

Внутрипузырная терапия рака мочевого пузыря: современное состояние проблемы

В.В. Протошак¹, А.В. Кукушкин¹, П.А. Бабкин¹, А.Ю. Шестаев¹, Н.Д. Кубин²,
Е.С. Шпиленя², А.И. Новиков²

¹Кафедра урологии ГОУ ВПО ВМА им. С.М. Кирова; ²кафедра урологии и андрологии
Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

Контакты: Владимир Владимирович Протошак protoshakurology@mail.ru

Внутрипузырная химио-/иммунотерапия является составной частью комплексного лечения рака мочевого пузыря и широко применяется после трансуретральной резекции опухоли. Цель интравезикальной терапии состоит в снижении риска развития рецидива и прогрессии заболевания за счет прямого цитотоксического воздействия на злокачественное новообразование. Уникальные свойства мочевого пузыря позволяют постоянно совершенствовать существующие и создавать новые методы местного лечения, такие как внутрипузырный электрофорез, локальная гипертермия, генная терапия, применение веществ-пенетрантов и магнитных частиц. Представленный обзор объединяет физико-химические свойства и фармакокинетическую характеристику лекарств, особенности гистоархитектоники мочевого пузыря, настоящее и будущее внутрипузырной терапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, внутрипузырная терапия, иммунотерапия, химиотерапия

Intravesical therapy for bladder cancer: state-of-the art

V.V. Protoshchak¹, A.V. Kukushkin¹, P.A. Babkin¹, A.Yu. Shestayev¹, N.D. Kubin², E.S. Shpilinya², A.I. Novikov²

¹Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy; ²Department of Urology and Andrology,
Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg

Intravesical chemo/immunotherapy is a constituent of combination treatment for bladder cancer and widely used after transurethral resection of the tumor. The goal of intravesical therapy is to reduce the risk of a recurrence and progression of the disease, by exerting a direct cytotoxic effect on malignancy. The unique properties of the bladder make it possible to constantly improve the existing local therapy options and to develop novel ones, such as intravesical electrophoresis, local hyperthermia, gene therapy, and the use of penetrants and magnetic particles. The given review combines the physicochemical and pharmacokinetic properties of drugs, the histoarchitectonic features of the bladder, the present and future of intravesical therapy.

Key words: bladder cancer, intravesical therapy, immunotherapy, chemotherapy

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет около 2,8 % всех злокачественных новообразований, диагностируемых в России [1]. По частоте встречаемости опухоли мочевого пузыря занимают 9-е место в мире и являются причиной смерти от раковых заболеваний в 2,1 % наблюдений [2, 3]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев заболевания и этот показатель постоянно растет [4]. Кроме того, лечение РМП имеет самую высокую стоимость среди всех онкологических поражений; так, в США расходы на оказание медицинской помощи превышают 4 млрд долларов в год [5].

Стандартом лечения больных с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) является трансуретральная резекция (ТУР) опухоли. Для предотвращения развития резидуальных и рецидивных новообразований в качестве адъювантной терапии после ТУР широко используется внутрипузырная химио- и иммунотерапия [6]. Тем не менее почти в 70 % случаев после применения только резекции и в 45–57 % после ТУР в сочетании с иммуно-/химио-

терапией в течение 5 лет возникает рецидив заболевания, при этом у 25 % больных наблюдается прогрессия до мышечно-инвазивной формы [7]. Частота рецидивирования и прогрессирования поверхностного РМП в мышечно-инвазивную форму существенно зависит от местного распространения (Т) и степени дифференцировки и может достигать от 18 % (Та, высокодифференцированная карцинома) и почти до 80 % (Т1, низкодифференцированная карцинома), при этом уровень 10-летней выживаемости у пациентов с высокой степенью злокачественности опухоли не превышает 35 % [8].

Основная цель интравезикальной терапии при раке состоит в максимальном воздействии лекарственного препарата на опухоль и сведению к минимуму системного токсического эффекта. В первую очередь это касается эрадикации резидуальных новообразований путем прямой цитоабляции и иммуностимуляции. Однако недостаточный клинический эффект и лечебный патоморфоз, наличие рефрактерных и агрессивных опухолей, широкий спектр системных побочных явлений обуслов-

ливают необходимость совершенствования существующих и апробации новых лекарственных веществ и способов их целевого введения.

