

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава РФ

Фотодинамическая терапия является эффективным методом для профилактики рецидивов и лечения поверхностного рака мочевого пузыря, однако, необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для выбора оптимального режима лечения и объективной оценки метода.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Г.Русаков, А.А.Быстров

«Почти каждый появляющийся химиотерапевтический или противоопухолевый агент, не являющийся очень токсичным, может быть использован для лечения поверхностного рака мочевого пузыря»
J.G. Connolly

Проблема поверхностного рака мочевого пузыря (РМП) не перестает волновать ученых всего мира. Второй век данное заболевание пытаются лечить и проводить профилактику рецидивов внутрипузырными инстилляциями различных агентов, но результат, к сожалению, неутешительный. На сегодняшний день опробованы более 40 веществ и лекарственных препаратов для указанного способа лечения заболевания. Как утверждал J.G.Connolly, «почти каждый появляющийся химиотерапевтический или противоопухолевый агент, не являющийся очень токсичным, может быть использован для лечения поверхностного рака мочевого пузыря». С начала XX века использовались различные вещества и препараты, такие как серебро (1903), трихлоруксусная кислота (1919), подофиллин (1948), тиофосфамид (1961), актиномицин С (1965), 5-фторурацил (1965), маннитол (1966), метотрексат (1966), митомицин С (1967), этоглюцид (1973), БЦЖ (1976), доксорубин (1977), блеомицин (1977) и другие. Некоторые из них широко применяются в клинической практике по настоящее время [14].

Поверхностный РМП по Международной классификации TNM – это I стадия процесса, т.е. опухоль, локализуемая в пределах слизисто-подслизистого слоя, при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Данная стадия подразделяется на неинвазивную папиллярную карциному – Ta, «плоскую» опухоль или carcinoma in situ – Tis и опухоль, инвазирующую субэпителиальную соединительную ткань – T1 [45].

В Российской статистической литературе поверхностный РМП рассматривается совместно со II стадией процесса (инвазия мышечного слоя), т.е. как локализованный процесс. Необходимо отметить, что лечение и прогноз зависят от степени инвазии опухоли. Если при поверхностном РМП до определенного момента имеет смысл выполнение органосохранного лечения, то при наличии опухолевой инвазии в мышечный слой мочевого пузыря «золотым стандартом» лечения является радикальная цистэктомия [42].

В России локализованный РМП, по данным Минздрава РФ, Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии и МНИОИ им. П.А. Герцена, выявляется менее чем в 50% случаев [4]. Учитывая яркую манифестацию опухоли (примерно 20% больных отмечают симптомы цистита, 85% впервые обращаются с гематурией), данная цифра является крайне низкой. В Европе поверхностный процесс выявляется в 70–75% случаев, что говорит о степени образованности общества и онкологической настороженности врачей общей практики [11].

Большинство гистологических форм РМП (более 90%) представлены уротелиальным раком. В зависимости от степени дифференцировки опухоли подразделяются на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные (G1, G2, G3) [32].

На сегодняшний день поверхностный РМП принято рассматривать как болезнь всей слизистой оболочки органа, а не как локальное ее поражение. В связи с этим даже при I стадии процесса единственным радикальным хирургическим методом лечения является только радикальная цистэктомия. Однако при хороших результатах специфической выживаемости больных калечащий характер вышеуказанной операции заставляет искать более щадящие методы лечения.

При лечении поверхностного РМП онкоурологи преследуют три основные задачи [7]: 1) максимально радикально удалить все видимые поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей до мышечного слоя, 2) не допустить рецидива заболевания или максимально увеличить безрецидивный период, 3) избежать прогрессирования заболевания (инвазия в нижележащие слои, появление отдаленных метастазов).

Для реализации первой задачи успешно используется трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП). Данное оперативное вмешательство выполняется как с диагностической (оценка гистологической структуры и степени инвазии опухоли), так и с лечебной целью. После планового гистологического исследования в 40% случаев выявляется папиллярная карцинома, в 30% – инвазия в субэпителиальную соединительную ткань, в 2–5% – CIS, 20% опухолей, клинически трактованных как поверхностные, имеют инвазию в мышечный слой [11].

Правильно выполненная ТУР МП является адекватным лечением многих поверхностных опухолей в мочевом пузыре. Операция начинается с тотального осмотра слизистой оболочки уретры и всей поверхности МП. При этом используются оптические линзы с различным углом зрения, что позволяет хорошо визуализировать даже область проксимальнее шейки органа. Тщательно описывается количество опухолей, расположение каждой опухоли относительно анатомических ориентиров в МП, ее размеры, вид и консистенция. Для проведения внутриполостной операции используются резектоскопы разных фирм и другая дополнительная аппаратура. Хорошее знание и владение операционным инструментарием для ТУР и личный опыт онкоуролога в проведении подобных вмешательств являются основными составляющими успешного выполнения операции. При проведении операции, особенно при длительных вмешательствах, необходимо следить за объемом МП (количество введенного и эвакуированного из МП раствора должно быть одинаковым). Очень важно, чтобы оперирующий хирург мог постоянно оценивать толщину стенки органа; на это следует обратить наиболее пристальное внимание при удалении опухоли по частям или при удалении основания опухоли. Необходимо производить резекцию стенки МП, отступая от опухоли, в пределах здоровых тканей. Глубина резекции должна достигать до глубокого мышечного слоя, необходимость в этом резко возрастает при подозрении на инвазию lamina propria или при низкодифференцированном варианте опухоли.

Если в дне раны визуализируется мышечная ткань, можно говорить об адекватно выполненной резекции; при наличии некротических масс – необходимо заподозрить инвазивную форму роста опухоли мочевого пузыря. При наличии Tis или низкодифференцированной опухоли у трети больных выявляется поражение простатической части уретры. Выполнение биопсии данного отдела уретры (на 5 и 7 часах от семенного бугорка) у этой категории больных является очень важным для выяснения распространенности опухолевого процесса. После удаления каждого из опухолевых очагов проводится тщательный гемостаз.

