

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Šlapimo pūslės vėžio šiuolaikinio gydymo galimybės

Ramūnė Visockienė, Artūras Inčiūra, Elona Juozaitytė
Kauno medicinos universiteto Onkologijos klinika

Raktažodžiai: šlapimo pūslės vėžys, chemoterapija, spindulinis gydymas, chemospindulinis gydymas, kompleksinis gydymas.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiamos įvairios šlapimo pūslės vėžio šiuolaikinio gydymo galimybės. Ligoniams, sergantiems šlapimo pūslės vėžiu, galima taikyti įvairius gydymo metodus. Kai kurie iš jų yra standartiniai, o daugelis naujų metodų dar yra bandomi, atliekami klinikiniai tyrimai. Anksti nustatčius šlapimo pūslės vėžį, pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis. Adjuvantinė chemoterapija skiriama tik didelės rizikos grupės ligoniams. Skiriant adjuvantinę chemoterapiją, navikas atauga žymiai rečiau. Kai nustatomas navikas, išsiskverbiantis į raumeninį šlapimo pūslės sienos sluoksnį, gali būti skiriamas chirurginis arba spindulinis gydymas. Neoadjuvantinio gydymo tikslų indikacijų nenustatyta. Po neradikalios operacijos galima skirti spindulinį gydymą arba chemoterapiją. Diagnozavus metastazavusį naviką, skiriant lengvinančią chemoterapiją, galima tikėtis gyvenimo trukmės prailgėjimo. Šlapimo pūslės vėžio šiuolaikinis gydymas turi būti kompleksinis: skiriamas chirurginis gydymas, spindulinis ir chemoterapija.

Įvadas

Šlapimo pūslės navikai vyrų onkologinių ligų struktūroje užima ketvirtąją vietą, o moterų – aštuntąją. Vyrų šlapimo pūslės vėžiu serga tris kartus dažniau negu moterys. Dažniausiai šia liga serga 50–80 metų žmonės (1). 2001 metais pasaulyje diagnozuota 54 300 naujų šlapimo pūslės vėžio atvejų. Lietuvoje 2001 metais šlapimo pūslės vėžys diagnozuotas 480 pacientų (2). Lietuvoje vyrų sergamumas šlapimo pūslės vėžiu 2001 metais buvo 23,4 100 tūkstančių gyventojų, moterų – 5,2 100 tūkstančių gyventojų (2). Mirtingumas, sergant šlapimo pūslės vėžiu, siekia 6,5 100 tūkstančių gyventojų. Nustačius ankstyvos stadijos (I–II) šlapimo pūslės vėžį ir skyrus tinkamą gydymą, penkerius metus išgyvena 90–94 proc. ligonių, esant lokaliai išplitusiam vėžiui (III stadija) – 46 proc., o atsiradus metastazių – tik 9 proc. ligonių išgyvena penkerius metus (2).

Paviršiniai navikai sudaro 75 proc. visų diagnozuotų šlapimo pūslės navikų. Jie neįsiskverbia giliau raumeninio sluoksnio. Navikai, įsiskverbiantys į raumeninį sluoksnį, dažnai plinta į gretimus organus. Diagnozuojant navikus, įsiskverbiančius į raumeninį sluoksnį ir giliau, 50 proc. atvejų jau randama metastazių (3). Šlapimo pūslės navikai dažniausiai metastazuoja į sritinius limfmazgius, kuriems priskiriami mažojo dubens limfmazgiai, esantys žemiau bendrųjų klubo arterijų išsišakojimo. T2 navikai į sritinius limfmaz-

gius metastazuoja 30 proc. atvejų, T3 – 60 proc. Dažniausia metastazių randama kepenyse, plaučiuose, kauluose, antinksčiuose ir žarnyne (1, 4).

Dažniausias šlapimo pūslės navikų morfologinis tipas yra pereinamųjų ląstelių (urotelio) karcinoma (90–95 proc.). Pereinamųjų ląstelių karcinoma aptinkama inkstų geldelėse, šlapimtakiuose, šlapimo pūsleje ir šlaplės dviejuose proksimaliniuose trečdaluose. Plokščialąstelinė karcinoma sudaro 5–10 proc. ir dažniausiai aptinkama distaliniame šlaplės trečdalyje. Regionuose (Egiptas), kur paplitusi *Schist. haematobium infekcija*, plokščialąstelinė karcinoma nustatoma 40 proc. atvejų (4). Adenokarcinoma sudaro 1–2 proc. visų šlapimo pūslės vėžio atvejų. Ji dažniausiai susiformuoja iš embrioninės šlaplės liekanos šlapimo pūslės skliaute arba periuretriniuose audiniuose. Kai kurie navikai gali būti mišraus histologinio tipo.

Šlapimo pūslės vėžio gydymas. Šlapimo pūslės vėžio gydymo būdai yra chirurginis, spindulinis, chemoterapija bei šių metodų derinys. Tiriamos fotodinaminės terapijos bei chemoprevencijos (COX – 2) galimybės šlapimo pūslės vėžiui gydyti. Pagrindinis lokalaus šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas yra chirurginis, kuris gali būti derinamas su chemoterapija arba spinduliniu gydymu.

Chirurginis gydymas. Diagnozavus šlapimo pūslės vėžį, priklausomai nuo naviko įsiskverbimo, pasiren-

kami įvairūs chirurginio gydymo metodai.

1. *Transureterinis naviko pašalinimas* tinka tais atvejais, kai yra paviršinis šlapimo pūslės navikas. Šio metodo parinkimas priklauso nuo naviko dydžio, daugybiškumo bei greta naviko esančios gleivinės pokyčių (*Ca in situ*).

Indikacijos transureteriniam naviko pašalinimui:

- Ta, Tis, T1, iki 3 cm dydžio navikas.
- T2, jei navikas mažas, papilinis ir gerai diferencijuotas (4, 5).

Pašalinus paviršinį naviką, vietinės penkerių metų naviko kontrolės pasiekama 80 proc. atvejų (3). Taisant šį gydymo metodą, radikaliai pašalinti naviką pavyksta ne visada. Naviko ataugimo tikimybė didesnė tuomet, kai yra rizikos veiksnių, kurie nurodyti pirmoje lentelėje (6). Ligoniams, priklausantiems didelės rizikos grupei, po naviko transureterinio pašalinimo turi būti skiriama chemoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę (6, 7).

2. *Radikali cistektomija* su dubens limfmazgių pašalinimu yra invazinio šlapimo pūslės vėžio standartinis gydymo metodas.

Indikacijos cistektomijai :

- T1G2, T1G3 ir didelis navikas.
- Didesnis negu T2 navikas.
- Navikas išplitęs už šlapimo pūslės sienų ribų – pūslė šalinama siekiant sumažinti klinikinius simptomus (kraujavimą, obstrukciją).

