

Литература

1. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов н/Д, 2002.
2. Комяков Б.К. Реконструкция мочевого пузыря резервуаром из илеоцекального отдела кишечника. Урол нефрол 1996;(5):16—9.
3. Галимзянов В.З. Радикальная цистэктомия с различными методами отведения мочи в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. Коган М.И., Перепечай В.А., Гадзиян В.М. Деривация мочи после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря. В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 2-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ 21—22 ноября. Обнинск, 1997. с. 34—5.
5. Крупин И.В., Баков В.Н., Буров Д.Б. Отдаленные результаты радикальных операций при раке мочевого пузыря. В сб.: Рак мочевого пузыря: материалы конференции, 21—22 мая 1998 г. Ростов н/Д, 1998. с. 49.
6. Лопаткин Н.А., Данилков А.П., Козлов В.А. Лечение инфекционно-воспалительных урологических заболеваний. Урол нефрол 1990;(4):4—9.
7. Галеев Р.Х. Илеоцистопластика при раке мочевого пузыря. В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 2-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ 21—22 ноября. Обнинск, 1997. с. 20—1.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
9. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol 2003;169(3):834—42.
10. Studer U.E., Zinng E.J. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years experience with 200 patients. Urol Clin North Am 1997;24:781—8.

Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря

И.Г. Русаков¹, В.В. Соколов¹, Н.Н. Булгакова², А.А. Теплов¹, Р.В. Ульянов¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена; ²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS AND FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

I.G. Rusakov¹, V.V. Sokolov¹, N.N. Bulgakova², A.A. Teplov¹, R.V. Ulyanov¹

¹P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; ²M.A. Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Science, Moscow

A comprehensive fluorescence technique has been developed to study the urinary bladder mucosa in patients with superficial bladder cancer (BC), by using alase, white light cystoscopy, fluorescence cytology, and local fluorescence spectroscopy in vivo. Quantification of urothelium fluorescence in the red emission foci of 5-ALA-induced protoporphyrin, with the local autofluorescence intensity being borne in mind, has been shown to increase the specificity of photodynamic diagnosis of superficial BC from 70 to 85% ($p \leq 0.05$) and the total accuracy of the technique from 80 to 86%.

Key words: bladder cancer, photodynamic diagnosis, fluorescence spectroscopy, alase

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и около 4,6% всех онкологических заболеваний. С 1996 г. прирост показателя заболеваемости данной патологией составил 22,57% [1]. Ежегодно в нашей стране регистрируется 13 022 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМП. На момент установления диагноза более чем у 2/3 (70—85%) пациентов выявляется поверхностный РМП, т.е. рак с инвазией не глубже слизистого слоя — Ta, Tis, T1 [2].

Для РМП характерно частое рецидивирование. Доля рецидивов при наблюдении за больными в сроки до 10—15 лет после проведенного лечения составляет 50—95% [2, 3]. Основным методом лечения поверхностного РМП остается трансуретраль-

ная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП). Рецидивирование заболевания после ТУР обусловлено мультицентричностью поражения слизистой оболочки МП, наличием не выявленных до операции очагов *carcinoma in situ* (CIS) и возможностью имплантации опухолевых клеток во время ТУР.

В последнее десятилетие как в нашей стране, так и за рубежом широко изучались возможности флуоресцентной диагностики рака, в том числе при РМП [4]. В настоящее время наибольшие перспективы флуоресцентной диагностики в выявлении поверхностных опухолей МП связаны с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [5]. 5-АЛК является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (или в ткани отдельных органов) приводит

к ингибированию последнего этапа синтеза гема и накоплению его предшественника — эндогенного протопорфирина IX (ППИХ), преимущественно в опухолевых клетках и очагах воспаления [6]. Так, например, при внутривезикулярном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходного-клеточного РМП синтезируется в 10 раз большее количество эндогенного ППИХ, чем в нормальной слизистой МП [7]. 5-АЛК не является флуоресцирующим соединением, в то время как ППИХ интенсивно флуоресцирует в красной области спектра. Результатом его индукции в опухолевых клетках является возможность обнаружения очагов РМП по специфической флуоресценции ППИХ. Данный феномен составляет основу метода фотодинамической диагностики (ФДД) РМП [8, 9]. Проведенные клинические исследования показали, что чувствительность ФДД поверхностного РМП достигает > 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [10]. Однако высокая чувствительность метода сопровождается существенно более низкой специфичностью (50–65%), что снижает его диагностическую точность.

