

# ТЕРАПИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Источник: <http://uroweb.ru/db/article/2550.html>

## Ссылки:

- [1] <http://reg.forumurology.ru/user/1>
- [2] <http://www.urinary-bladder-cancer.ru/>
- [3] <http://www.fotodinamika.ru/>
- [4] <http://uroweb.ru/bladder-cancer>
- [5] <http://uroweb.ru/photodynamics-in-urology>

Лечение рака мочевого пузыря остается сложной задачей, не смотря на значительные достижения в профилактике прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни пациентов с раком мочевого пузыря. Внутрипузырная терапия используется в лечении поверхностного переходно-клеточного рака мочевого пузыря (например, Та, Т1 и карциномы in situ) с определенной целью, которая включает лечение существующей или остаточной опухоли, профилактика рецидивов, предотвращение прогрессии заболевания и продление жизни пациентов.

Первичная стадия заболевания и степень дифференцированности опухоли остаются важными факторами, определяющими прогноз заболевания, независимо от лечения. Вовлечение в опухолевый процесс слизистой оболочки простатической части уретры эффективно поддается лечению внутрипузырной БЦЖ (вакцина Кальметт – Герена) иммунотерапией. Внутрипузырная химиотерапия уменьшает кратковременные рецидивы опухоли примерно на 20% и долговременные рецидивы на 7%, но не снижает риск прогрессии заболевания и смертность. В настоящее время, иммунотерапия БЦЖ остается наиболее эффективным методом лечения и профилактики переходно-клеточного рака мочевого пузыря (Та, Т1, карциномы in situ): уменьшает рецидивы опухоли, прогрессирование заболевания и летальность. Интерфероны, гемоцианин моллюсков типа замочных скважин (KLH), бропиримин, фотодинамическая терапия (ФДТ) находятся в стадии исследования, однако ранние результаты их применения в лечении поверхностного рака мочевого пузыря вселяют надежду. Этот обзор освещает и суммирует достижения в лечении поверхностного переходно-клеточного рака мочевого пузыря.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря занимает четвертое место по распространенности у мужчин, и восьмое место – у женщин. Прогнозируют выявление 54500 новых случаев рака мочевого пузыря в 1997 году, включая 11700 смертельных исходов[1]. С 1956 по 1990 годы в США увеличилось количество случаев рака мочевого пузыря, а показатели летальности снизились на 8% в период между 1980 – 1995 годами[2]. На снижение уровня прогрессирования заболевания и летальности оказало положительное влияние применение внутрипузырной иммунотерапии. Для лечения рака мочевого пузыря необходимо правильное понимание естественного течения рака мочевого пузыря и основных прогностических факторов. В 47% случаев диагностируется поверхностный рак мочевого пузыря, из которых 70% — это Та стадия и 30% — стадия Т1[3]. В терапии низкодифференцированного неинвазивного рака мочевого пузыря используют оперативные методы лечения: резекцию или разрушение опухоли электрическим током высокой частоты (фульгурация). Однако, не смотря на полное удаление новообразования, у 2/3 пациентов через 5

лет развивается рецидив опухоли, а через 15 лет – у 88% пациентов[4]. Прогрессирование поверхностного рака мочевого пузыря до глубокой инвазии в мышечную оболочку встречается у 15% пациентов[5,6]. Высокий уровень рецидивов рака мочевого пузыря и опасность прогрессирования заболевания делает необходимым назначение профилактической терапии. В данном обзоре мы рассмотрим недавние успехи во внутривезикулярной терапии рака мочевого пузыря и подчеркнем важную роль внутривезикулярной иммунотерапии в лечении и профилактике поверхностного переходного-клеточного рака мочевого пузыря.

### **Показания для внутривезикулярной терапии**

Начиная с введения в конце 1950 года, внутривезикулярная терапия используется для лечения поверхностного рака мочевого пузыря с тремя основными целями: ликвидация существующей/остаточной опухоли, профилактика рецидивов после полной резекции опухоли и профилактика прогрессирования заболевания. Пациенту необходимо объяснить цель назначения внутривезикулярной терапии. Наиболее эффективна внутривезикулярная терапия после трансуретральной резекции папиллярной опухоли и/или разрушения (фульгурации) видимых очагов карциномы *in situ*.

Определение степени дифференцированности опухоли является важным определяющим фактором при решении вопроса о внутривезикулярной терапии. Следовательно, опухоль G3 с высоким риском рецидивирования и прогрессии является показанием для назначения внутривезикулярной терапии. При отсутствии других факторов риска для прогрессии, внутривезикулярная терапия не требуется для опухолей TaG1 (0), уровень прогрессии которых составляет всего 2-4%[7].

Однако мультифокальное Ta поражение мочевого пузыря с или без карциномы *in situ* является относительным показанием для внутривезикулярной терапии[8].

T1 стадия рака мочевого пузыря, независимо от степени дифференцированности, предполагает возможность инвазии — уровень прогрессии при этой стадии составляет 29%[9]. В данном случае назначение внутривезикулярной терапии оправдано, так как она предотвращает прогрессирование и прорастание опухоли в мышечную оболочку мочевого пузыря.

В своем анализе прогностических факторов в группе из 505 пациентов с переходно-клеточным раком Lipponen[10] установил, что первичная стадия и степень дифференцированности опухоли остаются основными факторами, определяющими выживаемость, вне зависимости от лечения.

Карцинома *in situ* имеет высокую степень риска прогрессирования: более чем у 54% пациентов в течение пяти лет развивается инвазивная опухоль[11]. Поэтому наличие даже небольших очагов карциномы *in situ* нужно рассматривать как показание для внутривезикулярной терапии. Внутривезикулярная иммунотерапия, в настоящее время, является стандартом лечения диффузной карциномы *in situ* и, как первичную терапию, заменила цистэктомию.

Для многоочаговой поверхностной опухоли, независимо от степени дифференцировки и стадии, также существует опасность развития рецидива и прогрессии, что делает необходимым назначение адьювантной внутривезикулярной терапии.

Другие относительные показания для внутривезикулярной терапии включают: низко дифференцированная Ta опухоль, рецидивировавшая в течение 2 лет, постоянная положительная цитология мочи, уротелиальная дисплазия или тяжелая атипия клеток в мочевом пузыре.

Поражение карциномой *in situ* простатической части мочеиспускательного канала является признаком прогрессии заболевания и плохого прогноза, в этом случае необходимо оперативное лечение. Эффективное использование внутривезикулярной БЦЖ иммунотерапии предотвратило цистэктомию у многих таких пациентов[12]. Внутривезикулярная химиотерапия для лечения поражения простатической части уретры не эффективна. Трансуретральная резекция предстательной железы рекомендуется для определения стадии опухоли и облегчения доступа к шейке мочевого пузыря, для омывания простатической части уретры при проведении внутривезикулярной БЦЖ терапии. Сообщений об эффективности местной химиотерапии при инвазии опухоли в мышечную оболочку мочевого пузыря не достаточно, поэтому таким пациентам не показана внутривезикулярная терапия.