Atliekant radikalią cistektomiją, šalinama šlapimo pūslė, 1–2 cm šlapimtakio distalinės dalies, riebalai,

pilvaplėvė, dengianti pūslę, sritiniai dubens limfmazgiai, 1–2 cm proksimalinės šlaplės; vyrams šalinama: prostata, sėklinės pūslelės; moterims: gimda, kiaušidės, kiaušintakiai, priekinė makšties sienelė (3, 4). Visos šlaplės pašalinimas rekomenduojamas tais atvejais, kai navikas yra pūslės kaklelio srityje, prostatinėje šlaplės dalyje, kai yra multifokalinis arba difuzinis *Ca in situ* pažeidimas (tada šlaplės pažeidimo rizika siekia 10 proc.) (4). Daugelio lyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis skiriant šlapimo pūslę tausojantį gydymą (naviko transureterinis pašalinimas, spindulinis gydymas ir (ar) chemoterapija) lokali naviko kontrolė ir ligonio gyvenimo trukmė yra blogesnė negu skiriant radikalią cistektomiją. Šlapimo pūslės išsaugojimas yra susijęs su didesne naviko ataugimo tikimybe (8).

Jei yra mažiau išsiskverbę ir geriau diferencijuoti navikai, tai penkerių metų ligonių gyvenimo trukmė po radiklios cistektomijos siekia 75 proc.; esant giliau išsiskverbusiame ir mažiau diferencijuotam navikui – 20–40 proc. (3, 4).

3. *Dalinė cistektomija* atliekama tais atvejais, kai šlapimo pūslės navikas diagnozuojamas vyresnio amžiaus pacientams, navikas yra solitarinis ir gerai diferencijuotas, esantis 3–4 cm toliau nuo šlapimo pūslės trikampio (šlapimo pūslės skliaute arba užpakalinėje sienoje) (4).

Po šios operacijos turi išlikti pūslės talpinamoji funkcija. Literatūros duomenimis, tokia operacija daroma 5–10 proc. ligonių, sergančių šlapimo pūslės

1 lentelė. Prognoziniai veiksniai, kurie turi įtakos tiesioginės chemoterapijos į šlapimo pūslę pasirinkimui

Prognoziniai veiksniai	Mažos rizikos grupė	Didelės rizikos grupė
Dauginiai, dažnas naviko ataugimas	Nėra	Yra
Naviko išvaizda	Papilinis, ant plono stiebelio	Papilinis, storas stiebelis arba navikas nejudrus
Naviko dydis	Iki 3 cm	Didesnis negu 3 cm
Pažeidimų skaičius	Iki 3	Daugiau 3
Atliktos transureterinės naviko rezekcijos rezultatai	Radikalus naviko pašalinimas	Dalinis naviko pašalinimas (navikas likęs šlapimo pūslėje)
Aplink naviką esančios gleivinės pažeidimas	Nėra	Randama gleivinės displazija arba CIS
Geno p53 nustatymas	Nėra	Yra
Naviko stadija	Ta	T1, Tis
Diferenciacijos laipsnis (G)	1 ar 2	3

Ta – papilinė karcinoma, neįsiskverbianti į raumeninį sluoksnį; CIS – *carcinoma in situ*.

vėžiu. Kai navikas plačiai išplitęs gleivinėje, rekomenduojamas ikioperacinis nuotolinis spindulinis gydymas (45–50 Gy) (4). Penkerių metų gyvenimo trukmė, atlikus dalinę cistektomiją, yra panaši kaip ir po radikalių cistektomijos (T2 – 70 proc., T3b – 38 proc.) (4).

Spindulinis gydymas – tai lokalus šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas. Skiriamas radikalus, lengvinantis, adjuvantinis (pooperacinis) ir neoadjuvantinis (ikioperacinis) spindulinis gydymas. Dažniausiai skiriamas nuotolinis spindulinis gydymas. Mažesnių kaip penkių centimetrų šlapimo pūslės navikų gydymui bandoma naudoti brachiterapiją. Operacijos metu radioaktyvūs šaltiniai implantuojami šlapimo pūsleje. Didžiausias klinikinis tyrimas, kur buvo analizuotas brachiterapijos panaudojimas šlapimo pūslės vėžio gydymui, atliktas Roterdamo radioterapijos institute. Buvo naudojami cezio 137 šaltiniai, kurie, atliekant cistostomą, implantuojami į šlapimo pūslę. Šlapimo pūslė apšvitinama 65 Gy doze. Tirti 328 ligoniai. Tyrimo duomenimis, esant T2 navikams, penkerių metų išgyvenimas – 56 proc., penkerių metų išgyvenimas be naviko ataugimo – 77 proc. (4). J. Mazerono atlikto tyrimo (po dalinės cistektomijos T2 navikų atvejais skirta brachiterapija) duomenys panašūs: penkerių metų išgyvenimas – 55 proc., laikotarpis be naviko ataugimo – 82 proc. (4).

Radikalus spindulinis gydymas skiriamas esant T2, T3, T4a stadijoms, kai yra kontraindikacijų chirurginiam gydymui. Literatūros duomenimis, po radikalaus spindulinio gydymo navikas atauga 50 proc. atvejų. Tokiais atvejais gali būti atliekama gelbstinti cistektomija. Ji atliekama 10–30 proc. ligonių. R. Smith ir K. Whitmore duomenimis, po spindulinio gydymo atlikus gelbstinčią cistektomiją, penkerių metų išgyvenimas nustatytas 37 proc., pooperacinis mirtingumas – 5 proc. (4). S. Johnson ir kt. tyrimo duomenimis, atlikus gelbstinčią cistektomiją, esant T1 ir T2 navikams, penkerių metų išgyvenimas nustatytas 64 proc., esant T3 navikams – tik 25 proc. (4).

Planuojant radikalų gydymą, švitinimo tūrį sudaro navikas, visa šlapimo pūslė, greta jos esantys audiniai ir sritiniai limfmazgiai (užtvariniai, vidiniai, išoriniai ir bendri klubo bei kryžmeniniai). Planuojamą švitinimo tūrį sumažintu lauku (angl. *boost*) sudaro navikas, šlapimo pūslė ir audiniai, nutolę 1,5–2 cm nuo šlapimo pūslės (9). Sumine 46–50 Gy doze (23–25 frakcijos per 4,5–5 savaites) apšvitinamas navikas, šlapimo pūslė ir sritiniai limfmazgiai. Baigus nuotolinį spindulinį gydymą į šlapimo pūslę ir sritinius limfmazgius, 16–20 Gy doze (7–10 frakcijų per 1,5–2 savaites) apšvitinama tik šlapimo pūslė. Taip šlapimo pūslė apšvitinama 66 Gy doze, o sritiniai limfmazgiai – 50 Gy (5, 9).

Skiriant radikalų spindulinį gydymą, penkerius metus išgyvena 30–45 proc. ligonių (4, 5).

Lengvinantis (paliatyvus) spindulinis gydymas skiriamas tais atvejais, kai yra skausmingų metastazių kauluose, dėl nerezektabilaus išopėjusio naviko atsiradusi hematurija ir dubens bei kojų skausmai. Švitinant metastazes skelete, teigiamo klinikinio atsako pasiekama 50 proc. ligonių (4, 5). Esant hematurijai, spindulinis gydymas efektyviai sušvelnina šį simptomą. Dubens ir kojų skausmai, atsirandantys navikui peraugus dubens nervus, po spindulinio gydymo sumažėja ne visuomet ir dažnai greitai atsinaujina (5, 9).