Для повышения диагностической точности ФДД разрабатывались различные подходы, детально изложенные в обзоре И.Г. Русакова и соавт. [5]. В данной работе для повышения эффективности ФДД поверхностного РМП было использовано сочетание флуоресцентной визуализации и локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС), проводимой в выявляемых в ходе флуоресцентной цистоскопии очагах повышенного накопления 5-АЛК-индуцированного ППИХ. Метод ЛФС основан на регистрации спектров флуоресценции биологических тканей при лазерном возбуждении в УФ или видимом диапазоне при контакте волоконно-оптического катетера с поверхностью кожи или слизистой оболочки полового органа. Основным достоинством данного метода является возможность неинвазивно в реальном времени получать количественную информацию о флуоресценции биологических тканей *in vivo*.

Материалы и методы

Пациенты. Флуоресцентное исследование было проведено у 198 пациентов со злокачественными поражениями МП — первичный ($n=67$) и рецидивный ($n=131$) переходного-клеточный РМП: CIS — 15 (7,6%), G₁ — 108 (54,5%), G₂ — 68 (34,3%), G₃ — 15 (7,6%).

Препарат аласенс. Для проведения ФДД применяли препарат аласенс, разработанный на основе 5-АЛК в ГНЦ РФ НИОПИК (Москва). Для внутривезикулярного введения готовили стерильный 3% раствор аласенса. Флуоресцентное исследование проводили через 2–3 ч после инстилляции аласенса.

Аппаратура. При осуществлении ЛФС была использована аппаратура производства фирмы «Карл Шторц GmbH» (Германия).

Для проведения ЛФС применялась компьютеризованная спектрально-флуоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва) [11]. Для возбуждения флуоресценции использовали 2 длины лазерного излучения: $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм (He-Cd-лазер) и $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм (твердотельный DPPS-лазер), при которых возбуждается как аутофлуоресценция (АФ) уротелия, так и флуоресценция порфирина. Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 460–800 нм. Для доставки возбуждающего лазерного излучения к поверхности слизистой оболочки МП и регистрируемого излучения флуоресценции к фотоприемнику использовали совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический катетер, который вводили в биопсийный канал фиброцистоскопа.

Анализ данных ЛФС. При указанных выше длинах волн возбуждения регистрируемый спектр флуоресценции ткани является суперпозицией вкладов АФ и 5-АЛК-индуцированной флуоресценции ППИХ. Для получения наиболее полной диагностической информации в качестве количественного параметра, характеризующего флуоресценцию уротелия, мы использовали относительный спектрально-флуоресцентный параметр D_r , который определяли следующим образом. При $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм величину D_r рассчитывали как отношение интегральной интенсивности спектра в максимуме флуоресценции индуцированного ППИХ в области 620–650 нм к интегральной интенсивности спектра в области максимума АФ на 480–520 нм. При $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм величину D_r определяли как отношение интегральной интенсивности в области 620–650 нм к интегральной интенсивности АФ в области 555–585 нм. Отношение величин диагностических параметров, характеризующих различные типы ткани, например $D_r(\text{рак})/D_r(\text{норма})$, оценивали как флуоресцентный контраст (K_f) очагов рака на фоне нормального уротелия.