Основы внутривезикулярной терапии

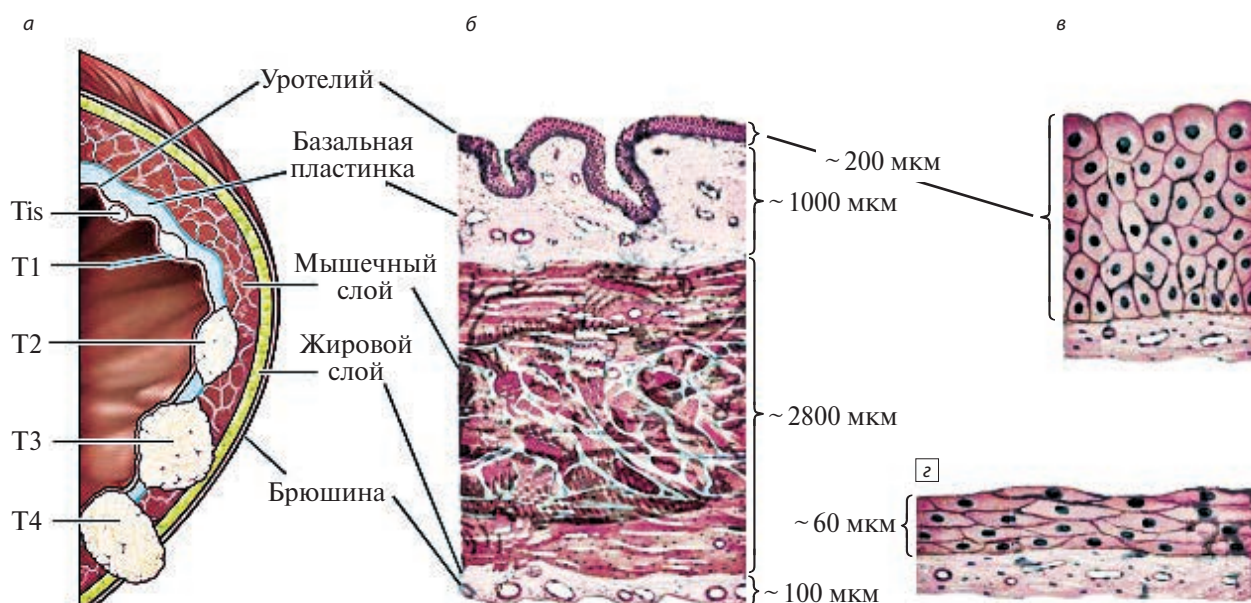
Мочевой пузырь представляет собой полостной орган, достаточно свободно сообщаясь с внешней средой через мочеиспускательный канал. Гистологически выделяют слизистую оболочку (60–200 мкм), базальную пластинку (1000 мкм), мышечный слой (2800 мкм) и адвентицию (100 мкм). При этом толщина стенки мочевого пузыря существенно зависит от его наполнения. Так, в растянутом состоянии она не превышает 2–3 мм, в то время как при опорожнении равна 12–15 мм (см. рисунок). Указанное изменение значительным образом влияет на проникновение лекарственных препаратов в ткани органа.

Уротелий, покрытый гликозаминогликановым слоем, является уникальной слизистой оболочкой, представляющей непреодолимый барьер как для «агрессивных» компонентов мочи, так и различных ксеноагентов. В то же время карциноматозные области слизистой оболочки в 100 раз более проницаемы для воды и электролитов, чем нормальный уротелий [9]. При этом E.A. De Bruijn, M. Chai и D. Song в своих исследованиях показали, что не более 5% молекул лекарственных веществ абсорбируются и поступают в системный кровоток [10–12]. Новообразования мочевого пузыря в 70–80% наблюдений представлены немышечно-инвазивными формами, из которых 70% случаев — это pTa, в 20% — pT1, а в 10% — карцинома *in situ* (CIS) [13]. Таким образом, небольшая толщина стенки, преобладание поверх-

ностных форм опухолей, расположение и беспрепятственное сообщение с внешней средой посредством мочеиспускательного канала делают мочевой пузырь идеальным органом для проведения местной фармакотерапии. Перечисленные преимущества позволяют доставлять лекарственные препараты непосредственно к очагу патологического процесса, минуя желудочно-кишечный тракт, кровеносную систему и верхние мочевые пути.

Проникновение лекарств в ткани мочевого пузыря при внутривезикулярной терапии зависит от физико-химических свойств препарата и его концентрации, температуры и экспозиции раствора, pH мочи и диуреза, степени наполнения мочевого пузыря и целостности уротелия. Замечено, что большинство используемых в интравезикальной терапии веществ с небольшими молекулами обладает pH-зависимой стабильностью. Так, митомицин С (ММС) нестабилен при $\text{pH} < 5,0$ или $\text{pH} > 8,0$, тиотепа и ее активные метаболиты нестабильны в кислой среде ($\text{pH} < 5,0$) и стабильны в щелочной ($\text{pH} \geq 8,4$), тогда как доксорубин более стабилен в кислой ($\text{pH} \leq 5,4$), чем в щелочной среде ($\text{pH} \geq 8,1$) [14–16]. Реакция мочи также влияет и на противоопухолевую активность препаратов. ММС наиболее активен в кислой среде, а эффективность эпирубина повышается при щелочной $\text{pH} \geq 8,0$ и понижается при $\text{pH} \leq 6,0$ [17].

В настоящее время сделаны попытки создания фармакокинетической модели, характеризующей проникновение лекарственных средств в ткани мочевого пузыря [18]. Система уравнений дает возможность подбирать необходимую дозу лекарства, рассчитать его концентрацию в различных слоях органа и вклю-



Патологическая анатомия (а) и гистоархитектоника (б) мочевого пузыря, состояние уротелия при опорожнении (в) и наполнении (з) органа

ливают необходимость совершенствования существующих и апробации новых лекарственных веществ и способов их целевого введения.