### **Внутривезикулярная химиотерапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря**

Внутривезикулярная химиотерапия стала популярной с 1960 года, когда лечение thiotера показало уменьшение рецидивов опухоли и ликвидировало 1/3 папиллярных опухолей<sup>4</sup>. В отличие от системной, чувствительность к местной химиотерапии пропорциональна концентрации лекарственного препарата, а не его дозе[13]. Ответ на лечение зависит также от длительности экспозиции, которая кратковременна и зависит от емкости мочевого пузыря. Цитотоксические препараты воздействуют на ДНК быстро делящихся клеток.

По данным сравнительного исследования более 4000 пациентов, участвовавших в контролируемом клиническом исследовании, Traynelis и Lamm[14] сообщили, что средняя эффективность внутривезикулярной химиотерапии по сравнению с трансуретральной резекцией опухоли составила скромные 14% в 1–3 года. Из 23 проведенных клинических исследований – 13 продемонстрировали статистически значимое снижение рецидивов рака мочевого пузыря. Большинство исследований показало преимущество химиотерапии в уменьшении рецидивов опухоли в первые 2 или 3 года. По данным Melekos[15], эпурибуцин предотвращает рецидивы рака мочевого пузыря у 60% пролеченных пациентов против 41% в контрольной группе в течение 32 месяцев, что не является длительным сроком наблюдения. Однако отдаленные результаты с thiotера, доксорубицином и митомицином С показали, что процент пациентов, получавших химиотерапию, у которых возник рецидив опухоли через 5 или более лет, также высок, если не выше, по сравнению с пациентами в контрольной группе. Таким образом, поддерживающая химиотерапия не показала преимуществ, а выявила свои недостатки. По данным Oosterlink[16] при однократной ранней послеоперационной инстилляции эпурибуцина у пациентов с одиночной T<sub>a</sub> или T<sub>1</sub> опухолью сокращаются рецидивы. У 399 пациентов рецидивы опухоли снизились с 41% в контрольной группе до 29% в группе с эпурибуцином ( $p=0,015$ ). Внутривезикулярная химиотерапия при отсутствии опухолевых клеток не эффективна, так как химиопрепараты воздействуют непосредственно на опухолевые клетки. Поэтому, применение внутривезикулярной химиотерапии для профилактики будущих рецидивов рака мочевого пузыря не является оправданной.

Хотя внутривезикулярная химиотерапия показывает сокращение рецидивов рака мочевого пузыря в течение первых лет наблюдения, она не оказывает влияния на прогрессирование заболевания. Данные о прогрессии опухоли зарегистрированы у более, чем 2000 пациентов, участвовавших в проспективном, контролируемом исследовании химиотерапии[14]. Статистически значимого снижения риска прогрессии опухоли при исследовании thiotера, доксорубицина, митомицина или эпурибуцина в этих исследованиях не выявлено. Кроме того, уровень прогрессии для пациентов, получавших внутривезикулярную химиотерапию, составил 7,5% по сравнению с 6,9% — в контрольной

группе[14]. Подобные результаты получили и в EORTC и MRC мета-анализах с участием более 2500 пациентов. Эти исследования показали, что при наблюдении пациентов в течение 7 лет, химиотерапия снижала отдаленные рецидивы на 7%, но не влияла на прогрессию опухоли[17].

Внутрипузырная химиотерапия может быть эффективна при лечении карциномы *in situ* с уровнем полного ответа в диапазоне от 34% до 42%. Sekine и соавторы[18] сообщили о результатах непрерывной терапии митомицином и доксорубицином у 43 пациентов с карциномой *in situ*. У 32 пациентов (74%) получен полный ответ на лечение, но, не смотря на поддерживающую терапию или с митомицином С или доксорубицином, рецидив опухоли выявлен у 13 из 32 пациентов (41%). Двадцать шесть из 32 (81%) пациентов с полным ответом на лечение прожили без рецидивов в течение 45 месяцев наблюдения (интервал от 10 до 84 месяцев). Поддерживающая терапия не оказала влияния на уровень рецидивов заболевания. У 3 из 32 пациентов с полным ответом и у 5 из 11, не чувствительных к химиотерапии, выявлена прогрессия рака мочевого пузыря, включая инвазивную опухоль у 4 пациентов, у двоих – метастатическую болезнь, и у 2 пациентов – инвазию опухоли и метастазы.

Причины неэффективности внутрипузырной химиотерапии в предотвращении прогрессии опухоли или появления отсроченных рецидивов изучаются. Wientjes с соавторами[19] сообщили, что предполагаемая изменчивая и непоследовательная реакция на внутрипузырное введение митомицина С может происходить из-за физико-химических и гемодинамических факторов, а именно - неполное заполнение мочевого пузыря при лечении, низкий уровень pH мочи или снижение концентрации препарата при постоянном выделении мочи. Результаты продолжающейся 3 фазы их клинического исследования покажут: влияют или нет изучаемые ими условия на цитотоксическую эффективность митомицина.

### **Механизм действия**

В настоящее время БЦЖ является наиболее эффективным средством для внутрипузырной терапии и профилактики поверхностного рака мочевого пузыря. БЦЖ определяют как неспецифический иммуномодулятор. Внутрипузырное введение БЦЖ вызывает воспаление мочевого пузыря и инфильтрацию его стенок лейкоцитами различных типов: макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллеры, клетки-киллеры[20]. Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ приводит к образованию цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон-гамма и фактор некроза опухоли-альфа, которые выявляются в моче в течение длительного времени после инстилляции[21]. По данным McAvey с соавторами[22] БЦЖ вызывает местный иммунологический ответ 2 типа, который обусловлен ИЛ-4. Интерлейкин-4, интерлейкин-10, поздние цитокины могут подавить клеточно-опосредованный иммунный ответ. Эти цитокины также вызывают изменения в иммунном ответе 1 типа с последующим развитием защитной противоопухолевой реакции. Ratliff и соавторы исследовали роль CD4 и CD8-лимфокинов в противоопухолевой реакции и не выявили доказательств индукции системного защитного иммунитета после введения БЦЖ. Однако они обнаружили потребность в Т-лимфоцитах, и CD4 и CD8 субпопуляций, в противоопухолевом действии БЦЖ. Они сделали вывод, что противоопухолевое действие БЦЖ — это местный феномен. Повышение продукции цитокинов, что стимулирует активность естественных киллеров, число которых увеличивается после иммунотерапии БЦЖ[24,25]. Conti и другие[26] связывают иммунотерапевтический эффект БЦЖ у пациентов с раком мочевого пузыря с активностью макрофагов и усилением образования фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-альфа. Вызванный БЦЖ иммунный ответ с

активацией Т-лимфоцитов, оказывает противоопухолевое действие и у человека и у мышей[27]. Антинеопластический эффект БЦЖ терапии является результатом комбинации действий обоих звеньев иммунитета.