Skiriant lengvinantį spindulinį gydymą, planuojamą švitinimo tūrį sudaro navikas, šlapimo pūslė ir audiniai, nutolę 1–2 cm nuo šlapimo pūslės. 30 Gy doze (10 frakcijų po 3 Gy per dvi savaites) apšvitinamas navikas ir šlapimo pūslė. Šlapimo pūslę ir naviką taip pat galima apšvitinti 21 Gy doze (3 frakcijos po 7 Gy per vieną savaitę) (5, 9).

Pooperacinis spindulinis gydymas skiriamas po radikalių cistektomijos, kai metastazių yra limfmazgiuose, ir tuomet, kai navikas aptinkamas operacinio pjūvio kraštuose.

Švitinimo tūris individualus, jis priklauso nuo operacijos apimties bei radikalumo. Jeigu yra naviko metastazių limfmazgiuose, į švitinimo tūrį įtraukiamos ir sritinių limfmazgių sritys (5, 9). Skiriant pooperacinį spindulinį gydymą, 50 Gy doze (25 frakcijos po 2 Gy per penkias savaites) apšvitinama buvusi naviko vieta ir sritiniai limfmazgiai (5, 9).

Ikioperacinis spindulinis gydymas skiriamas prieš radikalią cistektomiją, apšvitinama šlapimo pūslė ir sritiniai limfmazgiai. Spindulinis gydymas skirtas iki operacijos sumažinti diseminacijos bei navikinių ląstelių implantacijos tikimybę operacijos metu bei padidina operacijos radikalumą. K. Whitmore ir kt. klinikinio tyrimo įrodė ilgesnį išgyvenimą ir mažesnę naviko ataugimo skaičių, kai iki operacijos skirtas spindulinis gydymas T3 navikams (28 proc.) (4, 5). A. M. Wallace ir E. Bloom tyrė grupes pacientų, kuriems buvo skiriamas kompleksinis gydymas (spindulinis ir chirurginis gydymas) bei chirurginis gydymas be spindulinio gydymo. Tyrimo duomenimis, skiriant kompleksinį gydymą (operacija ir spindulinis gydymas), užfiksuotas geresnis penkerių metų išgyvenimas (33 proc.) negu tik po chirurginio gydymo (21 proc.) (5). Po ikioperacinio spindulinio gydymo randamas mažesnis navikas šlapimo pūsleje ir mažiau metastazių limfmazgiuose (4, 5). *National Bladder Cancer Cooperative Group A* (NBCCGA) atlikto randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis, skiriant ikioperacinį spindulinį gydymą ir chirurginį bei vien chirurginį gy-

dymą, pirmos grupės ligoniams operacijos metu navikas aptiktas rečiau ir tokiais atvejais buvo užfiksuotas ilgesnis nei penkerių metų išgyvenimas (51 proc. ir 26 proc.) (5). Šešių randomizuotų klinikinių tyrimų duomenimis, lyginant grupes ligonių, kuriems buvo skiriama radikali cistektomija ir radikali cistektomija bei ikioperacinis spindulinis gydymas, spindulinio gydymo pranašumas užfiksuotas tik keturių tyrimų (5). Klinikinių tyrimų duomenys yra prieštaringi, todėl nėra vieningos nuomonės dėl ikioperacinio spindulinio gydymo tikslingumo.

Spindulinio gydymo efektyvumą lemia ligos stadija, naviko diferenciacijos laipsnis, naviko dydis bei anemijos buvimas.

Daugeliui kitų greitai augančių navikų gydymui taip pat ir šlapimo pūslės vėžiui spindulinį gydymą bandoma skirti ne tik standartinio frakcionavimo būdu, bet ir kitais frakcionavimo būdais. Hiperfrakcionavimas – tai gydymo režimas, kai vienkartinė dozė skiriama mažesnė, bet per dieną skiriamos kelios frakcijos. Hiperfrakcionuojant suminė spindulinio gydymo dozė padidėja 10–20 proc. Lyginant spindulinio gydymo hiperfrakcionuoto ir standartinio frakcionavimo būdus, nustatyta, kad, skiriant hiperfrakcionuotą švitinimą, nežymiai prailgėja ligonių gyvenimo trukmė ir pasiekama geresnės vietinės naviko kontrolės, o vėlyvųjų komplikacijų dažnis nedidėja, bet šie duomenys nėra statistiškai pagrįsti. RTOG klinikinio tyrimo metu, kai buvo skiriamas spindulinis gydymas hiperfrakcionuotu režimu T2–T4 šlapimo pūslės navikams, užfiksuotas nedidelis vėlyvųjų komplikacijų dažnis, t. y. per vienerius metus – 5 proc., per dvejus metus – 10 proc., tačiau šis spindulinio gydymo būdas nebuvo pranašesnis už standartinį frakcionavimo būdą (5). Hipofrakcionavimas – tai spindulinio gydymo frakcionavimo būdas, kai vienkartinė dozė skiriama didesnė, gydymo laikas trumpesnis, bet didesnis vėlyvųjų komplikacijų dažnis, todėl šis gydymo būdas nerekomenduojamas gydant šlapimo pūslės vėžį (4, 5).

Chemoterapija. Gydant šlapimo pūslės vėžį, chemoterapija gali būti skiriama tiesiogiai į šlapimo pūslę arba sistemiškai. Paviršiniams šlapimo pūslės navikams (Ta, T1), esant didelei jų ataugimo tikimybei (rizikos grupės nurodytos pirmoje lentelėje), skiriama pooperacinė chemoterapija ar imunoterapija. Chemopreparatai tiesiogiai instilijuojami į šlapimo pūslę. Dažniausiai vartojami chemopreparatai: doksorubicino hidrochloridas, mitomicinas ir imunopreparatas – *Bacillus Calmette–Guerin* (BCG). Šio gydymo metu medikamentas tiesiogiai kontaktuoja su naviku, todėl išvengiama nepageidautino medikamento sisteminio poveikio. Preparatai skiedžiami iki koncentracijos

1 mg/1 ml tirpalo. Skiriamos tokios vaistų dozės: doksorubicino hidrochlorido – 20–80 mg; mitomicino – 20–60 mg; BCG – 120 mg (4). Įvairių literatūros šaltinių duomenimis, skiriant chemoterapiją tiesiogiai į šlapimo pūslę, naviko ataugimo skaičius sumažėja 30–80 proc. priklausomai nuo naviko pašalinimo (10, 11). Vienuolikos randomizuotų klinikinių tyrimų, tyrusių 3703 ligonius, metaanalizės duomenimis, naviko ataugimas sumažėjo 44 proc. toje grupėje ligonių, kuriems po naviko transureterinio pašalinimo chemoterapija buvo skirta tiesiogiai į šlapimo pūslę palyginti su grupe ligonių, kuriems pooperacinė chemoterapija neskirta (10, 11). Optimalaus chemopreparatų skyrimo režimai yra tiriami, bet dažniausiai skiriamas 6–8 savaičių gydymo kursas. Jeigu nėra gydomojo poveikio skiriant vieną chemopreparatą, galima skirti kitą.

