

et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation // Brit. J. Urol. — 2004. — Vol.

93. — P. 491—494.

7. Schoenberg M.P., Haisfield-Wolf M.E., Zuhowski E.G. et al. Intravesical Gemcitabine Therapy for Superficial

Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Phase I and Pharmacokinetic Study // Journal of Clinical Oncology. — 2003. — Vol. 21,4. — P. 697—703.

Внутрипузырный электрофорез доксорубина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования

А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Intravesical electrophoresis of doxorubicin for superficial bladder cancer. Results of prospective randomized trial

A.I. Rolevich, O.G. Sukonko, S.A. Krasniy, A.G. Zhukovets

The data of prospective randomized trial including comparative analysis of two treatment arm results are reported. The patients of group A underwent TUR with following intravesical electrophoresis of 50 mg of chemotherapeutic drug Doxorubicin whereas patients of group B were treated with TUR which followed by intravesical instillation of Doxorubicin. Each group included 17 patients with superficial bladder cancer. In group A complete remission were registered in 11 (64,7%), partial regression in 3 (17,6%) and stabilization in 3 (17,6%) patients. In group B complete remission were found in 6 (35,3%), partial regression in 2 (11,8%) and stabilization in 9 (52,9%) patients. Intravesical electrochemotherapy with Doxorubicin is more effective in comparison to standard intravesical chemotherapy with the same drug, which was expressed by higher rate of positive responses to treatment. The positive response rate were 82,4% in group A versus 47,1% in group B, 2-year survival rate was also better in group A (75% versus 51,9%).

По данным канцеррегистра Республики Беларусь [1], заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря составила 8,2 на 100 тыс. жителей в 1993 г. и 10,5 в 2003 г. В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) занимает около 3%. До 80% впервые выявляемых опухолей мочевого пузыря относятся к поверхностным, т.е. находятся в стадии T_a, T₁ и T_{is}. Несмотря на высокие показатели выживаемости после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря при таком распространении опухоли, до 80% поверхностных опухолей рецидивируют и от 2 до 50% прогрессируют в мышечно-инвазивную опухоль [2]. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим уменьшить число рецидивов и частоту прогрессирования поверхностного РМП, является адъювантное внутрипузырное введение вакцины БЦЖ [3]. Однако применение БЦЖ может сопровождаться значительным количеством побочных эффектов, в том числе — потенциально смертельных (БЦЖ-сепсис, инфекционные поражения легких, печени, почек, предстательной железы). Таких недостатков лишена внутрипузырная химиотерапия, однако эффективность ее недостаточна [4], поскольку уротелий представляет собой почти непроницаемый барьер для внутрипузырно введенных веществ [5, 6]. Увеличение транспорта лекарственного препарата в стенку мочевого пузыря теоретически может быть достигнуто при использовании электрофореза, что, вероятно, улучшит результаты внутрипузырной химиотерапии.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и токсичности внутрипузырного электрофореза доксорубина по сравнению со стан-

дартной внутрипузырной химиотерапией доксорубином у больных поверхностным РМП в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Материал и методы

С января 2002 г. по ноябрь 2004 г. в исследование было включено 34 больных поверхностным переходно-клеточным РМП T_a/T₁ G₁—G₂. Всего отобрано 28 мужчин и 6 женщин от 36 до 80 лет (средний возраст — 64,1 года).

Критериями отбора больных в исследование служили: наличие гистологически верифицированного первичного или рецидивного умеренно- либо высокодифференцированного (G₁/G₂) переходноклеточного РМП, папиллярный характер опухоли, отсутствие уретерогидронефроза, поражения мочеочника или уретры, отдаленных либо регионарных метастазов, внутрипузырного применения доксорубина в анамнезе, а также информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Перед включением в протокол пациенты проходили стандартное обследование, которое включало физикальное, лабораторные исследования, УЗИ почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию, цистоскопию с биопсией.