После внутрипузырной инстилляции живые бактерии присоединяются к переходному эпителию слизистой оболочки мочевого пузыря при помощи фибронектина, который является компонентом внеклеточного матрикса[28]. Интегрин требуется для непосредственного прикрепления и перемещения БЦЖ внутрь клеток опухоли мочевого пузыря[28-30]. Этот процесс оставляет бактериальные клетки прикрепленными при помощи гликопротеидов на поверхности мембраны клеток переходного эпителия, и этот антиген и вызывает иммунный ответ[31]. Подвижность опухолевых клеток под действием БЦЖ снижается при помощи механизма, в котором взаимодействуют БЦЖ – фибронектин – клетки опухоли[32]. Биопсия мочевого пузыря после внутрипузырной инстилляции БЦЖ показала повышение экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) на клетках опухоли и инфильтрации стромы опухоли лимфоцитами с преобладанием Т-хелперов и макрофагов. Повышено соотношение хелперов/супрессоров лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Изменения также выявляются в периферической крови, включая иммунопролиферативную реакцию на антигены БЦЖ и продукцию специфических антител[33-34].

### **Принципы БЦЖ иммунотерапии**

Чтобы эффективно использовать иммунотерапию в лечении рака мочевого пузыря и других злокачественных опухолей, важно принимать во внимание основные принципы ее действия и понимать различия между химиотерапией и иммунотерапией. В настоящее время химиотерапия ограничена в специфичности, и в основном, ингибирует или разрушает быстро делящиеся клетки. Деструкция клеток опухоли пропорциональна концентрации лекарственного препарата, таким образом, лечение проводится на границе предельно допустимых доз. Напротив, иммунотерапия может быть и специфичной и неспецифичной. Чаще иммунотерапия неспецифична, оптимальный ответ выявлен при использовании меньших дозировок, чем предельно допустимые дозы, потому что высокие дозы могут подавлять иммунный ответ. Типичная кривая «доза – эффект» для БЦЖ имеет колоколообразную форму, поэтому оптимальный ответ на лечение наступает при использовании промежуточных дозировок[35].

Оптимальная доза БЦЖ еще точно не установлена и может отличаться у разных пациентов, когда как оптимальный режим лечения определен. Текущие данные предполагают, что внутрипузырные дозы БЦЖ находятся в средних пределах от 100 миллионов до 1 миллиарда колониеобразующих единиц (КОЕ), но при дозировках менее 10 миллионов КОЕ на 1 мг также получен ответ[36]. Широкий диапазон клинически эффективных доз, вероятно, связан со способом введения препарата. При внутрипузырном введении БЦЖ иммунный ответ вызывают только те микроорганизмы, которые прикрепляются к стенке мочевого пузыря. Поэтому важно учитывать это и избегать назначения лекарств, которые могут уменьшить эффективность выбранной дозы БЦЖ. Лекарственные препараты, подавляющие тромбообразование, уменьшают экспрессию фибронектина, что может снизить фиксацию БЦЖ на стенке мочевого пузыря и повлиять на иммунный ответ и противоопухолевое действие[37-39]. Подобным образом действуют противотуберкулезные препараты, например изониазид, которые подавляют внутрипузырную фиксацию БЦЖ и стимуляцию иммунного ответа у подопытных животных[40], что может снизить эффективность БЦЖ. Однако, по данным Stassar с соавторами[41] назначение изониазида не ухудшает местную иммунную реакцию после внутрипузырного введения БЦЖ.

Пока не будут получены дополнительные данные, изониазид, триметоприм / сульфаметоксазол и хинолоны должны с осторожностью применяться у пациентов, получающих терапию БЦЖ. Однако, если возникают побочные эффекты БЦЖ терапии или интеркуррентная инфекция, эти антибактериальные препараты должны использоваться в обязательном порядке.

### Эффективность БЦЖ иммунотерапии

Исследования с длительным сроком наблюдения продемонстрировали длительную защиту от рецидивов опухоли после БЦЖ терапии[42-44], а также оптимальная внутривезикулярная терапия БЦЖ уменьшает частоту прогрессирования заболевания и смертность[42-45].

Шесть клинических исследований, сравнивающих только оперативное лечение и оперативное лечение с последующей внутривезикулярной иммунотерапией БЦЖ, выявили значительное преимущество БЦЖ терапии[45-50].

**Таблица 1. Эффективность внутривезикулярной БЦЖ — терапии в контролируемых исследованиях.**

Авторы исследований	Контрольная группа			(ТУР) БЦЖ		уровень Р
	Всего пациентов	Кол-во пациентов	Рецидивы № (%)	Кол-во пациентов	Рецидивы № (%)	
Lamm	57	27	14 (52%)	30	6 (20%)	<0.001
Herr с соавт.	86	43	41 (95%)	43	18 (42%)	<0.001
Herr с соавт.	49	26	26 (100%)	23	8 (35%)	<0.001
Pagano и соавт.	133	63	52 (83%)	70	18 (26%)	<0.001
Melekos и др.	94	32	19 (59%)	62	20 (32%)	< 0.02
Krege и др.	224	122	56 (46%)	102	26 (26%)	0,003
<b>ВСЕГО</b>	<b>643</b>	<b>313</b>	<b>208 (67%)</b>	<b>330</b>	<b>96 (24%)</b>	

Управляемые рандомизированные исследования, в ходе которых сравнивали иммунотерапию БЦЖ с внутривезикулярной химиотерапией, также выявили статистически достоверное уменьшение частоты рецидивов опухоли с БЦЖ по сравнению с thiotepa, доксорубицином и митомицином C12, [51-58].

**Таблица 2. Рецидивы в сравнительных контролируемых исследованиях.**

Авторы/ исследования	БЦЖ	Thiotepa	Доксорубицин	Митомицин С	Уровень Р
Brosman	0	47%			<0.01
Rodrigues Netto и Lemos	7%	43%			<0.01

Martines-Pineiro и др.	17%	36%	43%		<0.01
<b>Авторы /исследования</b>	<b>БЦЖ</b>	<b>Thiotepa</b>	<b>Доксорубицин</b>	<b>Митомицин С</b>	<b>Уровень Р</b>
Сравнение БЦЖ и thiotepa	7%	42%			
Lamm и др.	63%		83%		<0.02
Сравнение БЦЖ и доксорубицина	38%		63%		
Debruyne и др.	30%			25%	NS
Juahanen и др.	28,8%			62%	<-0.01
Rubben и соавт.	35%			35%	NS
Witjes и др.	29%(RIVM)			26%	NS
	34% (TICE)				NS
Lamm и др.	20%			33%	<0,01
БЦЖ/Митомицин	29%			36%	
Средний с БЦЖ	25%				
Средний с химиотерапией	43%				

Юго-Западная Онкологическая группа (SWOG) в ходе недавнего исследования сравнила эффективность TICE БЦЖ 50 мг и митомицина С в дозе 20 мг в рандомизированной группе из 469 пациентов высокого риска со стадией Та или Т1 рака мочевого пузыря[57].