Literatūroje nurodoma, kad naviko ataugimo sumažinimui veiksmingiausias yra imunopreparatas BCG. Jau 1976 metais buvo paminėtas BCG, kuris vartotas *imunoterapijai*, o vartojimo būdas – tiesiogiai į šlapimo pūslę. Tikslus antinavikinio veikimo mechanizmas, vartojant BCG, nėra visiškai aiškus. Manoma, kad tiesiogiai į šlapimo pūslę skiriamas BCG sukelia lokalų ir sisteminį imunomoduliacinį poveikį. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, tiesiogiai į šlapimo pūslę skiriamas BCG žymiai sumažina šlapimo pūslės naviko ataugimo (44 proc. ir 83 proc.) ir naviko progresavimo (7 proc. ir 35 proc.) skaičių lyginant su ligoniais, kuriems po naviko transureterinio pašalinimo imunoterapija neskiriama (10). Skyrus BCG tiesiogiai į šlapimo pūslę, ligonius stebint 10–13 metų, 31 proc. ligonių navikas neataugo, 28 proc. ligonių aptiktas tik paviršinis pažeidimas, 40 proc. ligonių aptiktas navikas, įsiskverbiantis giliau raumeninio sluoksnio (5, 7). BCG skiriamas 120 mg vieną kartą per savaitę, gydymo trukmė – šešios savaitės. Tai vadinama indukcinio gydymu. Skiriant indukcinį gydymą, atsako pasiekama 84 proc. ligonių, o navikas atauga tik 25 proc. ligonių (10). Jeigu nepasiekama atsako per pirmąjį gydymo kursą, galima skirti antrą, po kurio 50 proc. ligonių galima pasiekti atsako. Remiantis keleto klinikinių tyrimų duomenimis, rekomenduojamas palaikomasis gydymas, skiriant BCG tiesiogiai į šlapimo pūslę kas tris savaites, šešis mėnesius, po to kas šešis mėnesius, trejus metus. Visiško atsako, skiriant palaikomąjį gydymą, pasiekama 84 proc. ligonių (68 proc. skiriant tik indukcinį gydymą) ir žymiai mažesnis naviko ataugimo skaičius per septynerius metus – 25 proc. (52 proc. atvejų skiriant tik indukcinį gydymą) (10). Skiriant indukcinį gydymą, ketverių metų išgyvenimas konstatuotas 86 proc. ligonių, o palaikomąjį gydymą BCG – 92 proc. (10). Tačiau, skiriant pa-

laikomąjį gydymą, yra didesnė nepageidaujamų reakcijų tikimybė. Nors, skiriant tiesiogiai į šlapimo pūslę BCG, ligonių išgyvenimas nežymiai prailgėja, bet sumažėja naviko ataugimo skaičius, liga lėčiau progresuoja. Kadangi atsako, gydant BCG, pasiekama 70 proc. atvejų, rečiau reikalinga cistektomija (3, 7).

Nepasiekus laukiamo poveikio, skiriant antrą gydymo kursą BCG, turi būti daroma cistektomija arba skiriamas kitas medikamentas (valrubicinas ar interferonas- α). Taip pat atlikta keletas klinikinių tyrimų, kurių metu tiesiogiai į šlapimo pūslę ligoniams nustatčius paviršinį šlapimo pūslės naviką, buvo skiriamas imunopreparatas interferonas- α (IFN- α). Skiriant 100 mln vienetų interferono- α kas savaitę, 12 savaičių, po to vieną kartą per mėnesį, vienerius metus, visiškai atsakas užfiksuotas 43 proc. ligonių. Skiriant BCG ir nesulaukus gydomojo poveikio, skyrus antrą kursą interferonu- α , užfiksuotas atsakas – 67 proc. atvejų, nepageidaujamų reakcijų nustatyta 17 proc. ligonių (10). Taip pat bandyta skirti interleukiną-2, bet, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, galima manyti, kad šio imunopreparato skyrimas galimas tik imunoprofilaktikos tikslais, nes, skiriant jį, geresnių rezultatų, mažinant naviko ataugimo skaičių, neužfiksuota.

Pooperacinė chemoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę. Mitomicinas yra alkilinis chemopreparatas, skiriamas vieną kartą per savaitę, 6–8 savaites. Po to skiriamas arba neskiriamas palaikomasis gydymas vienerius metus. Italų mokslininkai atliko klinikinį tyrimą, kurio metu vertino mitomicino poveikį 242 ligoniams ir užfiksavo tokius rezultatus: navikas ataugo 4,9 proc. atvejų; liga progresavo 5,8 proc. Bet dviejų randomizuotų tyrimų tyrėjai, lyginę mitomicino poveikį su BCG, reikšmingo skirtumo nenustatė (12), o *Swedish-Norwegian Bladder Cancer Group* randomizuoto tyrimo metu, palyginus ligonių gydymą mitomicinu ir BCG, konstatuotas penkerių metų išgyvenimas be naviko ataugimo ($p=0,04$) skiriant BCG, tačiau naviko progresavimas ir bendras išgyvenimas reikšmingai nesiskyrė (13). Panašūs gydymo rezultatai užfiksuoti skiriant doksorubicino hidrochloridą. Valrubicinas yra antraciklinų grupės preparatas, kurio veikimas panašus į doksorubicino. Kadangi, skiriant jį, užfiksuotos dažnos nepageidaujamos reakcijos (padažnėjęs šlapinimasis – 23 proc., hematurija – 59 proc., skausmingas šlapinimasis – 77 proc. ligonių), todėl jį rekomenduojama skirti tik nepasiekus gydomojo poveikio skiriant BCG (10). Įvertinus daugelio tyrimų duomenis, manoma, kad veiksmingiausias preparatas, skiriant jį tiesiogiai į šlapimo pūslę, yra imunopreparatas BCG. Jis žymiai sumažina naviko ataugimo skaičių. Bandoma skirti ir naujus chemopre-

paratus (gemcitabiną, paklitakselį), bet apie jų veiksmingumą kol kas mažai duomenų.

Dažniausios komplikacijos, skiriant chemopreparatus tiesiogiai į šlapimo pūslę, yra mielosupresija, šlapimo pūslės sudirginimo simptomai ir alerginės reakcijos.

Sisteminė chemoterapija. Ji skirstoma į ikioperacinę, pooperacinę ir lengvinančią. Anksčiau sisteminė chemoterapija buvo skiriama esant išplitusiam šlapimo pūslės vėžiui. Atsižvelgiant į tai, kad pereinamojo epitelio navikai yra jautrūs chemoterapijai, pastariaisiais metais plačiai nagrinėjamos ikioperacinės ir pooperacinės chemoterapijos skyrimo galimybės. Daug dėmesio skiriama tiriant įvairių naujų chemopreparatų bei jų derinių skyrimą šlapimo pūslės vėžiui gydyti.