Основы внутривезикулярной терапии

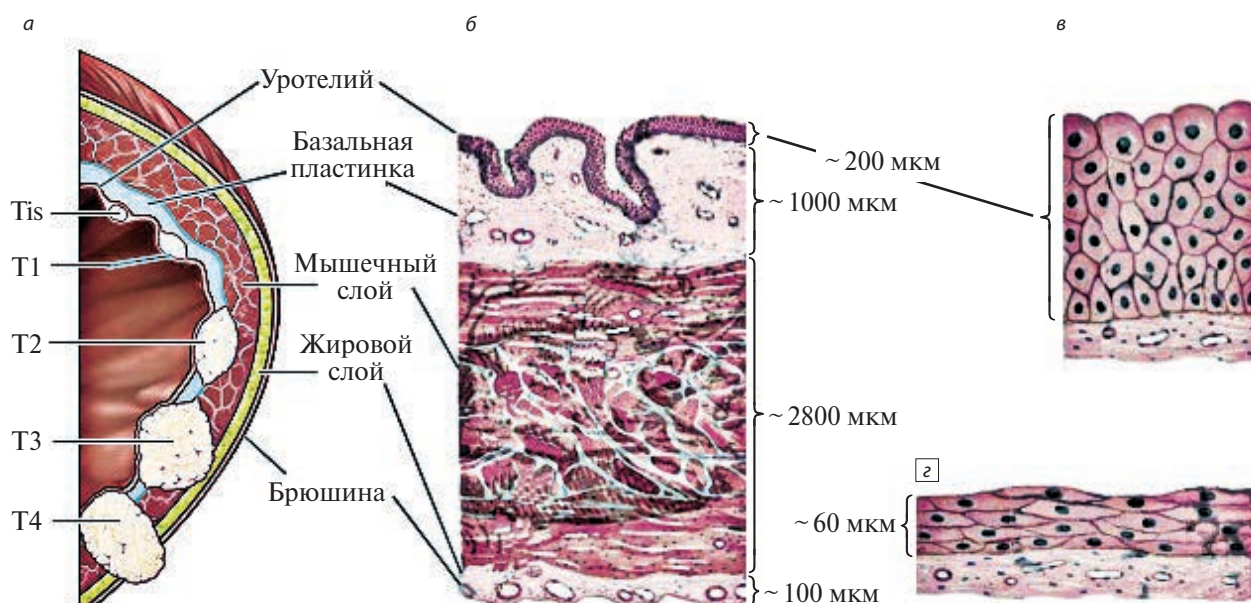
Мочевой пузырь представляет собой полостной орган, достаточно свободно сообщаясь с внешней средой через мочеиспускательный канал. Гистологически выделяют слизистую оболочку (60–200 мкм), базальную пластинку (1000 мкм), мышечный слой (2800 мкм) и адвентицию (100 мкм). При этом толщина стенки мочевого пузыря существенно зависит от его наполнения. Так, в растянутом состоянии она не превышает 2–3 мм, в то время как при опорожнении равна 12–15 мм (см. рисунок). Указанное изменение значительным образом влияет на проникновение лекарственных препаратов в ткани органа.

Уротелий, покрытый гликозаминогликановым слоем, является уникальной слизистой оболочкой, представляющей непреодолимый барьер как для «агрессивных» компонентов мочи, так и различных ксеноагентов. В то же время карциноматозные области слизистой оболочки в 100 раз более проницаемы для воды и электролитов, чем нормальный уротелий [9]. При этом E.A. De Bruijn, M. Chai и D. Song в своих исследованиях показали, что не более 5% молекул лекарственных веществ абсорбируются и поступают в системный кровоток [10–12]. Новообразования мочевого пузыря в 70–80% наблюдений представлены немышечно-инвазивными формами, из которых 70% случаев — это pTa, в 20% — pT1, а в 10% — карцинома *in situ* (CIS) [13]. Таким образом, небольшая толщина стенки, преобладание поверх-

ностных форм опухолей, расположение и беспрепятственное сообщение с внешней средой посредством мочеиспускательного канала делают мочевой пузырь идеальным органом для проведения местной фармакотерапии. Перечисленные преимущества позволяют доставлять лекарственные препараты непосредственно к очагу патологического процесса, минуя желудочно-кишечный тракт, кровеносную систему и верхние мочевые пути.

Проникновение лекарств в ткани мочевого пузыря при внутривезикулярной терапии зависит от физико-химических свойств препарата и его концентрации, температуры и экспозиции раствора, pH мочи и диуреза, степени наполнения мочевого пузыря и целостности уротелия. Замечено, что большинство используемых в интравезикальной терапии веществ с небольшими молекулами обладает pH-зависимой стабильностью. Так, митомицин С (ММС) нестабилен при $\text{pH} < 5,0$ или $\text{pH} > 8,0$, тиотепа и ее активные метаболиты нестабильны в кислой среде ($\text{pH} < 5,0$) и стабильны в щелочной ($\text{pH} \geq 8,4$), тогда как доксорубин более стабилен в кислой ($\text{pH} \leq 5,4$), чем в щелочной среде ($\text{pH} \geq 8,1$) [14–16]. Реакция мочи также влияет и на противоопухолевую активность препаратов. ММС наиболее активен в кислой среде, а эффективность эпирубина повышается при щелочной $\text{pH} \geq 8,0$ и понижается при $\text{pH} \leq 6,0$ [17].

В настоящее время сделаны попытки создания фармакокинетической модели, характеризующей проникновение лекарственных средств в ткани мочевого пузыря [18]. Система уравнений дает возможность подбирать необходимую дозу лекарства, рассчитать его концентрацию в различных слоях органа и вклю-



Патологическая анатомия (а) и гистоархитектоника (б) мочевого пузыря, состояние уротелия при опорожнении (в) и наполнении (з) органа

часть 2 группы формул. Первая группа описывает фармакокинетику мочи во время процедуры:

$$C_u = \frac{Dose}{V_u} e^{-(K_a + K_d)t},$$

$$V_u = V_0 + K_{0t} + V_{res},$$

где C_u — концентрация лекарства в моче во времени t ; V_u — объем мочи; K_a — константа первого порядка, описывающая уровень абсорбции лекарственного препарата в системный кровоток; K_d — производная от первой константы, описывающая метаболизм фармакологического препарата и его связывание с тканями; V_0 — объемная доза лекарства; K_0 — константа, описывающая продукцию мочи и V_{res} — остаточный объем мочи после катетеризации.

