

Игорь Васильевич Серегин¹, Вячеслав Михайлович Самойленко²

ГЕМЦИТАБИН В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ МЫШЕЧНОЙ ОБОЛОЧКИ

¹ К. м. н., заведующий отделением урологии Центрального клинического военного госпиталя ФСБ РФ
(123436, РФ, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д. 9/27)

² Профессор, г. м. н., главный онколог Военно-медицинского управления ФСБ РФ
(101000, РФ, г. Москва, Б. Златоустенский пер., д. 5)

Адрес для переписки: 123436, РФ, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д. 9/27, Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, отделение урологии, Серегин Игорь Васильевич;
e-mail: igor_seregin@bk.ru

Основным методом хирургического лечения рака мочевого пузыря без инвазии мышечной оболочки является трансуретральная резекция. Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия и БЦЖ-терапия снижают частоту развития рецидива и прогрессирования заболевания. Однако у ряда пациентов внутривезикулярная терапия неэффективна. В связи с этим идет поиск эффективных и менее токсичных препаратов. Гемцитабин — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, обладающий большей эффективностью по сравнению с препаратами, которые до сих пор используются внутривезикулярно (доксорубин, эпирубин и митомин С). По данным исследований, высокие концентрации гемцитабина в мочевом пузыре оказывают необходимое воздействие, вызывающее гибель опухолевых клеток, и характеризуются умеренным уровнем токсичности по отношению к ткани мочевого пузыря. Результаты исследования показали, что системная абсорбция гемцитабина приводит к неизмеримо более низкому уровню препарата в плазме. Согласно результатам исследований маркерных опухолей, активность гемцитабина сопоставима с активностью БЦЖ. Таким образом, гемцитабин является одним из перспективных препаратов для внутривезикулярной терапии при раке мочевого пузыря без инвазии мышечной оболочки.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без инвазии мышечной оболочки, внутривезикулярная химиотерапия, гемцитабин.

Выбор оптимальной тактики лечения больных раком мочевого пузыря остается актуальной проблемой онкоурологии. Раком мочевого пузыря (РМП) в России ежегодно заболевают около 13 тыс. человек. Его доля в структуре онкологической заболеваемости мужского населения составляет 4,6%, женского — 1,0% [1].

Особую проблему представляет лечение опухолей мочевого пузыря с инвазией не глубже слизистого, подслизистого слоя (Ta, Tis, T1N0M0), встречающихся в 70% случаев.

Основной метод хирургического лечения рака мочевого пузыря без инвазии мышечной оболочки (неинвазивный рак мочевого пузыря, НРМП) — трансуретральная резекция (ТУР). Особенностью течения НРМП после ТУР является высокая частота рецидивов (до 80%) и склонность к прогрессированию заболевания (до 20%) [2].

Однократная инстилляция химиопрепарата сразу после ТУР, повторная ТУР в ранние сроки у больных с высоким и промежуточным риском развития рецидива

и прогрессирования, внутривезикулярная химиотерапия и БЦЖ-терапия существенно снижают частоту развития рецидива и прогрессирования в дальнейшем. Тем не менее у 30% больных лечение оказывается неэффективным, наступает рецидив заболевания.

Лечение больных с рецидивным НРМП представляет сложную проблему. Врач стоит перед дилеммой: продолжить консервативную терапию или предложить пациенту цистэктомии. Арсенал препаратов, эффективных при рецидивном НРМП, ограничен. Поэтому поиск новых препаратов и методов лечения, применение которых могло бы повысить эффективность лечения, является чрезвычайно актуальным.

Одним из перспективных препаратов для внутривезикулярной терапии при НРМП является гемцитабин (Гемзар, «Eli Lilly») — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, обладающий широким спектром противоопухолевого действия. После попадания в клетку гемцитабин фосфорилируется и включается в цепь ДНК и РНК, что вызывает ингибирование роста клеток и запускает апоптоз. Затем происходит метаболизм гемцитабина путем дезаминирования с образова-

нием 2',2'-дифтордезоксифлуоридина (dFdU) и выведением его из клетки [5].

Результаты исследований подтверждают эффективность и низкую токсичность гемцитабина у больных РМП при системном применении [3; 4]. Гемцитабин является препаратом, перспективным для лечения больных РМП, обладающим большей эффективностью по сравнению с препаратами, которые до сих пор используются внутрипузырно (доксорубин, эпирубинин и митомицин С). Применение последних, несмотря на низкую системную токсичность, может привести к развитию лекарственно-го цистита [6].

