

## Внутрипузырная химиотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря: возможности повышения эффективности и перспективы

К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает первое место среди новообразований мочевыделительной системы. Более половины больных с впервые установленным диагнозом имеют поверхностную опухоль: папиллярную – Та, Т1 – или плоскую, часто невидимую – cancer *in situ* (CIS).

Среди поверхностных новообразований мочевого пузыря (МП) около 70% приходится на папиллярные опухоли, ограниченные слизистой оболочкой стенки МП. Как правило, это высокодифференцированные новообразования, которые редко рецидивируют и прогрессируют. Напротив, CIS, который составляет 1–4% первичных опухолей, а в 5% случаев сопутствует поверхностным новообразованиям, является агрессивной опухолью и, если его не лечить, прогрессирует в 54% случаев в течение 5 лет [1].

Особенностями течения поверхностного РМП после хирургического удаления опухоли являются частые рецидивы и склонность к прогрессии, т. е. к переходу в инвазивный рак или уменьшению степени дифференцировки опухолевых клеток (G). Рецидивы поверхностного РМП после трансуретральной резекции МП (ТУР) развиваются в среднем у 60–70% больных в течение 5 лет, а частота прогрессии составляет около 15–20%.

В качестве причин рецидивирования рассматриваются диффузный характер неопластических изменений уротелия, наличие очагов CIS, сопутствующих папиллярной опухоли; возможность имплантации опухолевых клеток во время операции; пропущенные во время ТУР небольшие опухоли. При цистоскопии через 2–6 нед после ТУР у 32–64% больных выявляются новообразования, не удаленные во время трансуретральной резекции [2, 3].

Факторами, оказывающими влияние на рецидивирование, прогрессию опухоли и результаты лечения, являются: количество опухолей к моменту ТУР; частота рецидивов в анамнезе, рецидив в течение 3 мес; размер опухоли – чем больше опухоль, тем выше риск рецидива; дифференцировка опухолевых клеток (G).

Основываясь на прогностических факторах, выделяют несколько групп риска: опухоли малого риска (стадия Та, дифференцировка G1, единичная

опухоль, размеры менее 3 см); опухоли высокого риска (стадия Т1, степень дифференцировки G3, множественные или часто рецидивирующие опухоли, CIS); опухоли средней степени риска (все другие опухоли, Та–1, G1–2, множественные, более 3 см в диаметре) [4].

Проведение повторной ТУР в ранние сроки значительно снижает частоту рецидивов в последующем. Радикальность ТУР повышается при проведении операции с применением флюоресцентного контроля. Тем не менее при поверхностном РМП только хирургического лечения недостаточно. Наряду с оперативным удалением опухоли необходимо проводить лечение, направленное на профилактику рецидивов и предупреждение прогрессии. С этой целью применяется внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) или иммунотерапия.

Наиболее эффективными препаратами при поверхностном РМП являются адриамицин (доксорубицин), фармарубицин (эпирубицин), митомицин С, тиофосфамид. Кроме того, применяют этоглюцид (эподил) и валрубицин.

В настоящее время ВПХТ как самостоятельный метод лечения применяется редко, главным образом при CIS в тех случаях, когда не показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии. По данным L. Vossion-Gibod (1999), частота полных регрессий составляет 38–53% в зависимости от применяемого химиопрепарата. В целом эффективность ВПХТ при CIS уступает эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, при применении которой полная регрессия достигается у 70% пациентов [5].

Опубликован метаанализ результатов лечения 700 больных CIS. У 444 пациентов были сопутствующие папиллярные опухоли. В 9 рандомизированных исследованиях сравнили эффективность БЦЖ с таковой при лечении митомицином С (347 больных), эпирубицином (168 больных), адриамицином (143 больных), комбинацией адриабластина и митомицина С (42 больных). Использовали 5 различных штаммов БЦЖ. Полная регрессия опухоли отмечена у 68,1% больных в группе БЦЖ и у 51,5% в группе ВПХТ. В отдаленные сроки (среднее время наблюдения 3,6 года) безрецидивное течение заболевания отмечалось у 46,7% в группе БЦЖ и у

26,2% в группе ВПХТ. Долговременное преимущество БЦЖ было меньше при сравнении с группой митомицина С, однако если применялась поддерживающая БЦЖ-терапия, то это различие становилось достоверным ( $p=0,04$ ). В группе БЦЖ отмечено уменьшение риска прогрессии на 26%. Авторы заключили, что при лечении CIS препаратом выбора является БЦЖ [6].