Методика проведения комбинированного флуоресцентного исследования

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем. На I этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов. На II этапе источник освещения переключали на синий свет и проводили флуоресцентную визуализацию уротелия, осуществляя поиск очагов красной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ. На III этапе исследования в очагах красной флуоресценции, выявленных при панорамном обследовании, проводили измерения спектров при контакте торца диагностического катетера и поверхности МП. Спектры измеряли в центре флуо-

ресцирующих участков, по их периферии, на расстоянии 1 см от видимой границы зоны красной флуоресценции, а также в участках визуально не измененного уротелия. В зависимости от размеров флуоресцирующих зон и их числа при каждом обследовании записывалось в среднем 25—30 спектров. Всего было измерено 528 спектров флуоресценции, из них в точках нормальной слизистой оболочки МП — 178, в очагах воспаления слизистой оболочки — 92, в очагах CIS и тяжелой дисплазии — 42, в очагах переходно-клеточного РМП — 216. Биопсия проводилась из всех очагов красной флуоресценции.

Результаты

При ЛФС через 2—3 ч после инстилляцией аласенса очаги гиперемии, воспаления, папиллом, умеренной дисплазии и рака визуализировались по характерной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ (рис. 1, 2) в красной области спектра. Как видно из представленных эндифотогографий, распределение флуоресценции ППХ по поверхности патологических очагов является неоднородным, ее интенсивность может быть субъективно оценена в различных оттенках — от слабой до сильной. Согласно данным ЛФС, в спектрах нормального уротелия доминировала АФ, пики флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ практически отсутствовали (рис. 3), величина диагностического параметра незначительно превышала значения, характерные для спектров АФ уротелия до инстилляцией аласенса: $D_f(\text{норма}) = 0,4 \pm 0,1$ ($\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм) и $D_r(\text{норма}) = 1,3 \pm 0,4$ ($\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм). Это согласуется с результатами других авторов о том, что при инстилляцией 5-АЛК ППХ практически не индуцируется в нормальной слизистой оболочке МП [10]. В спектрах, измеренных в очагах тяжелой дисплазии и РМП, присутствуют интенсивные полосы флуоресценции ППХ с максимумами на 635 и 705 нм, при этом интенсивность АФ крайне низка. Необходимо отметить, что особенности АФ нормального и неоплазированного уротелия подробно исследованы авторами ранее в работе В.И. Чиссова и соавт. [4], где показано, что при данных длинах волн возбуждения в очагах не-

оплазии *in vivo* регистрируется резкое падение интенсивности АФ. Данный феномен составляет основу аутофлуоресцентной диагностики РМП [5].

Флуоресцентный контраст K_f очагов РМП относительно нормальной слизистой оболочки был максимален при $\lambda_{\text{ex}} = 408$ нм, его величина варьировала от 10 до 35 (в среднем около 15). При $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм флуоресцентный контраст K_f варьировал от 2 до 20 (в среднем около 6).

Флуоресцентный контраст (K_f) очагов неспецифической флуоресценции (воспаление, умеренная дисплазия, переходно-клеточные папилломы) не превышал 4 при $\lambda_{\text{ex}} = 408$ нм и 2 при $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм.

Помимо традиционной оценки величины флуоресцентного контраста, в работе была изучена корреляция данных ЛФС с результатами морфологического анализа биоптатов (рис. 4, 5). На основании полученных распределений величины диагностического параметра D_r были проведены оценки его максимальных пороговых значений D_r , характеризующих нормаль-