Гемцитабин имеет молекулярную массу 299,66 Да, что позволяет ему в большей концентрации проникать через измененный переходноклеточный эпителий и тем самым обеспечить более выраженное токсическое действие на опухоль. Это послужило поводом для его изучения как препарата для внутрипузырной терапии у больных НРМП.

Цитотоксический эффект гемцитабина *in vitro* при внутрипузырной терапии изучали R. Kilani и соавт. на сфероидной модели, составленной из клеток мочевого пузыря и фибробластов. Было показано, что гемцитабин оказывает необходимое воздействие, чтобы вызвать гибель опухолевой клетки РМП, и обладает умеренным уровнем токсичности по отношению к ткани мочевого пузыря [7].

В другом исследовании *in vitro* на клеточных культурах сравнивался противоопухолевый эффект гемцитабина, доксорубина, эпирубина и митомицина С. Противоопухолевый эффект гемцитабина был больше (90%), чем у других химиотерапевтических средств [8].

В доклинических исследованиях изучались системная абсорбция и токсическое действие гемцитабина на мочевой пузырь после внутрипузырного введения. В исследовании P. Cozzi и соавт. **3 группы собак получали гемцитабин в дозах 100, 350 мг (эквивалентные 1000 мг/м² у человека) или 1 г в 50 мл, вводимых на 1 ч 3 раза в неделю в течение 4 нед. В двух других исследованиях собаки получали дозу 3,5 г. Дозы 100 и 350 мг хорошо переносились, не вызывали побочных эффектов. На аутопсии при исследовании мочевого пузыря и костного мозга не было обнаружено никаких токсических изменений. В то же время дозы 1 и 3,5 г, по данным аутопсийного исследования, вызвали выраженную клиническую токсичность (миелосупрессию и мультиорганную токсичность). Уровни препарата в плазме после внутрипузырного использования 350 мг гемцитабина были менее высокими — 30 мкмоль/л (концентрация, определяемая в плазме человека после внутривенного введения полной дозы) [9].**

Однако J. Witjes и соавт. **не обнаружил гемцитабин и dFdU в плазме при 2-часовом нахождении в мочевом пузыре 350 мг активного препарата, разведенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, у 5 самок свиней. Препарат вводили каждую неделю в течение 6 нед [10]. Различие в данных между этими исследованиями, вероятно, объясняется более частым режимом введения в исследованиях P. Cozzi и соавт. (3 раза в неделю).**

M. Matera и соавт. **оценили внутрипузырное введение гемцитабина у самцов новозеландских кроликов**

ввиду высокой чувствительности их мочевого пузыря к химиотерапевтическим препаратам и гистологического сходства с мочевым пузырем человека. В первой группе вводили изотонический раствор натрия хлорида, в двух других — гемцитабин в дозах 25 или 50 мг/кг. В группе, получавшей 25 мг/кг (доза, эквивалентная 1575 мг/м² у человека), не было выявлено клинических симптомов, указывающих на токсичность. У кроликов, получавших 50 мг/кг (доза, эквивалентная 3150 мг/м² у человека), развивалась тяжелая токсичность, приведшая к гибели 3 животных. Миелосупрессия отмечалась только при введении самой высокой дозы гемцитабина, хотя системная абсорбция через 1 и 2 ч была очень низкой [11]. Таким образом, согласно результатам доклинических исследований на животных, концентрация гемцитабина более 50 мг/кг может быть порогом, при превышении которого, вероятно, выражен токсический эффект.

В рамках первой фазы клинических испытаний изучались фармакокинетика и безопасность гемцитабина с увеличением дозы при внутрипузырном введении у человека. Так, G. Dalbagni и соавт. использовали дозы гемцитабина 500, 1000, 1500 и 2000 мг у 18 больных БЦЖ-рефрактерным НРМП. Разовую дозу разводили в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводили **2 раза в неделю в течение 3 нед. Экспозиция препарата составляла 60 мин. Проводили 2 курса с интервалом между курсами 1 нед.** В результате этого исследования гемцитабин в плазме не был обнаружен при использовании 500, 1000 и 1500 мг. При использовании 2000 мг у 2 из 6 больных гемцитабин был обнаружен в плазме [12].