При папиллярных образованиях ВПХТ назначают преимущественно как адъювантное лечение после ТУР мочевого пузыря. В 1992 г. D.L. Lamm [7] проанализировал опубликованные данные об эффективности адъювантного применения тиофосамида, доксорубина и митомицина С при поверхностном РМП. Оказалось, что применение после ТУР внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению частоты рецидивов в среднем на 15–18%. Адъювантная ВПХТ не влияла на частоту прогрессии поверхностного РМП. Существенных различий в эффективности того или иного препарата не отмечено.

Более поздние рандомизированные исследования, охватывающие значительное количество больных, также подтвердили положительное влияние адъювантной ВПХТ на снижение частоты рецидивов поверхностного РМП, не выявили достоверных различий в частоте прогрессии опухоли и не отметили различий в отдаленных результатах лечения между больными, получавшими профилактическое лечение, и подвергнутыми только ТУР [8–10].

Преимущество в отношении частоты рецидивов в группе больных, получающих адъювантную ВПХТ, уменьшается с увеличением времени наблюдения. Проведенное EORTC и MRC совместное контролируемое исследование, посвященное профилактической химиотерапии при поверхностном РМП, охватывающее около 2500 больных, показало уменьшение частоты рецидивов за 5-летний период лишь на 7% [9].

Подходы к выбору химиопрепарата и режима ВПХТ, целесообразность и вид поддерживающего лечения определяются врачом в зависимости от его опыта; часто эти решения субъективны. Тем не менее существует ряд положений, подтвердивших свое значение и рекомендуемых для широкого применения.

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность однократной инстилляцией химиопрепарата в МП в течение ближайшего времени после ТУР. Так, D.A. Tolley и соавт. [10] изучили частоту рецидивов РМП в 3 группах больных: в 1-й группе применялась однократная внутрипузырная инстиляция 40 мг митомицина в течение 24 ч после ТУР; во 2-й группе введение митомицина после ТУР дополнялось ежеквартальными про-

филактическими инстилляциями в течение 1 года; в 3-й группе адъювантная химиотерапия не проводилась. В результате риск рецидива в 1-й группе уменьшился на 34% ( $p=0,01$ ), а во 2-й – на 50% ( $p=0,001$ ) по сравнению с больными, не получавшими ВПХТ.

E. Solsona и соавт. [11] опубликовали данные рандомизированного исследования по однократному применению 30 мг митомицина С в течение 6 ч после ТУР у больных с низким риском рецидива. Оценены 57 пациентов в группе митомицина С (1-я группа) и 64 в группе наблюдения (2-я группа). Ранний рецидив был отмечен в 15,8% случаев в 1-й группе и в 34,3% – во 2-й ( $p<0,05$ ). Однако различия в частоте поздних рецидивов и общей частоте рецидивов были недостоверными: соответственно 33,3 и 40,3% в 1-й группе и 34,3 и 54,1% во 2-й. Только у 1 пациента в каждой группе зарегистрирована прогрессия. Побочные эффекты митомицина С были минимальными. Авторы заключили, что разовое введение митомицина С после ТУР увеличивает безрецидивный интервал и снижает частоту ранних рецидивов, но не влияет на частоту поздних и общее число рецидивов. Раннее введение химиопрепарата позволяет контролировать имплантацию опухолевых клеток.

В настоящее время Европейская урологическая ассоциация рекомендует однократную раннюю инстилляцию химиопрепарата всем больным поверхностным РМП после ТУР. Дополнительное лечение в группе низкого риска рецидива может не проводиться, в группе средней степени риска химиотерапию следует продолжить [12], а в группе высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия.

Вопрос о продолжительности ВПХТ, необходимости поддерживающего лечения не решен. Так, опубликованы данные о более высокой эффективности 1-годовой профилактической ВПХТ эпирубицином по сравнению с 3-месячным курсом: частота рецидивов составила соответственно 13 и 31,5% [13]. Имеются сообщения, в которых эффективность поддерживающего лечения не подтвердилась [14]. Европейская урологическая ассоциация рекомендует проведение поддерживающей ВПХТ на протяжении 6–12 мес.

Результаты применения стандартной ВПХТ в целом уступают результатам внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. Однако из-за высокой токсичности внутрипузырная БЦЖ-терапия рекомендуется главным образом при высокозлокачественных опухолях, когда риск прогрессирования заболевания перевешивает риск развития осложнений. При опухолях низкого и промежуточного риска предпочтение отдается ВПХТ. Ведутся исследования, направленные на повышение эффек-

ктивности ВПХТ и приближение ее результатов к результатам БЦЖ-терапии. Одновременно изучаются возможности применения новых противоопухолевых препаратов.