Второй ряд уравнений описывает транспорт лекарств в тканях мочевого пузыря. Транспорт лекарственных препаратов через уротелий (около 7–10 клеточных слоев или 200 мкм) смоделирован как диффузия через один гомогенный барьер и рассчитан согласно первому закону Фика. В уротелии C_{depth} снижается линейно с возрастом глубины:

$$C_{depth} = C_u - \frac{C_u - C_{uro}}{200} \times depth,$$

где C_{depth} — концентрация препарата в глубине тканей, C_u — концентрация ионизированного лекарства в полости пузыря, C_{uro} — концентрация препарата между уротелием и подслизистой оболочкой.

Проникновение лекарства через подслизистый и мышечный слой (200–4000 мкм) описывается уравнением, которое включает диффузию препарата через ткани и всасывание его через кровь:

$$C_{depth} = (C_{uro} - C_b) \times e^{\frac{-0,693}{W_{1/2}} \times (depth - 200)} + C_b,$$

где C_{depth} — концентрация препарата в глубине тканей, C_{uro} — концентрация препарата между уротелием и подслизистой оболочкой, C_b — концентрация лекарства в плазме, $depth$ — глубина ткани, $W_{1/2}$ — полутолщина (толщина ткани, при которой концентрация препарата уменьшается на 50 %).

Экспериментально были определены параметры фармакокинетической модели для нескольких лекарств: ММС, доксорубин, 5-флуоридин и паклитаксел [19]. Полученные результаты вместе с более ранними данными о мощном системном поглощении малой липофильной молекулы тиотепы (189 Да) указывают, что липофильность служит одной из ключевых детерминант проникновения препарата через уротелий [20]. Таким образом, идеальный препарат для внутрипузырной терапии должен быть липофильным,

легко проникать через уротелий и не попадать в системный кровоток. Однако большинство применяемых химиопрепаратов представлено гидрофильными соединениями, в связи с чем требуется оптимизация их доставки к тканям мочевого пузыря.

Несовершенство существующих фармакокинетических моделей, их громоздкость и необходимость экспериментального определения констант для различных лекарственных препаратов не позволяет в полной мере использовать расчеты для подбора оптимальных условий и индивидуализации внутрипузырной терапии. Применение рекомендуемых дозировок и стандартных схем лечения по-прежнему остается обязательным руководством для ведения больных НМИРМП. В то же время совершенствование местной терапии невозможно без дальнейших разработок в этом направлении.

Современные аспекты интравезикального лечения

Иммуномодуляторы. Еще в 1976 г. А. Morales и соавт. сообщили о первом удачном клиническом опыте внутрипузырного применения бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) у пациентов с рецидивным новообразованием мочевого пузыря [21]. С тех пор препарат получил широкую распространенность и прочно вошел в практику 1-й линии лечения и профилактики CIS. Его использование результативно в 70–75 % случаев, а в 50–60 % приводит к полной эрадикации CIS и небольших резидуальных опухолей [22]. Проведенное многоцентровое исследование, включающее 4863 пациента из 24 клиник, показало, что совместное использование ТУР опухоли и БЦЖ-терапии снижает на 27 % риск развития заболевания и увеличивает безрецидивный интервал на 2,5 года по сравнению с одной лишь ТУР [23]. В одной из последних работ отношение рисков (ОР) наступления рецидива при использовании лишь ТУР и ТУР в комбинации с БЦЖ составило 0,61 ($p < 0001$) [24]. Однако почти 30–40 % пациентов не отвечали на проводимое лечение, а мощный системный эффект и частые осложнения приводили к отмене внутрипузырной терапии еще на начальном ее этапе. В последующем у 30–50 % больных при отказе по причине непереносимости в течение 5 лет возник рецидив заболевания [25]. Ввиду этого, несмотря на высокую эффективность БЦЖ-терапии, постоянно ведется поиск более совершенных иммуномодуляторов. В настоящее время прошли I и II фазу испытаний интерферон (ИФН), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-12 (ИЛ-12), фактор некроза опухоли (ФНО), гемоцианин моллюсков (КЛН) и рубрагин, обладающие активностью в отношении БЦЖ-рефрактерных опухолей [26].