M. Laufer и соавт. у 15 больных использовали дозы гемцитабина 500, 1000, 1500 и 2000 мг. **У 11 больных препарат разводили в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, у 4 — 2000 мг в 50 мл. Препарат вводили 1 раз в неделю на протяжении 6 нед с удержанием в мочевом пузыре в течение 60 мин. Фармакокинетике оценивали при введении первой дозы. Кровь брали через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения и через 5, 10, 15, 30 и 60 мин после мочеиспускания. Низкие концентрации гемцитабина (≤ 1 мкмоль/л) в плазме обнаружены у 4 больных, получавших препарат в дозе 2000 мг в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; dFdU обнаруживался только при использовании дозы более 1500 мг [13].**

E. Berardinis и соавт. у 12 больных применили дозы гемцитабина 500, 1000, 1500 и 2000 мг. **Препарат разводили в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводили 1 раз в неделю в течение 6 нед. Концентрация в плазме гемцитабина была ниже предела его обнаружения, если его вводили на 2 ч в дозе 40 мг/мл. Концентрация неактивного метаболита dFdU была также низкой. При исследовании образцов опухоли в период наблюдения была определена активность ферментов дезоксицитидинкиназы и дезоксицитидиндезаминазы. Экспрессия дезоксицитидинкиназы была повышена у одного больного, получавшего несколько курсов гемцитабина, что является обоснованием для назначения поддерживающей терапии [14].**

В исследовании J. Witjes и соавт. **проводили 6 еженедельных инстилляций, при этом гемцитабин в разовых дозах 1000, 1500 и 2000 мг вводили на 1 ч. Препарат разводили в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида.**

Образцы крови брали через 5, 30, 60 и 120 мин после 1, 3 и 6-й инстилляций. Во всех случаях уровни гемцитабина в плазме не определялись. У одного больного при использовании дозы 1000 мг препарат был обнаружен в плазме в концентрации 0,91 мкмоль/л; в этом случае имелась миелосупрессия I степени после первой инстилляции; dFdU (4,19 мкмоль/л) был обнаружен только при использовании дозы 1500 мг [15].

J. Palou и соавт. внутривезикулярно вводили гемцитабин в дозах 1500 и 2000 мг однократно после ТУР. Препарат разводили в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида с удержанием в мочевом пузыре в течение 60 мин. Кровь брали спустя 15 мин после введения препарата и через 3 ч после опорожнения мочевого пузыря. В основном концентрации в плазме были низкими. Однако у 2 больных с подозрением на перфорацию мочевого пузыря отмечено значительное повышение концентрации гемцитабина в плазме (4,5 и 6,1 мкмоль/л) [16].

Фармакокинетические данные, полученные в исследованиях I фазы, показали, что системная абсорбция гемцитабина в дозе 40 мг/мл при нахождении его в мочевом пузыре в течение 2 ч незначительна и сопровождается неизмеримо низким уровнем препарата в плазме. Максимальная концентрация гемцитабина в плазме не превышала 1 мкмоль/л, причем через 60 мин после введения препарат не обнаруживался в плазме.

Применение однократной инстилляции сразу после ТУР также не дает высокой и/или местной токсичности даже при перфорации мочевого пузыря. Концентрация неактивного метаболита dFdU была низкой и составляла от 4,1 до 7,8 мкмоль/л. Ввиду этого доза 40 мг/мл была признана как безопасная для исследований во II фазе.

В исследовании II фазы проводилась оценка токсичности и эффективности гемцитабина. P. Gontero и соавт. вводили внутривезикулярно разведенный в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида гемцитабин в дозе 2000 мг на единичную маркерную опухоль (40 мг/мл) у 39 больных после ТУР 1 раз в неделю в течение 6 нед. Эффективность оценивали через 2 нед после завершения лечения. Гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении отмечена у 4 больных и не превышала I степень токсичности. У 5 больных отмечена легкая тошнота и у одного — чувство быстрой утомляемости. Наиболее частым местным побочным эффектом была дизурия, которая отмечена у 38% больных. Как правило, она была умеренно выражена, разрешалась в течение нескольких часов и не выходила за рамки I степени токсичности. Лишь в 2 случаях нежелательные явления были отнесены ко II степени токсичности ввиду бактериурии и необходимости назначения антибиотиков. Полный ответ достигнут в 22 (56%) случаях. Прогрессирование болезни не наблюдалось [17].