Процент рецидивирования поверхностного РМП после выполнения только ТУР МП достаточно высок и в среднем составляет 51% [27], при этом примерно 50% рецидивов возникают в течение 1-го года наблюдения. Выделяют три основные причины частого рецидивирования: 1) диффузный характер неопластических изменений слизистой оболочки и наличие невыявленных очагов Tis, 2) возможность имплантации опухолевых клеток во время эндовезикального вмешательства, 3) низкая дифференцировка опухоли. Учитывая то, что большинство рецидивов выявляется в течение года наблюдения и каждая последующая рецидивная опухоль обладает большим потенциалом к снижению дифференцировки и инвазии в мышечный слой, возникла необходимость в проведении дополнительного лечения.

Исследователями было показано, что высокодифференцированные неинвазивные папиллярные карциномы (pTa) обладают меньшим потенциалом к прогрессированию, чем низкодифференцированные с инвазией в субэпителиальную мышечную ткань (pT1). Вероятность мышечной инвазии в 2 раза меньше у pTa, чем у pT1 опухолей и составляет 9% и 18% соответственно. Степень дифференцировки также является очень важной характеристикой опухоли. Доказано, что G1 опухоли прогрессируют в 6% случаев, в то время как у G2 опухолей потенциал прогрессирования больше в 5 раз и составляет 30% [22]. При наблюдении за больными в течение 20 лет риск прогрессирования для pTaG1 и pT1G3 был еще выше – 14% и 45% соответственно, при этом рецидивы выявлялись примерно в 50% случаев вне зависимости от степени злокачественности опухоли [19].

Поверхностный РМП в виде Tis выявляется в 2–5% наблюдений. По D.L.Laam, данный вид опухоли клинически можно разделить на 3 типа [24]. Первый тип характеризуется незначительной агрессивностью и представлен единственным опухолевым очагом. Второй тип представлен несколькими опухолевыми очагами, при этом присутствуют симптомы цистита. При третьем типе Tis ассоциируется с другими внутрипузырными опухолями, что резко увеличивает процент рецидивирования, прогрессирования и смертности от РМП. Риск прогрессии после ТУР мочевого пузыря при лечении второго типа Tis составляет 54%.

Поверхностный уротелиальный РМП по степени злокачественности Раковым комитетом Французской уро-

логической ассоциации (French Urology Association Carcinoma Committee) предложено разделить на три группы (табл.1).

Основными методами профилактики рецидивов и, при определенных показаниях, лечения поверхностного РМП являются внутривезикулярная химиотерапия (ВХТ), внутривезикулярная иммунотерапия (ВИТ), фотодинамическая терапия (ФДТ).

Идеальный препарат для внутривезикулярного лечения РМП должен сочетать два основных качества: высокую противоопухолевую активность по отношению к уротелиальному РМП и низкую системную и местную токсичность.

Использование ВХТ берет начало с начала XX века. Некоторые препараты оказались неэффективными, другие очень токсичными.

В настоящее время наиболее изученными и часто используемыми препаратами для ВХТ являются тиофосфамид, митомицин С, доxorубин, эпирубицин.

Тиофосфамид (Thiophosphamide). Первое сообщение о применении препарата как внутривезикулярного агента при РМП принадлежит Jones и Swinney. Тиофосфамид обычно назначается в дозе 30–60 мг. Различными исследованиями было показано, что эффективность препарата в дозе 30 мг такая же, как при использовании 60 мг. Обычно используется схема, включающая инстилляцию препарата 1 раз в неделю в течение 6 нед. Лечение может быть продолжено до одного года с ежемесячной инстилляцией. Терапию необходимо проводить под контролем гематологических показателей. Считается, что лучше не начинать лечение ранее, чем через неделю после TUR мочевого пузыря. При имеющихся симптомах острого цистита лечение должно быть приостановлено [14]. Исследования на большом количестве больных показали, что миелосупрессия выявляется редко, бывает обычно слабо выраженной и быстро проходит [41]. J.A. Martinez-Pineiro и соавт. выявили лейкопению у 3 и тромбоцитопению у 1 больно-

го из 56 пролеченных; лекарственный цистит диагностирован у 8 из 56 больных [30].

Митомицин С (Mitomycin C). Учитывая молекулярную массу (329 D), митомицин минимально абсорбируется из МП после инстилляций. Препарат не имеет стандартной дозы для внутривезикулярного введения, доза может варьировать от 20 до 60 мг. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании митомицина С как внутривезикулярного агента являются химический цистит и аллергические реакции. Типичный симптомокомплекс химического цистита включает учащенное мочеиспускание и боль. Эти симптомы проявляются в 6–41% случаев (в среднем в 15,8%). Лейкопения и тромбоцитопения выявляются только в 0,7% случаев [50]. Известны случаи смертельного исхода от миелосупрессии при внутривезикулярном введении 80 мг препарата непосредственно после TUR мочевого пузыря [55]. Аллергические реакции большей частью представлены в виде кожных высыпаний. Везикулярные дерматиты рук, ног, генитальные дерматиты и более широко распространенные высыпания встречаются примерно в 9% случаев [55]. Считается, что аллергические реакции на коже при использовании митомицина С как внутривезикулярного агента обусловлены гиперчувствительностью замедленного типа [13, 16]. Сморщивание мочевого пузыря отмечено у 3 из 538 больных (0,5%) [44]. В исследованиях с меньшим количеством больных, но при более длительном периоде инстилляций митомицина С данное осложнение выявляется в 23% наблюдений (у 17 из 75 больных) [17]. В некоторых исследованиях отмечается бессимптомное образование кальцинатов в полости мочевого пузыря.