Перед рандомизацией 18 больным выполнена ТУР мочевого пузыря, в ходе которой удалены все видимые опухоли, кроме маркерной (1-я категория пациентов). Маркерной опухолью служила папиллярная опухоль на ножке без признаков инфильтративного роста до 1 см в наибольшем измерении, расположенная в удобном для наблюдения месте (задняя стенка мочевого пузыря, треугольник Льюто). Вторую категорию пациентов составили 8 больных с рецидивными одиноч-

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от группы

Показатель	Группа А	Группа Б
Число больных	17	17
Средний возраст (мин. — макс.), годы	64,1 (35 — 80)	64,0 (45 — 78)
Пол (М / Ж)	14 / 3	14 / 3
Категория 1 — маркерная опухоль, число больных:	9	9
средний размер, мм	5,6 ± 2,0	4,8 ± 1,7
стадия T _a / T ₁	4 / 5	6 / 3
дифференцировка G ₁ / G ₂	3 / 6	4 / 5
первичная / рецидивная	4 / 5	5 / 4
Категория 2 — солитарная опухоль, число больных:	4	4
средний размер, мм	15,0 ± 14,5	12,8 ± 9,3
дифференцировка G ₁ / G ₂	3 / 1	2 / 2
частота рецидивирования (рец. / год)	1,6 ± 0,8	1,9 ± 1,8
Категория 3 — множественные опухоли, число больных:	4	4
средний размер, мм	4,5 ± 2,2	3,5 ± 1,9
дифференцировка G ₁ / G ₂	2 / 2	3 / 1
первичная / рецидивная	1 / 3	1 / 3
среднее количество опухолей (мин. — макс.)	2,8 (2 — 5)	2,5 (2 — 3)

ными папиллярными опухолями мочевого пузыря до 2 см в наибольшем измерении, кроме того, в исследование включено 8 больных с множественными (не более 5) поверхностными переходно-клеточными опухолями мочевого пузыря с наибольшей опухолью < 2 см (3-я категория). Этим больным перед рандомизацией выполняли цистоскопию с биопсией. Расположение опухолей и их размеры фиксировались на схеме мочевого пузыря. Характеристика больных представлена в табл. 1.

После получения гистологического ответа проводилась рандомизация больных на группы. Для равномерного распределения больных в каждой группе пациенты из 1-й, 2-й и 3-й категории рандомизировались отдельно, т. е. осуществлялась стратификация этих больных в зависимости от категории. После рандомизации больных распределили на две группы. В группе А (исследуемая) 17 больным проводился курс внутрипузырного электрофореза доксорубицина, который начинался через 7—14 дней после ТУР. В ходе процедуры в асептических условиях мочевого пузыря катетером освобождали от мочи и дважды промывали дистиллированной водой с целью максимального удаления электролитов мочи. На надлобковую область и область крестца крепили 2 плоских электрода (катоды) площадью 60 см² каждый, что позволяло снизить плотность тока на коже. В мочевой пузырь по катетеру вводили раствор 50 мг доксорубицина в 150 мл дистиллированной воды. Затем в просвет катетера вводили внутрипузырный электрод (анод) таким образом, чтобы его рабочая часть находилась напротив отверстия в катетере. Катоды и анод присоединяли к аппарату для электротерапии ДТГЭ-70-01. Включали электрический ток, его силу медленно (в течение 1 мин) увеличивали от 5 до 15 мА. Процедура длилась 20 мин, после чего мочевого

пузырь опорожнялся, и катетер извлекали. Курс лечения состоял из 6 процедур с интервалом 7 дней. У 17 больных (группа Б — контроль) через 7—14 дней после ТУР проводили курс внутрипузырной химиотерапии, состоящий из 6 еженедельных инстилляций 50 мг доксорубицина, растворенного в 50 мл физиологического раствора (1 мг/мл), в течение 1 ч.

Результаты лечения оценивали путем сравнения объективного эффекта лечения в исследуемых группах, а также вычисления показателей безрецидивной выживаемости.

Для оценки эффекта через 14—21 день после завершения лечения выполняли цистоскопию, резекцию всех видимых остаточных опухолей. Объективный эффект классифицировали как: 1) полную регрессию — исчезновение единичной опухоли либо исчезновение всех множественных опухолей; 2) частичную регрессию — большее или равное 50% уменьшение единичной опухоли, исчезновение половины и более множественных опухолей либо большее или равное 50% уменьшение всех множественных опухолей; 3) стабилизацию — уменьшение опухолей менее чем на 50% и 4) прогрессирование — выявление стадии более чем T₁, появление новой опухоли. Сравнение количества полных и частичных регрессий в двух группах проводили с помощью χ^2 -теста.