Оба препарата вводились один раз в неделю в течение 6 недель, а затем один раз в месяц в течение года. Доза митомицина С в 20 мг (по данным других исследований) является оптимальной. В группе пациентов, получавших митомицин С, опухоль рецидивировала у 33% через, в среднем, 18,4 месяца. При наблюдении в течение 30 месяцев у 60% пациентов в группе с БЦЖ отсутствовали рецидивы рака мочевого пузыря по сравнению с 46% в группе пациентов с митомицином С ( $p=0,017$ ). Токсические эффекты терапии не выявлялись у 18% в группе БЦЖ или 30% с митомицином С ( $p< 0,003$ ).

Melekos с соавторами[59] сообщили о проведенном исследовании 161 пациента, которые были разделены на 3 группы для изучения внутривезикулярной терапии для профилактики и лечения рака мочевого пузыря: 1 группа – ТУР и эпирубицин, 2 группа – ТУР и БЦЖ, 3 группа – только ТУР. По данным авторов у 60% пациентов, получавших эпирубицин, 68% с БЦЖ и 41% пациентов в контрольной группе (только ТУР) отсутствовали рецидивы опухоли при наблюдении в среднем в течение 33 месяцев. Эпирубицин и БЦЖ имели значительное преимущество перед только ТУР, однако БЦЖ по сравнению с эпирубицином значительно лучше предотвращала рецидивы рака Т1 стадии и высокодифференцированных опухолей.

Cookson и Sarosdy [60] также продемонстрировали эффективность БЦЖ у пациентов с высоким риском T1 стадии - у 91% пациентов, получавших внутривезикулярную терапию БЦЖ, отсутствовали признаки заболевания в течение 59 месяцев наблюдения.

Эффективность БЦЖ в профилактике прогрессирования рака мочевого пузыря изучали в трех рандомизированных исследованиях, каждое из которых выявило статистически достоверное уменьшение прогрессии в виде прорастания в мышечную оболочку мочевого пузыря или метастазирования[43,45,61]. По данным Lamt прогрессия до инвазивного рака мочевого пузыря снизилась с 8% пациентов в контрольной группе до 3% в группе с БЦЖ[45]. Это положительное влияние на прогрессирование заболевания значительно улучшает прогноз для жизни.

Контролируемое исследование Мемориальной больницы Sloan-Kettering показало постоянное сокращение прогрессии и рецидивов рака мочевого пузыря после 10 лет наблюдения[62]. Однако, уменьшение прогрессии опухоли не достигало 15 лет. В целом у 53% пациентов с высокой степенью риска выявлялось прогрессирование заболевания с выживаемостью 63%. Таким образом, даже после успешной БЦЖ терапии сохраняется опасность прогрессии, рецидивов рака мочевого пузыря и смерти, что требует длительного тщательного наблюдения.

По данным Herr с соавт.[61] – при наблюдении в течение 8 месяцев уровень смертности уменьшился с 32% с только ТУР до 14% у пациентов, получавших БЦЖ терапию ( $p < 0,032$ ). Herr и коллеги сообщили, что терапия БЦЖ улучшает 5-летнюю выживаемость до 87% по сравнению с 63% в группе с только ТУР ( $p=0,016$ )<sup>44</sup>. Эти авторы также сообщают, что смертность от рака мочевого пузыря снизилась с 37% до 12% ( $p < 0,01$ ), а частота цистэктомий уменьшилась с 42% до 26% ( $p < 0,0001$ ) у пациентов, получавших БЦЖ терапию[61].

Nadler с соавт.[43], сообщили о длительном эффекте одного курса БЦЖ иммунотерапии, после которого у 28% пациентов (29 из 104) наблюдался полный регресс рака мочевого пузыря в течение 11 лет. Однако, из 66 пациентов, которые получили повторный 6-недельный курс БЦЖ по поводу рецидива опухоли после неудачного индукционного курса БЦЖ, у 27 (41%) из них наблюдался полный регресс заболевания в течение 11 лет. Witjes и соавт.[63], подтвердили эффективность БЦЖ терапии в снижении прогрессии опухоли у пациентов высокого риска, у которых первичная внутривезикулярная терапия не предотвратила рецидив поверхностного переходного-клеточного рака мочевого пузыря.

БЦЖ также эффективна при внутривезикулярном лечении карциномы *in situ*. У более, чем 1000 пациентов средний уровень полного ответа карциномы *in situ* на терапию БЦЖ составил свыше 70% [11]. Для сравнения, уровень полного ответа для химиотерапии составил менее чем 50%. Таким образом, менее чем у 20% пациентов, получавших химиотерапию, наблюдался полный регресс заболевания в течение длительного наблюдения[42].

В отличие от внутривезикулярной химиотерапии данные исследований позволяют предположить, что поддерживающая БЦЖ терапия улучшает отдаленные результаты. В сообщении Юго-Западной Онкологической группы[57] говорится о том, что при оптимальной БЦЖ иммунотерапии при рецидивах поверхностного переходного-клеточного рака мочевого пузыря (Ta, T1, карцинома *in situ*) полный ответ составил 87%, полная регрессия наблюдалась у 83% пациентов. У пациентов с карциномой *in situ*, пролеченных БЦЖ с тремя дополнительными инстилляциями с интервалом в шесть месяцев в качестве поддерживающей терапии, полный ответ в течение полугода после иммунотерапии увеличился с 73% до 87% ( $p < 0,04$ )<sup>42</sup>.



Поддерживающая терапия БЦЖ, с использованием трех еженедельных инстилляций, повышает длительность полного регресса заболевания с ожидаемых 65% до 83%.

У пациентов с папиллярным переходно-клеточным раком мочевого пузыря поддерживающую терапию БЦЖ проводят курсами: по три еженедельных введения через три месяца, шесть месяцев и затем через каждые 6 месяцев в течение трех лет. Это значительно снижает рецидивы опухоли по сравнению с однократным шестинедельным курсом терапии [64]. Длительный полный регресс заболевания улучшился с 50% у группы с однократной БЦЖ терапией до 83% у группы, получавших поддерживающую терапию ( $p < 0,000001$ ). Что еще более важно, поддерживающая терапия привела к статистически значимому улучшению выживаемости пациентов по сравнению с однократным индукционным курсом.

В рандомизированном исследовании 391 пациента высокий процент (86%) 4-летней выживаемости с индукционной терапией БЦЖ был улучшен до 92% с поддерживающей терапией ( $p < 0,04$ ) [64]. Существуют рекомендации по режиму поддерживающей терапии БЦЖ – это назначение трех еженедельных инстилляций от 105 до 108 КОЕ Connaught БЦЖ через 3 месяца после индукционного 6-недельного курса [64]. Три инстилляции один раз в неделю повторяют с интервалом в 6 месяцев в течение 3 лет. Второе или третье еженедельное введение БЦЖ проводится только, если при предыдущей инстилляции не увеличивались побочные эффекты. По данным исследователей низкие дозы БЦЖ (27 мг/3×108 КОЕ) были эффективны, с полным ответом в 84% случаев [48], а также наблюдалось снижение токсического воздействия.