Доксорубин (Doxorubicin). Как внутривезикулярный агент используется в различных дозах от 30 до 100 мг. Схема введения препарата включает еженедельные инстилляционные каждые 3 нед с внутривезикулярной экспозицией 1–2 ч. Системные побочные реакции при внутривезикулярном лечении выявляются редко и включают тош-

Таблица 1

Риск прогрессии и смертности от РМП в зависимости от степени инвазии, дифференцировки опухоли, количества опухолевых очагов и частоты рецидивирования [40]

Группа	Тип опухоли	Риск прогрессии за 5 лет (%)	Риск смертности от РМП за 10 лет (%)
Группа низкого риска	Единственная pTaG1 опухоль pTaG1–G2 (безрецидивный период не менее 3 мес после операции)	7,1	4,3
Группа промежуточного риска	Множественные pTaG2 опухоли pTa с множественными рецидивами pTa G3, одиночная pT1G2 опухоль	17,4	12,8
Группа высокого риска	pT1G3 опухоль Диффузная pTis опухоль Множественная pT1 опухоль pT1 при возникновении рецидива в течение 6 мес с момента операции	41,6	36,1

ноту, рвоту, диарею (1,7%), повышение температуры тела (0,8%), аллергические реакции (0,3%) [50]. H.Akaza и соавт., проанализировав результаты лечения более 600 больных, не выявили системных побочных эффектов при внутривезикулярном назначении препарата [5]. Местные побочные эффекты у доксорубина более выражены. При анализе 399 пациентов J.V.Thrasher и соавт. зарегистрировали химический цистит у 28,8% больных [44]. При применении высоких доз доксорубина (100 мг, 8 еженедельных инстилляций) у 16% больных (7 из 44) отмечено уменьшение объема мочевого пузыря [28].

Эпирубицин (Epirubicin). Препарат обычно вводится в дозе 30–80 мг. Схемы введения агента различны: одни авторы предлагают вводить ежедневно 3 дня, 4 дня – перерыв, далее 3 ежедневных введения. Описаны и еженедельные введения. Время экспозиции препарата в мочевом пузыре 1–2 ч [7]. K.Burk и соавт. оценили токсичность эпирубицина на 911 больных [10]. У большинства пациентов была выполнена схема еженедельного введения препарата в дозе 50 мг. Проявлений системной токсичности зарегистрировано не было. Химический цистит был выявлен у 14% больных. Частота возникновения локальной токсичности зависит от дозы введенного препарата [49]. При единственной инстиляции эпирубицина в дозе 80 мг циститы выявлены у 6,8% пациентов. P.Whelan и соавт. [49] сообщают о минимальном количестве осложнений при внутривезикулярной инстиляции препарата в дозе 30 мг еженедельно в течение 8 нед. В другом исследовании [31] докладывается о 43 больных, пролеченных 6 еженедельными инстиляциями 50 мг эпирубицина. Лекарственный цистит был выявлен у 21% больных за двухгодичный срок наблюдения. Гематологической токсичности отмечено не было. Как внутривезикулярный агент эпирубицин вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с другими препа-

ратами, однако, это не доказано в рандомизированных исследованиях. Исключением является рандомизированное исследование по применению доксорубина и эпирубицина, в котором отмечена большая эффективность и меньшая токсичность последнего [6].

В табл. 2 приводятся результаты исследований адъювантной ВХТ вышеуказанными препаратами, в которых показана эффективность лечения более чем 4300 больных поверхностным РМП.

Приведенные выше исследования сильно отличались между собой по критериям включения, схемам и дозам вводимых препаратов, длительности наблюдения и методам оценки результатов. Как видно из таблицы, применение адъювантной ВХТ дает возможность уменьшить количество рецидивов примерно на 15% при сравнении с контрольной группой больных, которым выполнялась только ТУР МП.

По данным EORTC и Medical Research Council (MRC), проанализировавшим эффективность профилактической ВХТ на 2244 больных, было показано, что в группе с химиотерапией процент рецидивов был на 14% меньше по сравнению с контрольной группой в течение 2–3 лет. При более длительном наблюдении разница составила лишь 7%. При этом было отмечено, что ВХТ не влияет на прогрессирование опухоли [37].

Результатами большинства исследований, сравнивающих между собой химиотерапевтические агенты, не показано превосходства какого-либо препарата, за исключением рандомизированного исследования, показавшего большую эффективность и меньшую токсичность эпирубицина по сравнению с доксорубицином [6].

Целесообразность поддерживающей ВХТ также широко обсуждается. На сегодняшний день это вопрос спорный. Некоторые исследования не показали значительной разницы в частоте рецидивирования и длительности

Таблица 2
Процент рецидивов поверхностного РМП в контролируемых исследованиях при использовании ВХТ в адъювантном режиме

Препарат	Число больных	Процент рецидивов в группе ТУР МП	Процент рецидивов в группе ТУР МП+ХТ	p	Автор, год
Митомин С	58	50	7	0,01	Huland, 1983
Митомин С	278	62	57	–	Nijima, 1983
Митомин С	298	33	24	–	Akaza, 1987
Митомин С	397	65	51	0,001	Tolley, 1988
Митомин С	43	82	81	–	Kim, 1989
Митомин С	83	42	35	–	Rubben, 1990
Митомин С	261	45	29	<0,05	Minervini, 1996
Тиофосфамид	51	97	58	0,001	Burnand, 1976
Тиофосфамид	86	60	47	0,016	Byar, 1977
Тиофосфамид	42	64	65	–	Nocks, 1979
Тиофосфамид	134	41	40	–	Ashai, 1980
Тиофосфамид	93	66	39	0,02	Koontz, 1982
Тиофосфамид	209	69	59	–	Schulman, 1982
Тиофосфамид	58	71	30	0,002	Zinke, 1983
Тиофосфамид	90	76	64	0,05	Prout, 1983
Тиофосфамид	367	37	40	–	MRC, 1985
Доксорубин	436	62	45	0,05	Nijima, 1983
Доксорубин	59	71	32	0,01	Zinke, 1983
Доксорубин	217	59	35	0,006	Kurth, 1985
Доксорубин	220	61	56	–	Rubben, 1988
Доксорубин	457	33	25	–	Akaza, 1992
Эпирубицин	399	41	29	0,0152	Oosterlink, 1993

безрецидивного периода при использовании поддерживающей внутрипузырной химиотерапии. Проспективные рандомизированные исследования выявили преимущество краткосрочных ранних инстилляций (первая инстиляция выполняется не позднее, чем через 24 ч после ТУР) или продолжительных (6 мес и более) внутрипузырных введений при начале лечения не ранее, чем через 7 сут после операции [9].

Сегодня проводятся клинические исследования новых внутрипузырных агентов.