Ikioperacinė chemoterapija gali būti skiriama prieš cistektomiją arba spindulinį gydymą. Yra du pagrindiniai ikioperacinės chemoterapijos tikslai: prailginti ligonių gyvenimo trukmę esant mikrometastazėms ir bandyti sumažinti naviko dydį, po to atlikti tausojančią operaciją siekiant išsaugoti šlapimo pūslę (14). Ikioperacinė chemoterapija skiriama nustatčius operabilius T2–T4a navikus. Svarbiausias šio gydymo trukumas yra vietinio gydymo nukėlimas vėlesniam laikui. Atlikta keletas randomizuotų klinikinių tyrimų, kurių metu ligoniams skiriama ikioperacinė chemoterapija, bet jų rezultatų negalima palyginti, nes buvo taikomos skirtingos chemopreparatų schemos ir skirtingi vietinio gydymo metodai. Didelės imties tyrimo EORTC/MRC BA06, kai buvo ištirti 976 ligoniai, tyrėjai lygino trijų chemopreparatų (cisplatina, metotreksatas, vinblastinas) derinio skyrimą prieš cistektomiją arba spindulinį gydymą su cistektomija bei spinduliniu gydymu be ikioperacinės chemoterapijos. Tyrimo, kuris truko beveik penkerius metus, tyrėjai neužfiksavo statistiškai reikšmingo trejų metų išgyvenimo skirtumo – 55,5 proc. pirmoje ligonių grupėje ir 50 proc. antroje ($p=0,075$) (15). Kito randomizuoto tyrimo (SWOG) tyrėjai lygino cistektomiją su ikioperacine chemoterapija, kai buvo skiriamas keturių chemopreparatų derinys (metotreksatas, vinblastinas, doksorubicino hidrochloridas, cisplatina) ir cistektomiją be chemoterapijos. Grupėje ligonių, kuriems prieš operaciją buvo skiriama chemoterapija, konstatuotas geresnis trejų metų išgyvenimas (60 proc.) palyginus su grupe ligonių, kuriems buvo skiriamas tik chirurginis gydymas (50 proc.). Kitų tyrimų duomenimis, statistiškai reikšmingo išgyvenimo skirtumo neužfiksuota (14). Tik SWOG tyrimo metu, skiriant tris keturių chemopreparatų derinio (metotreksatas, vinblastinas, doksorubicino hidrochloridas, cisplatina)

kursus, užfiksuotas statistiškai reikšmingas vidutinis gyvenimo trukmės prailgėjimas (6,2 metų ir 3,8 metų, $p=0,044$) lyginant su grupe ligonių, kuriems ikioperacinė chemoterapija neskirta. Nors pagrįstų įrodymų, kad ikioperacinė chemoterapija prailgina gyvenimo trukmę, tačiau prieš operaciją skiriama chemoterapija sumažina naviką – operuojant naviko neaptinkama. SWOG tyrimo duomenimis, po chemoterapijos naviko nerandama 38 proc. ligonių, EORTC/MRC tyrimo duomenimis – 33 proc. (14). Skiriant ikioperacinę chemoterapiją, galima atlikti šlapimo pūslę išsaugojančią operaciją, todėl ikioperacinė chemoterapija yra alternatyvus gydymas tiems ligoniams, kuriems negalima daryti radiklios cistektomijos.

Pooperacinė chemoterapija gali būti skiriama po cistektomijos, kai yra metastazių limfmazgiuose, kraujagyslių ir limfagyslių invazija, navikas išplitęs už šlapimo pūslės ribų, kai yra didelė naviko ataugimo ir tolimųjų metastazių tikimybė. Skiriant pooperacinę chemoterapiją, siekiama atitolinti naviko ataugimą ir prailginti ligonių gyvenimo trukmę. D. G. Skinner ir kt. klinikinio tyrimo metu užfiksuotas retesnis ligos atsinaujinimas ir ilgesnė gyvenimo trukmė po cistektomijos skiriant chemoterapiją. Ligonų, gydytų chemoterapija, gyvenimo trukmė – 4,3 metų, o negydytų chemoterapija – 2,4 metų (14). Atlikti penki randomizuoti klinikiniai tyrimai, kurių metu nagrinėtas pooperacinės chemoterapijos skyrimas, ir tik dviejų tyrimų tyrėjai konstatavo ilgesnę gyvenimo trukmę, kai buvo skiriama chemoterapija po chirurginio gydymo. J. Mainz ir kt. randomizuoto tyrimo tyrėjai lygino grupes ligonių: vienos grupės ligoniai gydyti cistektomija su chemoterapija, antros – cistektomija be chemoterapijos. Trejų metų gyvenimo trukmė grupėje ligonių, gydytų pooperacine chemoterapija grupėje – 63 proc., antros grupės ligonių, gydytų vien chirurgiškai – tik 13 proc. ($p=0,0005$). Ligos progresavimas, skiriant chemoterapiją, užfiksuotas tik 27 proc. ligonių; neskiriant chemoterapijos – 82 proc. (14, 16). Kito tyrimo tyrėjai, tyrę 50 ligonių, kuriems po operacijos buvo skiriami keturi kursai trijų chemopreparatų derinio (cisplatina, metotreksatas, vinblastinas) su grupe ligonių, kuriems buvo skiriamas tik chirurginis gydymas, užfiksavo vidutinę trukmę iki ligos progresijos 37 mėnesius pirmos grupės ligonių ir 12 mėnesių antros ($p=0,01$) (16). Kol kas vieningos nuomonės dėl pooperacinės chemoterapijos skyrimo nėra. Dabar tiriamas naujausio chemopreparato (gemcitabino) poveikis ir tikimasi geresnių rezultatų.

Lengvinanti (paliatyvi) chemoterapija. Esant vietiskai išplitusiam ar metastazavusiam šlapimo pūslės vėžiui, neskiriant chemoterapijos, vidutinė gyvenimo

trukmė 3–6 mėnesiai, o skiriant chemoterapiją – 12 mėnesių. Tokiems ligoniams chemoterapija skiriama siekiant sušvelninti ligos simptomus, tačiau skiriant agresyvią chemoterapiją, galima tikėtis ir gyvenimo trukmės prailgėjimo (4). Šlapimo pūslės vėžys yra jautrus chemoterapijai, todėl bandoma skirti daugelį chemopreparatų, bet gydymo rezultatai gana nereikšmingi. Skiriant gydymą vienu chemopreparatu, t. y. cisplatina, pasiektas bendras atsakas – 30 proc. atvejų; skiriant metotreksatą – 29 proc., ifosfamidą – 28 proc., doksorubicino hidrochloridą – 19 proc., vinblastiną – 16 proc., fluoruracilą – 15 proc. ligonių (3, 17). Kadangi, skiriant monoterapiją, bendras atsakas į gydymą – 10–20 proc., visiškas atsakas – tik 5–10 proc. ligonių, o vidutinė gyvenimo trukmė 4–6 mėnesiai (kaip ir neskiriant chemoterapijos), todėl pradėtas gydymas keliais chemopreparatais (10). Pirmiausia skirtas gydymas cisplatinos pagrindo. Skiriant du chemopreparatus (cisplatina, metotreksatą), nustatytas bendras atsakas į gydymą – 28–46 proc. ligonių, visiškas atsakas – 23 proc. ligonių; vidutinė gyvenimo trukmė – aštuoni mėnesiai (3, 17). Skiriant tris chemopreparatus (cisplatina, metotreksatą, vinblastiną), bendras atsakas konstatuotas 56 proc. ligonių, pusei ligonių konstatuotas visiškas atsakas į gydymą (28 proc.); vidutinė gyvenimo trukmė – aštuoni mėnesiai, skiriant keturis (ciklofosfamidą, doksorubicino hidrochloridą, cisplatina) chemopreparatus, bendras atsakas – 39–64 proc. ligonių; visiškas atsakas – 20–36 proc.; vidutinė gyvenimo trukmė – 6–9 mėnesiai. Geresni rezultatai užfiksuoti skiriant keturis chemopreparatus: metotreksatą, vinblastiną, doksorubicino hidrochloridą, cisplatina, bendro atsako pasiekta 72 proc. ligonių, visiškas – 36 proc.; vidutinė gyvenimo trukmė – 12–13 mėnesių (3, 17). Lyginant cisplatinos ir keturių chemopreparatų (metotreksato, vinblastino, doksorubicino hidrochlorido, cisplatinos) derinio skyrimą, nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė gyvenimo trukmė skiriant chemopreparatų derinį (8,2 ir 12,5 mėn., atitinkamai, $p=0,0002$), tačiau šioje grupėje ligonių užfiksuotas didesnis chemopreparato toksiškumas (18). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos: febrilinė neutropenija (10–25 proc.), ryškus gleivinių pažeidimas (13–17 proc.), plaukų slinkimas (100 proc.), su gydymu susijęs mirtingumas (3–4 proc.). Todėl pradėti tyrimai ieškant medikamento, kuris veiksmingumu prilygtų polichemoterapijai, bet mažiau toksiško. Daugiausia vilčių teikia gemcitabino hidrochloridas gydant vietiskai išplitusį arba metastazavusį šlapimo pūslės vėžį. Šis preparatas jau dažnai skiriamas kasos bei nesmulkiąslėliniam plaučių vėžiui, o dabar ir krūties vėžiui gydyti. Gemcitabino hidrochloridas yra citidino nuk-