Проведен ряд исследований по сочетанному применению химиопрепаратов и вакцины БЦЖ [15–19]. Е. Rintala и соавт. [17] изучили эффективность ВПХТ митомицином С (1-я группа) и чередованием митомицина С и БЦЖ (2-я группа) в рандомизированном исследовании у 188 больных с быстрым рецидивом РМП Та и Т1 после ТУР. Лечение проводили в течение 2 лет. Рецидивы в течение периода инстилляций выявлены у 64 и 62% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Среднее время до 1-го рецидива составило 12 мес в 1-й группе и 7 мес – во 2-й. В обеих группах достоверно снижалась частота рецидивов по сравнению с таковой у этих же больных до начала профилактического лечения (после выполнения только ТУР). Авторы не обнаружили различий в эффективности обоих методов лечения.

Ј.А. Witjes и соавт. [19] после ТУР рандомизировали больных со средним и высоким риском рецидива на 2 группы: 90 больных 1-й группы получали 4 еженедельные инстилляции 40 мг митомицина С и затем 6 еженедельных инстилляций БЦЖ (Tice); 92 пациента 2-й группы получали 10 еженедельных инстилляций митомицина С по 40 мг. Частота бактериального и химического цистита была одинаковой в обеих группах. Аллергические реакции, включая кожную сыпь, были чаще в группе митомицина С ( $p=0,08$ ). Системные реакции чаще встречались в 1-й группе ( $p=0,07$ ). При среднем времени наблюдения 32 мес рецидивы возникли у 35 и 42 больных ( $p=0,36$ ), а прогрессия – у 5 и 4 ( $p=0,70$ ) 1-й и 2-й групп соответственно. Таким образом, различий в эффективности и токсичности между двумя группами не выявлено.

Оценены результаты лечения 304 больных CIS, которые получали терапию в 2 группах: 1-я группа – 6 еженедельных инстилляций 40 мг митомицина С с последующими разовыми ежемесячными введениями поочередно БЦЖ (120 мг) и митомицина С; 2-я группа – только внутрипузырная БЦЖ-терапия по 120 мг по той же схеме. Продолжительность лечения составила 1 год, среднее время наблюдения – 56 мес. Полная регрессия опухоли по окончании лечения наблюдалась в 78,9 и 77,9% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Средний безрецидивный период составил 39,1 мес в 1-й группе, во второй – не достигнут ( $p=0,03$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 40,7 и 53,8% соответственно. Имелась тенденция к улучшению выживаемости без прогрессии во 2-й группе ( $p=0,07$ ). Авторы сделали вывод, что применение монотерапии БЦЖ было бо-

лее эффективным, но чередующееся лечение обладало лучшей переносимостью [1].

Изучена эффективность адьювантной ВПХТ чередующимися введениями 150 мг вакцины БЦЖ и 50 мг эпирубицина (1-я группа) и только 150 мг БЦЖ (2-я группа) [16]. Инстилляции проводили еженедельно в течение 6 нед, затем ежемесячно на протяжении 10 мес. Оценены 124 больных, среднее время наблюдения составило 30,4 мес. Различия в частоте рецидивов и прогрессии РМП между двумя группами не достигало уровня статистической значимости. Интервал до 1-го рецидива в 1-й группе был больше, чем во второй ( $p=0,05$ ). Частота развития токсичности и осложнений была значительно ниже при чередующемся лечении (27,3%), чем при применении только БЦЖ (70,7%;  $p=0,001$ ). Было сделано заключение, что последовательная терапия БЦЖ/эпирубицином сравнима с только БЦЖ по эффективности и превосходит ее в отношении токсичности.

Предпринимаются попытки применения ВПХТ на фоне назначения иммуномодуляторов. Так, профилактическая ВПХТ эпирубицином (8 еженедельных инстилляций 30 мг эпирубицина в 30 мл физиологического раствора в течение 12 нед после ТУР) в сочетании с оральным применением *Lactobacillus Casey Preparation* оказалась более эффективной, чем только применение эпирубицина по той же схеме: при среднем сроке наблюдения 24,5 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71,1 и 58,4% соответственно. Проявления токсичности ВПХТ в обеих группах не различались [20].