С 70-х годов XX века активно изучаются различные неспецифические иммуномодуляторы для профилактики и лечения поверхностного РМП. Наиболее эффективной признана вакцина БЦЖ, полученная в 1921 г. Albert Calmette и Camille Guerin в Институте Пастера во Франции. Предпосылками для применения БЦЖ у онкологических больных были работы Coley и Pearla. Первый автор наблюдал регрессию опухоли после интратуморозного введения вакцины, второй – на аутопсийном материале показал, что у больных туберкулезом значительно реже выявлялись раковые заболевания. В 1935 г. Holmgren первым сообщил о прививке БЦЖ как о полезном агенте в борьбе со злокачественными опухолями человека. Однако из-за выраженной токсичности и отсутствия знаний о механизме противоопухолевого воздействия препарата в 30-х годах эта идея не нашла широкого распространения. Только в конце 50-х и 60-х годов после проведения экспериментальных клинических исследований стало возможно применение вакцины у онкологических больных с лечебной целью. В 1969 г. Mathe и Hadsiev показали значительную противоопухолевую активность вакцины БЦЖ при остром лимфобластном лейкозе и бронхиальном раке. В 1967 г. Morton опубликовал результаты лечения меланомы путем инъекции бациллы в опухоль.

Доказательством того, что мочевой пузырь является иммунокомпетентным органом, послужили экспериментальные работы J.E.Coe, Feldman и V.Zbar [12, 54]. В 1976 г. A. Morales доложил о первом успешном лечении 7 из 9 больных рецидивирующим поверхностным РМП при применении схемы еженедельного шестикратного внутрипузырного введения вакцины одномоментно с подкожной инъекцией препарата [33]. Дальнейшие иссле-

дования показали, что внутрипухолевое, подкожное введение БЦЖ в сочетании с внутримочевым обладает выраженной токсичностью и при этом не приводит к улучшению результатов лечения. Также было показано отсутствие эффективности БЦЖ-терапии при непременодноклеточных опухолях мочевого пузыря.

Результаты фундаментальных работ послужили толчком для более детального изучения механизма действия вакцины на опухоль. Окончательно он до сих пор неясен. На сегодняшний день БЦЖ принято считать плеотропическим стимулятором клеточного иммунитета. Бацилла является облигатным внутриклеточным патогеном. В ближайшие 4–6 ч после последнего введения БЦЖ в индукционном цикле отмечается массивная пиурия, содержащая нейтрофилы и мононуклеарные клетки. Под воздействием вакцины как *in vitro*, так и *in vivo* происходит стимуляция активности макрофагов, НК-клеток, В-клеток и различных Т-клеток (CD4⁺, CD8⁺ и γδ-Т-клеток) в подслизистом слое мочевого пузыря. Также было показано, что БЦЖ может стимулировать экспрессию различных медиаторов, таких как интерлейкины (ИЛ)-1, -2, -4, -6, -8, -10 и -12, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, интерферон (ИФН)-γ и др. Интересной является связь между экспрессией цитокинов с мочой и эффективностью проводимого лечения. Было выявлено, что у больных с высокой концентрацией ИЛ-2 в моче во время БЦЖ-терапии опухолевый ответ является более выраженным по сравнению с больными с низкой экспрессией цитокина. Клиническая значимость ИФН-γ в моче является спорной, возможно, за счет высокой нестабильности молекулы в кислой среде, но, в целом, более высокие уровни связаны с хорошим прогнозом лечения. ИФН-γ и ФНО-α приводят к снижению пролиферации эндотелиальных клеток, тем самым нарушая ангиогенез опухоли. Под воздействием живой вакцины происходит активация иммунокомпетентных клеток стенки мочевого пузыря с генерацией популяции БЦЖ-активированных клеток киллеров (ВАК-клетки), отличных по строению от лимфокинактивированных клеток (ЛАК-клетки).

Ниже приведены штаммы вакцины, обладающие наибольшей эффективностью при внутрипузырной инстилляцией для лечения поверхностного РМП (Paster –

Таблица 3
Процент рецидивирования опухолей после ТУР МП с использованием профилактической БЦЖ терапии или без нее при РМП Та, T1NXMO

Автор	Год	Число больных	Процент рецидивов после ТУР МП	Процент рецидивов после ТУР МП + БЦЖ	Длительность наблюдения, мес	p
Lamm	1985	57	52	20	30	<0,008
Pagano	1991	133	83	26	21	<0,001
Melecos	1993	94	59	32	32	<0,05
Yang	1994	97	65	34	70	-
Zhang	1995	160	46	18	12–84	-
Krege	1996	224	46	26	20	<0,05
Tkachuk	1996	180	43	13	36	-
Iantorno	1999	146	100	62	55	<0,05

Франция, Armand frappier – Канада, Connaught – Канада, Tice – США, Evans – Великобритания, RIVM – Нидерланды, Danish 1331 – Дания, Moreau – Бразилия, Tokyo 172 – Япония, Иммурон – Россия).

В табл. 3 представлены результаты различных исследователей, проводящих внутривезикулярную иммунотерапию с вакциной БЦЖ при РМП T_a, T₁N₁X₀.

Как видно из табл.3, проанализированы результаты лечения 1091 больного. В среднем процент рецидива в группе ТУР МП и в группе ТУР МП + БЦЖ составил 61% и 29% соответственно. Таким образом, процент рецидивов отличался не на ≈15%, как при использовании ВПХ в адьювантном режиме, а на 32%. При этом сроки наблюдения составили от 1 до 7 лет. Данные о влиянии БЦЖ-терапии на прогрессирование заболевания различны. Так, Н.В.Нерг утверждает, что при наблюдении в течение 6 лет было отмечено прогрессирование у 28% больных, прошедших БЦЖ-терапию, и у 35% больных в контрольной группе; при 10-летнем наблюдении цифры следующие: ТУР МП+БЦЖ – 38%, ТУР – 63% больных [20]. По данным других авторов, внутривезикулярная иммунотерапия БЦЖ, как и внутривезикулярная химиотерапия, не влияет на прогрессирование процесса.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, рецидивы после ТУР наблюдались у 73,8%, а после ТУР и БЦЖ – у 16,5% больных. В качестве внутривезикулярного агента был использован отечественный препарат «Иммурон» [2].