Химиотерапия. Исследование внутрипузырной химиотерапии началось с 60-х годов XX в. и на сегодняшний день Европейская ассоциация урологов реко-

мендует всем пациентам с РМП в стадии Ta–T1 после ТУР проводить однократную инстилляцию химиопрепарата [27]. Многообразие химиотерапевтических агентов включает ММС, доксорубин, эпирубин, тиоптепа, этоглюцид, сурамин, цисплатин, гемцитабин и валрубицин, внутривузырное введение которых позволяет снизить число рецидивов в среднем на 14 % [28]. Наиболее часто применяемый препарат — противоопухолевый антибиотик ММС. Обзор 9 рандомизированных исследований ($n = 1774$) показал, что средний уровень рецидивирования составляет 54 % в группах, где выполнялась только ТУР мочевого пузыря против 38 % в группах ТУР с разовым внутривузырным введением ММС [29]. J.A. Witjes и K. Hendricksen в своей работе продемонстрировали, что однократная послеоперационная инстиляция ММС уменьшает уровень рецидивирования наполовину в течение первых 2 лет и на 15 % в течение 5 лет у пациентов с рTa [25]. Все большую популярность местного применения приобретают гемцитабин и валрубицин. Гемцитабин — это аналог деоксифлюридина с широким спектром противоопухолевой активности и минимальной системной абсорбцией. R. Bartoletti и соавт. провели лечение 116 пациентов с поверхностным РМП (Ta, T1, CIS) с высоким и средним риском рецидива (EORTC). У пациентов со средним риском уровень рецидивирования составил 26 % (21/81 рецидив, у 2 — прогрессия опухоли), в группе высокого риска этот показатель был равен 77 % (27/35 рецидив, у 5 — прогрессия опухоли) [30]. Также проведен ряд исследований по оценке эффективности гемцитабина у пациентов с БЦЖ-рефрактерным НМИРМП [31, 32]. Полученные результаты показали, что 5 % больных имели положительный ответ на проводимое лечение, а у 21 % наблюдалась полная ремиссия в течение 1 года. Валрубицин — полусинтетический липофильный аналог доксорубина, одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения БЦЖ-рефрактерных опухолей. Он обладает хорошей проникающей способностью и мощным противоопухолевым эффектом при минимальной токсичности. В эксперименте доказано, что при внутривузырном введении в стенку мочевого пузыря остается 91 % препарата [33]. В мультицентровом исследовании с участием 90 пациентов с БЦЖ-рефрактерными CIS применение валрубина позволило достичь полного ответа у 19 пациентов (у 7 из которых безрецидивный интервал превысил 30 мес) [34].

БЦЖ- или химиотерапия. Существует целый ряд исследований, посвященных сравнению БЦЖ- и ММС-терапии. Некоторые из них не находят значимых различий между тем или иным методом лечения, другие показывают значительное снижение уровня рецидивирования и прогрессирования заболевания при БЦЖ-терапии. Такие противоречивые данные могут быть связаны с различными подходами к исследованию, под-

бором пациентов, характеристикой опухоли, способом введения и дозировкой препарата. Тем не менее у пациентов с CIS БЦЖ более эффективна, чем ММС [35]. В ходе мультицентрового исследования, включающего 2749 пациентов групп среднего и высокого риска рецидивирования опухоли, A. Böhle и соавт. отметили значительное превосходство БЦЖ над ММС, у 61 % пациентов в группе БЦЖ и 53 % в группе ММС безрецидивный интервал составил 29 мес (ОР 0,56, $p < 0,005$) [36]. В то же время отказ от лечения был связан почти с двукратным увеличением риска возникновения цистита у пациентов, получающих БЦЖ-терапию (53,8 % против 39,2 %). M.D. Shelley и соавт. в своей работе, включающей 1901 пациента, не обнаружили значимых различий в эффективности между указанными препаратами [37]. Однако при анализе данных подгруппы с высоким риском рецидива заболевания авторами отмечено существенное сокращение уровня рецидивирования при БЦЖ-терапии. A. Böhle и соавт. показали, что для достижения значительного преимущества БЦЖ перед ММС необходимы по крайней мере 12 инстилляций вакцины или непрерывная терапия в течение одного года [38].

Результаты сравнения прогрессирования заболевания при использовании БЦЖ и ММС оказались более однозначны. R.J. Sylvester и соавт. отмечают статистически значимое превосходство БЦЖ над ММС по данному параметру (ОР 0,57, $p < 0,05$) [39]. Также A. Böhle и соавт., анализируя большую выборку пациентов, показали значительное снижение уровня прогрессии опухоли у больных, получивших лечение БЦЖ, по сравнению с ММС (ОР 0,66, $p < 0,05$) [38].

Применение того или иного метода решается в каждом случае индивидуально, исходя из риска рецидива и прогрессии опухоли [39]. У больных с низким риском (небольшая единичная высокодифференцированная опухоль) рекомендуется однократная послеоперационная химиотерапевтическая инстиляция [40]. Для пациентов с низкодифференцированными рTa опухолями возможно применение как курса химиотерапии, так и БЦЖ-терапии [41]. Однако у больных группы высокого риска (CIS, сT1, G3) согласно рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций предпочтение нужно отдавать иммунотерапии [26, 41].

Перспективные направления внутривузырной терапии

Все перспективные направления интравезикальной терапии можно условно разделить на 2 группы. Первая включает методы, усиливающие лечебное цитотоксическое воздействие за счет улучшения проникновения лекарственного агента в ткань мочевого пузыря (использование веществ — пенетрантов, лекарственный электрофорез), удлинения экспозиции лекарства (применение биоадгезивных веществ) или изменения проницаемости клеточных мембран (вну-

трипузырная гипертермия). Вторую группу составляют методы генной терапии, направленные на коррекцию мутированных или поврежденных генов, отвечающих за формирование и прогрессию опухоли.