Ранее были опубликованы результаты нескольких исследований сочетанного применения химиопрепарата и интерферона- $\alpha$ . U. Ungelmann и соавт. [21] в рандомизированном исследовании в 3 группах больных изучили эффективность адьювантного внутрипузырного применения митомицина С, интерферона- $\alpha$  и сочетания этих препаратов. Рецидивы заболевания развились в 21,7, 18,2 и 0% случаев соответственно. Авторы пришли к заключению, что комбинация митомицина С и интерферона более эффективна, чем каждый препарат в отдельности.

Проводится изучение сочетанного применения нескольких химиопрепаратов, а также более высоких разовых и суммарных доз химиопрепаратов.

Эффективность последовательного применения митомицина С и доксорубицина была изучена Н. Sekine и соавт. [14] у 43 пациентов, страдающих CIS. Полная регрессия опухоли была достигнута у 32 (74%) больных. У 13 (41%) пациентов с полной регрессией в дальнейшем развился рецидив заболевания. Из 11 больных, не ответивших на лечение, у 2 пол-

ная регрессия была получена после повторного такого же курса. 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с полной регрессией составила 63 и 57% соответственно. У 8 пациентов отмечалась прогрессия заболевания. Химический цистит был у большинства больных, из них у 18 — выраженный, требовавший лечения.

Опубликованы результаты применения высокой дозы эпирубицина в адьювантном лечении РМП T1G2 [22]. Эпирубицин вводили по 80 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед и затем 1 раз в месяц в течение 11 мес. Среднее время наблюдения 38 мес. Рецидивы заболевания выявлены у 52 (43,3%) больных, среднее время до рецидива 44 мес.

В другом исследовании, где авторы применяли низкие разовые дозы эпирубицина (30 мг), показано, что интенсификация лечения и тем самым увеличение суммарной дозы химиопрепарата до 360 мг за 10–12 нед (по сравнению со 180 мг за 6–12 нед) также приводит к увеличению безрецидивной выживаемости [23].

Интересными представляются исследования, нацеленные на повышение эффективности ВПХТ при помощи увеличения концентрации химиопрепарата в МП. Так, М. Kuroda и соавт. [24] в мультицентровом исследовании, включавшем 622 пациента с РМП Tа–T1, G1–G2, изучили эффективность ВПХТ эпирубицином. Больные рандомизировались в 3 группы. Разовая доза эпирубицина в 1, 2 и 3-й группах составляла соответственно 20, 30 и 40 мг. Каждый раз препарат растворяли в одном и том же количестве физиологического раствора — 40 мл. Больным 1-й группы проведено 17 инстилляций в течение года, 2-й — 12 инстилляций в течение 7 мес, 3-й — 9 инстилляций в течение 4 мес. График первых 9 инстилляций был одинаков во всех 3 группах. Суммарно больные получили 340, 360 и 360 мг эпирубицина соответственно. Время, за которое развился рецидив заболевания у 50% больных, составило 688, 1007 и 1186 дней соответственно. Таким образом, авторы показали, что наибольший противоопухолевый эффект получен при применении большей концентрации эпирубицина, несмотря на более короткий профилактический курс. Побочные реакции в виде поллакиирии и болезненного мочеиспускания также достоверно чаще развивались при повышении концентрации химиопрепарата. Не было статистически достоверных различий в частоте развития дизурии, гематурии и контрактированного МП.

Попытка улучшения результатов ВПХТ за счет повышения концентрации препарата предпринята в другом мультицентровом исследовании [25]. Больные получали адьювантную химиотерапию митомицином С в 2 группах. Больных основной группы инструктировали воздерживаться от питья

за 8 ч до введения митомицина С и во время удержания препарата (2 ч); они получали внутрь 1,3 г бикарбоната натрия накануне ночью, утром в день ВПХТ и за 30 мин до инстилляций. Непосредственно перед инстилляцией катетером эвакуировали всю мочу под ультразвуковым контролем (оставалось менее 10 мл) и внутривезикулярно вводили по катетеру самотеком 40 мг митомицина С в 20 мл стерильной воды. Больные контрольной группы не получали инструкций и бикарбоната натрия, у них не добивались полного опорожнения МП и им вводили 20 мг митомицина С в 20 мл стерильной воды. Адьювантную ВПХТ начинали в течение 28 дней после ТУР. В протокол включены 230 больных, оценены по окончании лечения 201: 99 пациентов в контрольной группе и 102 — в основной. Безрецидивное течение у закончивших лечение больных в основной и контрольной группах в течение 5 лет зафиксировано в 41,0 и 24,6% случаев, а время до рецидива составило 29,1 и 11,8 мес соответственно ( $p=0,005$ ). Гематологической токсичности не отмечалось. Дизурия чаще встречалась в основной группе (33,3%), чем в стандартной (17,9%). Дизурия III степени была у 4 пациентов в основной группе и ни у одного в контрольной. По одному больному в каждой группе прекратили лечение из-за дизурии.