leozido analogas, jis, konkuruodamas su citidinu, patenka į ląstelės DNR grandinę, todėl eksonukleazės enzimai neatpažįsta DNR grandinės ir ląstelės apoptozė indukuojama. Pradinių tyrimų duomenimis, skiriant gemcitabino 875–1370 mg/m² pirmą, aštuntą ir 15 dienomis per 28 dienas, atsakas užfiksuotas 26,7 proc. ligonių (19). Remiantis penkių antros fazės klinikinių tyrimų duomenimis, nustatytas gemcitabino monoterapijos efektyvumas, gydant išplitusį šlapimo pūslės vėžį, nes atsako pasiekta 23–29 proc. ligonių (19). Kadangi gemcitabinas sukelia mažai nepageidaujamų reakcijų, jis gali būti kaip alternatyva, ypač vyresnio amžiaus ligoniams, kuriems dėl inkstų funkcijos nepakankamumo ar kitų sunkių gretutinių ligų negalima skirti cisplatinos. Kai gydymas cisplatiną neveiksmingas arba negalima skirti agresyvaus gydymo, gemcitabinas gali būti skiriamas kaip antros pakopos chemopreparatas. Gydant plaučių vėžį, pasiekta gero klinikinio atsako skiriant du skirtingo veikimo preparatus, t. y. cisplatiną ir gemcitabiną. Tai paskatino atlikti tyrimus šių chemopreparatų derinį skiriant šlapimo pūslės vėžiui gydyti. Klinikinis atsakas į gydymą konstatuotas 41–57 proc. ligonių, o vidutinė gyvenimo trukmė – 12,5–14,3 mėn. Ligos remisija konstatuota 15–24 proc. ligonių. Šis gydymas taip pat veiksmingas, esant metastazių vidaus organuose arba skelete (20). Skiriant cisplatinos ir gemcitabino derinį, nustatytas didesnis nepageidaujamų reakcijų skaičius. D. Kaufmano ir kt. tyrimo metu cisplatinos dozė buvo sumažinta nuo 100 iki 75 mg/m², todėl nepageidaujamų reakcijų skaičius užfiksuotas taip pat mažesnis (20). Gero gydomojo poveikio pasiekta skyrus gemcitabiną su cisplatiną. Tai paskatino atlikti trečios fazės tyrimą ir palyginti keturių vaistų (metotreksato, vinblastino, doksorubicino hidrochlorido, cisplatinos) skyrimą kartu su *gemcitabinu ir cisplatiną* vietiškai išplitusiam ar metastazavusiam šlapimo pūslės vėžiui gydyti. Tyrime dalyvavo 405 tiriamieji (21). Vertinant vidutinę gyvenimo trukmę, laiką iki ligos atsinaujinimo ir bendrą atsaką, reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių ligonių nenustatyta. Tačiau šio tyrimo metu nustatyta, kad grupėje ligonių, kuriems skirtas gemcitabinas ir cisplatiną, užfiksuotas mažesnis nepageidaujamų reakcijų dažnis, o tai labai svarbu užtikrinant vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybę (22). Remiantis šio tyrimo rezultatais, gemcitabino ir cisplatinos derinys turėtų būti standartinis vietiškai išplitusio ar metastazavusio šlapimo pūslės vėžio gydymo būdas.

Ligoniams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos nepakankamumas, cisplatinos skirti negalima, todėl atlikti keli klinikiniai tyrimai, kur buvo skiriama *gem-*

citabino ir karboplatinos (23, 24). Šio tyrimo duomenys: 56 proc. ligonių nustatytas dalinis, 10 proc. – visiškas klinikinis atsakas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (63 proc.), anemija (51 proc.), trombocitopenija (32 proc.), tačiau buvo mažiau negu skiriant cisplatiną (23). Remiantis šių tyrimų duomenimis, gemcitabino ir karboplatinos derinį galima skirti ligoniams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos pažeidimas.

Įrodytas taksanų grupės chemopreparatų veiksmingumas gydant solidinius navikus, paskatino skirti *gemcitabino ir taksanų* derinį ir šlapimo pūslės vėžiui gydyti. Skiriant paklitakselį, užfiksuotas visiškas atsakas į gydymą 40 proc. ligonių. Keli pirmos ir antros fazės tyrimai atlikti skiriant gemcitabiną su paklitakseliu ir gemcitabiną su docetakseliu. Nepasiekus laukiamo poveikio gydant cisplatiną, buvo skirtas gemcitabino (2500–3000 mg/m²) ir paklitakselio (150 mg/m²) derinys pirmą ir 14 gydymo kurso dieną. Bendras atsakas užfiksuotas 53 proc. ligonių, o visiškas – 20 proc. Atsako trukmės mediana – 6,2 mėn. Neutropenijos dažnis – 43 proc. ligonių, neurotoksinis poveikis – 6 proc. Skiriant standartinės šių medikamentų dozes, nustatyti panašūs gydymo rezultatai (25). Trijų tyrimų metu, gydant išplitusį šlapimo pūslės vėžį, skirtas trijų vaistų derinys: *gemcitabino, paklitakselio ir cisplatinos*. Šių vaistų derinio skyrimas grindžiamas skirtingu medikamentų veikimo mechanizmu bei skirtingomis nepageidaujamomis reakcijomis (26). Pirmos ir antros fazės tyrimų duomenimis, nustatytas ligonių bendras atsakas – 77 proc. (visiškas – 27 proc. ligonių). Vidutinė gyvenimo trukmė – 19,2 mėn. Nors šių trijų vaistų efektyvumui patvirtinti dar atliekami kiti klinikiniai tyrimai, bet pradiniai rezultatai rodo šių vaistų derinio veiksmingumą (26). Atsako į gydymą dažnis, skiriant naujus chemopreparatus, pateikiamas antroje lentelėje.