Вещества-пенетранты. Одним из популярных пенетрантов является диметилсульфоксид (ДМСО), который широко используется для лечения интерстициального цистита. Совместное введение ДМСО (в концентрации 10–50 %) улучшает проникновение водорастворимых лекарств (цисплатин, пирарубицин, доксорубицин) и липофильного препарата паклитаксела через уротелий [42]. В то же время пенетрирующий агент повышает диурез и абсорбцию паклитаксела через ткани мочевого пузыря в системный кровоток, с чем и связано сдержанное к нему отношение при совместном введении с химиопрепаратами. Новые более совершенные соединения — хитозан и поликарбофил. Хитозан, положительно заряженный полисахарид, связывается с отрицательно заряженной клеточной мембраной, что ведет к увеличению межклеточных пространств и улучшению парацеллюлярного транспорта лекарств. Поликарбофил — мукоадгезивная полиакриловая кислота, связанная с бутиленгликолем, которая хилируется с мембранными ионами кальция и вызывает открытие ионных каналов. В изолированном мочевом пузыре свиньи *in vitro* совместное введение лекарственного средства и хитозана (0,05–1,0 %) или поликарбофила (1 %) повышает уровень тканевой проницаемости моксифлоксацина (до 6,4 и 9,5 соответственно) и пипемидиновой кислоты (до 5,4 и 8,2 соответственно) [43]. Другим перспективным агентом является расщепляющая глюкозоаминогликановый слой гиалуронидаза. Совместное введение гиалуронидазы с ММС значительно уменьшило уровень рецидивирования НМИРМП (7,1% против 32,1%) по сравнению с введением лишь ММС у 43 пациентов с Ta–T1 без усиления его абсорбции в системный кровоток [44]. Гиалуронидаза обладает еще одной особенностью — она может быть как супрессором, так и промотором опухолевого роста, что зависит от ее клеточной концентрации [45]. Низкие концентрации фермента (14–40 МЕД/10⁶ культуральных клеток) стимулируют рост опухоли, тогда как высокие (>100 МЕД/10⁶ культуральных клеток) индуцируют апоптоз и ингибируют ее рост.

Биоадгезивные вещества. Воздействие лекарства при внутрипузырной терапии обычно не превышает 2 ч, после чего препарат полностью элиминируется из полости мочевого пузыря. Идея использования биоадгезивных веществ или гидрогелей состоит в депонировании лекарственного вещества, а значит, увеличении его экспозиции. В эксперименте на мышах применялись паклитакселзагруженные полимикросферы, что позволило сохранить препарат в полости пузыря более 48 ч (9-месячный уровень выживаемости был 91 % против 58 %) [46]. Z. Ye и соавт. сообщили

о желатин-доксорубициновом комплексе, продлевающим экспозицию до 12 дней [47].

Магнитотерапия. В магнитном транспорте используются постоянные магниты, которые помещаются на кожу в проекции опухоли, таким образом достигается целевое и длительное воздействие лекарствосодержащих магнитных частиц. Введение доксорубицинсодержащих микрочастиц (10–80 мг препарата в 300–800 мг частиц) в мочевой пузырь свиньи и воздействие на него в течение 30 мин постоянным магнитным полем привело к проникновению частиц в поверхностные и глубокие слои необходимого участка стенки органа (прежде всего в слизистый и подслизистый слой) и сохранению их там не менее 44 дней [48].

Термохимиотерапия. Внутрипузырная термохимиотерапия — это комбинация химиотерапии и локальной гипертермии. Гипертермия усиливает эффект химиотерапии, направленный на ингибирование синтеза ДНК, повышает проницаемость клеточных мембран и изменяет интрацеллюлярный транспорт и распределение лекарственных веществ. Интравезикальная гипертермия достигается использованием ультразвукового аппликатора, который помещается в полость мочевого пузыря и поддерживает температуру на уровне 42–45 °C. В 2 исследованиях у пациентов групп среднего и высокого риска рецидива заболевания этот метод продемонстрировал безрецидивный показатель 91% в течение 289 дней ($n = 22$), 86 % в течение 1 года и 75 % в течение 2 лет ($n = 90$) [49].

Внутрипузырный электрофорез — наиболее перспективный и клинически оправданный способ, во многом объединяющий эффекты описанных выше методов целевого введения лекарств. Под воздействием постоянного электрического поля возникают такие явления, как ионофорез, электроосмос/электрофорез и электропорация, которые существенно улучшают проникновение лекарственных средств через биологические мембраны и нижележащие ткани [50]. S.M. Di Stasi и соавт. подтвердили, что внутрипузырный лекарственный электрофорез (ВЛЭ) ММС усиливает транспорт препарата через уротелий примерно в 6 раз по сравнению с пассивной диффузией. При этом пиковая концентрация абсорбированного вещества в плазме была в 10 раз ниже токсического порога [51]. На 25-м конгрессе ЕАУ были представлены данные многоцентрового исследования, включавшего 352 пациента с НМИРМП [52]. Сравнивались результаты только ТУР опухоли, однократной инстилляции ММС после ТУР и однократного электрофореза ММС перед ТУР. Средний уровень рецидивирования при медиане наблюдения 85,4 мес был 64, 59 и 38 %, а средний безрецидивный интервал составил 13, 15 и 57 мес соответственно ($p < 0,05$). Также было показано сравнение концентрации ММС при его пассивной диффузии, ВЛЭ и термохимиотерапии в разных слоях стенки органа (см. таблицу) [53].