Ряд авторов видят возможность оптимизации ВПХТ в комбинации ее с локальной гипертермией. Предполагается, что под воздействием гипертермии повышается проницаемость клеточной мембраны для лекарственных препаратов, усиливается реакция препарата с ДНК, а процессы репарации ДНК угнетаются.

Опубликованы предварительные результаты мультицентрового Европейского исследования по комбинированному применению ВПХТ и локальной гипертермии [26]. В исследование включены 115 больных РМП Tа–T1, относящиеся к группам высокого и промежуточного риска, из которых 41 пациент был резистентен к БЦЖ-терапии. Всем произведена ТУР, опухоли удалены. Лечение заключалось в инстилляциях в МП 20 мг митомицина С в 50 мл физиологического раствора. Для поддержания постоянной концентрации препарата через 30 мин раствор митомицина С, разбавленный мочой, заменяли на новый. Химиотерапия проводилась на фоне локальной гипертермии 41–44°C. Продолжительность сеанса 60 мин. Проводили 6–8 еженедельных, а затем 4–6 ежемесячных сеансов. Оценены 90 больных, среднее время наблюдения 18 мес. Риск рецидива в течение 1 года — 14,3%, по окончании 2 лет наблюдения — 24,6%. Для больных с рецидивами после БЦЖ-терапии риск рецидива составил 23,1 и 41,2% через 1 и 2 года соответственно. Побочное действие отмечалось у 65 пациентов и заключалось в

термическом изменении задней стенки МП. Как правило, эти повреждения не сопровождались симптомами и проходили самостоятельно. Тканевая реакция на гипертермию наблюдалась у 24% больных. Во время лечения больные отмечали умеренно выраженную дизурию, императивные позывы. Системных реакций не было, так как несмотря на увеличение абсорбции митомицина С в условиях локальной гипертермии концентрация в плазме при используемых дозах химиопрепарата значительно ниже токсической [27].

Относительно низкая эффективность ВПХТ при РМП в значительной степени обусловлена устойчивостью опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Некоторые клетки обладают первичной резистентностью, некоторые приобретают ее в процессе химиотерапии. Существует несколько механизмов, обуславливающих множественную лекарственную устойчивость. Что касается антрациклинов, то механизм резистентности к ним заключается в активном выбросе препарата из клетки специальными гликопротеинами (p-GP), расположенными в ядерной и цитоплазматической мембранах и выполняющими роль помп. В 1990-х годах было установлено, что верапамил ингибирует действие p-GP, препятствует выбросу антрациклинов из клетки и тем самым усиливает цитотоксическое действие химиопрепаратов. Кроме того, имеются данные, что рН среды, в которой находится химиопрепарат, влияет на его эффективность [25, 28].

N.M. Haggis и соавт. [29] провели исследование по определению цитотоксической активности эпирубицина в зависимости от рН среды и присутствия верапамила. Работа проводилась *in vitro* на линии клеток РМП, чувствительных и резистентных к химиопрепаратам. Исследование показало, что на изменение реакции среды в щелочную сторону (до рН 8,0) более выражено отвечают (повышением внутриядерной концентрации эпирубицина) клетки, чувствительные к химиопрепарату, чем резистентные. Добавление верапамила возвращало резистентным клеткам чувствительность к эпирубицину. Особенно это проявлялось при повышении рН с 6,0 до 8,0.

Метод ионофореза — перемещения заряженных частиц в электрическом поле — давно применяется в медицине. В 1990-х годах было показано в исследовании *in vitro*, что проникновение митомицина С в стенку МП в электрическом поле в 4–7 раз больше, чем при пассивной диффузии [30]. В дальнейшем разработанный метод EMDA (electromotive drug administration) был применен в клинике, в том числе и для лечения поверхностного РМП. Аджьювантное использование метода с применением митомицина С позволило добиться безрецидивного течения за-

болевания у 56,6% больных при среднем сроке наблюдения 14,1 мес [31]. Частота побочных эффектов (боль над лоном, дизурия) была умеренной. В дальнейшем было показано, что в группе больных высокого риска метод EMDA с применением митомицина С не уступает по эффективности БЦЖ-терапии и превосходит почти в 2 раза стандартную ВПХТ митомицином С [32].