В исследованиях R. Bartoletti и соавт. гемцитабин применялся у 116 больных в качестве адъювантной терапии после ТУР. Вводили 2000 мг разведенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида (40 мг/мл) 1 раз в неделю в течение 6 нед. При этом у 81,3% больных не наблюдалось никаких системных и местных побочных эффектов, у 6 (5,1%) отмечались легкое головокружение и лихорадка, не превышающая 38 °С. У одного больного введение гемцитабина было прекращено из-за возникших болей

в животе. При цистоскопии диагностировано язвенное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. У 14 (12%) больных отмечена умеренно выраженная дизурия, не превышающая I степень токсичности. Дизурия разрешалась в течение нескольких часов и не требовала назначения специальной терапии. Безрецидивное течение отмечено у 74,6% больных в течение 13,6 мес [18].

F. Calais da Silva и соавт. вводили гемцитабин в дозе 40 мг/мл 1 раз в неделю в течение 8 нед 42 пациентам. У 6 (15%) больных отмечена токсичность, не превышающая II степень. В 2 случаях развилась гематурия и в 4 — дизурия, которые разрешались самостоятельно в течение суток и не требовали назначения специальной терапии. Один больной умер от прогрессирования основного заболевания. Полный ответ наблюдался у 28 (67%) пациентов [19].

Представляет интерес работа M. Maffezzini и соавт., которые применили гемцитабин в качестве неоадъювантной терапии у 34 больных. Авторы вводили 2000 мг гемцитабина, разведенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида (40 мг/мл), 1 раз в неделю в течение 4 нед. У 9 (26,4%) из 34 больных отмечена системная и местная токсичность. У 6 (17,6%) пациентов наблюдалась системная токсичность: лейкопения, нейтропения, лимфопения III степени, что обусловило необходимость отмены лечения гемцитабином. Местная токсичность отмечена у 3 больных: у одного — умеренная дизурия (токсичность II степени), у 2 — образование язвы кожи мошонки как следствие подтекания мочи в связи с гиперплазией предстательной железы. При ТУР, выполненной через 2 нед после терапии у 13 из 28 (46,6%) больных, которые закончили лечение, по данным картирования мочевого пузыря не было обнаружено остаточной опухоли [20].

Таким образом, у больных НРМП гемцитабин при внутривезикулярном введении в концентрации 40 мг/мл проявил хорошую эффективность и минимальную токсичность. Концентрация 40 мг/мл признана стандартной для дальнейших исследований. Изучение маркерных опухолей продемонстрировало, что активность гемцитабина сопоставима с активностью БЦЖ. Временная экспозиция гемцитабина в полости мочевого пузыря может достигать от 60 до 120 мин, что больше, чем экспозиция, которая обычно рекомендуется для традиционных внутривезикулярных средств (60 мин). Гемцитабин может применяться в раннем послеоперационном периоде без выраженной токсичности, даже при непредвиденной перфорации мочевого пузыря. Вопрос о схеме введения с 6 инстилляциями один раз в неделю или 2 курсами 2 раза в неделю в течение 3 недель с интервалом между курсами 1 неделя остается открытым, обе схемы оказались эффективными, однако до настоящего времени это были единственные применяемые схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3. — С. 55—57.
2. Lamm D. L. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer // Urol. Clin. North. — 1999. — Vol. 19. — P. 573.
3. Phase 2 study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer / Stadler W. M, Ku-

zel T., Roth B., Raghavan D., Dorr F. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 3394.

4. Gemcitabin and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study / Von der Maase H., Hansen S. W., Roberts J. T., Dogliotti L., Oliver T., Moor M. J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lipfert C. M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S. P., Roychowdhury D. F., Tomlin I., Vissern-Grul C. M., Conte P. F. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 17. — P. 3068.

5. Bergman A. M., Pinedo H. M., Peters G. J. Determinants of resistance to difluorodeoxycytidine (gemcitabine) // *Drug Resist. Updates.* — 2002. — Vol. 5. — P. 19.

6. Konety B. R., Williams R. D. Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder // *Br. J. Urol.* — 2004. — Vol. 94, N 1. — P. 18.

7. Selective cytotoxicity of gemcitabine in bladder cancer cell lines / Kilani R., Tamimi Y., Karmali S., Mackey J., Hanel E. G., Wong K. K., Moore R. B. // *Anticancer Drugs.* — 2002. — Vol. 13. — P. 557.

