

в их количестве как при различных гистологических типах, так и на разных стадиях опухоли шейки матки. По их мнению, количество гранул серебра не является маркером пролиферативной активности в этих опухолях.

Данные нашего исследования показали, что есть достоверные различия количества гранул серебра на одно ядро, а также индекса ОЯОР между нормальным эпителием шейки матки и раком *in situ* и инвазивным плоскоклеточным (ороговевающим и неороговевающим) раком шейки матки.

Значимого различия изученных показателей между раком *in situ* и инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки найдено не было, что отражает единую сущность этих двух процессов.

Таким образом, данные литературы и проведенное нами исследование позволяют считать полезным использование в качестве дополнительного метода выявления ОЯОР при диагностике различных опухолевых поражений шейки матки.

Выводы

1. Среднее количество гранул серебра на одно ядро в случаях с неизменным эктоцервикальным эпителием составило 2,1, а среднее значение индекса ОЯОР — 1,87; при раке *in situ* шейки матки — 5,43, и 3,2, при инвазивном плоскоклеточном ороговевающим и неороговевающим раке шейки матки — 5,6 и 3,25 соответственно.

2. Имеется достоверное различие количества гранул серебра на одно ядро, а также индекса ОЯОР между нормальным эпителием шейки матки, с одной стороны, и раком *in situ* и инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки — с другой.

3. Не выявлено значимого различия при изучении среднего количества гранул серебра и индекса ОЯОР между раком *in situ* и инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Код проекта: № 93-04-22050.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.62-006.6-085.37

Б. П. Матвеев, О. Б. Карякин, К. М. Фигурин,
Д. Т. Леви, К. Н. Сафиуллин, В. И. Цыгану

ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ВАКЦИНОЙ БЦЖ

НИИ клинической онкологии, Москва, НИИМР РАМН, Обнинск

В последнее десятилетие иммунотерапия и иммунопрофилактика рака мочевого пузыря (РМП) получили широкое распространение. Из числа известных иммуномодуляторов наибольшее количество исследований проведено с использованием вакцины БЦЖ, впервые примененной в клинической практике А. Morales в 1976 г. [3]. Исследователи, проводившие сравнительную оценку различных методов лечения РМП, сообщают о высокой эффективности внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ в лечении множественных поверхностных новообразований мочевого пузыря (МП) и считают этот метод наиболее эффективным средством профилактики рецидивов после трансуретральной резекции (ТУР) МП [1, 2, 4, 5].

В отделениях урологии ОНЦ РАМН и НИИМР РАМН с 1988 г. проводилось клиническое испытание отечественного препарата БЦЖ — «БЦЖ для лечения и профилактики рака мочевого пузыря», приготовленного

