

Спасительная внутрипузырная химиотерапия митомицином С после безуспешной БЦЖ-терапии

Бретт Лебед¹, Ричард Гринберг²

¹Отделение урологии, Temple University Hospital, ²Отделение уроонкологии, Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, Пенсильвания

INTRAVESICAL MITOMYCIN C SALVAGE CHEMOTHERAPY AFTER BCG FAILURE

B.D. Lebed, R.E. Greenberg

Department of Urology, Temple University Hospital and Department of Urologic Oncology, Fox Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania

Objectives: To evaluate the effect of an intravesical mitomycin C (MMC) protocol in patients refractory to prior intravesical BCG treatment for superficial transitional cell carcinoma, in an effort to prevent or delay recurrence and radical cystectomy.

Methods: Patients who demonstrated biopsy proven superficial tumor recurrence after prior BCG treatment received six weekly intravesical instillations of MMC 40 mg, followed by monthly instillations of MMC 40 mg for 10 to 20 months. Interval cystoscopy, biopsy, and urine cytological evaluations were performed to evaluate recurrence and progression until last recorded follow-up date.

Results: 19 consecutive patients were treated based on order of presentation after BCG failure. 53% (10/19) of patients had a complete response to mitomycin, 5% (1/19) had a partial response, and 42% (8/19) had evidence of recurrence. Average disease-free interval after start of mitomycin treatment was 16 months, 22 months for complete responders. Stage progression occurred in 16% (3/10) of patients; no patients developed muscle invasive disease. 26% (5/19) of patients completed the entire protocol, reasons for withdrawal included significant side effects or tumor recurrence.

Conclusion: The results suggest that mitomycin C salvage chemotherapy is a possible alternative to cystectomy for high-risk recurrent superficial transitional cell cancer disease after BCG failure.

Введение

От 70 до 80% всех случаев рака мочевого пузыря (РМП) составляют поверхностные опухоли — Ta, T1, Tis и сопутствующая Tis. Хотя большинство впервые диагностированных новообразований данной локализации являются поверхностными, существует значительный риск последующей прогрессии заболевания. От 5 до 30% поверхностных опухолей в итоге прогрессируют в инвазивные [1]. Первичное лечение поверхностного рака заключается в трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Частота рецидивов после операции составляет 50–80% и зависит как от патологической стадии, так и от степени анаплазии удаленной опухоли [2].

Высокая частота рецидивов РМП после ТУР обуславливает необходимость использования адъювантной интравезикальной химио- и иммунотерапии, уменьшающей риск рецидивирования. Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований Отдела клинических рекомендаций американской урологической ассоциации (the American Urologic Association Clinical Guidelines Panel) выявил снижение частоты рецидивов поверхностного РМП после ТУР и проведения внутрипузырной иммунотерапии бациллами Кальмета — Герена (БЦЖ) на 30% по сравнению с только ТУР мочевого пузыря [3]. Вакциноterapia БЦЖ была признана многими авторами более эффективным методом профилактики рецидивов высокодифференцированного поверхностного РМП и карциномы *in situ*, чем использование митомицина С (ММС) [4, 5]. Поддерживающая терапия вакциной БЦЖ продемонстрировала достоверное преимущество перед ММС в отношении опухолевой прогрессии [6].

Несмотря на применение внутрипузырной терапии, поверхностный РМП по-прежнему рецидивирует и прогрессирует в инвазивные опухоли. Неэффективность индукционной БЦЖ-терапии послужила предпосылкой для проведения исследований, посвященных БЦЖ-терапии и комбинированному внутрипузырному лечению с целью предотвращения дальнейшего рецидивирования. Больным с персистирующими и рецидивными поверхностными опухолями группы высокого риска, у которых внутрипузырная терапия оказалась неэффективной, как правило, выполняется цистэктомия [2].