В основных рандомизированных исследованиях БЦЖ-вакцина сравнивалась по эффективности с тиофосфамидом, доксорубицином и митомицином С. Преимущество БЦЖ над тиофосфамидом или доксорубицином не вызывает сомнений [25]. Проведено 7 рандомизированных исследований по сравнению эффективности внутривезикулярного лечения БЦЖ и митомицином С [21, 23, 29, 38, 47, 51, 56]. Результаты показывают, что и митомицин и БЦЖ могут применяться как внутривезикулярные агенты первой линии при опухолях низкой и средней степени злокачественности, но при наличии T₁G₃ или T_{is} предпочтение следует отдавать терапии с использованием БЦЖ. Больших рандомизированных исследований по сравнению БЦЖ и химиотерапии при T_{is} немного, но все они подтверждают БЦЖ как первую линию терапии. SWOG, сравнивая БЦЖ и доксорубицин, выявили 70% и 60% полных ответов соответственно при ближайшем рассмотрении результатов; при наблюдении в течение 5 лет эти цифры уменьшились до 45% и 18% [26]. Похожие цифры приводит P.U.Malmstrom [29] при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости: 55% и 26% при лечении БЦЖ и митомицином соответственно.

Единственное, в чем мнение ученых мира сходится при обсуждении БЦЖ-терапии, это сроки начала лечения. Основным противопоказанием для первого введения БЦЖ в мочевой пузырь после операции, кроме ранее перенесенной туберкулезной инфекции или гиперчувствительности к препарату, является продолжающаяся макрогематурия после ТУР МП. Считается, что 2 нед после операции – это минимальный срок, по истечении

которого можно начинать лечение. За этот промежуток времени у большинства больных в послеоперационной ране появляется грануляционный вал, препятствующий массивному попаданию препарата в кровь. У некоторых больных этот срок может увеличиться на неопределенное время за счет тех или иных причин, но начинать инстилляцию при наличии макрогематурии или ранее чем на 15-е сутки после операции не рекомендуется.

Стандартной дозы, как и общепринятой схемы внутривезикулярного введения вакцины, нет. Доза БЦЖ для однократной инстилляцией варьирует от 60 до 150 мг. Режимы введения также различны. Наиболее часто используется 6-недельный курс индукции, подразумевающий еженедельные инстилляцией вакцины БЦЖ в мочевой пузырь. Некоторые исследователи на этом останавливаются [57], но большинство ученых придерживаются мнения о положительном влиянии на результаты лечения поддерживающего курса, который обычно начинается через 2–3 мес после инициального курса и продолжается в виде ежемесячных инстилляций БЦЖ до 6 мес или дольше – до 1, 2, 3 лет, особенно, если опухоль относится к группе высокого риска по рецидивированию и прогрессированию.

Осложнения БЦЖ-терапии обусловлены местным и системным действием вакцины. Более чем в 60% случаев выявляется цистит. Первые признаки данного осложнения возникают через 2–4 ч после внутривезикулярного введения препарата, пик приходится на 6–10 ч после инстилляцией и постепенное угасание отмечается через 24–48 ч. Микроскопическая гематурия и пиурия присутствуют у пациентов практически на протяжении всего периода лечения. Эпизодическая макрогематурия возникает у 1/3 больных. Лихорадка отмечается у четверти больных. При использовании поддерживающих курсов лечения или во время реиндукции эти симптомы возникают вскоре после инстилляцией и достигают своего пика на 2–3-й день лечения. Пациенты с вышеуказанными симптомами успешно лечатся амбулаторно при помощи жаропонижающих средств (парацетамола), антигистаминных препаратов, спазмолитиков. Необходимо помнить о том, что не рекомендуется проводить очередную инстилляцией при наличии выраженных побочных реакций от предшествующей. Считается, что выраженность местных побочных эффектов напрямую коррелирует с напряженностью иммунитета; таким образом, нет необходимости вводить препарат при наличии симптомов цистита. Отсрочка на 1–3 нед от намеченного графика в данной ситуации не приведет к снижению эффективности лечения. Если последнюю инстилляцией больной перенес тяжело, то необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата на 1/2 или на 1/3 от начальной. По результатам различных исследований, это снижает токсичность препарата на 20–30%. При этом данные об эффективности проводимого лечения противоречивы. В некоторых исследованиях утверждается, что подобное снижение дозы приводит к ухудшению выживаемости у больных с опухолями высокого риска, по данным дру-

гих авторов, это не отражается на прогнозе заболевания. Это может быть связано с различными популяциями больных; например, известно, что активная вакцинация против туберкулеза охватила практически все страны мира, в то время как в Канаде и США она не была столь популярна. Особую опасность представляют системные токсические проявления БЦЖ-терапии. БЦЖ-сепсис возникает в 0,4% случаев и сопровождается быстрым нарастанием симптомов (высоким повышением температуры тела, болями в суставах, гипотонией) через 2 ч после инстилляции или после травматичной катетеризации. Органспецифическая манифестация может быть представлена эпидидимоорхитами, пневмонитами и гепатитами, которые возникают в 2–3% случаев. Больные с подобными симптомами нуждаются в госпитализации и проведении длительного специализированного лечения с применением противотуберкулезных лекарственных препаратов (изониазид, рифампицин, этамбутол) [52].

Учитывая, что ВИТ с применением БЦЖ имеет высокую эффективность, в мире проводятся разнообразные исследования, направленные на снижение токсичности препарата. Это достигается следующими способами: 1) снижение дозы БЦЖ (до сверхнизких) и увеличение интервала между введениями, 2) комбинированная терапия с цитокинами, 3) совместное применение с внутрипузырными химиотерапевтическими агентами, 4) редукция курса лечения, 5) совместное использование БЦЖ и противотуберкулезных препаратов.

Одним из способов снижения токсичности является уменьшение дозы БЦЖ. На сегодняшний день проводятся исследования, направленные на оценку эффективности и токсичности редуцированных и даже сверхнизких доз БЦЖ. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнена работа по сравнению эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии в дозе 50 мг и 100 мг. При анализе полученных результатов не было выявлено достоверных различий в частоте рецидивирования в двух группах, однако, отмечалась склонность к уменьшению частоты и увеличению времени наступления рецидивов у больных, получавших вакцину БЦЖ в разовой дозе 100 мг [3]. В одном из исследований были опубликованы результаты инстилляций всего 1 мг вакцины, при этом результат оказался сопоставимым со стандартной дозой (80 мг) [15]. Подобные исследования представляют огромный интерес, но рекомендовать их для широкого использования, на наш взгляд, пока не целесообразно до получения результатов широкомасштабных рандомизированных исследований.