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Грабовская И. Л., Мамаева С. Е., Мамаев Н. Н. // Цитология. — 1986. — № 3. — С. 350—359.
2. Збарский И. Б. Организация клеточного ядра. — М., 1988. — С. 368/95—101.
3. Мамаев Н. Н., Мамаева С. Е., Бандиладхайя Д., Медведева Н. В. // Цитология. — 1980. — № 2. — С. 161—167.
4. Мамаев Н. Н., Мамаева С. Е., Либуркина И. Л. и др. // Там же. — 1984. — № 1. — С. 46—51.
5. Мамаев Н. Н., Бебия Н. В., Мамаева С. Е. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1985. — № 4. — С. 477—479.
6. Челидзе П. В., Зайцева О. В. // Успехи соврем. биол. — 1988. — № 2. — С. 252—268.
7. Crocker J., Skilbuk N. // J. clin. Path. — 1987. — Vol. 40. — P. 885—889.
8. Cullimore J. E., Rollason T. P., Marshall T. // J. clin. Path. — 1989. — Vol. 42. — P. 1276—1280.
9. De Capoa, Boldini A., Marlekaj P. et. al. // Cell Biol. Int. Rep. — 1985. — N 9. — P. 791—796.
10. Egan M. J., Freeth M., Crocker J. // Histopathology. — 1988. — Vol. 13, N 5. — P. 561—567.
11. Goodpasture C., Bloom S. // Cromosoma. — 1975. — Vol. 53. — P. 37—50.
12. Howell W. M., Denton T. E., Diamond J. R. // Experientia. — 1975. — Vol. 31. — P. 260—262.
13. Marbaix E., Dewandeller S., Habbo Cl. et al. // Int. J. Gynecol. Path. — 1989. — Vol. 8, N 3. — P. 237—245.
14. Newbold K. M., Rollason T. P., Luesley D. M., Ward K. // J. clin. Path. — 1989. — Vol. 42, N 4. — P. 441—442.
15. NORs — a new method for the pathologist. // Lancet. — 1987. — Vol. 20, N 1. — P. 1413—1414.
16. Ploton D., Bendayan M., Adnet J.-J. // Biol. Cell. — 1983. — Vol. 49, N 1. — P. 29—34.
17. Ploton D., Menager M., Adnet J.-J. // Ibid. — 1984. — Vol. 52. — P. 88.
18. Ploton D., Menager M., Adnet J.-J. // J. Cell Sci. — 1985. — Vol. 74. — P. 239—256.
19. Ploton D. et al. // Ann. Path. — 1988. — Vol. 8, N 3. — P. 248—252.
20. Rowlands D. C. // J. clin. Path. — 1988. — Vol. 41, N 11. — P. 1200—1202.
21. Wood A. J., Egan M. J. // Histopathology. — 1989. — Vol. 15, N 3. — P. 306—308.

Поступила 29.09.92 / Submitted 29.09.92

В. П. Матвеев, О. В. Карякин, К. М. Фигурин,
Д. Т. Леви, К. Н. Сафиуллин, В. И. Цыгану

INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY OF BLADDER SURFACE CANCER WITH BCG VACCINE

Research Institute of Clinical Oncology, Moscow, Research Institute of Medical Radiology RAMS, Obninsk

Immunotherapy and immunoprophylaxis of bladder cancer (BC) have been practised on a large scale over the last decade. Among other immunomodulators the largest number of investigations was performed with BCG vaccine first used in the clinical practice by A. Morales in 1976 [3]. Comparative evaluation of various methods of treatment for BC give evidence of high efficacy of BCG intravesical instillations in treatment of multiple surface neoplasms of the bladder and relapse prevention after transurethral resection (TUR) of the bladder [1, 2, 4, 5].

A clinical study of domestic BCG preparation called "BCG for treatment and prevention of bladder cancer" produced on the basis of domestic substrain *M. Bovis BCG-1* has been performed since 1988 at Urology Units of the CRC RAMS and RIMR RAMS. This paper presents results of immunotherapy of surface BC.

Criteria of inclusion in the study were multiple surface recurrent tumors of the bladder; primary surface tumors

из отечественного субштамма М. Bovis BCG-1. В настоящей работе представлены результаты иммунотерапии поверхностного РМП.

Показаниями для включения в исследование были множественное поражение МП поверхностными рецидивными опухолями; первичные поверхностные опухоли МП, когда из-за множественности поражения невозможно было выполнить ТУР, в том числе больные после неэффективной внутрипузырной химиотерапии.

Противопоказаниями для включения в исследование являлись тяжелые интеркуррентные заболевания в стадии декомпенсации; наличие в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза; сопутствующие заболевания аллергической природы; наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса; аденома простаты с количеством остаточной мочи более 50 мл.

До начала лечения проводили клиническое, рентгенологическое, ультразвуковое, эндоскопическое обследование больных с целью установления стадии заболевания, количества, размеров и локализации опухолевых образований. В обязательном порядке производили биопсию опухоли и цитологическое исследование мочи. Изучали иммунологический статус больных, проводили внутрикожную пробу с туберкулином.