Число публикаций, касающихся результатов применения ММС в качестве профилактики рецидивов после предшествующей внутрипузырной БЦЖ-терапии, ограничено. Мы изучили эффективность ММС у этой категории больных. В данном исследовании проведен анализ результатов индукционной и поддерживающей терапии ММС у пациентов, страдающих поверхностным РМП, рефрактерным к вакцине БЦЖ, с целью предотвращения или безопасного увеличения интервала времени до выполнения радикальной цистэктомии.

Материал и методы

Больные. С августа 2001 г. до марта 2004 г. в проспективное нерандомизированное исследование Fox Chase Cancer Center (FCCC) (онкологический госпиталь) было последовательно включено 19 больных — 16 (84%) мужчин и 3 (16%) женщины. Средний возраст пациентов составил 66,6 года (52–81 год), для мужчин — 67,4 года (52–81 год), для женщин — 62,7 года (56–70 лет). Лечение всех пациентов проводил один врач-уролог. Критериями включения в исследование служили: гистологическое подтверждение поверхностного (Ta, T1, Tis) РМП

после выполнения ТУР и последующая неэффективная БЦЖ-иммунотерапия. Все пациенты, включенные в протокол спасительной терапии ММС, прошли по крайней мере один курс индукционной БЦЖ-терапии. Более одного курса или поддерживающая терапия вакциной БЦЖ, лечение интерфероном- α , адриамицином и предшествующая терапия ММС не являлись основанием для исключения из исследования. Критериями исключения были инвазивные опухоли и положительные результаты цитологического или гистологического исследования материала, полученного из верхних мочевых путей. Все гистологические препараты из других лечебных учреждений пересматривались и рестадировались в нашем институте. Использовалась шкала гистопатологической дифференцировки ВОЗ [7].

Индукция ММС. Перед началом спасительной терапии ММС в FCCC всем больным с опухолями, рефрактерными к БЦЖ, выполняли повторную биопсию. Индукционный курс ММС включал 6 еженедельных инстилляций (40 мг ММС на 50 мл стерильной воды). Время хранения приготовленного раствора составляло 1–2 ч. Перед каждой инстилляцией брали мочу для цитологического исследования. Приблизительно через 1 мес после индукции выполняли цистоскопию, случайную биопсию мочевого пузыря и цитологическое исследование мочи.

Поддерживающая терапия. Больным, завершившим индукцию без признаков рецидива, проводилась поддерживающая терапия. Поддерживающее лечение ММС начинали приблизительно через 1 мес после биопсии, выполненной по окончании индукционного цикла. Ежемесячно в течение 10–12 мес проводили инстилляцию ММС (40 мг на 50 мл стерильной воды). Перед каждой инстилляцией выполняли цитологическое исследование мочи. Цистоскопию выполняли через 3, 6 и 9 мес, а также после окончания поддерживающего лечения.

Наблюдение. Длительное наблюдение включало выполнение цистоскопии каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в течение второго года наблюдения. При положительных результатах цитологического исследования мочи или обнаружении патологических изменений при цистоскопии интервалы между контрольными визитами сокращали до 3 мес. Повторные биопсии в процессе динамического наблюдения выполняли при наличии участков слизистой, подозрительных в отношении опухоли.

Индукционную и поддерживающую терапию прекращали при наличии постоянных положительных результатов цитологического исследования мочи, рецидива опухоли или выраженной токсичности, включавшей макрогематурию, выраженные кожные проявления (сыпь), тяжелую дизурию, развившиеся в процессе лечения. Во всех случаях при получении положительных результатов цитологического исследования мочи выполняли цистоскопию. Из всех подозрительных участков слизистой, выявленных во время цистоскопии, проводили биопсию с последующей их резекцией.

Оценка результатов. Пациента исключали из исследования при появлении рецидива опухоли, позитивных результатах цитологического исследования мочи, гистологическом подтверждении опухолевой прогрессии. Полную ремиссию диагностировали при отсутствии опухоли в биопсийном материале и по данным цистоскопии, отрицательных результатах цитологического исследования мочи на момент последнего наблюдения. При отсутствии опухоли в биопсийном материале и по данным цистоскопии у больных с постоянными положительными результатами цитологического исследования мочи до момента последнего наблюдения результаты считали частичными. Отсутствием эффекта считали наличие любого рецидива опухоли. Опухолевая прогрессия определялась как любое увеличение стадии Т по данным гистологического исследования последующего биопсийного материала по сравнению с биопсией до начала терапии ММС.