Недавно были опубликованы результаты применения электрофореза доксорубицина при поверхностном РМП Tа–T1 G1–G2 [33]. Основную группу составили 17 больных с маркерной или неудаленной опухолью. В контрольной группе (17 пациентов) применялась обычная ВПХТ доксорубицином. Полная регрессия опухоли достигнута у 64,7% больных в основной группе и у 35,5% — в контрольной. Частота осложнений не различалась. У 4 больных основной и 5 контрольной группы лечение было прервано из-за развившихся осложнений (химический цистит — 8, ожог дна мочевого пузыря — 1).

Большое количество исследований посвящено применению химиопрепаратов, не использовавшихся ранее для внутривезикулярного введения. Одним из них является гемцитабин, уже хорошо зарекомендовавший себя в системной химиотерапии. При метастатическом и инвазивном РМП комбинация гемцитабин + цисплатин является стандартной.

В ряде исследований I фазы [34–37] была изучена переносимость гемцитабина в дозах 500–2000 мг. Препарат растворяли в 50–100 мл физиологического раствора; экспозиция в мочевом пузыре составляла 60–120 мин. Концентрация гемцитабина в плазме была неопределяемой или низкой с пиком между 30-й и 60-й минутами. Уровень метаболита дифлюородооксиуридина достигал максимального уровня 5 мкМ, что указывало на очень низкий пассаж препарата в системную циркуляцию [37]. Местная токсичность была незначительной, проявлялась ургентным мочеиспусканием, дизурией I степени и не требовала специального лечения. Дизурия II степени наблюдалась редко. Описано язвенное поражение слизистой мочевого пузыря у 1 больного [38]. Системные побочные эффекты наблюдались редко. Описаны головная боль, утомляемость, тяжесть в ногах, головокружение и лихорадка менее 38°C в течение первых инстилляций. Гематологическая токсичность наблюдалась редко и, как правило, не превышала I степени. Отмечена печеночная токсичность в виде повышения активности АСТ и АЛТ.

В клинических исследованиях II фазы отмечена высокая эффективность гемцитабина. Так, P. Gontero и соавт. [39], изучавшие эффективность гемцитабина на маркерных опухолях у больных рецидивным РМП промежуточного риска, отметили полную регрессию опухоли у 22 (56%) из 39 пациен-

тов. У не ответивших на лечение 17 больных прогрессии заболевания не отмечалось.

Описаны результаты многоцентрового исследования, охватывающего 116 пациентов РМП промежуточного и высокого риска Та–Т1 или CIS [38]. Выполняли ТУР и адъювантно вводили гемцитабин (2000 мг в 50 мл физиологического раствора) на 1 ч 1 раз в неделю в течение 6 нед. Через 1 год после лечения у 29 (25,43%) больных отмечен рецидив заболевания (у 7 из них с прогрессией) в среднем через 7 мес после ТУР. Рецидивы развивались чаще у ранее леченных больных ( $p=0,0408$ ) и при Т1 чаще, чем при Та ( $p=0,0018$ ). В группе промежуточного риска рецидивы были у 25,92% больных (2 с прогрессией), а в группе высокого риска – у 77,14% (5 с прогрессией), однако различий в выживаемости этих больных не было. У БЦЖ-рефрактерных больных частота рецидивов составила 32,5%, в то время как у пациентов, не получавших ранее БЦЖ-терапию, – 21% ( $p=0,4863$ ).

В другом исследовании изучали эффективность ВПХТ гемцитабином на маркерных опухолях у 42 больных [40]. Лечение начинали через 7–15 дней после ТУР. Препарат (2000 мг) вводили 1 раз в неделю в течение 8 нед. Полной регрессии удалось добиться у 28 (66,6%) больных, 14 (33,3%) пациентов не ответили на лечение. Побочные эффекты (гематурия, дизурия) наблюдались у 6 больных.

И.В. Серегин и соавт. применяли гемцитабин у 14 больных РМП, резистентных к БЦЖ-терапии [41]. Препарат назначали через 2–3 нед после ТУР всех видимых опухолей по 1000 мг в 100 мл физиологического раствора с экспозицией 2 ч. Инстилляцию производили 2 раза в неделю в течение 3 нед. После недельного перерыва подобный курс повторяли. Безрецидивное течение заболевания отмечено у 10 (71,5%) пациентов, средняя продолжительность безрецидивного периода – 11,3 мес. Рецидив развился у 4 больных, прогрессирования заболевания не наблюдалось.