Для определения токсичности лечения у всех больных после курса лечения фиксировали побочные эффекты. Достоверность различий в частоте осложнений вычисляли с помощью χ^2 -теста. У первых 12 больных (по 6 из каждой группы) перед каждой внутрипузырной инстилляцией или сеансом электрохимиотерапии выполнялся анализ периферической крови с подсчетом количества лейкоцитов и тромбоцитов.

Таблица 2. Количество сеансов лечения у больных в зависимости от группы

Количество сеансов лечения	Группа А	Группа Б
3	2	1
4	4*	7*
5	1	0
6	10	9
Всего больных/сеансов	17/87	17/85

Примечание. Звездочка — у 3 больных из каждой группы проведено 4 сеанса лечения по плану.

После оценки эффекта и резекции остаточных опухолей за больным устанавливалось наблюдение, которое включало сбор жалоб, физикальное обследование и цистоскопию каждые 3 мес в течение первых 2 лет после лечения и далее 1 раз в 6 мес. При выявлении рецидива лечение проводилось с учетом клинической ситуации. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась по методу Каплана—Мейера, достоверность различий вычислялась при помощи log-rank-теста.

Результаты

Всего проведено 87 сеансов внутривульварного электрофореза и 85 внутривульварных инстилляций доксорубицина. Все 6 сеансов лечения удалось провести 10 больным группы А и 9 больным группы Б (табл. 2). У первых 6 больных (по 3 из каждой группы) лечение ограничилось 4 процедурами согласно плану. У первых 6 больных (по 3 из каждой группы) было проведено по 4 процедуры, в дальнейшем с учетом того, что больные переносили лечение удовлетворительно, решено увеличить число процедур до 6. У 4 больных группы А и 5 группы Б курс лечения прерван из-за развившихся ос-

Таблица 3. Объективный эффект лечения у больных в зависимости от группы

Группа больных	N	ПР	ЧР	ПР+ЧР	СТ
А	17	11	3	14	3
Б	17	6	2	8	9
χ^2		0,084	0,031		

Примечание. N — количество больных; ПР — полная регрессия; ЧР — частичная; СТ — стабилизация.

ложений. Причиной отказа от продолжения лечения в 8 случаях был умеренный/выраженный химический цистит и в 1 — ожог дна мочевого пузыря из-за соприкосновения с уретральным катетером во время проведения внутривульварного электрофореза. В последнем случае противовоспалительное лечение привело к купированию симптомов и нормализации цистоскопической картины в течение 2 нед.

Непосредственный эффект лечения оценен у всех 34 больных. В группе Б наблюдалось 6 (35,3%) полных и 2 (11,8%) частичные регрессии опухолей, в 9 (52,9%) случаях эффекта не отмечено. В группе А полное исчезновение опухоли(ей) при отрицательных данных биопсии отмечено у 11 (64,7%) больных, частичные регрессии опухолей — у 3 (17,6%) и стабилизация — у 3 (17,6%) (табл. 3). Случаев прогрессирования, определя-

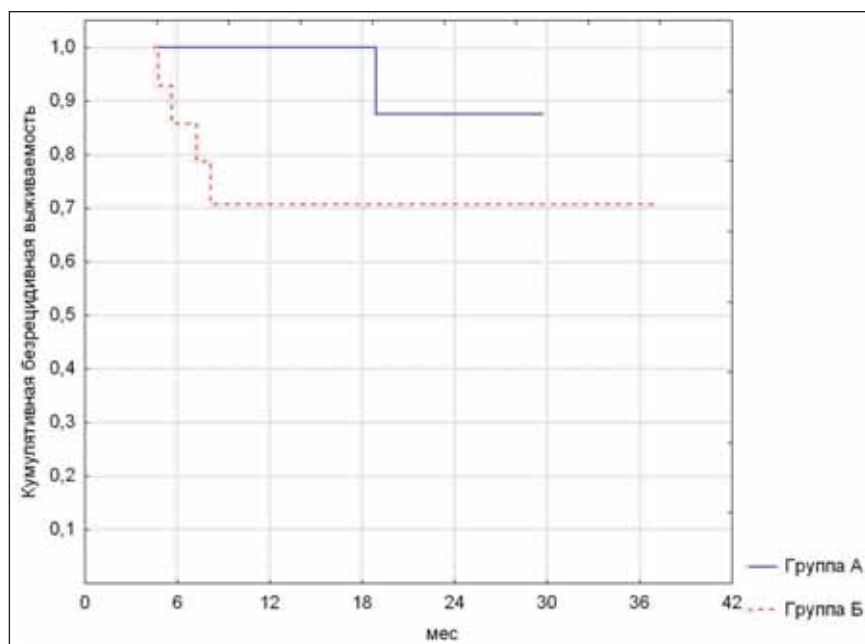
Таблица 4. Количество осложнений у больных двух групп

