis. Po ketverių stebėjimo metų konstatuota, kad 65 proc. iš 23 pacientų išsaugota šlapimo pūslė ir nėra progresavimo požymių (26).

Kito I fazės klinikinio tyrimo metu derinant gemcitabiną (175 mg/m<sup>2</sup> kartą per savaitę) ir radioterapiją (50 Gy po 2 Gy frakcijai), gydyta 14 ligonių, sergančių vietiškai išplitusiu šlapimo pūslės vėžiu. Visiška naviko regresija sudarė 100 proc. Iki šiol visi ligoniai išgyveno 14 mėn. Trečiojo laipsnio toksiškumas trims ligoniams pasireiškė diarėja, keturiems – cistito paūmėjimu (27).

O. Caffo su kolegomis skyrė didesnės gemcitabino dozės (nuo 200 iki 500 mg/m<sup>2</sup> 1, 8 ir 15 dieną, kas 21 diena) derinį su cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> pirmąją dieną kas 21 diena) ir radioterapija 14 ligonių po TUR. Visiems ligoniams konstatuota visiška šlapimo pūslės naviko regresija. Tačiau šis gydymo režimas pasižymėjo dideliu toksiškumu, kuris pasireiškė skiriant gemcitabiną dozėmis nuo 400 iki 500 mg/m<sup>2</sup>. Keturiems iš gydytų ligonių nustatyta III ir IV laipsnio neutropenija, dviem – III ir IV laipsnio trombocitopenija. Devyniems pacientams skirti GCSF (granulocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai). Dviem pacientams pasireiškė IV laipsnio diarėja (28).

Šių ir kitų (29) I–II fazės klinikinių tyrimų analizė parodė, kad ligoniams, gydytiems gemcitabinu, kurio dozė buvo ne didesnė kaip 100–300 mg/m<sup>2</sup>, gydymą ribojančio toksiškumo nepasireiškė. Chemospindulinis gydymas, skiriant mažas gemcitabino dozes (100–300 mg/m<sup>2</sup>), yra veiksmingas, gerai toleruojamas ir gali būti rekomenduojamas įtraukti į gydymo protokolus siekiant išsaugoti šlapimo pūslę ligoniams, sergantiems invaziniu urotelio vėžiu.

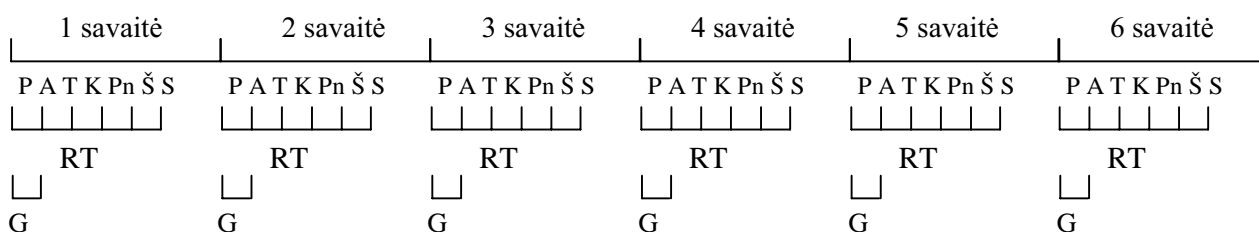
Vilniaus universiteto Onkologijos institute 2004 metais pradėtas klinikinis tyrimas gydant konservatyviai vietiškai išplitusį šlapimo pūslės vėžį. Šiame tyrime dalyvauja pacientai, sergantys TUR būdu histologiškai patvirtintu invaziniu urotelio vėžiu (T2–T4, N0, M0). Po TUR jiems skiriamas chemospindulinis gydymas. Kartu su standartinė radioterapija (54–60 Gy per 30 frakcijų po 1,8–2 Gy per parą, penkis dienas per savaitę, šešias savaites) skiriama gemcitabino po 300 mg/m<sup>2</sup> kartą per savaitę, šešias savaites. Po chemospindulinio gydymo praėjus 1,5 mėn., atliekama pakartotinė transuretrinė rezekcija gydymo veiksmingumui įvertinti. Iki šiol klinikiniame tyrime dalyvavo 10 ligonių. Vertinant ankstyvuosius rezultatus, 9 iš jų, atlikus pakartotinę TUR, po chemospindulinio gy-

dymo konstatuota visiška remisija, vienam pacientui rastas liekamasis pT2 stadijos navikas, jam atlikta cistektomija. Chemospindulinis gydymas vienam ligoniui komplikavosi III laipsnio toksine diarėja, antram – III laipsnio dizurija. Visi tyrime dalyvaujantys ligoniai kruopščiai stebimi. Tyrimo tikslas yra trejų ir penkerių metų ligonių išgyvenimas be ligos atkryčio su išsaugota šlapimo pūslė (30) (1, 2 pav.).

### Išvados

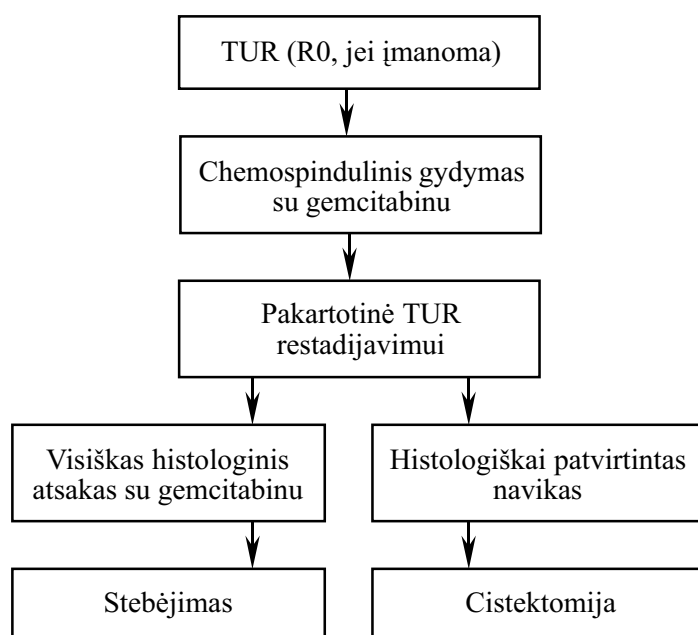
Chemospindulinis invazinio urotelio vėžio gydymas po naviko transuretrinės rezekcijos, siekiant išsaugoti šlapimo pūslę, gali būti pakankamai saugus ir veiksmingas tinkamai atrinktiems pacientams ir su-