Лиофилизированная вакцина БЦЖ была приготовлена в НИИЭМ РАМН им. Н. Ф. Гамалеи и расфасована в ампулах по 50 мг. Контроль качества вакцины осуществлялся в ГИСК им. Л. А. Тарасевича. В 1 мг препарата содержалось $(5-10) \cdot 10^6$ жизнеспособных клеток.

Для внутрипузырной иммунотерапии использовали три схемы лечения.

Первая схема. Больным после опорожнения МП эластичным катетером вводили в МП 100 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, и рекомендовали удерживать препарат в течение 2 ч. Через 2 ч они самостоятельно опорожнялись МП посредством мочеиспускания. Введение препарата производили 1 раз в неделю в течение 8 нед. Через 2 нед после окончания 8-недельного цикла проводили контрольное обследование, включавшее цистоскопию и цитологическое исследование мочи. Больных с отсутствием эффекта, а также с частичным эффектом, но плохо переносящих терапию, переводили на другой вид лечения. Пациентам с частичным эффектом и хорошей переносимостью препарата проводили повторный 8-недельный цикл БЦЖ-терапии в той же дозе с последующей оценкой эффекта и решением вопроса о поддерживающем лечении. В тех случаях, когда отмечали полную регрессию опухоли, проводили поддерживающую терапию: 100 мг вакцины БЦЖ вводили в МП 4 раза с интервалом 2 нед, затем 6 раз с интервалом 1 мес, затем 4 раза с интервалом 3 мес. За 20 мес поддерживающего лечения доза вакцины БЦЖ составляла 1400 мг. Контрольные обследования проводили через каждые 3 мес. В дальнейшем при сохранении полной регрессии больного только наблюдали, при появлении рецидива переводили на другие методы лечения.

Вторая схема. Больным в МП вводили 120 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, с удержанием препарата в течение 2 ч. Кроме того, рекомендовали через каждые 15 мин менять положение тела с последующим мочеиспусканием. Лечение проводили 1 раз в неделю в течение 6 нед. Контрольный осмотр проводили через 4 нед после 6-го введения препарата. В последующем больного переводили на поддерживающую терапию: 6 инстилляций по

of the bladder making TUR impossible, including cases after ineffective intravesical chemotherapy.

Exclusion criteria were severe intercurrent disease in decompensation stage; a history of previous tuberculosis; concurrent allergic disorders; vesicourethral reflux; prostatic adenoma with more than 50 ml residual urine.

Prior to treatment the patients underwent clinical, X-ray, ultrasonic, endoscopic examinations for evaluation of disease stage, number, size and site of neoplasms. Tumor biopsy and urine cytology were obligatory. The patients were examined for immunological status and tuberkulin tested.

Freeze dried BCG vaccine vials 50 mg were manufactured at the N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology. Vaccine quality control was performed at the L.A. Tarasovich State Standardization and Control Institute. Each mg of the preparation contained $(5-10) \cdot 10^6$ viable cells.

The intravesical immunotherapy was performed according to three schedules, as follows.

Schedule 1. After emptying the bladder the patients received 100 mg of BCG vaccine in 50 ml of saline solution through an elastic catheter to be held in the bladder for 2 hours. At 2 hours following administration the patients emptied the bladder by urination. The vaccine was administered once a week for 8 weeks. At 2 weeks following the last administration of the 8-week cycle the patients underwent check examination including cystoscopy and urine cytology. Non-responders or partial responders showing poor tolerance were transferred to other treatment modalities. Patients with partial response and good tolerance underwent a second 8-week cycle of BCG therapy at the same dosage with evaluation of response and further maintenance therapy to follow. In cases of complete response the maintenance therapy consisted of 4 BCG intravesical administrations at 100 mg at 2-week intervals to be followed with 6 instillations at 1-month intervals and 4 instillations at 3-month intervals. The total dose of BCG given for 20 months of maintenance therapy was 1400 mg. Check examinations were performed every 3 months. In cases of complete tumor regression maintained the patient was followed up without treatment, in the case of disease recurrence the patients were transferred to other treatment modalities.