Показатель	Группа А	Группа Б
Число пациентов/процедур	17/87	17/85
Гематологические реакции (лейкопения, тромбоцитопения)	0	0
Поллакиурия	8	10
Химический цистит умеренный	3	5
Химический цистит выраженный	1	1
Электрохимический ожог мочевого пузыря	1	0
Гематурия	0	1
Лечение прервано из-за осложнений	4	5

емых как появление новой опухоли либо мышечной инвазии, не было. При сравнении частоты полных регрессий достоверных различий не выявлено ($\chi^2 = 0,086$), если сравнивать частоту объективного эффекта (полные и частичные регрессии) в двух группах, выявлено достоверное преимущество исследуемой схемы лечения по сравнению с контролем ($\chi^2 = 0,031$).

После внутривульварного электрофореза доксорубицина системных побочных эффектов, включая гематологические нарушения, не отмечено. Достоверных различий в частоте местных побочных эффектов (поллакиурия, химический цистит) не выявлено, последние наблюдались в одинаковом числе случаев в обеих группах больных (табл. 4). В 2 случаях развились выраженные химические циститы (1 — после электрофореза, 1 — в контрольной группе), потребовавшие противовоспалительного и симптоматического (холинолитики) лечения, что привело к нормализации мочеиспускания в течение 1—1,5 нед. Таким образом, местные побочные эффекты (в основном химический цистит) были умеренными и сопоставимы в обеих группах.

Более 3 мес после лечения наблюдались 32 больных. За 16 больными группы Б и 16 группы А наблюдали на протяжении 3—36 мес (в среднем — 14,8 мес). В течение этого периода у 6 больных из контрольной



Безрецидивная выживаемость в группах больных

группы выявлены рецидивы рака мочевого пузыря, в исследуемой группе рецидивы диагностированы только в 2 случаях. Безрецидивная выживаемость в двух группах (метод Каплана—Мейера) представлена на рисунке. 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе А составила $75,0 \pm 15,0\%$ по сравнению с $51,9 \pm 15,4\%$ в группе Б. Различия в безрецидивной выживаемости оказались достоверны ($p_{\log\text{-rank}}=0,049$).

Обсуждение

Использование электрофореза — электрокинетического перемещения заряженных (ионных) молекул в электрическом поле — для усиления транспорта лекарственных веществ в патологически измененные ткани имеет долгую историю в медицине. В отличие от пассивной диффузии лекарственного препарата, зависящей от градиента концентрации, электрофорез намного более эффективен и, прежде всего, зависит от силы тока и количества подведенного электричества. Положительные ионы лекарственного вещества вводятся в ткань анодом (положительный электрод), отрицательные — катодом (отрицательный электрод) [7]. Транспорт незаряженных растворов усиливается двумя дополнительными электрокинетическими явлениями: электроосмосом — транспортом неионизированных молекул в качестве оболочек гидратации ионизированных частиц и электропорацией — увеличенной проницаемостью тканей под воздействием электрического поля. Чтобы объединить все эти биофизические явления был предложен термин «лекарственный электрофорез».

До недавнего времени лекарственный электрофорез преимущественно использовался для увели-

чения пенетрации лекарственных средств через кожу. В последние годы появились сообщения о том, что внутриполостной электрофорез может расширить возможности лекарственного электрофореза. Поскольку пассивная диффузия внутрипузырно введенных веществ в стенку мочевого пузыря через уротелий незначительна [5, 6], усиление этого процесса может улучшить результаты лекарственной терапии при заболеваниях мочевого пузыря.

В 1988 г. Thiel K. [8] впервые сообщил о внутрипузырном электрофорезе положительно заряженного препарата профлавина — хромосомного токсина — для профилактики рецидивов поверхностного РМП. Автор описал специально разработанный внутрипузырный анод и циркулярный внешний катод. В исследовании Thiel K. участвовало 15 пациентов, в течение 1 года рецидива не наблюдалось у 40% больных, местной или системной токсичности не выявлено.