Концентрация ММС в стенке мочевого пузыря при различных способах введения, мкг/мг

Локализация (мкм)	Пассивная диффузия	Термохимиотерапия	ВЛЭ	<i>p</i>
Уротелий (80–200)	53,06 ± 8,24	58,27 ± 8,82	207,99 ± 23,44	< 0,001
Базальная пластинка (200–1200)	18,09 ± 2,14	20,93 ± 3,2	85,34 ± 5,882	< 0,001
Мышечный слой (1200–4000)	2,12 ± 0,33	2,42 ± 0,29	24,888 ± 3,64	< 0,001

Необходимо отметить, что лекарственный электрофорез ММС и БЦЖ терапия у пациентов группы высокого риска рецидива показывают схожую эффективность (безрецидивный показатель 58 % против 64 % в течение 6 мес, $p > 0,05$) при несопоставимости системного токсического эффекта [54].

Генная терапия. Генная терапия теоретически обладает некоторыми преимуществами перед другими методами внутрипузырной терапии: высокая селективность в отношении раковых клеток с мутантными генами, восстановление нормального роста и коррекция генетических дефектов клеток, отсутствие возникновения химиорезистентности. Мутация гена *p53* или снижение его функции ведет к неконтролируемому росту клеток и обнаруживается у 40 % пациентов с переходно-клеточной карциномой мочевого пузыря [55].

Существуют 2 основных пути внедрения гена — вирусный и невирусный. Вирусный путь включает аденовирусы и вакцины. Преимущества аденовирусного направления состоят во встраивании в хромосомный набор, легкой продукции больших титров рекомбинантных белков и обеспечении высокой выживаемости клеток. Сравнение однократной интравезикальной инстилляции аденовируса с геном ИФН и введение самого ИФН показало, что генная терапия позволяет достичь более высоких концентраций иммуномодулятора (1000-кратное увеличение пикового уровня) за счет увеличения длительности его нахож-

дения в тканях уротелия [56]. Вакцинация (*vaccinia*) — двуспиральный ДНК-вирус, используемый для вакцинации от натуральной оспы. Преимущества рекомбинантного вируса оспы (РВО) состоит в быстрой проникновении и эффективной экспрессии внедренного трансгена. На сингенной опухолевой модели мочевого пузыря мыши внедрение гена *p53* с использованием РВО дало 33 % выживаемость в течение 70 дней, тогда как применение фосфатного буфера никак не повлияло на этот показатель [55].

Невирусное направление (липоплексы) по сравнению с вирусным путем введения обладает своими преимуществами: простота производства, низкая стоимость и низкая иммуногенность. В эксперименте на мышцах внутрипузырная терапия ИЛ-2, внедренным с помощью катионных липосом, дала более высокий уровень выживаемости по сравнению с обычной генной терапией (40 % против 0 % в течение 60 дней). Также генная терапия ИЛ-12 с применением липосом продемонстрировала сопоставимый эффект с высокими дозами БЦЖ (400 мг) [57].

Заключение

Таким образом, внутрипузырная терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения РМП. Применение современного арсенала медикаментов позволяет в половине случаев достичь эрадикации CIS и небольших резидуальных опухолей, снизить уровень рецидивирования на 16–32 %, увеличить продолжительность безрецидивного периода и предупредить прогрессирование заболевания. Анатомические особенности органа и патоморфологическая характеристика рака определяют целевую доставку лекарственных препаратов непосредственно к опухолевому очагу. Постоянное совершенствование методик введения и разнообразие фармакологических агентов позволяют создавать новые и перспективные направления. Внутрипузырный электрофорез и термохимиотерапия служат альтернативой местного лечения и приобретают все большее распространение в клинической практике. Достижения генной терапии находятся в стадии экспериментальных исследований и в будущем станут основой высокоэффективных терапевтических разработок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
2. Rene N.J., Cury F.B., Souhami L. Conservative treatment of invasive bladder cancer. *Curr Oncol* 2009;16(4): 36–47.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures. American Cancer Society, Atlanta, GA, 2007.
4. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74–108.
5. Simons M.P., O'Donnell M.A., Griffith T.S. Role of neutrophils in BCG immunotherapy for bladder cancer. *Urol Oncol*; 2008 Jul-Aug; 26(4):341–5.
6. Матвеев Б.П. и др. Клиническая онкоурология. М., 2003.