Schedule 2. The patients received intravesically 120 mg BCG in 50 ml saline solution to be held for 2 hours. The patients were recommended to change body position every 15 minutes and to urinate. The therapy was given once a week for 6 weeks. Check examinations were performed at 4 weeks following the 6th administration of the vaccine. After that the patients received maintenance therapy consisting of 6 instillations of BCG at 100 mg at 2-week intervals with a check examination to follow, then 6 BCG instillations at 100 mg at 1-month intervals. The total vaccine dose was 1920 mg. After that complete responders were followed up without specific therapy, patients with residual tumors were transferred to other treatment modalities.

Schedule 3. The patients received 150 mg of BCG vaccine in 50 ml of saline solution through an elastic catheter on a weekly basis for 6 weeks. The patients were recommended to hold the preparation in the bladder for 2 hours and then to urinate. Check examinations were performed at 1 month following treatment. Complete responders were followed up, partial responders with good tolerance repeated the cycle. Patients with partial response and poor tolerance as well as non-responders were transferred to other treatment modalities.

100 мг вакцины БЦЖ с интервалом 2 нед и затем, после очередного контрольного обследования, 6 инстилляций по 100 мг вакцины БЦЖ с интервалом 1 мес. Таким образом, суммарная доза препарата составляла 1920 мг. Затем при наличии полной регрессии больного наблюдали без специальной терапии, а при наличии остаточной опухоли переводили на другой вид лечения.

Третья схема. 150 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили больным в МП через катетер еженедельно в течение 6 нед. Предлагали удерживать препарат в течение 2 ч, после чего больные мочились. Контрольное обследование проводили через 1 мес после окончания лечения. При полной регрессии больного наблюдали, при наличии частичной регрессии и хорошей переносимости препарата курс повторяли. Пациентов с частичным эффектом и плохой переносимостью препарата, а также пролеченных без эффекта переводили на другие методы лечения.

С 1988 по 1991 г. внутривузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ была проведена 51 больному: 30 из них лечились в ОНЦ РАМН и 21 — в НИИМР РАМН. Женщин было 26, мужчин — 25. Возраст больных составлял от 33 до 78 лет (в среднем 55,4 года). 8 больных ранее не лечились, у 43 пациентов были рецидивные опухоли. У всех больных был верифицирован переходноклеточный РМП, у всех было диагностировано множественное поверхностное поражение, соответствующее стадиям Та—1N0M0. Размер опухолей колебался от 0,2 до 3 см. Сроки наблюдения составили от 7 до 26 мес.

По первой схеме лечение было проведено 19 больным (1-я группа). После 8-недельного курса внутривузырной БЦЖ-терапии полная регрессия опухолей была зарегистрирована у 5 больных, и они переведены на поддерживающую терапию. В дальнейшем у этих больных наблюдали безрецидивное течение заболевания. У 5 больных отмечено уменьшение опухоли более чем на 50%. Ввиду выраженной дизурии двум больным дальнейшее лечение не проводили, им произведена ТУР оставшихся опухолей. Треть больным был проведен повторный 8-недельный курс лечения, в результате которого у 1 пациента достигнута полная регрессия, и он переведен на поддерживающую терапию, у 2 больных размеры опухоли не изменились, и они переведены на другие методы лечения.

У 9 пациентов после 8-недельного курса лечения вакциной БЦЖ эффекта не отмечено.

Таким образом, в результате лечения в 1-й группе полная регрессия достигнута у 6 (31,6%) больных из 19, частичная регрессия — у 4 (21%), лечение было неэффективным у 9 (47,4%) человек. Результаты лечения представлены в табл. 1.

Лечение по второй схеме проведено 21 больному (2-я группа). При контрольном обследовании по окончании лечения (через 1 год от начала лечения) полная регрессия опухоли зарегистрирована у 17 (81%) больных, частичная регрессия — у 3 (14,3%), лечение было неэффективным у 1 (4,7%) больного. Пациенты с частичным эффектом и без эффекта были переведены на другие методы лечения. У 17 больных с полной регрессией опухоли в дальнейшем наблюдали безрецидивное течение заболевания.