В последующем проведен ряд экспериментальных исследований, подтверждающих концепцию увеличения транспортировки лекарственных средств через уротелий в более глубокие слои стенки мочевого пузыря (детрузор) с помощью лекарственного электрофореза [9 — 11]. Так, Di Stasi S.M. и соавт. [12, 13] показали значительное увеличение скорости переноса митомицина С и оксидотинина в жизнеспособную стенку мочевого пузыря под воздействием электрофореза. Лабораторные исследования с использованием препаратов мочевого пузыря человека продемонстрировали, что лекарственный электрофорез увеличивает транспорт митомицина С через уротелий в 6—9 раз по сравнению с пассивной диффузией [14]. Также было показано в экспериментах на животных, что карциноматозные области уротелия в 100 раз более проницаемы для воды и электролитов, чем нормальный уротелий [6]. Весьма вероятно, что карциноматозные области обладают меньшим электрическим сопротивлением, чем нормальный уротелий и таким образом есть некоторая специфичность введения препаратов в эти области.

Кроме того, в нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что внутрипузырный электрофорез местноанестезирующих средств приводит к анестезии мочевого пузыря, достаточной для выполнения различных эндоскопических операций (ТУР, инцизия шейки мочевого пузыря, гидродистензия мо-

Таблица 5. Ранние исследования внутривульварной электрохимиотерапии при поверхностном РМП

Автор	ВПЭФ/ контроль	Количество сеансов ВПЭФ	Тип исследования	ПР в группе ВПЭФ	ПР в контрольной группе	Количество пациентов без рецидива
Thiel K.H., 1988 [8]	15/0	4	A	—	—	40% без рецидива в течение 1 года
Riedl C.R. и соавт., 1996 [11]	22/0	4 (1—9)	A	—	—	56,6% без рецидива 4—26 мес (в среднем — 14,1 мес)
Brausi M. и соавт., 1998 [22]	15/13	8	M	6/15 (40,0)	5/12 (41,6)	40% без рецидива (ВПЭФ) против 33% (контроль) через 7,6 и 6,0 мес
Colombo R. и соавт., 2001 [23]	15/36	4	M	6/15 (40,0)	10/36 (27,8)	—

Сокращения: ВПЭФ — внутривульварный электрофорез; ПР — полная регрессия; A — адьювантная терапия после ТУР; M — маркерные опухоли. В скобках — процент больных.

чевого пузыря) [9, 15—20]. Клинические и цистометрические результаты лекарственного электрофореза бетанехола (bethanechol) значительно превосходили таковые после инстилляций бетанехола без электрофореза [11]. Лекарственный электрофорез лидокаина значительно уменьшал боль, связанную с последующим внутривульварным введением капсаицина для лечения интерстициального цистита, а также фактически устранял спастические сокращения мочевого пузыря по сравнению с пассивной диффузией лидокаина [15].

В нескольких исследованиях было показано, что лекарственный электрофорез митомицина С может увеличить эффективность этого цитотоксического препарата при лечении поверхностного РМП (табл. 5). Riedl C.R. и соавт. [21] провели 91 процедуру 22 пациентам с опухолями мочевого пузыря с неблагоприятным прогнозом и получили 56,6% полных регрессий. Лекарственный электрофорез митомицина С хорошо переносился, частота побочных эффектов была довольно низкой (у 4,4% больных — умеренная болевая реакция в течение лечения, у 14,3% — симптомы нижних мочевых путей в течение менее 24 ч после электрофореза и у 2,2% — в течение более 24 ч). Ни один из этих побочных эффектов не потребовал прекращения лечения.

В исследовании Brausi M. и соавт. [22] на модели маркерных опухолей эффективность электрохимиотерапии митомицином (20 мин) была примерно равна таковой внутривульварных инстилляций митомицина (2 ч); частота полных регрессий, полученная в обеих группах, — 40%. Частота рецидивов у ответивших на лечение пациентов была выше в группе инстилляций митомицина (60%), чем в группе электрохимиотерапии (33%). Время до появления рецидива было больше в группе электрохимиотерапии митомицином (в среднем — 14,5 мес против 10 мес). Из-за малого числа па-

циентов определенные выводы сделать невозможно. Однако снижение частоты рецидивов и более продолжительный безрецидивный интервал, наблюдаемый в группе пациентов, леченных с использованием электрохимиотерапии, можно объяснять большим проникновением митомицина вглубь стенки мочевого пузыря под воздействием электрического тока. Поскольку электрофорез увеличивает транспорт митомицина в 6—9 раз по сравнению с пассивной диффузией, возможно развитие системных побочных эффектов. Однако в этом исследовании не наблюдалось существенной системной токсичности или изменений анализов крови в двух группах пациентов.