Высказывается предположение, что эффективность БЦЖ можно повысить применением высоких доз витаминов [68]. Lamn с соавт. [65], сообщили, что ежедневное назначение высоких доз витаминов А, В<sub>6</sub>, С и Е по сравнению с суточной потребностью, может дополнительно уменьшить количество рецидивов у пациентов, получавших терапию БЦЖ. Оценка рецидивов в течение 5 лет выявила – 91% рецидивов в группе пациентов, получавших витамины в обычной дозе, по сравнению с 41% в группе с высокими дозами витаминов. Полный рецидив рака мочевого пузыря наблюдался у 24 из 30 (80%) пациентов с обычными среднесуточными дозами витаминов и у 14 из 35 (40%) в группе с высокими дозами [65]. Для того, чтобы подтвердить данные этого исследования и определить какие именно витамины помогают предотвратить рецидивы рака мочевого пузыря, необходимо дальнейшее изучение этой проблемы. Другие способы улучшить иммунотерапию БЦЖ, например, внутривенное введение БЦЖ, пока неудачны [65].

### **Осложнения внутривезикулярной терапии БЦЖ**

Внутривезикулярное введение БЦЖ, по-видимому, стимулирует иммунный ответ против опухоли и, таким образом, может вызывать различные побочные эффекты. Дизурия и учащенное мочеиспускание возникают как следствие воспалительной реакции. Цистит – это самый частый побочный эффект, который встречается в 90% случаев [66,67]. Вместе с циститом может появляться гематурия, что наблюдается у 1/3 пациентов [67]. Симптомы раздражения мочевого пузыря после первого введения БЦЖ мало вероятны [67]. Вообще побочные эффекты БЦЖ нарастают при последующих введениях, если их не снижать введением антибиотиков или назначением антибиотиков для профилактики осложнений. Пациентам, у которых симптомы цистита сохраняются в течение более 48 часов, необходимо назначить лечение по 300 мг изониазида ежедневно [70]. Лечение продолжается до тех пор, пока сохраняются симптомы цистита и гематурии, затем его повторно назначают за день до очередной инстилляции БЦЖ и продолжают в течение трех дней после нее. Согласно исследованию, проведенному Stassar с соавт. [41],

изониазид не снижает местную иммунологическую реакцию после внутривезикулярного введения БЦЖ и ее эффективность.

Дальнейшее лечение БЦЖ откладывают до тех пор, пока не будут устранены побочные эффекты после предыдущих инстилляций.

Вакцина БЦЖ содержит живые микроорганизмы и, поэтому, даже при том, что их вирулентность снижена, возможно возникновение местной или системной инфекции. Микроорганизмы БЦЖ обычно выводятся с мочой через несколько дней после инстилляции, но, по некоторым данным, могут сохраняться в мочевыводящих путях в течение 16,5 месяцев после внутривезикулярного введения БЦЖ[69].

Первичная оценка риска сепсиса после введения БЦЖ составляет 0,04%, после внутривезикулярного введения БЦЖ погибло 10 пациентов[66]. Случаи возникновения БЦЖ сепсиса резко снизились при отмене внутривезикулярного введения БЦЖ после травматичной катетеризации мочевого пузыря или длительных симптомах БЦЖ инфекции. Современные рекомендации для лечения БЦЖ сепсиса следующие: изониазид 300 мг, рифампицин 600мг и преднизолон 40мг в сутки. Лечение преднизолоном продолжается до тех пор, пока явления сепсиса не купированы, а затем, постепенно, в течение 2–4 недель дозу преднизолона снижают. Лечение рифампицином и изониазидом продолжается в течение 3–6 месяцев, в зависимости от тяжести состояния пациента. Исследования на лабораторных животных[68] подтвердили, что такой режим применения лекарственных препаратов значительно улучшает выживаемость. Ни один пациент, получавший эту схему лечения БЦЖ сепсиса, не погиб.

Лихорадка более 39,5° С, озноб, а затем снижение артериального давления у пациента – это клинические проявления БЦЖ сепсиса. При подозрении на БЦЖ сепсис важно возобновить лечение антибиотиками, не ожидая результатов бактериологического исследования. Как правило, результаты посева отрицательны, даже при клинике БЦЖ сепсиса. В будущем возможно использование молекулярных методов определения ДНК БЦЖ для экспресс-диагностики БЦЖ сепсиса[70].

## **Другие средства иммунотерапии**

### **Интерфероны**

Интерфероны – это продуцируемые в организме человека гликопротеиды, которые принимают участие в стимуляции иммунного ответа через противовирусные, антипролиферативные и иммунорегуляторные механизмы. Torti с соавт.[71] сообщили о 25% полного ответа у пациентов с рецидивом папиллярного переходо-клеточного рака мочевого пузыря, и 32% полных ответов и 26% частичных ответов на лечение (постоянная положительная цитология мочи) у 19 пациентов с рефрактерной карциномой *in situ*, пролеченных внутривезикулярными инстилляциями интерферона – альфа.

В мультифокальном, рандомизированном исследовании Glashan [72] наблюдал зависимость эффективности интерферона от дозы: 5% полного ответа получены при дозе 10×10<sup>6</sup> единиц и 43% полного ответа при дозе 100×10<sup>6</sup> единиц у пациентов с карциномой *in situ*. В нашем предыдущем обзоре были представлены результаты профилактики рецидивов переходо-клеточного рака с использованием интерферонов – отсутствие рецидивов у 21-62% пациентов при сроках наблюдения в среднем 6–36 месяцев (Riggs D, Nseyo UO, Lamm DL, неопубликованные исследования).

Побочные эффекты после внутрипузырного введения интерферона-альфа являются умеренными и включают гриппоподобные симптомы: лихорадку, озноб, быструю утомляемость и миалгии. Побочные эффекты лечения встречаются у 27% пациентов.

### **Гемоцианин моллюсков типа замочных скважин (KLH)**

Гемоцианин моллюсков типа замочных скважин (KLH) — это дыхательный пигмент моллюска *Megathura cranulata*, являющийся неспецифическим иммуномодулятором, который исследуют для внутрипузырного применения для профилактики рецидивов и лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Jurincic с соавт.[73] сообщили, что KLH показал лучшие результаты, чем митомицин С для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря.

Flamm и соавт.[74] сравнили KLH с этоглюцидом для профилактики рецидивов у больных с неудачной попыткой внутрипузырной химиотерапии и не выявили различий в их эффективности.

Lamm и соавт. [75] сообщили о полном ответе у 25 из 51 (45%) пациентов и частичном ответе у 12 пациентов (21%), получавших 2мг, 10мг или 50мг KLH в виде внутрипузырных инстилляций в течение 6 недель. Лучшие результаты лечения были получены у пациентов с карциномой *in situ*: из 19 пациентов у 11(58%) наблюдался полный ответ на лечение. У десяти из 20 пациентов (50%) с папиллярным переходно-клеточным раком мочевого пузыря и 4 из 12 (33%) пациентов с обеими формами рака наблюдался полный ответ.

По данным Wishahi с соавт.[76] KLH снижает рецидивы на 60% при папиллярном переходно-клеточном раке, спровоцированном шистосомозом мочевого пузыря.