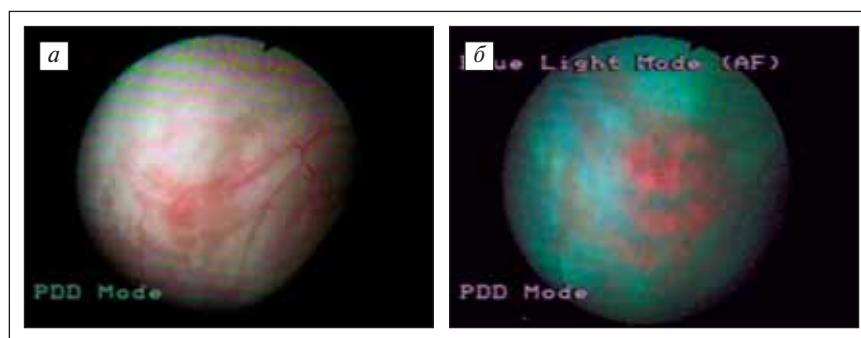


Рис. 1. Цистоскопия в белом свете (а), флуоресцентная цистоскопия МП (б). Диагноз — CIS МП. Участок нормальной слизистой оболочки флуоресцирует в зеленой области (АФ), величина $D_f(\text{норма}) = 0,4$. CIS визуализируется по красной флуоресценции аласенс-индуцированного ППХ, величина параметра $D_f(\text{рак}) = 15,6$. Флуоресцентный контраст $K_f = 30$. В спектре нормального уротелия доминирует аутофлуоресценция с максимумом на 510 нм, пик флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ на 635 нм отсутствует. В спектре, измеренном в очаге переходно-клеточного РМП, интенсивность АФ крайне низка, присутствует интенсивный пик индуцированной флуоресценции ППХ с максимумом на 635 и 705 нм

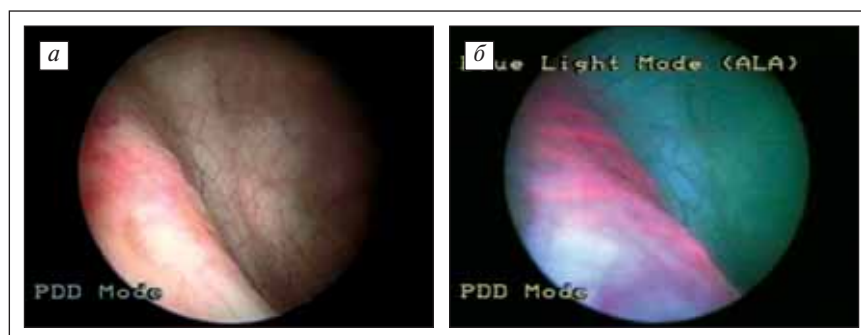


Рис. 2. Изображение очага задней правой стенки МП в области устья мочеточника в белом свете (а) и в режиме ALA (б). Нормальная слизистая оболочка МП визуализируется в синем свете отраженного возбуждающего излучения, очаг CIS визуализируется по «розовой» флуоресценции ППХ

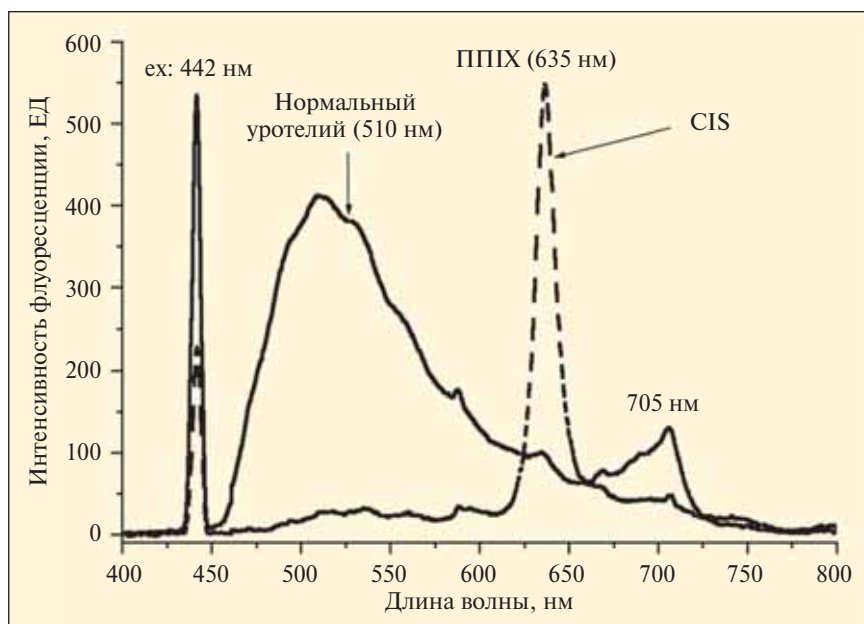


Рис. 3. Типичные спектры флуоресценции нормального уротелия и CIS МП, измеренные через 2 ч после инстилляции аласенса. В спектре нормального уротелия доминирует АФ с максимумом в зеленой области спектра (510 нм), величина $D_f(\text{норма}) = 0,4$. В спектре, измеренном в очаге неоплазии, доминирует флуоресценция ППХ с максимумом на 635 и 705 нм, интенсивность АФ крайне низка, величина $D_f(\text{рак}) = 15,6$