Colombo R. и соавт. [23] в пилотном исследовании провели лекарственный электрофорез митомицина С 15 пациентам с поверхностным РМП. Схема лечения отличалась от исследования Brausi M. и соавт. [22] тем, что проводилось 4 сеанса электрофореза вместо 8. В группе электрохимиотерапии получено 40% полных регрессий по сравнению с 27,8% при лечении только митомицином. Существенной токсичности терапии не отмечено. Таким образом, эффективность электрофореза митомицина не снижалась при уменьшении числа процедур, в то время как эффект инстилляций митомицина снизился с 41,6 до 27,8% при проведении 4 инстилляций по сравнению с 8 в исследовании [22]. Данное исследование также демонстрирует эффективность электрофореза химиопрепарата по сравнению с обычными инстилляциями. Малое число больных не позволило показать достоверность различий в эффекте указанных методов лечения.

В 2003 г. были опубликованы результаты исследования III фазы, посвященного сравнению эффективности БЦЖ, электрофореза митомицина С и внутривульварных инстилляций митомицина С при

лечении поверхностного РМП у больных с неблагоприятным прогнозом [24]. Исследование включало 108 больных, которых рандомизировали на 3 группы. В зависимости от группы проводили 6-недельный индукционный курс БЦЖ, электрофореза митомицина С или инстилляций митомицина С, при неэффективности первого курса проводили повторный 6-недельный курс, в случае полного эффекта назначали 10 ежемесячных поддерживающих процедур. Эффективность электрофореза митомицина примерно в 2 раза превосходила таковую при пассивной диффузии химиопрепарата. Так, полный эффект через 3 и 6 мес достигнут соответственно в 53 и 58% случаев при электрохимиотерапии и в 28 и 31% при внутрипузырной химиотерапии митомицином. Напротив, результаты внутрипузырного электрофореза и иммунотерапии БЦЖ были сходны: полный эффект через 3 и 6 мес отмечен соответственно в 56 и 64% случаев в группе БЦЖ. Таким образом, сделан вывод, что при РМП с неблагоприятным прогнозом электрохимиотерапия по эффективности значительно превосходит пассивную диффузию химиопрепарата и сравнима с иммунотерапией БЦЖ.

Хотя большинство исследований посвящено использованию внутрипузырного электрофореза митомицина С при поверхностном РМП, для изучения мы выбрали доксорубин, поскольку этот препарат достаточно хорошо известен, эффективен при поверхностном РМП, обладает необходимым для движения в электрическом поле слабopоложительным зарядом, а также стабилен в слабо кислой среде, которая образуется возле анода [25]. Электрофорез с доксорубином уже испытывался в ряде исследований, посвященных лечению злокачественных опухолей других локализаций. Так, Luxenberg M.N. и Guthrie T.H.Jr. [26] применили электрофорез доксорубина и цисплатина у 8 больных с перiorбитальным раком кожи или базалиомой, отказавшихся от хирургического лечения, и наблюдали полный или частичный эффект 8 из 9 опухолей. Исследователи из клиники Karolinska в Стокгольме провели электрофорез адриамицина, введенного в опухоль или внутривенно, 14 пациентам с метастатическими опухолями легких либо раком легкого, не подлежащим лечению, и получили положительный эффект у значительной части больных [27].

Наше исследование подтверждает эффективность внутрипузырной электрохимиотерапии, причем использование доксорубина вместо митомицина С, по всей видимости, не снижает эффективность лечения. Так, при сравнении представленных результатов с данными [22] и [23] видно, что использование 4–8 сеансов внутрипузырного электрофореза митомицина С приводит к полной регрессии маркерной опухоли в 40,0% случаев по сравнению

с 64,7% при применении доксорубина. Необходимо отметить, что эффективность лечения в контрольной группе также была различной. В нашем исследовании она составила 35,3%, что оказалось несколько выше, чем при использовании 4 инстилляций митомицина С (27,8%), но ниже, чем при применении 8 инстилляций митомицина (41,6%).