Преимущество KLH – это отсутствие токсических эффектов. Lamm с соавт.[77], сообщили, что плохо очищенный KLH показывает большую противоопухолевую активность по сравнению с очищенными препаратами, хотя эти данные не подтверждены клиническими исследованиями.

### **Бропиримин**

Бропиримин, оральный иммуномодулятор, показал свою эффективность в терапии переходно-клеточного рака мочевого пузыря и верхних мочевых путей. Бропиримин – это арилпиримидин с широким спектром иммуностимулирующего действия. Спектр его действия включает индукцию эндогенных интерферонов, интерлейкина -1 и фактора некроза опухоли. Бропиримин также стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, естественных киллеров и активность макрофагов.

Sarosdy и др. [78] сообщили, что бропиримин вызывает полный ответ у 27 из 52 пациентов (52%) при лечении остаточного заболевания. Лучшие результаты лечения бропиримином показали пациенты без первичной внутрипузырной терапии. Из этих 10 пациентов – у 7 (70%) выявлен полный ответ. Средние сроки наблюдения в данном исследовании составили 12 месяцев. Токсичность бропиримина зависит от дозировки препарата.

По данным отдельного исследования Sarosdy и др.[79] о результатах лечения 25 пациентов с односторонней или двусторонней положительной цитологией мочи при отрицательных результатах ретроградной пиелографии. У 10 из 19 (53%) обследованных пациентов выявлена отрицательная цитология после перорального приема бропиримина. У 4 пациентов в течение 3 месяцев выявлялись цитологические изменения, у 6 пациентов эти изменения сохранялись в течение 6 месяцев.

Продолжительность ответа колебалась от 3 до 30 месяцев, в большинстве случаев лечение длилось полгода. За время наблюдения у двоих пациентов был выявлен рецидив заболевания.

### **Фотодинамическая терапия с фотофрином (ФДТ)**

Суть фотодинамической терапии заключается в следующем: сначала внутривенно вводят фотосенсибилизатор, который накапливается в клетках опухоли, с последующей его внутрипузырной активацией с использованием лазерного излучения (WB – PDT) с видимым светом (630 нм). Как потенциальные фотосенсибилизаторы рассматривали многие препараты[80], но только фотофрин (QLT Phototherapeutics, Inc. Ванкувер, Канада) разрешен для клинического использования в США. Фотодинамическая терапия была оценена в лечении рецидивов поверхностного папиллярного переходно-клеточного рака мочевого пузыря и рефрактерной карциномы *in situ*, а также для профилактики рецидивов[81]. В исследовании, охватившем 51 пациента с Ta и/ или T1 стадией переходно-клеточного рака мочевого пузыря, полный ответ получен у 41%, в то время как у других 39% выявлен частичный ответ после одного сеанса фотодинамической терапии. Для папиллярного переходно-клеточного рака имел значение размер опухоли: полный ответ наблюдался только, если диаметр опухоли был менее 2 см. В мультифокальном, рандомизированном исследовании, включавшем 36 пациентов, предварительные данные показали уменьшение рецидивов опухоли у 24 пациентов с 83% до 33% (улучшение на 50%) при использовании одного сеанса фотодинамической терапии после полной ТУР опухоли мочевого пузыря[81].

Среднее время возникновения рецидивов увеличилось с 3 до 13 месяцев при однократной, адъювантной фотодинамической терапии. Отдаленных данных о профилактике рецидивов и прогрессии опухоли после фотодинамической терапии пока недостаточно.

Важный аспект применения фотодинамической терапии — это лечение рефрактерной / рецидивирующей карциномы *in situ*. В целом, один сеанс ФДТ мочевого пузыря вызвал полный ответ у 88% пациентов, и только у 25% возник рецидив опухоли за время наблюдения в пределах 3–55 месяцев.

Недавно Nseyo и др.[82] сообщили о результатах мультифокального клинического исследования, включавшего 35 пациентов, которые получили один сеанс фотодинамической терапии по поводу рефрактерной карциномы *in situ* как альтернативу цистэктомии. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу рака мочевого пузыря, с использованием, по крайней мере, двух внутрипузырных методов лечения, включая БЦЖ – без эффекта. Авторы показали, что ФДТ вызывает полный ответ у 25% таких пациентов, и 58% пациентов обошлись без радикальной цистэктомии.

Механизм действия фотодинамической терапии включает: цитотоксическое действие, вызванное синглетным кислородом и свободными радикалами; повреждение эндотелия сосудов с тромбозом и гипоксией; интенсивное местное воспаление взаимодействует с иммунным ответом. Следовательно, ФДТ вызывает симптомы цистита (пост-ФДТ синдром): частое мочеиспускание, частые позывы к мочеиспусканию, никтурия, боли над лоном и спазм мочевого пузыря. Интенсивность и продолжительность симптомов непосредственно зависит от дозы фотодинамической терапии (излучение и фотофрин), степени повреждения детрузора после предыдущего лечения, интенсивности острого воспаления, и карцинома *in situ* (которая увеличивает фиксацию фотофрина). Наиболее опасный побочный эффект ФДТ — это постоянная контрактура мочевого пузыря, о которой сообщили 4 – 24% пациентов [81,82].

При правильном отборе и обучении пациентов, проблемы с фоточувствительностью кожи были минимальны. Однако, в течение 6 недель после инъекции фотофрина необходимо избегать инсоляции. Введение новых фотосенсибилизаторов и упрощение WB –PDT лазера приведет к более широкому использованию фотодинамической терапии в лечении рака мочевого пузыря.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ остается наиболее эффективной в лечении и профилактике поверхностного переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ снижает уровень рецидивов и прогрессии заболевания, а также увеличивает выживаемость пациентов с переходно-клеточным раком мочевого пузыря. С другой стороны, внутрипузырная химиотерапия снижает уровень рецидивов опухоли, но не влияет на частоту прогрессирования заболевания и выживаемость пациентов. Хотя результаты исследований новых внутрипузырных иммунологических средств, таких как интерферон-альфа, KLH, бропиримин, применение фотодинамической терапии вселяют надежду. Однако, перед широким применением в клинической практике необходимо их дальнейшее изучение для получения отдаленных данных об их эффективности для профилактики рецидивов, прогрессии заболевания и влияния на выживаемость пациентов.