ный уротелий, очаги воспаления, гиперемии, умеренную дисплазию, и минимальных пороговых значений, отражающих морфологически подтвержденные очаги тяжелой дисплазии и переходно-клеточного рака. Полученные значения представлены в табл. 1.

сказательная ценность положительного результата (ПЦПР) и общая точность метода (ОТМ) (табл. 2).

Обсуждение и выводы

Проведенные исследования показали, что измерения спектров флуоресценции в очагах визуальной флуоресценции и количественная оценка флуоресценции уротелия повышают информативность и эффективность флуоресцентного диагностического исследования с использованием аласенса. Следует подчеркнуть, что примененный в данной работе алгоритм расчета спектрально-флуоресцентных диагностических параметров включал, помимо интенсивности флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ в красной области спектра, локальную интенсивность АФ в зелено-желтой области, которая также имеет диагностическое значение [4]. Суммируя представленные результаты, можно заключить, что применение ЛФС в зонах визуальной красной флуоресценции и объективизация данных флуоресцентной цистоскопии с учетом аутофлуоресцентного

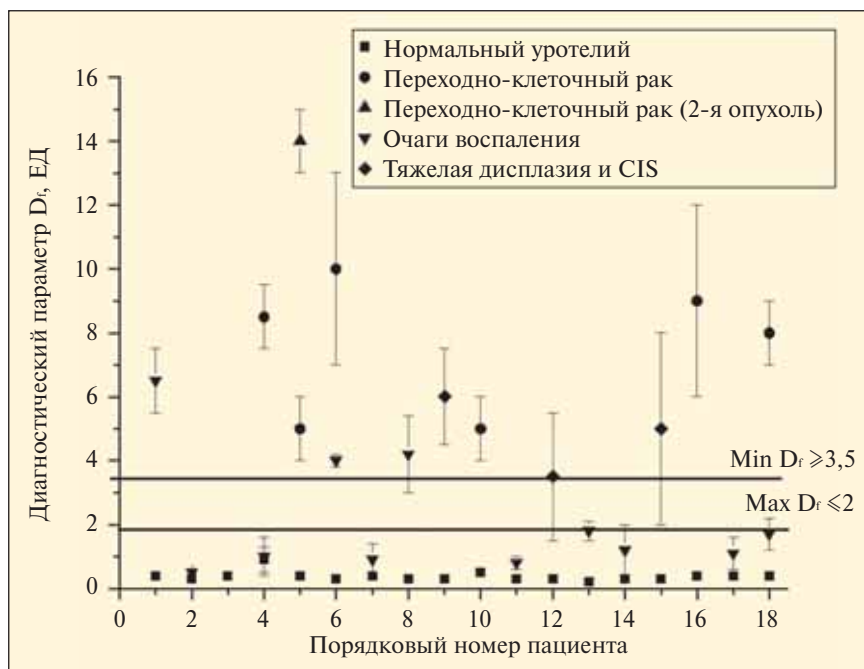


Рис. 4. Распределение величины диагностического параметра D_f в соответствии с данными морфологического анализа при $\lambda_{ex} = 532 \text{ нм}$

и 5-АЛК-индуцированного контраста повышают положительную прогностическую величину ФДД с 0,67 до 0,94, специфичность ФДД с 70 до 85 % ($p \leq 0,05$), при этом общая точность метода возрастает с 80 до 86%.

Изучение корреляции результатов ЛФС с данными морфологического исследования позволило определить пороговые значения спектрально-флуоресцентных диагностических параметров, характеризующих нормальную слизистую оболочку МП, очаги воспаления слизистой и очаги поверхностного РМП.