С конца 80-х годов XX века широко используется ВИТ, основанная на применении рекомбинантных или нативных цитокинов. Наиболее хорошо изученными и широко применяющимися на практике являются рекомбинантные интерферон- α (ИФН) и интерлейкин-2 (ИЛ 2). Положительные результаты в виде увеличения безрецидивного периода были получены многими авторами при использовании высоких доз препаратов [18, 39].

На основании результатов работы, проведенной в МНИОИ им. П.А. Герцена, показана эффективность малых доз реальдиона и интрона А при длительной экспозиции препарата в МП. При ВИТ реальдином рецидивы выявлены у 20% больных. Средний срок наблюдения составил 28,6 месяца. При использовании интрона А рецидивы возникли у 10% больных, срок наблюдения – 13,8 месяца [1].

С 90-х годов публикуются результаты различных исследований, оценивающих эффективность комбинированной внутрипузырной терапии. В качестве внутрипузырных агентов используются различные цитокины и химиопрепараты в сочетании с БЦЖ. Основная цель этих исследований снизить токсичность БЦЖ-терапии, не снижая при этом эффективности. Сегодня имеются результаты по совместному применению БЦЖ и интерферона- α и комбинированной терапии БЦЖ и интерфероном- γ [36, 43]. По предварительным данным, эффективность предложенных видов лечения сравнима с эффективностью БЦЖ при меньшей токсичности. Совместное применение химиотерапевтических внутрипузырных агентов и БЦЖ также показало хорошие результаты. Для комбинированной терапии использовали адриамицин, митомицин, эпирубицин. При рассмотрении результатов была выявлена большая эффективность комбинированного лечения по сравнению с внутрипузырной монокимиотерапией соответствующими препаратами, при этом также отмечается меньшая токсичность по сравнению с БЦЖ-лечением. Имеются клинические доказательства высокой эффективности предоперационной внутрипузырной химиотерапии, возможно, это происходит за счет уменьшения обсеменяемости метастазами во время проведения ТУР МП. Также в экспериментальных работах было показано, что химиотерапия может увеличивать выработку фибронектина на поверхности МП, тем самым облегчая действие БЦЖ.

Для уменьшения БЦЖ-токсичности были попытки совместного использования вакцины и противотуберкулезных препаратов. В рандомизированном исследовании (EORTC 30911), включающем 434 больных, проводилось сравнение побочных эффектов в группах больных, получавших только БЦЖ и БЦЖ+изониазид. Достоверных различий между этими группами в выраженности местных или системных реакций получено не было. Однако у небольшого числа больных в группе с изониазидом были выявлены печеночные токсикозы.

С 80-х годов XX века для лечения и профилактики рецидивов поверхностного РМП широко используется метод ФДТ.

Попытка первого научного обоснования фототоксического эффекта ряда природных красителей, представляющих собой сопряженные макроциклы, была впервые предпринята в Германии студентом Мюнхенского фармакологического института О. Raab, работавшим под руководством профессора von Tarpeiner зимой 1889–1890 гг. Raab выявил, что низкие концентрации некоторых натуральных красителей, инертных в темноте, при-

водили к быстрой гибели парameций при облучении солнечным светом. Такие красители получили название фотосенсибилизаторов (von Tarpeiner, 1903), а метод стал называться методом фотодинамического воздействия на клетку (von Tarpeiner, 1904). На сегодняшний день ФДТ злокачественных опухолей рассматривается как трехкомпонентный метод, включающий фотосенсибилизатор, свет и кислород.

Механизм ФДТ злокачественных опухолей объясняется двумя теориями. Первая раскрывает процесс, в результате которого внутри клетки образуются свободные радикалы и активные формы кислорода, основной из которых является синглетный кислород. Являясь сильнейшими окислителями биомолекул, в совокупности эти два типа фотохимических реакций приводят к гибели опухолевой клетки. Вторая теория объясняет противоопухолевый эффект взаимодействием повреждающих факторов и сосудистой системы опухоли.

Метод основан на деструкции злокачественных новообразований в результате возникновения ряда фотохимических реакций (приводящих к образованию синглетных форм кислорода и свободных радикалов) при взаимодействии различных видов светового излучения определенных длин волн и фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм и избирательно накопившегося в опухолевой ткани.

Развитие внутриполостной фотодинамической терапии исторически сдерживалось за счет отсутствия соответствующего оборудования. Как известно, первые внутриполостные исследования и эндоскопические операции были произведены на МП. Первые сеансы внутриполостной ФДТ были также выполнены при опухолях данной локализации в 1976 г. J.Kelly и M.Shell. Авторы вводили производное гематопорфирина внутривенно и облучали опухоль белым светом с использованием световода и жесткого цистоскопа. В дальнейшем было показано, что полной регрессии опухоли при применении ФДТ в лечебном режиме можно достигнуть в 66,7–74% случаев, при размерах опухоли менее 1,5 см, а при большем размере опухоли эффективность резко снижалась до 33%. Используемая плотность энергии при локальном облучении варьировала от 100 до 260 Дж/см²; доза фотофрина составляла 2,0 мг/кг, доза гематопорфирина-derivата изменялась от 2,5 до 5 мг/кг. При лечении множественных опухолей мочевого пузыря и/или при наличии carcinoma in situ использовалось диффузное лазерное облучение с помощью световода со сферическим окончанием, плотность энергии при этом составляла от 5,5 до 25 Дж/см².

Проведено много экспериментальных работ по изучению воздействия ФДТ на различные линии опухолевых клеток переходноклеточного рака, в которых показана высокая эффективность метода, используемого с лечебной целью [53].