Nepasiekus laukiamo gydomojo poveikio skiriant platinos preparatus, skirta gemcitabino (1000 mg/m²) ir vinorelbino (25 mg/m²) 1 ir 8 gydymo kurso dieną. Bendras atsakas – 60 proc., neutropenija – 20 proc. ligonių, anemija – 10 proc.

Kito antros fazės tyrimo duomenimis, skiriant gemcitabiną (1000 mg/m²) su epirubicinu (20 mg/m²) 1, 8, 15 gydymo kurso dieną, bendras atsakas nustatytas 46 proc., visiškas – 8 proc. bei nedidelis nepageidaujamų reakcijų skaičius: neutropenija – 22 proc. ligonių, trombocitopenija – 15 proc., anemija – 7 proc. (27).

Nauji chemopreparatai yra gana veiksmingi gydant išplitusį šlapimo pūslės vėžį, bet iki šiol atlikti klinikiniai tyrimai nepatvirtino gyvenimo trukmės prail-

2 lentelė. Nauji chemopreparatai ir gydymo rezultatai

II fazės tyrimai	n	Bendras atsakas (proc.)
Docetakselis plius cisplatina	25	60
Gemcitabinas plius cisplatina	47	66
Ifosfamidai plius paklitakselis plius cisplatina	29	79
Paklitakselis plius karboplatina	35	51,5
Paklitakselis plius cisplatina	34	70
Paklitakselis plius gemcitabinas plius karboplatina	43	66
Paklitakselis plius karboplatina plius metotreksatas	33	56

n – tiriamųjų skaičius.

gėjimo lyginant su standartiniais gydymo režimais (skiriant keturis chemopreparatus: metotreksatą, vinblastiną, doksorubicino hidrochloridą, cisplatina), todėl reikalingi papildomi randomizuoti tyrimai, kur būtų įrodytas naujų vaistų derinių veiksmingumas bei pranašumas gydant šlapimo pūslės vėžį.

Suderintas chemospindulinis gydymas. Gydymo metodas, kai, skiriant spindulinį gydymą, kartu skiriama ir chemopreparatų (cisplatinos ir (arba) fluoruracilo. Dabar ir naujų chemopreparatų – gemcitabino, paklitakselio). Šio gydymo tikslas – pagerinti vietinę naviko kontrolę. Chemospindulinis gydymas skiriamas tuomet, kai ligonio negalima operuoti, arba kai yra alternatyvus chirurginiam gydymui metodas, kai, užfiksavus atsaką į gydymą, galima mažesnės apimties operacija, arba visiškai išnykus navikui, chirurginis gydymas nereikalingas. W. U. Shipley ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, neoperabiliems T2–T4 navikams skiriant spindulinį gydymą (suminė dozė – 64,8 Gy) ir cisplatina, nustatytas atsakas 77 proc. ligonių (T2 navikams – 67 proc., T3–T4 – 24 proc. ligonių) (5). Japonų atlikto tyrimo metu, skiriant spindulinį gydymą (40 Gy) kartu su chemoterapija (cisplatina 100 mg, du kursai), 40 proc. ligonių konstatuotas pilnas atsakas, trejų metų laikotarpis iki naviko ataugimo nustatytas 75 proc. ligonių, 11 ligonių padaryta dalinė cistektomija ir, stebint juos 59 mėnesius, ligos atsinaujinimo nenustatyta. Skiriant spindulinį gydymą kartu su fluoruracilu, vietinės naviko kontrolės pasiekama 70 proc. ligonių, penkerių metų vidutine gyvenimo trukme – 36–62 proc. ligonių. Šių tyrimų duomenys paskatino toliau tyrinėti chemospindulinio gydymo galimybes. Skiriant paklitakselį ir karboplatiną kartu su dubens apšvita po naviko transureterinio pašalinimo, dvejus metus stebint ligonius, 58 proc. nenustatyta naviko ataugimo. Šis gydymo režimas tinkamas vyresnio amžiaus ligoniams, nes chemopreparatai yra mažai toksiški esant netgi inkstų funkcijos

nepakankamumui (10). Geresnių suderinto chemospindulinio gydymo rezultatų pasiekiami esant ankstyvos stadijos šlapimo pūslės vėžiui, kol pažeidimas nėra dauginis, ir ligoniams, kuriems atliktas radikalus naviko transureterinis pašalinimas. Tikslų chemospindulinio gydymo metodikų kol kas nėra. (Gydymo parinkimas pagal stadijas pateikiamas trečioje lentelėje).

Naujausios gydymo galimybės. Daug dėmesio skiriama biologinių preparatų skyrimui gydant šlapimo pūslės vėžį. Monokloniniai antikūnai, tirozino kinazės inhibitoriai, angiogenezės inhibitoriai bandomi dažniau taikyti klinikinėje praktikoje, skiriant juos vienus arba kartu su chemoterapija. ZD 1839 (Iressa) kartu su chemoterapija, monokloniniai antikūnai (IMC–C225) ypač kartu su paklitakseliu, herceptinas su gemcitabinu, karboplatina arba paklitakseliu; DC101 su paklitakseliu, atliktų tyrimų duomenimis turėtų būti nauja gydymo kryptis gydant šlapimo pūslės vėžį (16).

Prognozė. Prognoziniai veiksniai yra naviko išplitimas (T), naviko diferenciacijos laipsnis (G), limfmazgių pažeidimas (N) (1). Penkerių metų gyvenimo trukmės priklausomumas nuo naviko išplitimo ir diferenciacijos laipsnio: Ta – 95 proc., T1G3 – 50 proc., T2T3 – 20–50 proc., esant N1 – 20 proc. Nustačius ankstyvos stadijos šlapimo pūslės vėžį ir skyrus tinkamą gydymą, 90–94 proc. ligonių išgyvena penkerius metus. Jei navikas yra vietiškai išplitęs, ligonių penkerių metų gyvenimo trukmė siekia 46 proc., esant tolimų metastazių – 9 proc. (1).

Apibendrinimas

Norint pasiekti gerų rezultatų gydant šlapimo pūslės vėžį, reikia rinktis įvairių gydymo metodų derinius, gydymo taktiką parenkant individualiai kiekvienam pacientui, tačiau prisilaikant įrodymais pagrįstų gydymo algoritmų. Daugelis gydymo metodų (ikioperacinė chemoterapija, chemospindulinis gydymas)

3 lentelė. Gydymo parinkimas pagal ligos stadijas (NCCN.20002)