## **Библиография**

1. Parker, S.L., Tony, T., Bolden, S., Wingo, P.A.: Cancer Statistics, 1997. CA Cancer J Clin. 1997; 47:5–27.
2. Cohen, S.M., Johansson, S.L.: Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Amer. 1992; 19:421–428.
3. Ro, J.Y., Staerkel, G.A., Ayala, A.G.: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. (Review) J Urol Clin North Amer. 1992; 19:435–449.
4. Lamm, D.L., Griffith, J.G.: Intravesical Therapy: Does it affect the natural history of bladder cancer? Semin Urol 1992; 10:39–44.
5. Althausen, A.F., Prout, G.R., Jr., Daly, J.J.: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976; 116:575–580.
6. Lutzeyer, W., Rubben, H., Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J Urol 1982; 127:250–252.
7. Heney, N.M., Ahmed, S., Flanagan, M.J., et al: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 1983; 130:1083–1086.
8. Abel, P.D.: Follow-up of patients with «superficial» transinsulars cell carcinoma of the bladder: The case for a change in policy. Br J Urol, 1993, 72:135–142.
9. Bostwick, D.G.: Natural history of bladder cancer. J Cell Biochem., 1992;161:31–38.
10. Lippenon, P.: The changing important of prognostic factors in bladder cancer during a long-term follow up, Eur J Cancer, 1993, 29A:1261–1265.
11. Lamm, D.L.: Carcinoma in situ (review) Urol Clin North Amer. 1992; 19:499-508

12. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D., Montie, J.E., Scardino, P., Grossman, H.B., Stanisc, T.H., Smith, H.A., Sullivan, J., Sarosdy, M.F., Crissman, J.D., and Coltman, C.A.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *New Engl J Med.* 1991, 325(17):1205–1209.
13. Walker, M.C., Masstera, J.R., Parris, C.N., et al: Intravesical chemotherapy in vitro studies on the relationship between dose and cytotoxicity. *Urol Res.* 1986; 14:137–140.
14. Traynelis, C.L. and Lamm, D.L.: Current status of intravesical therapy for bladder cancer, In: *Urology Annual Vol 8*, Stephen N. Rous (Ed.). W. W. Norton & Company, 1994, pp. 113–143.
15. Melekos, M.D.: Prophylaxis of superficial bladder cancer with a modified intravesical epirubicin treatment schedule. *Oncology*, 1993, 50:450–455.
16. Oosterlinck, W., Kurth, K.H., Schroder, F., Bultinck, J., Hammond, B., Sylvester, R., and Members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. A prospective European organization of research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in a single state Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993; 149:749–752.
17. Pawinski, A., Bouffiuou, C., Sylvester, R., et al: Meta-analysis of EORTC/MRC random mixed clinical trials for prophylactic treatment of TA,T1 bladder cancer. *J Urol*, 1996; 155:492A (727)
18. Sekine, H., Fukui, I., Yamada, T., Ohwada, F., Yokokawa, M., Oshima, H.: Intravesical mitomycin-C and doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1994, 151:1:27–30.
19. Wientjes, M.G., Badalament, R.A., Wang, R.C., Hassan, F., Au, J.L.: Penetration of Mitomycin C in human bladder. *Cancer Res* 1993, 53:3314–3320.
20. Davies, M.: Bacillus Calmette-Guerin as an antitumor agent. The interaction with cells of the mammalian immune system. *Biochem Biophys Acta.* 1982;651:143.
21. DeBoer, E.C., DeJong, W.H., Steerenberg, P.A., et al,: Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumor necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1992; 34:306–312.
22. McAveray, D.M., Gomella, L.G., Lattime, E.C.: Cytokin regulation of antitumor immunity following localized immunotherapy of bladder cancer. (Abstract) *Proceedings of the 85th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 1994 April 10–13; San Francisco, (CA):35:A2863.
23. Ratliff, T.L., Ritchey, J.K., Yaun, J.J., et al.: Role of CD4 and CD8 lymphocytes in the antitumor activity of BCG. *J Urol* 1993; 150:1018–1023.
24. Sosnowski, J.T., Lamm, D.L.: Immunotherapy for bladder cancer. In Rous SN, ed. *Urology Annual*, East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1990;4:123–156.
25. Morales, A., Ottenhof, P.C.: Clinical application of a whole blood assay for human natural killer (NK) cell activity. *Cancer.* 1983;52:667.
26. Conti, P., Reale, M., Nicolai, M., et al: Bacillus Calmette-Guerin potentiates monocytes responses to lypopolsaccharide-induced tumor necrosis factor and interleukin-1, but not interleukin-6 in bladder cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 1994;38:365–271.

27. Ratliff, T.L., Gillen, D., Catalona, W.J.: Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J Urol.* 1987;137:155.
28. Ratliff, T.L., Hudson, M.A., Catalona, W.J.: Strategy for improving therapy of superficial bladder cancer. *World J Urol.* 1991;9:95.
29. Becich, M.J., Carroll, S., Ratliff, T.L.: Internalization of Bacille Calmette-Guerin by bladder tumor cells. *J Urol.* 1991;145:1316.
30. Kuroda, K., Brown, E.J., Telle, W.B., et al: Characterization of the internalization of bacillus Calmette-Guerin by human bladder tumor cells, *J Clin Invest* 1993;91:69–76.
31. Morales, A., Nickel, J.C.: Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG. *World J Urol* 1986;3:209–214.
32. Garden, R.J., Liu, B.C.S., Redwood, S.M., et al.: Bacillus Calmette-Guerin abrogates in vitro invasion and motility of human bladder tumor cells via fibronectin interaction. *J Urol.* 1992;148:900.
33. Schmidt, A.C., Bouic, P.J., Heyns, C.F., DeKock, M.L.: Peripheral blood lymphocyte response in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin — a useful marker of response? *Br J Urol* 1993;71:179–182.
34. Winters, W.D., Lamm, D.L.: Antibody responses to bacillus Calmette-Guerin during immunotherapy in bladder cancer patients. *Cancer Res* 1981;41:2672–2676.
35. Lamm, D.L., Reichart, D.F., Harris, S.C., Lucio, R.M.: Immunotherapy of murine transitional cell carcinoma, *J Urol* 128:1104, 1982.
36. Corti Ortiz, D., Rivera, Garay, P., Aviles Jasse, J., et al: (Prophylaxis of superficial bladder cancer with 1 mg of intravesical BCG: comparison with other doses). (Spanish) *Actas Urol Esp* 1993; 17:239–242.
37. Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Catalona, W.J.: Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 188; 139:410–414.
38. Hudson, M.A., Yvan, J.J., Catalona, W.J., Ratliff, T.L.: Adverse effect of fibrin clot inhibitors on intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 1990; 144:1362–1364.
39. Rogerson, J.W.: Intravesical bacille Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; 73:655–658.
40. DeBoer, L.C., Steerenberg, P.A., Van der Meijden, P.M., et al: Impaired immune response by isoniazid treatment during intravesical BCG treatment in the guinea pig. *J Urol* 1992; 148:1477–1582,
41. Stassar, M.J., Vegt, P.D., Steerenber, P.A., et al.: Effects of isoniazid (INH) on the BCG-induced local immunotherapy response after intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Urol Res* 1994; 22:177–184.
42. Lamm, D.L.: (1992) Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. In Lamm DL, ed. *The Urologic Clinics of North America*, Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co.; 19:573–580.