Результаты

Демографические данные. С августа 2001 г. по март 2004 г. в данное исследование было включено 19 больных. Всем пациентам проводилась предшествующая терапия вакциной БЦЖ с дополнительной внутривезикулярной химиотерапией или без; у всех пациентов в последующем развился рецидив опухоли. Табакокурение в анамнезе было у 16 (84%) больных, 14 из 16 пациентов курили вплоть до момента включения в исследование. Больные направлялись в Fox Chase Cancer Center в среднем через 34 мес после установления диагноза переходного-клеточного РМП. Стадия заболевания до проведения БЦЖ-терапии включала Ta, T1, Tis и сопутствующую Tis (табл. 1). Средний временной интервал от момента первичного диагноза до начала спасительной терапии ММС составил 35 (3–69) мес. В течение этого времени больные получали только индукционную терапию вакциной БЦЖ (13 больных), несколько индукционных и поддерживающих курсов вакцины БЦЖ (2), индукцию БЦЖ и интерфероном- α (ИФН- α) (2), несколько индукционных курсов вакцины БЦЖ, БЦЖ/ИФН- α и AD32 (1), несколько индукционных курсов БЦЖ, VCG, ИФН- α и индукцию ММС (1). Результаты гистологического исследования биоптатов, полученных до лечения ММС, приведены в табл. 2.

Завершенность исследования, побочные эффекты. Индукционную терапию ММС завершили 18 из 19 больных. Только 5 (26%) из 19 пациентов, включенных в протокол, прошли полный курс лечения. Причинами преждевременного прекращения поддерживающей терапии ММС являлись тотальная макрогематурия (3 больных), дизурия (7), стриктура уретры (1), положительные результаты биопсии при рецидиве опухоли (5). На этапе проведения поддерживающего лечения из протокола были исключены 9 пациентов (до завершения полного курса) из-за развития побочных эффектов. Все 19 больных были включены в анализ независимо от того, было прервано лечение или нет.

Рецидивы. Частоту рецидивов регистрировали по результатам последней цистоскопии, выполненной в

процессе динамического наблюдения. Полный эффект спасительной терапии ММС отмечен у 10 (53%) больных. Лечение оказалось неэффективным у 8 (42%) пациентов с гистологически подтвержденными рецидивами опухоли. Все 8 рецидивов появились в процессе лечения (табл. 3). Рецидивирование отмечено на момент постиндукционной биопсии в 3 наблюдениях, во время поддерживающего лечения — в 5. У 1 больного выявлен рецидив в уретре Та. Частичный эффект зарегистрирован у 1 (5%) больного с постоянным положительным результатом цитологического исследования мочи при негативных результатах гистологического исследования биоптатов слизистой мочевого пузыря. Среднее время до появления рецидива на фоне ММС-терапии составило 16 (2–30) мес. Самым ранним сроком рецидивирования был период, соответствующий биопсии после индукции ММС. Среднее время жизни без признаков болезни было 16 (2–39) мес, в группе пациентов, достигших полного ответа, данный показатель составил 22 мес.

Прогрессия. В 3 из 9 случаев рецидивирования на фоне неэффективной спасительной химиотерапии ММС отмечена прогрессия стадии. Опухолевая прогрессия, которая регистрировалась как любое увеличение стадии Т или развитие сопутствующей карциномы *in situ*, имела место у 3 (16%) больных (см. табл. 3). Ни в одном случае на момент последнего наблюдения не отмечено прогрессии в инвазивную опухоль.