tartinai dirbant multidisciplininei onkologų komandai. Šių pacientų išgyvenimas prilygsta išgyvenimui pacientų po cistektomijos. Daugumai konservatyviai gydytų pacientų pavyksta išsaugoti funkcionuojančią šlapimo pūslę ir taip pagerinti jų gyvenimo kokybę. Dar neatlikta atsitiktinės atrankos multicentrinio tyrimo, kuriame būtų palygintas cistektomijos ir chemospindulinio gydymo veiksmingumas. Taip pat nėra aišku, kurio chemopreparato derinys su radioterapija yra efektyviausias. Naujausių tyrimų duomenimis, atsižvelgiant į preparatų radiosensibilizuojančias savybes, saugumą bei klinikines situacijas, tokiais chemopreparatais galėtų būti gemcitabinas, derinamas su cisplatinu arba karboplatina.



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

G – gemcitabinas po 300 mg/m<sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36 diena; RT – spindulinis gydymas po 1,8–2 Gy per dieną, penkis kartus per savaitę, šešias savaites; suminė dozė – 54–60 Gy; P, A, T, K, Pn, Š, S – savaitės dienos.



### 2 pav. Sergančiųjų invaziniu uroteliniu vėžiu šlapimo pūslę išsaugančio gydymo protokolas (VU Onkologijos institutas)

**Bladder preservation possibilities in the treatment of muscle-invasive bladder cancer**

**Jolita Asadauskienė, Eduardas Aleknavičius, Teresė Pipirienė Želvienė, Feliksas Jankevičius**  
*Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania*

**Key words:** bladder carcinoma; radiation therapy; systemic chemotherapy; transurethral resection of bladder tumor.

**Summary.** Radical cystectomy is the standard of treatment for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder in European Union and in United States. During the last few decades, several clinical trials were performed with the aim to evaluate new treatment methods as an alternative to radical cystectomy for selected patient groups. According to some clinical trials, it is clear that bladder preservation is possible without compromising overall survival of these patients. Organ preservation requires a combined-modality treatment including transurethral resection of bladder tumor, radiation therapy, and systemic chemotherapy. Incorporation of chemotherapeutic agents such as gemcitabine or taxanes in bladder-sparing protocols improves the results of conservative treatment of locally advanced bladder cancer. Pretreatment selection criteria and the most important prognostic factors are macroscopically complete transurethral resection of bladder tumor, absence of hydronephrosis, and lower T stage.

Correspondence to E. Aleknavičius, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660 Vilnius, Lithuania  
 E-mail: aleknavicius@loc.lt

**Literatūra**

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Tamošauskienė J. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2004 metai. (The main results of cancer control in Lithuania. Transitional report 2004.) VU Onkologijos instituto vėžio registras. Vilnius, 2005.
- Ghonheim 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; 85:811-6.
- Montie JE. Against bladder sparring: surgery. *J Urol* 1999; 162:452-6.
- Roosen JU, Geertsens U, Jan H, Weinreich J, Nissen HM. Invasive high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:39-43.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. Long term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997;158:389-94.
- 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.
- 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;155:1897-902.
- 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.
- Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated definitive irradiation. *Cancer* 1990;65:908-12.
- Moonen L, van der Voet H, de Nijs R. 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;42:525-30.
- Gospodarowicz MK, Hawkins NW, Rawlings GA. Radical radiotherapy for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989;142:1448-53.
- Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C, Davin J, Choquet C, Reboul F. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1996;156:1258-63.
- Rödel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(1):28-35.
- Housset M, Moulard C, Chretien Y. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-7.
- Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-90.
- Shibley 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;16:3576-83.
- Kaufman DS, Winter KA, Shibley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invasive 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. *Oncologist* 2000;5(6):471-6.

19. Torres-Roca JF. Bladder preservation protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Control* 2004;11(6):358-63.
20. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-6.
21. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajsman A. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle invasive bladder cancer: a five-year follow-up. *Urology* 1995;46:499-503.
22. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-71.
23. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Gianarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003;97:1644-52.
24. Nichols RC Jr, Sweetser MG, Mahmood SK, Malamud FC, Dunn NP, Adams JP, et al. 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):281-6.
25. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, Haldeopoulos D, Mazonakis M, Damilakis J, et al. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Anticancer Research* 1997;17(6D):4771-80.
26. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, 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):2540-5.
27. 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.
28. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Valduga F, Balner A, Luciani L, 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.
29. Sangar VK, McBain CA, Lyons J, Ramani VAC, Logue JP, Wylie JP, et al. Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):420-5.
30. Jankevicius F, Asadauskiene J, Aleknavicius E, Zileviciene A. Trimodality bladder-sparing in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. 4<sup>th</sup> Baltic Conference of Urology, June 2005, Riga, Latvia, p. 103-4.
31. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whiltington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14(1):119-26.
32. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajsman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. 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):665-72.

*Straipsnis gautas 2005 11 24, priimtas 2006 09 26*

*Received 24 November 2005, accepted 26 September 2006*