С 1999 г. в МНИОИ им. П.А.Герцена пролечен 61 больной поверхностным переходноклеточным РМП методом ФДТ с использованием отечественного фотосенсиби-

затора фотогем (проведен 101 сеанс ФДТ). Лечение проводилось в адьювантном и неoadьювантном режиме. В адьювантном режиме ФДТ использовалась как с лечебной, так и с профилактической целью. Используемая плотность энергии варьировала от 10 до 15 Дж/см². Срок наблюдения составил от 3 до 49 мес, в среднем 22,3 мес. Рецидивирование опухоли выявлено у 19 больных (31,1%), из них у двоих отмечено прогрессирование процесса, что потребовало проведения операции в радикальном объеме. При этом у 5 больных рецидивы выявлены через 4 мес, у 14 в сроки более 15 мес наблюдения. Без рецидива наблюдаются 42 больных (68,9%). У всех больных в среднем на протяжении месяца после введения препарата отмечалась кожная фототоксичность, однако при соблюдении светового режима серьезных последствий данного осложнения не выявлено ни у одного больного.

На сегодняшний день ФДТ поверхностного РМП в клиниках мира используется как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными внутрипузырными агентами, чаще всего БЦЖ-терапии. Использование метода в такой ситуации, по данным A.P.Berger и соавт., позволяет достичь безрецидивной выживаемости в среднем у каждого второго больного при максимальном сроке наблюдения более 2 лет [8]. T.Uchibayashi и соавт. проводили ФДТ-лечение гематопорфирина-derivатом 34 больным с рефрактерной Tis. У 25 пациентов (73,5%) достигнута полная резорбция опухоли через 3 мес после лечения. Через 2 года более чем у 50% больных развился рецидив. В большинстве случаев рецидив был представлен высокодифференцированной папиллярной опухолью, находящейся в пределах слизистого слоя, что позволяло ограничиться в лечении только ТУР МП. 10 из 34 больных за срок наблюдения в среднем 64,0 мес были без признаков рецидива [46]. В работе U.O.Nseyo приводятся результаты лечения 58 больных, рефрактерных к стандартной внутрипузырной терапии. Через 3 мес наблюдения у 90% больных с профилактической ФДТ не выявлено рецидива, у 84% и 75% больных с остаточным резистентным папиллярным РМП и рефрактерной Tis соответственно был зарегистрирован полный ответ опухоли. Срок наблюдения за больными в среднем составил 50 мес, за это время 59% пациентов, из ответивших на лечение, наблюдались без признаков рецидива [34]. В другом исследовании докладывалось об отсутствии опухоли у 84% больных рецидивирующим поверхностным папиллярным РМП, у 80% рефрактерной Tis и у 89,5% больных, получавших ФДТ с профилактической целью после проведения внутрипузырной иммуно- и химиотерапии [35]. R.Waidelich и соавт. приводят результаты ФДТ РМП с использованием диффузного облучения стенок мочевого пузыря белым светом. В качестве фотосенсибилизатора внутрипузырно вводили 17% раствор аминоклевулиновой кислоты, плотность энергии составила 100 Дж/см². Лечение подверглись 12 больных с рецидивным, мультифокальным РМП pTa, G I–III и Tis. Под наблюдением находилось 11 пациентов в срок от 3 до

25 мес (в среднем 18 мес). 3 из 7 больных с Tis и 2 из 4 больных с папиллярными опухолями были без признаков болезни. В течение 3 нед после лечения у всех больных отмечались симптомы острого цистита. Уменьшения объема МП, системных побочных эффектов не зарегистрировано ни в одном случае [48].

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что ФДТ является эффективным методом для профилактики рецидивов и лечения поверхностного РМП, однако, необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для выбора оптимального режима лечения и объективной оценки метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев БЯ. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 1998.
2. Матвеев БП, Фигурин КМ, Романов ВА, Чебан НЛ. // Урол. и нефрол. – 1995. – Т.5. – С.35-37.
3. Серегин ИВ. Иммунопрофилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря различными дозами вакцины БЦЖ и ронколейкина: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2003.
4. Чиссов ВИ и др. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность). – М., 2003.
5. Akaza H. et al. Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1987. – Vol.20. – S91-S96.
6. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study // J. Urol. – 1997. – Vol.158 (1). – P. 68-74.
7. Badalament RA. et al. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. // Semin. Surg. Oncol. – 1997. – Vol.13. – P. 335-341.
8. Berger AP. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // Urology. – 2003. – Feb; 61(2). – P. 338-41.
9. Buffioux C. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of two European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group // J. Urol. 1995. – Vol.153. – P. 934-941.
10. Burk K. et al. Epirubicin in treatment and recurrence prophylaxis of patients with superficial bladder cancer // Prog. Clin. Biol. Res. – 1989. – Vol.303. – P. 423-434.
11. Chopin DK. et al. Superficial bladder cancer // Europ. Urol. – 2002. – Vol.42. – P. 533-541.
12. Coe JE. et al. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea-pig bladder // Immunology. – 1966. – Vol.10. – P. 127-136.
13. Colver GB. et al. Dermatitis due to intravesical Mitomycin C: a delayed type hypersensitivity reaction? // Brit. J. Dermatol. – 1990. – Vol.122. – P. 217-224.
14. Connolly JG. Chemotherapy of superficial bladder cancer // Carcinoma of the bladder / Connolly J.G., ed. – Raven, New York, 1981. – P. 165-175.
15. Corti Ortiz D. et al. Profilaxis del cancer vesical superficial con 1 mg de BCG endovesical: comparacion con otras dosis. // Actas Urol. Esp. – 1993. – Vol.17. – P. 239-242.
16. de Groot AC. et al. Frequency and nature of cutaneous reactions to intravesical instillation of mitomycin for superficial bladder cancer // Urology. – 1992. – Vol.40(Suppl). – P. 16.
17. Eijstein A. et al. Reduced bladder capacity in patients receiving intravesical chemoprophylaxis with mitomycin C // Brit. J. Urol. – 1990. – Vol.66. – P. 386.
18. Hara M. et al. Fundamental studies on intravesical instillation of interferons in the treatment of bladder cancer // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. – 1989. – Feb; 80(2). – P. 158-166.
19. Herr HW. et al. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients // World J. Urol. – 1997. – Vol.15. – P. 84.
20. Herr HW. et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression // J. Urol. – 1989. – Vol.141. – P. 22-29.
21. Krege S. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics [see comments] // J. Urol. – 1996. – Vol.156. – P. 962-966.
22. Kurt K. et al. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group // Prog. Clin. Biol. Res. – 1992. – Vol.378. – P. 1.
23. Lamm DL. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer // Europ. Urol. – 1995. – Vol.27 (Suppl 1). – P. 2-8.
24. Lamm DL. Carcinoma in situ // Urol. Clin. North Amer. – 1992. – Vol.19. – P. 499.
25. Lamm DL. et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder // J. Urol. – 1995. – Vol.153(50). – P. 1444-1450.