Исход. Четверем больным, продемонстрировавшим резистентность к спасительной химиотерапии ММС, выполнена радикальная цистэктомию, 1 женщине — передняя экзентерация таза, 3 — ТУР мочевого пузыря. При гистологическом исследовании удаленного материала ни в одном случае не выявлено инвазии мышечного слоя мочевого пузыря и поражения лимфатических узлов.

Обсуждение

Целью настоящего исследования являлась оценка роли спасительной терапии ММС у больных с резистентностью к БЦЖ-терапии для того, чтобы отсрочить или избежать выполнения радикальной цистэктомии, не увеличив риска опухолевой прогрессии. По нашим данным, применение ММС сравнимо с другими методами внутрипузырной терапии второй линии в отношении частоты полных эффектов и риска опухолевой прогрессии и может быть рекомендовано как безопасное лече-

Таблица 1. Первичный диагноз: стадия и степень анаплазии первичной опухоли

Стадия опухоли (число больных)	Степень анаплазии		
	G1	G2	G3
Ta (6)	2	2	2
T1 (4)	0	0	4
Tis (2)	0	0	2
Ta+ Tis (3)	0	0	3
T1+ Tis (4)	0	0	4
Всего (19)	2	2	15

Таблица 2. Результаты биопсии опухоли до индукции ММС: стадия и степень анаплазии первичной опухоли

Стадия опухоли (число больных)	Степень анаплазии		
	G1	G2	G3
Ta (6)	0	2	4
T1 (8)	0	4	4
Tis (4)	0	0	4
Ta+ Tis (0)	0	0	0
T1+ Tis (1)	0	0	1
Всего (19)	0	6	13

ние, позволяющее увеличить временной интервал до выполнения цистэктомии у отобранных больных.

Проводились многочисленные исследования, посвященные лечению рецидивного поверхностного РМП. Традиционно агентом первой линии терапии у данной категории больных является вакцина БЦЖ. Пациентам с рецидивами высокодифференцированных опухолей, как правило, проводится второй индукционный курс БЦЖ-терапии. Наши больные, подвергнутые спасительной химиотерапии ММС, перед включением в протокол получили индукционную БЦЖ-иммунотерапию и, в некоторых случаях, несколько курсов поддерживающей БЦЖ-терапии, а также дополнительную внутрипузырную химиотерапию. У 53% пациентов с опухолями, резистентными к БЦЖ, спасительная терапия ММС привела к полной ремиссии, в среднем на 22 мес.

Для сравнения: эффект дополнительного индукционного курса БЦЖ-терапии у больных с рецидивами РМП Та или Тis после первичного индукционного курса БЦЖ достигается в 38–50% случаев [8, 9]. Второй курс БЦЖ-терапии позволяет добиться полной ремиссии у 36–53% пациентов, у которых начальная индукция была неэффективна [10, 11]. Иммунотерапия вакциной БЦЖ после безуспешного лечения тиотетом, митомицином или обоими препаратами приводит к полному эффекту в 60% случаев [12]. В исследовании Е. Kaasinen и соавт. [13] 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с частыми рецидивами рака мочевого пузыря Та и Т1, полу-

Таблица 3. Неэффективность спасительной химиотерапии ММС

Больной	Гистологическое исследование до ММС	Цитологическое исследование мочи	Заключительное гистологическое исследование	Цитологическое исследование мочи	Опухолевая прогрессия
1	Ta G3	Положительное	T1 G3	Положительное	Да
4	T1 G3	Положительное	T1 G3, Tis	Положительное	Да
5	Ta G3	Атипия	Ta G2	Атипия	Нет
8	T1 G3	Положительное	Ta G2, Tis	Положительное	Да
9	Ta G2	Атипия	Ta G2	Положительное	Нет
12	T1 G2	Атипия	T1 G3	Атипия	Нет
14	Tis	Положительное	Нет опухоли	Положительное	Нет
15	Tis	Положительное	Tis	Атипия	Нет
19	T1 G2	Нет данных	T1 G3	Положительное	Нет