8. O'Donnel M. A., Evanoff D., Luo Y. Studies on Gemcitabine as an intravesical agent for superficial bladder cancer // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 508.

9. Toxicology and Pharmacokinetic Intravesical gemcitabine: a preclinical study in dogs / Cozzi P. J., Bajorin D. F., Tong W., Nguyen H., Scott J., Heston W. D. W., Dalbagni G. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 2629.

10. Pharmacokinetic of Intravesical gemcitabine: a preclinical study in pigs / Witjes J. A., van der Heijden A. G., Vriesema J. L. J., Peters G. J., Shalken J. A. // *J. Eur. Urol.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1145.

11. Experimental study on the toxicity and the local and systemic tolerability of gemcitabine after topical treatment of the rabbit bladder / Matera M., Costantino G., Clementi G., Lempereur L., Vasta D., Vasquez E. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1145.

12. Phase 1 trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder / Dalbagni G., Russo P., Sheinfeld J., Mazumdar M., Tong W., Rabbani F., Donat M. S.,

Herr H. W., Sogani P., de Palma D., Bajorin D. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 3193.

13. Intravesical Gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study / Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M. P., Haisfield-Wolf M. E., Zuhowski E. G., Trueheart I. N., Eisenberger M. A., Nativ O., Egorin J. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 4. — P. 697.

14. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase 1 study with pharmacodynamic evaluation / Beradinis E. D., Antonini G. J., Peters W. J. P., Van der Born K., Codacci-Pisanelli G., Di Silverio F. // *Br. J. Urol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 491.

15. Intravesical Gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study / Witjes J. A., van der Heijden A. G., Vriesema J. L. J., Peters G. J., Shalken J. A. // *J. Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 45. — P. 182.

16. Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of Gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer / Palou J., Carcas A., Segarra J., DuQue B., Salvador J., Garcia-Ribas I., Villavicencio H. J. // *Urology.* — 2004. — Vol. 172. — P. 485.

17. Phase 2 study to investigate the ablative efficacy of Intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer / Gontero P., Casetta G., Maso G., Sogni F., Pretti G., Zitella A., Frea B., Tizzani A. // *J. Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 46. — P. 339.

18. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: Results of a phase 2 prospective multicenter study / Bartoletti R., Cai T., Gacci M., Giubilei G., Viggiani F., Santelli G., Repetti F., Nerozi S., Ghezzi P., Sisani M. // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 66. — P. 726.

19. Calais da Silva F. M., Calais da Silva F. E. Phase 2 study 2000 mg of intravesical gemcitabine // *J. Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 4, N 3. — P. 877.

20. Short-schedule intravesical gemcitabine with ablative inter in recurrent Ta-T1,G1-2,low-or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder / Maffezzini M., Campodonico F., Canepa G., Capponi G., Fontana V. // *J. Eur. Urol.* — 2007. — Vol. 51, N 4. — P. 956—961.

Поступила 10.07.2009

Igor Vasilievich Seregin¹, Vyacheslav Mikhailovich Samoilenko²

GEMCITABINE IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

¹ MD, PhD, Head, Urology Department, Central Clinical Military Hospital, RF FSS (9/27, 1st Pekhotny per., Moscow, Russian Federation, 123436)

² MD, PhD, DSc, Professor, Chief Oncologist, Military Medical Department, RF FSS (5, B. Zlatoustensky per., Moscow, Russian Federation, 101000)

Address for correspondence: Seregin Igor Vasilievich, Urology Department, Central Clinical Military Hospital, RF FSS, 9/27, 1st Pekhotny per., Moscow, Russian Federation, 123436;
e-mail: igor_seregin@bk.ru

Transurethral resection is the principal surgical treatment modality in superficial bladder cancer. Adjuvant intravesical chemotherapy and BCG-therapy reduce the risk of disease recurrence and progression. However, some patients do not response to intravesical therapy. Therefore, search for more effective and less toxic agent is in progress. Gemcitabine is an antimetabolic anticancer drug with a greater efficacy as compared to common intravesical therapies (doxorubicin, epirubicin, mitomycin C). High intravesical gemcitabine concentrations induce tumor cell death and are associated with moderate toxicity against bladder tissues. Gemcitabine systemic absorption leads to undetectable plasma levels of the drug. Gemcitabine activity is comparable with that of BCG. Gemcitabine is therefore a promising intravesical therapy in superficial bladder cancer.

Key words: superficial bladder cancer, intravesical chemotherapy, gemcitabine.