По третьей схеме лечение проведено 11 больным (3-я группа). При контрольном обследовании полная регрессия опухоли отмечена у 1 больного, частичная — у 9, отсутствие эффекта — у 1 пациента. 7 больным с частичным эффектом был проведен повторный аналогичный курс иммунотерапии БЦЖ. В результате у 3 из них удалось добиться полной регрессии опухоли, а у 4 она осталась без изменений. В целом при лечении по третьей

Таблица 1

Table 1

Эффективность лечения поверхностного рака мочевого пузыря
внутрипузырными инстилляциями вакцины БЦЖ
Efficiency of intravesical BCG instillations in surface BC

Группа больных	Полный эффект		Частичный эффект		Без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	6	31,6	4	21,0	9	47,4
2-я	17	81,0	3	14,3	1	4,7
3-я	4	36,4	6	54,5	1	9,1
Всего... Total...	27	52,9	13	25,5	11	21,6
Patient group	No.	%	No.	%	No.	%
	Complete response		Partial response		No response	

During 1988-1991 the intravesical immunotherapy with BCG vaccine was given to 51 patients, including 30 patients receiving treatment at the CRC RAMS and 21 patients managed at the RIMR RAMS. There were 26 females and 25 males. The patients' age was ranging from 33 to 78 years (mean 55.4 years). 8 patients were previously untreated, 43 patients had residual tumors. All the patients had verified diagnosis of transitional cell bladder carcinoma as multiple surface lesions evaluated as stage Ta—1N0M0. Tumor size was 0.2 to 3 cm. Terms of observation were 7 to 26 months.

Treatment according to schedule 1 was given to 19 patients (group 1). The first 8-week cycle of intravesical immunotherapy with BCG resulted in 5 complete responses. These patients further received maintenance therapy and remained disease-free. 5 cases presented a more than 50% tumor regression. Two of them received no further therapy due to marked dysuria and underwent TUR of residual tumors. The rest three patients received a second 8-week therapeutic cycle resulting in complete response in 1 patient who continued with maintenance therapy, in 2 cases there was no reduction of tumors, and the patients were transferred to other treatment modalities.

Nine patients showed no response to 8-week BCG therapy.

Thus, in group 1 (19) there were 6 (31.6%) complete responses, 4 (21%) partial responses, and 9 (47.4%) patients showed no response. The treatment outcomes are presented in table 1.

Treatment according to schedule 2 was given to 21 patients (group 2). Final check examination at 1 year following treatment onset discovered 17 (81%) complete and 3 (14.3%) partial responses, no response in 1 (4.7%) case. Partial and non-responders were transferred to other treatment modalities. The 17 complete responders were followed up disease-free.

Treatment according to schedule 3 was given to 11 patients (group 3). Check examination found 1 complete and 9 partial responses, no response in 1 case. 7 partial responders received another BCG-therapy cycle by the same schedule resulting in 3 complete responses and no changes in 4 cases. As a whole the therapy of 11 patients by schedule 3 resulted in 4 (36.4%) complete, 6 (54.5%) partial and 1 (9.1%) no responses.

Побочные проявления внутривезикулярного применения вакцины БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря
Side effects of intravesical BCG vaccine administration in surface BC

Побочные проявления	Схема лечения							
	первая (19 больных)		вторая (21 больной)		третья (11 больных)		всего (51 больной)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дизурия Dysuria	8	42,1	13	62,0	6	54,6	27	53,0
Боль в области МП Pain in bladder region	7	36,8	6	28,6	—	—	13	25,5
Макрогематурия Macrohematuria	4	21,0	6	28,6	5	45,5	15	29,4
Повышение температуры до 38°С Fever upto 38° C	8	42,1	15	71,4	6	54,6	29	56,9
Артралгия Arthralgia	3	15,8	1	4,8	—	—	4	7,8
Цистит Cystitis	6	31,6	8	38,0	2	18,2	16	31,4
Гриппоподобное состояние Grippe-like conditions	8	42,1	10	47,6	3	27,3	21	41,2
Side effects	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	1 (19 patients)		2 (21 patients)		3 (11 patients)		4 (51 patients)	
	Treatment schedule							