Как и в предыдущих работах, в которых показана хорошая переносимость метода, в нашем исследовании токсичность внутрипузырной электрохимиотерапии была умеренной и существенно не отличалась в двух группах. Системных побочных эффектов и гематологической токсичности, связанных с возможной абсорбцией препарата в кровоток, мы не наблюдали, как и в аналогичных исследованиях с использованием митомицина С. Тем не менее в двух исследованиях показано, что уровни лидокаина в крови после лекарственного электрофореза находились в пределах от неопределяемого до приблизительно 1/3 терапевтической концентрации [16, 17]. Кроме того, фармакокинетические исследования с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии [24, 28] продемонстрировали увеличение концентрации митомицина С в крови в 5,5 раза и в уротелии в 3,7 раза под влиянием электрофореза. Это позволяет утверждать, что в ходе лекарственного электрофореза может наблюдаться минимальный, но клинически незначительный системный эффект лекарственного средства.

Наше исследование проведено у больных с поверхностными опухолями мочевого пузыря с промежуточным прогнозом, в том числе с маркерными опухолями. Такой тип исследования рекомендован Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) как наиболее эффективный дизайн исследования II фазы при изучении внутрипузырной терапии поверхностного РМП, требующий минимального количества больных. Безопасность этого вида исследований подтверждена в мета-анализе EORTC [29].

Выводы

Таким образом, результаты исследования показывают, что внутрипузырный электрофорез доксорубина более эффективен по сравнению со стандартной внутрипузырной терапией, что выражается в большем количестве объективных ответов на лечение (82,4% против 47,1%) и увеличении 2-летней безрецидивной выживаемости после окончания терапии ($75,0 \pm 15,0\%$ против $51,9 \pm 15,4\%$). Внутрипузырный электрофорез доксорубина удовлетворительно переносится, частота побочных эффектов существенно не отличалась в обеих группах. Эти предварительные результаты свидетельствуют о перспективности данного метода и диктуют необходимость его дальнейшего изучения.