26. *Lamm DL. et al.* A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol.325. – P. 1205-1209.
27. *Lamm DL.* Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. (Review) // *Urol. Clin. North. Amer.* – 1992. – Vol.19. – P. 573-580.
28. *Lundbeck F. et al.* Intravesical therapy of noninvasive bladder tumors (stage Ta) with doxorubicin and urokinase // *J. Urol.* – 1983. – Vol.130. – P. 1087-1089.
29. *Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al.* 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group // *Brit. J. Urol.* – 1999. – Vol.161(4). – P. 1124-1127.
30. *Martinez-Pineiro JA. et al.* Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer // *J. Urol.* – 1990. – Vol.143. – P. 502-506.
31. *Melekos M.D. et al.* Intravesical instillations of 4-epidoxorubicin (epirubicin) in the prophylactic treatment of superficial bladder cancer: results of controlled prospective study // *J. Urol.* – 1992. – Vol.147. – P. 371-375.
32. *Messing E.M. et al.* Urothelial tumors of Urinary Tract. – Philadelphia: WB Saunders Company, PA, 1998. – P. 2327-2410.
33. *Morales A. et al.* Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // *J. Urol.* – 1976. – Vol.116. – P. 180-183.
34. *Nseyo U.O. et al.* Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience // *J. Clin. Laser. Med. Surg.* – 1998 – Vol. Feb.16(1). – P. 61-68.
35. *Nseyo U.O.* Photodynamic therapy in the management of bladder cancer // *J. Clin. Laser. Med. Surg.* – 1996. – Vol. Oct;14(5). – P. 271-280.
36. *O'Donnell M.A. et al.* Co-administration of interferon-alpha 2B with BCG is effective in patients with superficial bladder cancer previously failing BCG alone // *J. Immunother.* – 1999. – Vol.22. – P. 463.
37. *Pawinski A. et al.* A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer // *J. Urol.* – 1996. – Vol.156. – P. 1934-1940.
38. *Rintala E. et al.* Intravesical chemotherapy (MMC) versus immunotherapy (BCG) in superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 1991. – Vol.20. – P. 19-25.
39. *Pizza G.C. et al.* Tumor regression after intravesical injection of interleukin-2 in bladder cancer. Preliminary report // *Int. J. Cancer.* – 1984. – Vol.34(3). – P. 359-367.
40. *Rischman P.* Recommendation du Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. Tumeurs urothéliales // *Prog. Urol.* – 1998. – Vol.8(3(5)). – P. 25.
41. *Soloway M.S. et al.* Thiotepa induced myelosuppression: a review of 670 bladder instillations // *J. Urol.* – 1983. – Vol.130. – P. 889-891.
42. *Stein J.P. et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in a large group of patient // *J. Urol.* – 1998. – Vol.159. – P. 231 (abstr. 823).
43. *Stricker P. et al.* Bacillus Calmette-Guerin plus intravesical interferon-alpha 2B in patients with superficial bladder cancer // *Urology.* – 1996. – Vol.48. – P. 957-962.
44. *Thrasler J.B. et al.* Complications of intravesical chemotherapy // *Urol. Clin. North. Amer.* – 1992. – Vol.19. – P. 529-539.
45. TNM classification of malignant tumors / Ed. by Sobin, Wittekind. Fifth edition. – New York: Wiley-Liss, 1997.
46. *Uchibayashi T. et al.* Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder // *Brit. J. Cancer.* – 1995. – Vol.71(3). – P. 625-628.
47. *Vegt P.D. et al.* A randomized study of intravesical Mito-mycin C, Bacille Calmette-Guerin Tice and Bacille Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol.153. – P. 929-933.
48. *Waidelich R. et al.* Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source // *Urology.* – 2003 Feb. – Vol.61(2). – P. 332-337.
49. *Whelan P. et al.* Multicentre phase II study of low dose intravesical epirubicin in the treatment of superficial bladder cancer // *Brit. J. Urol.* – 1991. – Vol.67. – P. 600-602.
50. *Witjes J.A. et al.* Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology / Vogelzang N.J., Scardino P.T., Shipley W.T.J., Coffey D.S. eds.). – Philadelphia, PA: Williams and Wilkins, 1996. – P. 416-427.
51. *Witjes J.A. et al.* Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group // *Urology.* – 1998. – Vol.52(3). – P. 403-410.
52. *Wittes R. et al.* Severe bacillus Calmette-Guerin cystitis responds to systemic steroids when and tuberculous drugs and local steroids fail // *J. Urol.* – 1999. – Vol.161. – P. 1568-1569.

53. *Xiao Z. et al.* Interstitial photodynamic therapy in subcutaneously implanted urologic tumors in rats after intravenous administration of 5-aminolevulinic acid // *Urol. Oncol.* – 2002. – Vol. May-Jun; 7(3). – P. 125-132.
54. *Zbar B. et al.* Immunotherapy of cancer: regression of intradermal tumors and prevention of growth of lymph node metastases after intralesional injection of living *Mycobacterium bovis* // *J. Nat. Cancer. Inst.* – 1972. – Vol. 49. – P. 119-130.
55. *Zein TA. et al.* Bone marrow suppression after intravesical mitomycin C treatment // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 459-460.
56. *Zhang S. et al.* The preventive recurrent results of postoperative intra-vesical instillation therapy in bladder cancer // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.* – 1995. – Vol. 33(5). – P. 304-306.
57. *Zlotta AR. et al.* What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? // *Europ. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 470-477.

Поступила в редакцию 19.11.2003 г.