43. Nadler, R.B., Catalona, W.J., Hudson, M.A., Ratliff, T.L.: Durability of tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1994; 152(2 Pt 1):367–373.
44. Herr, H.W.: Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors. In Fair WR, ed. *The Urologic Clinics of North America*, Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co.; 1991; 18:525–528.
45. Lamm, D.L.: (1985) Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *Journal of Urology*. 134:40–47.
46. Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F., et al.: Experience with intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985; 25:119.
47. Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F., et al.: Long-term effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1986; 135:265.
48. Pagano, F., Bassi, P., Milani, C., et al.: A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective?. *J Urol*. 1991;146:32.
49. Melekos, M.D., Chionis, H., Pantazakos, A., Fokaefs, E., Paranychianakis, G., and Dauaher, H.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunoprophylaxis Of Superficial Bladder Cancer: Results Of A Controlled Prospective Trial With Modified Treatment Schedule. *J Urol* 1993;149:744.
50. Krege, S., Giani, G., Meyer, R., et al.: A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin versus transurethral resection plus Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; 156: 962–6.
51. Rodriques Netto Junior, N., Lemos, G.C.: A comparison of treatment methods for prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1983; 129:33–34.
52. Martinez-Pineiro, J.A., Leon, J.J., Martinez-Pineiro, L. Jr., Fiter, L., Mosteiro, J.A., Navarro, J., Garcia, Matres, M.J., Carcamo: Bacillus Calmette-Guerin versus Doxorubicin versus Thiotepa: A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *Journal of Urology* 1990;143:502–506.
53. Debruyne, F.M.J., Van der Meijden, A.P., Goebbers, A.D.H., et al.: BCG-RIVM versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer first results of a randomized prospective trial. *Urology (suppl)* 1988; 31:20–25.
54. Jauhianen, K., Rintala, E., Alfthan, O., and the Finnbladder Group: Immunotherapy (BCG) versus chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. In deKernion JB, ed. *Immunotherapy of Urological Tumors*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990, 13–60.
55. Rubben, H., Graf-Dobberstein, C., Ostwald, R., et al.: Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer; mitomycin C vs. BCG Connaught vs. TUR alone. In deKernion JB, ed. *Immunotherapy of Urological Tumors*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990;27–36.
56. Witjes, J.A., Van der Meijden, A.P., Witjes, J.P., et al.: Randomized prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-TICE, and BCG-RIVM in Pta-Pt1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:1672–1676.



57. Lamm, D.L., Crawford, E.D., Blumenstein, B., et al.: SWOG 8795: A randomized comparison of bacillus Calmette-Guerin and mitomycin-C prophylaxis in stage Ta and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 1995; 1:119–126.
58. Huland, H., Otto, U.: Use of mitomycin as prophylaxis following endoscopic resection of superficial bladder cancer. *Urology* 1985; 26(4 Suppl):32–35.
59. Melekos, M.D., Chionis, H.S., Paranychianakis, G.S., Dauaher, H.H.: Intravesical 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus bacillus Calmette-Guerin. A controlled prospective study on the prophylaxis of superficial bladder cancer. *Cancer* 1993; 72:1749–1755.
60. Cookson, M.S., Sarosdy, M.F.: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Journal of Urology*. 1992;148:797–801.
61. Herr, H.W., Laudone, V.P., Badalament, R.A., et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1450–1455.
63. Witjes, J.A., Fransen, M.P., Van der Meijden, A.P., et al.: use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. Long-term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int* 1993; 51:67–72.
64. Lamm, D.L.: BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1995; 27 (Suppl 1):2–8.
65. Lamm, D.L., Riggs, D., Shriver, J., Van Gilder, P., Rach, J., DeHaven, J.: Megadose vitamins in bladder cancer: A double-blind clinical trial. *J Urol* 1994;151:21–26.
66. Lamm D. L.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. (Review) *Urol Clin North Am* 1992; 19:565–572.
67. Berry D. L., Blumenstein B. A., Magyary D. L., et al.: Local toxicity patterns associated with intravesical bacillus Calmette-Guerin: A Southwest Oncology Group Study. *Int J Urol* 1995; 3:98–101.
68. Koukol, S.C., DeHaven, J.I., Riggs, D.R., Lamm, D.L.: Drug therapy of bacillus Calmette-Guerin sepsis. *Urol Res* 1995; 22:373–376.
69. Bowyer, L., Hall, R.R., Reading, J., March M. M.: The persistence of bacille Calmette-Guerin in the bladder after intravesical treatment of bladder cancer. *Br J Urol* 1995; 75:199–192.
70. Kristjansson, M., Green, P., Manning, H.L., RD, et al.: Molecular confirmation of bacillus Calmette-Guerin as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. *Clin Infect Dis* 1993; 17:228–230.
71. Torti, F.M., Shortliffe, L.D., Williams, R.D., Pitts, W.C., Kempson, R.L., Ross, J.C., Palmer, J., Meyers, F., Ferrari, M., Hannigan, J., Spiegel, R., McWhirter, K., and Freiha, F.: Alpha-Interferon in superficial bladder cancer: A northern California oncology group study. *J Clin Oncol* 1988;6:476.
72. Glashan, R.: A randomized controlled study of intravesical a-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1990;144:658.
73. Jurincic, C.D., Engelmann, U., Gasch, J., et al.: Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: A randomized study. *J Urol*. 1988;139:723..

74. Flamm, J., Bucher, A., Holtl, W., et al.: Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy: A prospective randomized trial. *J Urol*. 1990;144:260.
75. Lamm, L.D., Morales, A., Grossman, H.B., et al.: Keyhole limpet hemocyanin (KLH) immunotherapy of papillary and in situ transitional cell carcinoma of the bladder. A multicenter phase I–II clinical trial. (Abstract) *J Urol* 1996; 155:A1405.
76. Wishahi, M.M., Ismail, I.M., Rubben, H., Otto, T.: Keyhole-limpet hemocyanin immunotherapy in the bilharzial bladder: a new treatment modality? Phase II trial: superficial bladder cancer. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 2):926–928.
77. Lamm, D.L., DeHaven, J.I., Riggs, D.R., et al.: Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of murine bladder cancer. *Urol Res* 1993; 21:33–37.
78. Sarosdy, M.F., Lowe, B.A., Schellhammer, P.F., et al.: Bropiramine immunotherapy of bladder CIS: positive phase II results of an oral interferon inducer. (Abstract) *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:A719.
79. Sarosdy, M.F., Lowe, B.A., Schellhammer, P.F., et al.: Oral bropiramine immunotherapy of carcinoma in situ of the bladder: results of a phase II trial. *Urology* 1996; 48:21–27.
80. Ash, D.V., Brown, S.B.: New drugs and future developments in photodynamic therapy. *Eur J Cancer* 1993;29A:1781–1783.
81. Nseyo, U.O.: Photodynamic Therapy. In Lamm DL, ed. *The Urologic Clinics of North America*, Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co.; 1992;19:591–599.
82. Nseyo, U.O., Crawford, E.D., Shumaker, B., et al.: Photodynamic therapy as an alternative to cystectomy in refractory carcinoma in situ. (Abstract) *Proceedings of the American Association of Cancer Research 86th Annual Meeting*; 1995 March 18–22; Toronto, Canada:36:A1856.

**Источник — [Фотодинамическая диагностика и терапия в урологии](#)**