Литература

1. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994—2003 гг.: Белорусский канцеррегресс / Под ред. А.А. Граковича и И.В. Залуцкого. — Мн.: БелЦМТ. — 2004. — 203 с.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М.: Вердана, 2001. — 244 с.
3. Lamm D.L. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer // Urol. Clin. North Am. — 1992. — V. 19. — P. 573–582.
4. Pawinski A., Sylvester R., Kurth K.H. et al. A combined analysis of EORTC/MRC randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer // J. Urol. — 1996. — V. 156(6). — P. 1934–1940.
5. Teruo M., Watanabe H., Kobayashi T. Absorption of anti-cancer drugs through bladder epithelium // Urology. — 1986. — V. 27. — P. 148–152.
6. Hicks R.M., Ketterer B., Warren R.C. The ultrastructure and chemistry of the luminal plasma membrane of the mammalian urinary bladder: a structure with low permeability to water and ions. Phil. Trans. Roy. Soc. London Biol. Sci. — 1974. — V. 268. — P. 23–28.
7. Stillwell G.K. Electric stimulation and iontophoresis. In: Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation, 2nd ed. Edited by F. H. Russen. St. Louis: W. B. Saunders Co., chapt. 14, 1971.
8. Thiel K.H. Die intravesikale antineoplastische Iontophorese- Ein unblutiges Verfahren zur Therapie und Rezidivprophylaxe des Blasenkarzinoms. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 40. Tagung. — Springer Verlag. — 1988.
9. Lugnani F., Mazza G., Cerulli N. et al. Iontophoresis of drugs in the bladder wall: equipment and preliminary studies // Artif. Org. — 1993. — V. 17. — P. 8–11.
10. Gurpinar T., Truong L.D., Wong H.Y., Griffith D.P. Electromotive drug administration to the urinary bladder: an animal model and preliminary results // J. Urol. — 1996. — V. 156. — P. 1496–1501.
11. Riedl C.R., Knoll M., Pfluger H. Detrusor stimulation by intravesical EMDA of bethanechol. // J. Endourol. — 1996. — V. 10 (suppl.). — P. 236.
12. Di Stasi S.M., Vespasiani G., Giannantoni A. et al. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall // Cancer Res. — 1997. — V. 57. — P. 875–879.
13. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Massoud R. et al. Electromotive administration of oxybutynin into the human bladder wall // J. Urol. — 1997. — V. 158. — P. 228–234.
14. Di Stasi S.M., Castagnola M., Vespasiani G. et al. In vitro study of passive vs electromotive mitomycin C diffusion in human bladder wall. Preliminary results // J. Urol. — 1994. — V. 151. — P. 447A.
15. Dasgupta P., Fowler C.J., Hovord P. et al. Does electromotive drug administration (EMDA) with lidocaine before intravesical capsaicin confer benefit? // J. Urol. — 1997. — V. 157, part 2 — P. 186, abstract 724.
16. Gurpinar T., Wong H.Y., Griffith D.P. Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis // J. Endourol. — 1996. — V. 10. — P. 443–447.
17. Fontanella U.A., Rossi C.A., Stephen R.L. Bladder and urethral anesthesia with electromotive drug administration (EMDA): a technique for invasive endoscopic procedures // Brit. J. Urol. — 1997. — V. 79. — P. 414–419.
18. Jewett M.A.S., Valiquette L., Katz J. et al. Electromotive drug administration (EMDA) of lidocaine as an alternative anesthesia for transurethral surgery // J. Urol. — 1997. — V. 157, part 2. — P. 273, abstract 1059.
19. Fontanella U.A., Rossi C.A., Stephen R.L. Iontophoretic local anesthesia for bladder dilatation in the treatment of interstitial cystitis // Brit. J. Urol. — 1992. — V. 69. — P. 662–669.
20. Sant G.R., LaRock D.R. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis // Urol. Clin. N. Amer. — 1994. — V. 21. — P. 73–84.
21. Riedl C.R., Knoll M., Plas E., Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: Preliminary results and side effects // J. Urol. — 1998. — V. 159. — P. 1851–1856.
22. Brausi M., Campo B., Pizzocaro G. et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: A comparative phase II study. // Urology. — 1998. — V. 51. — P. 506–509.
23. Colombo R., Brausi M., Da Pozzo L.F. et al. Thermo-Chemotherapy and Electromotive Drug Administration of Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer Eradication. A Pilot Study on Marker Lesion // Eur. Urol. — 2001. — V. 39. — P. 95–100.
24. Di Stasi S., Giannantoni A., Stephen R. et al. Intravesical electromotive mitomycin c versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study // J. Urol. — 2003. — V. 170. — P. 777–782.
25. Eksborg S. Extraction of daunorubicin and doxorubicin and their hydroxyl metabolites. Self-association in aqueous solution // J. Pharm. Sci. — 1978. — V. 67. — P. 782–785.
26. Luxenberg M.N., Guthrie T.H. Jr. Chemotherapy of basal cell and squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital tissues // Ophthalmology. — 1986. — V. 93(4). — P. 504–510.
27. Nordenstrom B.E., Eksborg S., Beving H. Electrochemical treatment of cancer. II: Effect of electrophoretic influence on adriamycin // Am. J. Clin. Oncol. — 1990. — V. 13 (1). — P. 75–88.
28. 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. — V. 59. — P. 4912–4916.
29. Van der Meijden A.P.M., Hall R.R., Kurth K.H., Bouffieux C.H., Sylvester R. and members of the EORTC Genitourinary Group. Phase II trials in Ta, T1 bladder cancer. The marker tumour concept // British Journal of Urology. — 1996. — V. 77. — P. 634–637.

Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию

Б.Я. Алексеев, И.Г. Русаков, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, К.М. Ньюшко
МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

Primary multiple prostate and bladder cancer in patients undergone radical cystoprostatectomy

B. Ya. Alekseev, I. G. Rusakov, G. A. Frank, Yu. Yu. Andreeva, K. M. Nyushko

Objective: The morbidity of multiple urological malignancies is steadily grown. Incidental prostate cancer in patients with bladder cancer seems to be fairly often. This is one of the reasons of that the question of partial sparing of prostate in patients undergone radical cystoprostatectomy is still discussable. **Purpose:** The present study is designed to evaluate the incidence of simultaneous prostate and bladder cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy in Moscow Scientific Research Institute of Oncology. **Materials and methods:** From 1994 to 2005, 113 men (mean age 59,5 years), with no evidence of prostatic malignancy on preoperative clinical and biochemical assessment, underwent cystoprostatectomy for TCC of the bladder in our institute. The bladder was adequately sampled and the entire prostate sectioned at 5-mm intervals and examined histologically, in order to identify unsuspected prostatic cancer (PCa). **Results:** 10