схеме полный эффект достигнут у 4 (36,4%) из 11 больных, частичный — у 6 (54,5%), не отмечено улучшения у 1 (9,1%) больного.

Сравнивая результаты лечения во всех 3 группах больных, можно отметить, что эффективность терапии зависела от разовой дозы вводимой вакцины БЦЖ. Так, худшие результаты лечения получены в 1-й группе больных, где разовая доза составляла 100 мг, а во 2-й и 3-й группах результаты лечения лучше. По-видимому, играет роль и продолжительность лечения. Например, во 2-й группе больных, где длительность лечения составляла 1 год, частота полных регрессий значительно выше, чем в 3-й группе, несмотря на то, что разовая доза препарата была выше в 3-й группе. О влиянии продолжительности лечения на его результат говорит также и тот факт, что у некоторых больных с частичной регрессией проведение повторного курса лечения позволило достичь полного эффекта.

Несомненно, что на результаты лечения оказывает влияние множество других факторов, таких как размеры опухоли, степень дифференцировки опухолевых клеток, состояние иммунной системы больного, количество живых микробных тел в используемой вакцине. Однако анализ эффективности лечения требует специального разбора и будет освещен в последующих публикациях.

Данные о побочном действии вакцины БЦЖ при ее внутривезикулярном введении представлены в табл. 2.

Местная реакция на введение препарата в виде умеренной дизурии имела практически у всех больных независимо от схемы лечения. Она появлялась, как правило, после 3—4 инстилляций. Дизурия начиналась через несколько часов после введения препарата или на сле-

Comparison of treatment outcomes in the 3 groups shows that therapy efficacy depended on the single BCG dose administered. The response was the poorest in group 1 receiving BCG at a single dose 100 mg, while groups 2 and 3 showed better response. Treatment duration seems to be important too. For example, in group 2 with 1 year duration of therapy the rate of complete response was much higher than in group 3 receiving BCG at higher single dosage. The importance of treatment duration is also supported by the fact that some patients with partial response after cycle 1 showed complete response after the second cycle of therapy.

There are many other factors that must influence treatment outcomes, including tumor size, tumor cell differentiation, patient's immunity status, amount of live organisms in the vaccine used. Evaluation of treatment results requires comprehensive study which will be described in further publications.

Side effects of BCG intravesical administration are summarized in table 2.

Local reaction to vaccine administration as moderate dysuria was observed practically in all cases irrespective of therapeutic schedule. It occurred as a rule after 3—4 instillations. Dysuria started at several hours or the next day following vaccine administration to disappear after 1—2 days of symptomatic therapy. There were rare cases of acute cystitis requiring discontinuation of treatment. To counter cystitis we used both urological antiseptics and antibiotics, and an antituberculosis drug isoniazide at a daily dose of 10 mg per kg body weight.

Besides dysuria, side effects not requiring specific therapy included pain in the bladder region, fever upto 38°C,

дующий день и обычно исчезала через 1—2 дня на фоне симптоматической терапии. Реже развивалась картина острого цистита, требовавшая перерыва в лечении. При лечении циститов наряду с применением уроантисептиков и антибиотиков использовали противотуберкулезный препарат изониазид в суточной дозировке 10 мг на 1 кг массы тела больного.

Наряду с дизурией к побочным действиям, не требующим специального лечения, могут быть отнесены боль в области МП, повышение температуры до 38° С, артралгия. Как правило, эти симптомы появлялись после введения препарата и купировались в течение 1—2 дней на фоне симптоматической терапии.