7. Schenk-Braat E.A., Bangma C.H. Immunotherapy for superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2005; 54(5):414–23.
8. Jalón Monzón A., Fernández Gómez J.M., Escaf Bramada S. et al. Therapeutic effect of immediate postoperative mitomycin C in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder tumors. *Actas Urol Esp* 2008;32(8):811–20.
9. Hicks R.M., Ketterer B., Warren R.C. Isolation and characterization of the urothelial luminal plasma membrane *J Cell Biol* 1977;73(2): 382–99.
10. De Bruijn E.A., Sleeboom H.P., van Helsdingen P.J. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon different dwelling times. *Int J Cancer* 1992;51(3):359–64.
11. Chai M., Wientjes M.G., Badalament R.A. et al. Pharmacokinetics of intravesical doxorubicin in superficial bladder cancer patients. *J Urol* 1994; 152(2 Pt 1):374–8.
12. Song D., Wientjes M.G., Au J.L. Bladder tissue pharmacokinetics of intravesical taxol. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(4):285–92.
13. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66 (6 Suppl 1):4–34.
14. Underberg W. J., Lingeman H. Aspects of the chemical stability of mitomycin and porfiromycin in acidic solution. *J. Pharm Sci* 1983; 72(5):549–53.
15. See W.A., Xia Q. Regional chemotherapy for bladder neoplasms using continuous intravesical infusion of doxorubicin: impact of concomitant administration of dimethyl sulfoxide on drug absorption and antitumor activity. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(7):510–5.
16. Ilett K.F., Ong R.T., Batty K.T., Taylor J.D. Effect of urine pH on the stability of doxorubicin and its recovery from bladder instillations. *Br J Urol* 1990; 65(5):478–82.
17. 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(9):957–64.
18. Grabnar I., Bogataj M., Belic A. et al. Kinetic model of drug distribution in the urinary bladder wall following intravesical instillation. *Int J Pharmac* 2006; 322(1–2):52–9.
19. Shen Z., Shen T., Wientjes M.G. et al. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* 2008; 25(7):1500–10.
20. Mellett J.B., Woods L.A. The comparative physiological disposition of thiotepa and tepa in the dog. *Cancer Res* 1960;20:524–32.
21. Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180–3.
22. Alexandroff A.B., Jackson A.M., O'Donnell M.A., James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*; 1999;353(9165):1689–94.
23. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5):1964–70.
24. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216–23.
25. Witjes J.A., Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* 2008;53(1):45–52.
26. Smaldone M.C., Gingrich J.R. Immunotherapeutic agents for the management of BCG refractory non-muscle invasive bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62(2):129–32.
27. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54(2):303–14.
28. Malkowicz S.B. The role of intravesical chemotherapy in the treatment of bladder cancer. In: S. P. Lerner, M. Schoenberg, C. Sternberg (eds.). *Textbook of Bladder Cancer*, Informa Healthcare, London, 2006; p. 335–340.
29. Nilsson S., Ragnhammar P., Glimelius B., Nygren P.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol* 2001;40(2–3):371–90.
30. 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.
31. Dalbagni G., Russo P., Bochner B. et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2729–34.
32. 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):32–3.
33. Grossman B.H., O'Donnell M.A., Cookson M.S. et al. Bacillus Calmette-Guérin Failures and Beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder. *Cancer Rev Urol* 2008;10(4):281–9.
34. Steinberg G., Bahnson R., Brosman S. et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163(3):761–7.
35. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174(1):86–91.
36. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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.
37. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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.
38. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4):682–6.
39. Sylvester R.J. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World Journal* 2006; 6:2617–25.
40. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186–90.
41. Hall M.C., Chang S.S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178(6):2314–30.
42. Chen D., Song D., Wientjes M.G., Au J.L. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1):363–9.
43. Grabnar I., Bogataj M., Mrhar A. Influence of chitosan and polycarbophil on permeation of a model hydrophilic drug into the urinary bladder wall. *Int J Pharm* 2003; 256(1–2):167–73.
44. Hobarth K., Maier U., Marberger M. Topical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin C and adjuvant hyaluronidase. *Eur Urol* 1992; 21(3):206–10.
45. Lokeshwar V.B., Estrella V., Lopez L. et al. HYAL1-v1, an alternatively spliced variant of HYAL1 hyaluronidase: a negative regulator of bladder cancer. *Cancer Res* 2006;66(23):11219–27.
46. Visage C.Le, Rioux-Leclercq N., Haller M. et al. Efficacy of paclitaxel released from bio-adhesive polymer microspheres on model superficial bladder cancer. *J Urol* 2004;171(3):1324–9.
47. Ye Z., Chen J., Zhang X. et al. Novel gelatin-adriamycin sustained drug release system for intravesical therapy of bladder

- cancer. J Tongji Med Univ 2001; 21(2):145–8.
48. Leakakos T., Ji C., Lawson G. et al. Intravesical administration of doxorubicin to swine bladder using magnetically targeted carriers. *Canc Chem Pharmacol* 2003; 51(6):445–50.
49. Moskovitz B., Beyer M.G., Kravtsov A. et al. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16(4):585–9.
50. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков и С.Л. др. Внутрипузырная электрохимиотерапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. *UroWeb.ru*. <http://www.uroweb.ru/db/article/942.html>
51. 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(19):4912–8.
52. Di Stasi S.M., Verri C., Capelli G. et al. Single immediate preoperative instillation of Electromotive Mitomycin-C for Primary Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Randomized Prospective Trial. *EUA Annual Congress — Barcelona 2010 [Abstr 196]*. EAU Barcelona 2010 webcasts. <http://www.eaubarcelona2010.org/?id=176&S=26273>
53. Di Stasi S.M., Massoud S., Dolci S. et al. Concentration-dept profiles of Mitomycin-C in the human bladder wall after passive diffusion, termo-chemotherapy and electromotive drug administration. *EUA Annual Congress — Barcelona 2010 [Abstr 196]*. EAU Barcelona 2010 webcasts. <http://www.eaubarcelona2010.org/?id=176&S=26274>
54. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Giurioli A. et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:43–51.
55. Fodor I., Timiryasova T., Denes B. et al. Vaccinia virus mediated p53 gene therapy for bladder cancer in an orthotopic murine model. *J Urol* 2005; 173(2):604–9.
56. Connor R.J., Anderson J.M., Machemer T. et al. Sustained intravesical interferon protein exposure is achieved using an adenoviral-mediated gene delivery system: a study in rats evaluating dosing regimens. *Urology* 2005; 66(1):224–9.
57. Horiguchi Y., Larchian W.A., Kaplinsky R. et al. Intravesical liposome-mediated interleukin-2 gene therapy in orthotopic murine bladder cancer model. *Gene Ther* 2000; 7(10):844–51.