Таким образом, гемцитабин показал себя эффективным препаратом при внутривезикулярном применении у больных поверхностным РМП. Интересно, что при определении *in vitro* чувствительности новообразований МП к химиопрепаратам, применяющимся для ВПХТ, наибольшая обнаружена к гемцитабину, в то время как доксорубин и митомицин С были эффективны только в 40% случаев [8]. Возможно, гемцитабин может быть препаратом выбора для ВПХТ второй линии, в частности, у больных с рецидивами после БЦЖ-терапии, не подходящих для цистэктомии. Необходимо продолжить исследования по III фазе для накопления данных.

Недавно были опубликованы результаты первого клинического исследования по внутривезикуляр-

ному применению доцетаксела [43]. В протокол были включены больные РМП Та, Т1 и CIS с рецидивами после проведенной ранее внутривезикулярной терапии. Проводили 6 еженедельных инстилляций доцетаксела, начиная с 5 мг, с повышением доз до достижения максимально переносимой. Эффективность оценивали с помощью цистоскопии с биопсией, цитологического исследования мочи и КТ. Закончили лечение 14 (78%) из 18 больных. Ни у одного пациента не отмечали абсорбции доцетаксела, ни одного случая токсичности III–IV степени не было. У 9 (64%) больных отмечалась токсичность I–II степени, наиболее частой была дизурия. У 8 (57%) пациентов признаки болезни по окончании лечения отсутствовали. При среднем сроке наблюдения 5,6 мес ни у одного больного, достигшего полной регрессии, не развился рецидив.

Таким образом, доцетаксел продемонстрировал минимальную токсичность и отсутствие системной абсорбции. Необходимы клинические исследования II фазы.

Опубликованы результаты исследования препарата EOquin™ [44]. В исследование были включены 46 больных с множественными рТа или рТ1-опухолями. Все опухоли, кроме одной – маркерной, были резецированы. Проводили 6 еженедельных инстилляций EOquin (araziquone, EO9). Эффект оценивали через 2–4 нед после последней инстилляции. Один больной прервал лечение из-за побочных эффектов. Гистологически доказанный полный эффект наблюдали у 30 (65%) пациентов. Прогрессии до инвазивного РМП не отмечено. Местная токсичность была сравнима с таковой митомицина С и эпирубицина, но наблюдалась реже и была менее выраженной, чем токсичность БЦЖ.

Таким образом, ВПХТ широко применяется при лечении больных поверхностным РМП. Она в целом уступает эффективности внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Проводятся многочисленные поисковые исследования с целью улучшения результатов ВПХТ. Комбинация химиопрепаратов с БЦЖ и другими иммуномодуляторами, сочетанное применение нескольких химиопрепаратов и создание условий для усиления их воздействия на опухоль (повышение концентрации, изменение pH среды и др.), дополнительное применение некоторых физических факторов (гипертермия, электрофорез) позволяют повысить эффективность ВПХТ и приблизить ее к эффективности БЦЖ при меньшем числе побочных эффектов. Дальнейшие перспективы связаны с разработкой и изучением новых лекарственных препаратов (уже зарекомендовавшие себя гемцитабин, доцетаксел, EOquin™ и др.), преодолением лекарственной устойчивости.