чавших индукцию митомицином и последующую поддерживающую терапию БЦЖ, составила 73 и 67% соответственно. Однако только у 2 из 102 больных в данной серии наблюдений была низкодифференцированная опухоль (G3) и ни в одном наблюдении не было Tis [13]. В другом исследовании безрецидивная выживаемость пациентов с Tis или сопутствующей Tis, получавших ММС и БЦЖ-терапию или только БЦЖ-иммунотерапию, в течение 1 года составила 79 и 78% соответственно. Следует отметить, что не у всех больных в этой работе первичная внутрипузырная терапия была неэффективна и только в 30% наблюдений имелась опухоль G3 [14]. Частота полных ремиссий после терапии ММС при новообразованиях, резистентных к тиотефу, составила 30% [9, 15, 16]. Значительная часть наших больных имела поверхностный РМП группы высокого риска, что, вероятно, обуславливает более низкую частоту ремиссий в данной серии наблюдений по сравнению с работами других авторов.

В настоящем исследовании прогрессия стадии на момент регистрации отсутствия эффекта спасительной терапии ММС отмечена в 16% случаев. Складывается впечатление, что стадия является более надежным показателем прогрессии, чем степень гистопатологической дифференцировки, в связи с меньшей субъективностью методов ее оценки. Прогрессия стадии и степени гистопатологической дифференцировки имела место у 26% больных (см. табл. 3). На момент последнего наблюдения ни у одного пациента не отмечено прогрессии в инвазивный рак. В исследовании R.B. Nadler и соавт. [17] дополнительные курсы терапии БЦЖ у больных с рефрактерными опухолями ассоциировались с высоким риском опухолевой прогрессии у 20–50% пациентов. Согласно результатам, полученным другими авторами, риск прогрессии в течение 3 лет колеблется от 5% при поражениях TaG1 до 50% при T1G3 [18], при этом от 5 до 30% поверхностных опухолей прогрессирует в мышечно-инвазивный рак. Кроме того, индукционный 6-недельный курс еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ при

опухолях Ta или Tis ассоциирован с актуальным риском прогрессии, достигающим 7% [8]. Проведение более чем 2 циклов индукции БЦЖ при рецидивном поверхностном переходо-клеточном РМП повышает частоту развития инвазивной опухоли до 50% и более при вероятности достижения полной ремиссии, составляющей только 20%. В нашем исследовании стадия и степень анаплазии опухоли, по данным гистологического исследования материала, полученного при первичной биопсии, значительно различались от пациента к пациенту (см. табл. 1, 2). Кроме того, существенные различия исходного лечения, предшествовавшего ММС-терапии, так же, как и преобладание часто рецидивирующих опухолей, затрудняют сравнение наших результатов с полученными другими авторами. Несмотря на это, частота прогрессий вполне сопоставима. Больным с рецидивами РМП T1G3 с или без сопутствующей Tis в большинстве случаев рекомендуется выполнение радикальной цистэктомии, особенно, если рецидивы развиваются в течение 1 года [19]. Большинство больных, включенных в наше исследование, были излечены консервативными методами. У 5 пациентов выполнение радикальной цистэктомии было отсрочено на 20 мес. При этом ни в одном случае при гистологическом исследовании удаленного материала не было выявлено инвазии опухоли в мышечный слой и метастазов в лимфатические узлы. Несмотря на необходимость тщательного наблюдения за больными, складывается впечатление, что спасительная терапия ММС позволяет отсрочить выполнение цистэктомии без риска дальнейшего прогрессирования.

По данным литературы, исход лечения поверхностного РМП во многом определяется степенью гистопатологической дифференцировки. Все пациенты, у которых развилась опухолевая прогрессия, при первичной биопсии имели опухоли G3. Ни в одном наблюдении карциномы in situ признаков прогрессии при последующих биопсиях не выявлено. Средний интервал времени от первичного диагноза до индукции

ММС составил 29 мес у 3 больных с опухолевой прогрессией и 24 мес у 6 пациентов, у которых было отмечено появление рецидива без опухолевой прогрессии. Корреляций между типом и числом циклов предшествующей внутрипузырной терапии и ответом на спасительное лечение ММС не выявлено.