В заключение необходимо отметить, что разработанный метод комплексного флуоресцентного исследования слизистой оболочки МП с использованием аласенса позволит минимизировать количество ЛП-флуоресценции при ФДД РМП, снизить число диагностических ошибок, выполнять прицельные (адресные) биопсии, достоверно оценить площадь опухолевого поражения слизистой оболочки МП, преимущественно в участках слизистой оболочки в зонах формирующегося и/или сформированного рубца стенки МП после проведенного хирургического лечения у больных поверхностным РМП.

Все перечисленное выше позволяет разработать следующие показания для проведения комплексного диагностического исследования:

1) исследование слизистой оболочки МП при наличии множественных экзофитных опухолевых образований МП;

2) дифференциальная диагностика небольших по размерам, стеющихся образований слизистой оболочки МП;

3) дифференциальная диагностика между воспалительными или диспластическими изменениями слизистой оболочки МП и поверхностным РМП;

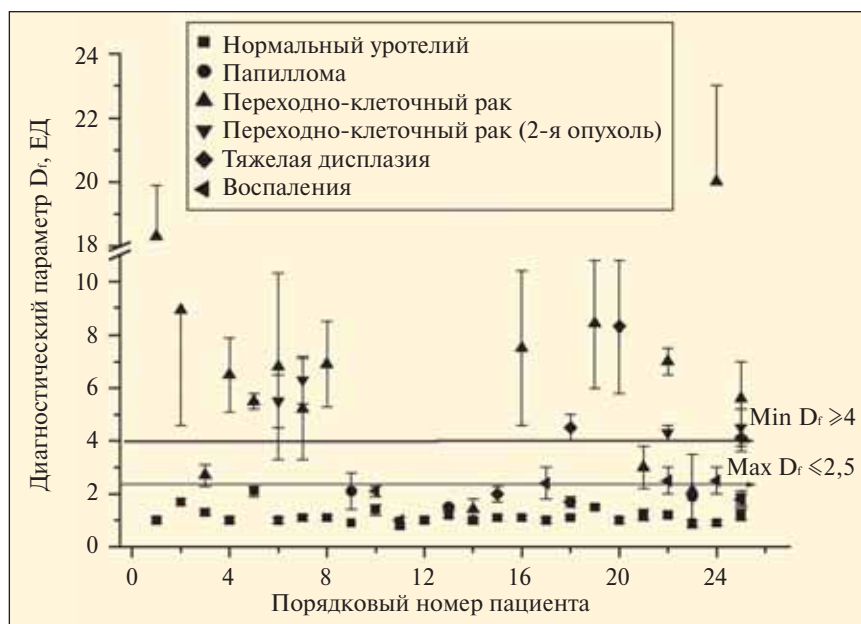


Рис. 5. Распределение диагностического параметра D_f в соответствии с данными морфологического анализа при возбуждении в синей области спектра ($\lambda_{ex} = 442$ нм)

4) дифференциальная диагностика изменений слизистой оболочки МП в зоне послеоперационного рубца;

5) исследование слизистой оболочки МП при наличии данных за злокачественную опухоль МП по положительным результатам цитологии мочи и/или оценки опухолевых маркеров мочи;

6) исследование слизистой оболочки МП при наличии рецидивной опухоли МП;

7) мониторинг за состоянием слизистой оболочки МП у больных поверхностным РМП с умеренным и высоким риском развития рецидива опухоли после проведенного хирургического и комплексного лечения.

Таблица 1.

Пороговые значения величины спектрально-флуоресцентного диагностического параметра D_f

Длина волны возбуждения, нм	D_f		
	опухоль	воспалительно-измененная слизистая	нормальная слизистая
532	≥ 4	$\leq 2,5$	$1,3 \pm 0,4$
442	$\geq 3,5$	≤ 2	$0,4 \pm 0,1$

Таблица 2. Оценка эффективности комплексного флуоресцентного исследования в диагностике очагов поверхностного РМП