## Литература

1. Kaasinen E., Wijkström H., Malmström P.-U. et al. Alternating Mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol* 2003; 43: 637–45.
2. Herr H. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Urology* 1999; 162: 74–6.
3. Klan R., Loy V., Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1991; 146: 316–8.
4. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2): 105–12.
5. Матвеев Б.П. Химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. В кн. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П.Матвеева. М., 2003; с. 260–70.
6. Sylvester R., Van der Meijden A., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol Suppl* 2005; 4(3): 219.
7. Lamm D.L. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3(1): 39–47.
8. Kurth K., Tunn U., Ay R. et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158(2): 378–84.
9. Pawinski A., Bouffloux C., Sylvester R. et al. Meta-analysis of EORTC/MRC random mixed clinical trials for prophylactic treatment of Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 492A.
10. Tolley D.A., Parmar M.K.B., Grigor K.M., Lallemand G. and the Medical research council superficial bladder cancer working party. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996; 155(4): 1233–8.
11. Solsona E., Iborra I., Ricos J.V. et al. Effectiveness of a single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup. *J Urol* 1999; 161(4): 1120–3.
12. European Association of Urology. Guidelines. 2006; p. 1–17.
13. Koga H., Kuroiwa K., Yamagushi A. et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004; 171(1): 153–7.
14. Sekine H., Fukui I., Yamada T. et al. Intravesical Mitomycin C and Doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder: a longer followup result. *J Urol* 1994; 151(1): 27–30.
15. Юрченко А.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря у больных с неблагоприятным прогнозом. *Онкоурология* 2005; (2): 46–50.
16. Ali-El-Dein B., Nabeen A., Ismail E.-H., Ghoneim M. Sequential bacillus Calmette-Guerin and epirubicin versus bacillus Calmette-Guerin alone for superficial bladder tumors: a randomized prospective study. *J Urol* 1999; 162(2): 339–42.
17. 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. *J Urol* 1996; 156(1): 56–60.
18. Wijkström H., Kaasinen E., Malmström P.-U. et al. A Nordic study comparing intravesical instillations of alternating Mitomycin C and BCG with BCG alone in carcinoma in situ of the urinary bladder. *J Urol* 1999; 161(4): 286.
19. Witjes J.A., Caris C.T.M., Mungan N.A. et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998; 160(5): 1668–72.
20. Koga H., Hasui Y., Fujimoto N. et al. A randomized controlled trial of prophylactic intravesical instillation chemotherapy in combination with the oral administration of a Lactobacillus Casei preparation versus intravesical instillation chemotherapy alone for recurrence after a transurethral resection of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; 173(4): 249.
21. Ungelmann U., Knopf H.J., Graff J. et al. Interferon- $\alpha$ 2b instillation prophylaxis in superficial bladder cancer – a prospective, controlled three-armed trial. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3 (Suppl 1): 33–7.
22. Torelli F., Catanzaro F. (Desio), Conti G. et al. High-dose Epirubicin in prophylactic treatment of T1G2 superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2001; 39 (1 Suppl 2): 11–4.
23. Mitsumori K., Tsuchiya N., Habuchi T. et al. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int* 2004; 94: 317–21.
24. Kuroda M., Nijima T., Kotake T. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical Epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – the 6th trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRC): a randomized trial of intravesical Epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40ml. *Eur Urol* 2004; 45: 600–5.
25. Au J L.-S., Badalament R.A., Wientjes G. et al. Methods to improve efficacy of intravesical Mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 597–604.
26. Van der Heijden A.G., Kiemeneij L.A., Gofrit O.N. et al. Preliminary European results of local Microwave Hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004; 46(1): 65–72.
27. Paroni R., Salonia A., Lev A. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Clin Pharmacol* 2001; 52: 273–8.
28. Malmström P.-U. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Clin Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 109–26.
29. Harris N.M., Duffy P.M., Crook T.J. et al. Intravesical pH: a potentially important variable affecting efficacy and the further development of anthracycline chemotherapy for superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 90: 957–64.
30. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Massoud R. et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912.
31. Riedl C.R., Knoll M., Plas E., Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851–6.
32. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Stephen R.L. et al. Intravesical electromotive Mitomycin C versus passive transport Mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777–82.
33. Ролевич А.И., Суконок О.Г., Красный С.А., Жуковец А.Г. Внутрипузырный электрофорез доксорубина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования. *Онкоурология* 2005;(2): 34–40.
34. De Berardinis E., Antonini G., Peters G.J. et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int* 2004; 93(4) 491–4.
35. Palou J., Carca S. A., Segarra J. et al. 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. *J Urol* 2004; 172: 485–8.
36. Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M.P. et al. Intravesical Gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 697–703.
37. Witjes J.A., van der Heijden A.G., Vriesema J.L.J. et al. Intravesical Gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol* 2004; 45:182–6.
38. Bartoletti R., Cai T., Gacci M. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66(4): 726–31.
39. Gontero P., Casetta G., Maso G. et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of Gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004; 46: 339–43.
40. Calais da Silva F.M., Calais da Silva F.E. Phase 2 study 2000 mg of intravesical gemcitabine in marker lesions. *Eur Urol Suppl* 2005; 4(3): 222.
41. Серегин И.В., Самойленко В.М., Фигурин К.М. Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. *Онкоурология* 2005; (2): 32–4.
42. Büttner M., Strohmaier W.I., Heidecke H. Testing of chemosensitivity in patients with transitional cancer of the bladder. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 187.
43. McKiernan J.M., Murphy A.M., Goetzl M. et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the treatment of superficial bladder cancer resistant to standard intravesical therapy. *J Urol* 2005; 173(4): 247.
44. Van der Heijden A.G., Moonen P.M.J., Cornel E.B. et al. Phase II marker lesion study with intravesical instillation of EOQuin™ in superficial bladder cancer, toxicity and marker response – the final results. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 188.