Только 26% пациентов, получавших спасительную терапию ММС, смогли полностью завершить лечение согласно протоколу. Это было обусловлено как положительными результатами гистологического исследования биопсийного материала, так и развитием побочных эффектов ММС. В исследовании С. Lundholm и соавт. [20], посвященном сравнению инстилляции ММС и БЦЖ, тотальная макрогематурия была зарегистрирована в 63 и 21%, дизурия – в 71 и 50% случаев соответственно. Следует отметить, что в большинстве работ, в которых сравнивалась токсичность ММС и БЦЖ, продемонстрирована меньшая частота местных и системных побочных эффектов у пациентов, получавших ММС [21]. Не ясно, было ли связано преобладание побочных эффектов в нашей серии наблюдений с тем, что у некоторых больных включению в протокол предшествовали многочисленные попытки использования других методов внутрипузырного лечения. Однако в более раннем исследовании перемежающаяся ММС/БЦЖ-терапия не продемонстрировала различий в частоте проявлений тяжелой токсичности [14]. Четырнадцать пациентов не смогли завершить лечение в предусмотренных протоколом рамках, при этом 9 из них – только из-за побочных эффектов терапии. После исключения из протокола 5 из 9 пациентов оставались живы без признаков болезни. Таким образом, возможно достижение хорошего лечебного эффекта в случае использования только индукционного цикла ММС, хотя наиболее эффективным является проведение полного курса лечения, включающего поддерживающую терапию. Все 5 больных, прошедших весь курс лечения в рамках протокола, живы без признаков рецидива.

Интервалы между цистоскопиями во время проведения поддерживающего цикла терапии в ряде случаев

увеличивались, особенно к 6-му месяцу лечения. Это могло послужить причиной позднего выявления рецидивов во время поддерживающего курса. Малое число наблюдений в нашей серии, а также отсутствие рандомизации для сравнения с другими методами лечения являются существенными недостатками настоящего протокола. В данном исследовании нет группы контроля. При проведении дальнейших разработок в данной области следует принимать во внимание необходимость сравнения результатов подобного лечения с таковыми в когорте больных, подвергнутых цистэктомии непосредственно после выявления рецидива после неэффективной БЦЖ-терапии. Являясь крупным центром, мы готовы отбирать пациентов с агрессивным течением заболевания. Наибольшая зарегистрированная длительность полного эффекта в протоколе составляет 3 года. Необходимо наблюдение в течение более длительных промежутков времени.

Заключение

Несмотря на определенные успехи внутрипузырной терапии при поверхностном РМП, число методов, эффективных у больных с высоким риском рецидива, ограничено. У многих пациентов повторные рецидивы и последующая прогрессия в мышечно-инвазивный рак являются показанием к выполнению радикальной цистэктомии. У больных, получавших спасительную терапию ММС, частота полных ремиссий составила 53% при средней длительности эффекта 22 мес и риске прогрессии, достигающем 16%. Ни в одном случае не зарегистрировано прогрессии в инвазивный рак. Отсроченная цистэктомия была безопасно выполнена в 5 наблюдениях. ММС-терапия может быть рекомендована как эффективный метод лечения переходного-клеточного РМП агрессивного течения у больных с тяжелой токсичностью БЦЖ или с резистентными к БЦЖ опухолями. С целью оценки роли спасительной терапии в снижении риска прогрессии и частоты выполнения цистэктомии у пациентов с рефрактерным к БЦЖ поверхностным переходным-клеточным РМП необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований.

Литература

1. Alhausen A.F., Prout G.R., Daly J.J. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116: 575.
2. Soloway M.S., Sofer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167(4): 1573–83.
3. Smith J.A., Jr, Labasky R.F., Cockett A.T. et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). American Urological Association. *J Urol* 1999; 162: 1697.
4. Oosterlinck W., Lobel B., Jaske G. et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105.
5. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4): 485–90.
6. Bohle A., Bock P.R. Intravesical bacilli Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4): 682–6.
7. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological Typing of Urinary Bladder Tumors: International Classification of Tumors, 10. Geneva: World Health Organization, 1973.
8. Catalona W.J., Hudson M.A., Gillen D.P. et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220–4.
9. Baniel J., Grauss D., Engelstein D., Sella A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998; 52: 785.
10. Bretton P.R., Herr H.W., Kimmel M. et al. The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1990; 143: 710–3.
11. Coplen D.E., Marcus M.D., Myers J.A. et al. Long term follow up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652–7.
12. Soloway M.S. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 661–9.

13. Kaasinen E., Rintala E., Pere A.K. et al. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon- α 2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J Urol* 2000; 164(1): 47–52.
14. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P.U. et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003; 43(6): 637–45.
15. Guinan P., Richardson C., Hanna M. et al. BCG in the management of superficial bladder cancer. In: *Therapeutic Progress in Urologic Cancers*, New York: Alan R Liss; 1989. p. 447–53.
16. Koontz W.W. Jr, Heney N.M., Soloway M.S. et al. Mitomycin for patients who have failed on thiotepa. *Urology* 1985; 26 (Suppl) : 30–1.
17. Nadler R.B., Catalona W.J., Hudson M.A., Ratliff T.L. Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol* 1994; 152: 367–73.
18. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
19. Herr H.W. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762.
20. Lundholm C., Norlen B.J., Ekman P. et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1): 372–6.
21. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.
22. Rintala E., Jauhainen K., Rajala P. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. The Finnbladder Group. *J Urol* 1995; 154(6): 2050–3.
23. Rintala E., Jauhainen K., Kaasinen E. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder group. *J Urol* 1996; 156: 56.
24. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161(4): 1124–7.
25. Witjes J.A., van der Meijden A.P., Sylvester L.C. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacillus Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52(3): 403–10.

Отдаленные результаты лечения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имулон»

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA WITH «IMURON» BCG VACCINE

K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Intravesical immunotherapy with the BCG vaccine «Imuron» along with courses of maintenance therapy has been performed in 25 patients. During a more than 10-year follow-up, there are 20 (80%) survivors; of them 15 (75%) patients have no recurrences. The used treatment regimen is effective and allows a long monitoring of the disease with the good quality of life. The occurrence of recurrences in 5 (25%) patients in the late period of the follow-up (after 8-13.5 years) leads to the conclusion that patients should be long followed up by an oncurologist and undergo cytoscopic studies with photodynamic diagnosis

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных неопластических заболеваний; в России в структуре онкологической заболеваемости на его долю приходится 2,7%. Число больных с I–II стадиями РМП среди пациентов с впервые установленным диагнозом постепенно увеличивается, в 2003 г. этот показатель составлял 50,8% [1].

Основной причиной неудовлетворительных исходов при поверхностном РМП является частое и раннее рецидивирование опухоли после лечения. Согласно современным представлениям, лечение поверхностного РМП должно состоять из удаления новообразования, профилактики рецидивов и предупреждения инвазивного роста опухоли [2].

Эффективность вакцины БЦЖ, по мнению многих авторов, зависит от двух факторов: количества колоний, формирующих группу, и их жизнеспособности. Разные авторы используют различные длительность лечения, режимы и дозы этой вакцины для терапии рецидива поверхностного РМП. В основном применяется 6-недельный курс с различными дозами вакцины [3, 4]. Однако многие авторы считают, что при рецидивах поверхностного РМП и после основного цикла лечения необходим курс поддерживающей терапии [4, 5]. М.Г. Нанна и соавт. [6] приводят результаты лечения различными штаммами (5 штаммов) и отмечают, что полная регрессия опухоли достигнута в 39,4–100% случаев. J.A. Mitjes и соавт. [7] указывают, что эффективность лечения рецидивов