Метод исследования	ИП	ИО	ЛО	Результат, %		ЧВ	ПЦПР	ОТМ
				ЛП	СП			
Флуоресцентная цистоскопия	36	44	2	18	70	97	0,67	80
Флуоресцентная цистоскопия с ЛФС <i>in vivo</i>	31	17	5	3	85	94	0,94	86

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М., 2009.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
3. Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практ онкол 2003;4(4):214—24.
4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. Рос биотерапевт журн 2003;2(4):45—56.
5. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы. Урология 2008;(3):67—71.
6. Penq Q., Berg K., Moan J. et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Principles and experimental research. Photochem Photobiol 1997;65:235—51.
7. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. Br J Cancer 1998;78:1113—8.
8. Stepp H., Wagner M., Zaak D., Knuchelclarke R. Fluorescence diagnosis of bladder tumours using 5-ALA — fundamentals and results. Munich, 1999.
9. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Исследование лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo. Рос онкол журн 2007;(6):18—24.
10. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H. et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. Urology 2001;57:690—4.
11. Чиссов В.И., Соколов В.В., Жаркова Н.Н. и др. Возможности применения флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» в онкологии. В сб.: Материалы Международной конференции и Научно-практической конференции Северо-Западного региона России «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI в.». СПб., 2001. с. 513—4.

Комбинация гемцитабина (Цитогем®) и цисплатина в 1-й линии терапии распространенного рака мочевого пузыря: результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования

В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, М.М. Константинова², Л.В. Шаплыгин³, Г.М. Манихас⁴

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва; ⁴ГУ ГКОД, Санкт-Петербург

GEMCYTABIN (CYTOGEM®) AND CISPLATIN AS FIRST-LINE THERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER: RESULTS OF A PROSPECTIVE OPEN-LABELED NON-COMPARATIVE NON-RANDOMIZED STUDY

V.B. Matveev¹, M.I. Volkova¹, M.M. Konstantinova², L.V. Schaplygin³, G.M. Manikhas⁴

¹Blokhin Cancer Center, Moscow; ²Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashiha;

³Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ⁴St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

Purpose. The primary end-points of the study were overall response rate, progressive-free and overall survival in patients received Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for transitional-cell bladder cancer. Secondary end-points were toxicity and safety of the regimen.

Material. From February 2005 to March 2007 25 patients with morphologically verified inoperable locally advanced and metastatic transitional-cell bladder cancer were recruited. Men-to-women ratio was 3:1. Median age of the patients was 66,5±6,8 years. All the patients received Cytogem® 1000 mg/m² days 1, 8, 15, cisplatin 70 mg/m² on day 2; every 28 days. No more than 6 cycles were allowed if the evidence of disease progression and unacceptable toxicity were not registered. Median follow-up was 36,2±12,1 months.

Results. Complete response was observed in 2 (8%), partial — in 11 (44%), stabilization — in 10 (40%), progression — in 2 (8%) of 25 patients. Twelve- and 24-month overall survival was — 51,3% and 22,4% (median 13,4±3,5 (95% CI: 6,6—20,4) months), progressive-free survival — 26% and 13% respectively (median 8,8±1 (95% CI: 6,6—10,6) months). Toxicity was evaluated in 24 patients and occurred in all cases (grade I—II — 16 (67%), grade III—IV — 8 (33%)). The main regimen-related toxicity was hematological (neutropenia — 16 (67%) (grade I—II — 8 (33%), grade III—IV — 8 (33%)), thrombocytopenia — 14 (58%) (grade I—II — 10 (41,5%), grade III—IV — 4 (16,5%)), anemia — 7 (29%) (grade I—II — 5 (21%), grade III—IV — 2 (8%)). Hematological toxicity was not associated with complications in any case. Non-hematological side-effects were nausea and vomiting in 21 (88%) (grade I—II — 67%, grade III — 21%), alopecia — in 11 (44%) patients. The regimen-related toxicity was considerable and reversible. No side-effect demanded blood transfusion, antibiotic and/or growth factors administration, and hospital admission.

Conclusion. Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for advanced transitional-cell bladder cancer have demonstrated satisfactory efficacy and acceptable toxicity. The regimen can be recommended for the clinical practice.