Stadija	Lokalus gydymas	Ikioperacinis gydymas
Ta, G 1-2	Naviko transureterinis pašalinimas	Netikslingas
Ta, G3	Naviko transureterinis pašalinimas	Chemoterapija arba imunoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę esant didelės rizikos veiksniams (nurodyti pirmoje lentelėje)
T1, G1-2	Naviko transureterinis pašalinimas	Chemoterapija arba imunoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę esant didelės rizikos veiksniams (nurodyti pirmoje lentelėje)
T1, G3	Naviko transureterinis pašalinimas; gelbstinti operacija nesant ikioperacinio gydymo efektyvumo	Chemoterapija arba imunoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę (BCG, mitomicinas)
T2	Radikali cistektomija; dalinė cistektomija (solitarinis navikas, nėra CIS) arba šlapimo pūslę tausojantis gydymas: naviko transureterinis pašalinimas, chemospindulinis, spindulinis gydymas	Chemoterapija arba spindulinis gydymas esant rizikos veiksniams (pažeisti limfmazgiai, naviko įsiskverbimas giliai į raumeninį sluoksnį, kraujagysles)
T3, T4a	Radikali cistektomija arba chemospindulinis gydymas (nesant hidronefrozės)	Chemoterapija arba spindulinis gydymas esant rizikos veiksniams (pažeisti limfmazgiai, naviko įsiskverbimas giliai į raumeninį sluoksnį, kraujagysles)
T4b	Chemoterapija arba chemospindulinis gydymas (esant limfmazgių pažeidimui)	Chemoterapija arba spindulinis gydymas, arba chirurginis gydymas, chemoterapijos keitimas nesant gydymo atsako
M	Ligos simptomus lengvinanti operacija	Chemoterapija arba lengvinantis spindulinis gydymas

CIS – carcinoma *in situ*.

dar nėra pagrįsti įrodymais gydymo metodai, bet taikomi pacientams klinikinių tyrimų metu ir tikimasi, kad bus sėkmingai skiriami kaip ir kitiems navikams gydyti.

Paviršinių šlapimo pūslės navikų gydymui pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis, t. y. naviko transureterinis pašalinimas. Didelės rizikos grupės pacientams papildomai skiriama pooperacinė chemoterapija tiesiogiai į šlapimo pūslę. Naudojant šiuos gydymo metodus, daugiau kaip 90 proc. ligonių išgyvena penkerius metus. Nustačius į šlapimo pūslės raumeninį sluoksnį įsiskverbiantį naviką, pirmojo pasirinkimo gydymo metodas turėtų būti chirurginis – radikali cistektomija su sritinių limfmazgių pašalinimu. Esant

kontraindikacijų chirurginiam gydymui, skiriamas radikalus spindulinis gydymas. Ikioperacinis spindulinis gydymas ir chemoterapija dažniausiai skiriama tik klinikinių tyrimų metu. Po radiklios cistektomijos, jeigu yra metastazių limfmazgiuose arba naviko likučių operacinio pjūvio kraštuose, gali būti skiriamas pooperacinis spindulinis gydymas arba chemoterapija. Esant vietiškai išplitusiam arba metastazavusiam šlapimo pūslės vėžiui, skiriama chemoterapija siekiant sušvelninti ligos simptomus, galima tikėtis ir gyvenimo trukmės prailgėjimo. Tyrimai atliekami ieškant mažai toksiškų, bet veiksmingų chemopreparatų. Chemospindulinio gydymo bei biologinių preparatų reikšmė dar ne visiškai iširta.

Update on treatment of bladder cancer

Ramūnė Visockienė, Artūras Inčiūra, Elona Juozaitytė
Clinic of Oncology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: bladder cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, multimodality treatment.

Summary. The main objective of this review is to present various types of treatment which are available for patients with bladder cancer. Some treatments are standard and some are being tested in clinical trials. Nowadays we have a lot of new treatment approaches and can use them for bladder cancer treatment. For superficial bladder cancer the main treatment method is operation. Adjuvant chemotherapy is indicated only for high-risk patients and the tumor recurrence rate is decreased to about 20%. Surgery and radiotherapy is used for muscle-invasive bladder cancer. There are no clear indications for neoadjuvant treatment administration. Radiotherapy and chemotherapy are suitable after no radical operation. Administration of palliative chemotherapy for metastatic disease might improve survival. We have to use different methods of treatment (operation, chemotherapy, radiotherapy, biology therapy) as multimodality treatment option for bladder cancer.

Correspondence to R. Visockienė, Clinic of Oncology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: visocram@yahoo.com

Literatūra

1. Abraham J, Allegra C. Handbook of clinical oncology. Bethesda: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 688-98.
2. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2001 metai. (The main results of oncology care in Lithuania. 2001.) Vilnius; 2002.
3. National Comprehensive Cancer Network. Urothelial cancer practice guidelines. Available from: URL: <http://www.nccn.org>
4. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. J. B. Lippincott Company; 2001. vol. 1. p. 1052-73.
5. James D. Cox. MOSS' Radiation oncology. 7th ed. Mosby Inc.; 1994. p. 280-9.
6. Pow-Sang JM, Seigne JD. Contemporary Management of Superficial Bladder Cancer. Cancer Control (Journal of the Moffitt Cancer Center) 2002;9:4.
7. Bladder cancer: treatment option overview. [cited 2002]. Available from: URL: <http://www.nci.nih.gov/cancerinformation/list.aspx?viewid=350361-5497>.
8. Rivera I, Wajzman Z. Bladder – sparing treatment of invasive bladder cancer. Cancer Control 2000;7(4):341.
9. Dobbs J, Barrett A, Ash D. Practical radiotherapy planning. 3rd ed. New York: Arnold, Oxford University Press, Inc.; 1999.
10. Bladder cancer. Part III. Treatment approaches in Current Practice and in Evaluation (editorial). Future Oncology 2001; 6(5):1322-40.
11. Huncharek M, Geschwind J, Winterspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer – a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. J Clin Epidemiol 2000;53(7):676-80.
12. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urology 1999;162(1): 74-6.
13. Herr HW, Waringer DD, Fair WR, et al. Bacillus Calmette – Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up. J Urology 1992;147(4):1020-3.
14. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane library [editorial]. 2002. Issue 4.
15. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle – invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. Lancet 1999;354:533-40.
16. Sharma P, Bajorin D. Controversies in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial cancer and clinical research initiatives in locally advanced disease. Amer Soc Clin Oncol 2003;1092/9118/03/478-87.
17. Bellmunt J. State of the art in the treatment of advanced bladder cancer. ESO Course “Advances in Solid Tumour Treatment”; February 2003; Rome, Italy.
18. Von der maase H. Gemcitabine in advanced bladder cancer. Seminars in Oncol 2001;28 (2 Suppl 7):11-4.
19. Motore MJ, Tannock I, Ernst S at al. Gemcitabine demonstrates promising activity as a single agent in treatment of metastatic transitional cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:Abstract 637.
20. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Gemcitabine plus cisplatin in metastatic transitional cell carcinoma: final results of a phase II study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:1235.
21. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-77.
22. Von der Maase H. Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000;34: 175-83.
23. Nague M, Carles J, et al. Palliative chemotherapy with gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:1359.
24. Carles J, Nogue M, Domenech M, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Oncology 2000; 59:24-7.
25. Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC, et al. Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. Ann Oncol 1999;10:943-7.
26. Bellmunt J, Guillem V, et al. Gemcitabine/paclitaxel-based three-drug regimens in advanced urothelial cancer. Eur J Cancer 2000;36 Suppl 2:17.
27. Bruni GS, Posca T, Celiento G. Gemcitabine and novelbline in elderly patients with bladder cancer: pilot study [abstract 307]. Ann Oncol 1998;9(1)Suppl 4:64.

*Straipsnis gautas 2004 04 13, priimtas 2004 09 30
Received 13 April 2004, accepted 30 September 2004*