У 15 больных наблюдали появление или усиление уже имеющейся гематурии, что также требовало проведения симптоматической терапии.

Частым побочным проявлением внутривезикулярной БЦЖ-терапии явился гриппоподобный синдром, характеризующийся острым началом с гектической температурой, головной болью, артралгией, ринитом, общей слабостью. При появлении указанных симптомов больным наряду с симптоматической терапией назначали изониазид. Состояние обычно нормализовалось в течение 10—14 дней.

Вышеуказанные осложнения имели место при всех методиках лечения, и их можно считать характерными для данного вида терапии.

Помимо типичных побочных проявлений внутривезикулярной БЦЖ-терапии мы наблюдали острый эпидидимит у 1 больного, конъюнктивит у 3, синдром Рейтера у 1. Специфическую терапию при данных состояниях не проводили. Туберкулезного поражения МП мы не наблюдали ни у одного больного.

У 1 пациента, получавшего профилактическое лечение БЦЖ после ТУР, развился сепсис, причиной которого, на наш взгляд, послужила катетеризация МП металлическим катетером, приведшая к повреждению слизистой оболочки МП и способствовавшая тем самым массивному поступлению микобактерий туберкулеза в кровь. Несмотря на то что профилактическая иммунотерапия не относится к теме настоящей работы, данным примером мы хотим подчеркнуть, что катетеризация МП при проведении внутривезикулярной терапии вакциной БЦЖ должна проводиться очень щадяще и только эластичным катетером.

Таким образом, внутривезикулярная иммунотерапия поверхностного РМП вакциной БЦЖ является высокоэффективным методом лечения. Показанием для ее применения является множественное поражение слизистой МП поверхностными опухолями (первичными или рецидивными), когда невозможно выполнить радикальную ТУР или неэффективны другие методы лечения.

arthralgia. As a rule these symptoms occurred after vaccine administration and were arrested within 1—2 days of symptomatic therapy.

Fifteen patients presented new or aggravation of the existing hematuria also requiring symptomatic therapy.

Another side effect of intravesical BCG therapy was grippelike syndrome characterized by acute onset with fever, headache, arthralgia, rhinitis, general weakness. Patients with these symptoms were given symptomatic therapy together with isoniazide. The patients' condition usually returned to normal within 10—14 days.

The above-mentioned complications occurred in all treatment schedules and can be considered specific for this therapeutic modality.

Besides these typical side effects there were 1 acute epididymitis, 3 conjunctivites, 1 Writters syndrome. No specific therapy was undertaken in these conditions. There was no bladder tuberculosis in any of the cases.

One patient receiving preventive BCG therapy after TUR developed sepsis, in our opinion, caused by BCG administration through metallic catheter, which led to affection of the bladder mucosa and massive tuberculosis micobacterial infection. In spite of the fact that preventive immunotherapy is beyond the scope of this investigation we should like to emphasize that bladder catheterization during intravesical therapy with BCG vaccine should be performed in a very delicate manner, and elastic catheters only should be used.

Thus, intravesical immunotherapy for surface BC with BCG vaccine is a highly efficient treatment modality. Indications for the therapy include (primary or recurrent) multiple surface tumors of the bladder mucosa that make TUR impossible and other treatment modalities inefficient.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Herr W. H. // Systemic therapy for Genitourinary Cancers. — Chicago; London; Boca Raton, 1989. — P. 21—31.
2. Llopis B. et al. // Europ. Urol. — 1989. — Vol. 16, N 1. — P. 28—30.
3. Morales A., Fidinger D., Bruce A. W. // J. Urol. — 1976. — Vol. 116. — P. 180—183.
4. Sarosdy M. F., Lamm D. L. // Ibid. — 1989. — Vol. 142, N 9. — P. 719—722.
5. Soloway M. S., Perry A. // Ibid. — 1987. — Vol. 137, N 5. — P. 871—873.

Поступила 02.07.92 / Submitted 02.07.92

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba