

Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия с аквакомплексом глицеросольвата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин¹, В.О. Магер¹, А.С. Орлов¹, К.А. Ильин¹, С.Е. Завацкий¹, Д.А. Коваленко¹, В.П. Щеглова¹, С.А. Берзин², А.В. Зырянов^{2, 3}

¹ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Контакты: Александр Викторович Замятин zamyatin.av@gmail.com

Цель исследования — сравнить безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов и прогрессирования заболевания у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска после адьювантной внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ) с аквакомплексом глицеросольвата титана (АГТ) в сравнении с внутривезикулярной терапией бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ).

Материалы и методы. В ретроспективное мультицентровое сравнительное клиническое исследование исходно включены 126 пациентов с НМИРМП. Из них с использованием метода псевдорандомизации (*propensity score matching*) отобраны 94 пациента с НМИРМП высокого риска, которые были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу ($n = 55$) составили больные, получившие 6-недельный курс адьювантной ВПХТ с АГТ. Пациенты контрольной группы ($n = 39$) получили индукционный 6-недельный курс адьювантной внутривезикулярной БЦЖ-терапии в режиме 1 инстилляция в неделю, у 19 (49 %) из 39 больных проводилось поддерживающее лечение в срок от 2 до 16 мес. Сравнение эффективности различных методик адьювантной внутривезикулярной терапии выполняли по показателям безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания. Достоверность различий устанавливали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Сравнимые группы больных были хорошо сбалансированы по клинико-морфологическим характеристикам и основным факторам риска рецидива и прогрессирования НМИРМП, достоверных различий между ними не выявлено ($p > 0,5$). Частота рецидивов заболевания в основной и контрольной группах составила 33 и 23 % соответственно ($p = 0,31$). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (2 %) больного в основной группе и у 4 (13 %) больных в контрольной группе ($p = 0,08$). Медиана безрецидивной выживаемости в обеих группах на момент проведения анализа не достигнута. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составили 71 и 62 %, в контрольной группе — 76 и 72 % соответственно. При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных различий между ними не выявлено ($p = 0,58$).

Заключение. Адьювантная ВПХТ с АГТ позволяет получить сопоставимые с внутривезикулярной БЦЖ-терапией основные показатели эффективности и может применяться в качестве альтернативного метода лечения у больных НМИРМП высокого риска.

Ключевые слова: адьювантная внутривезикулярная химиотерапия, гидрогель, аквакомплекс глицеросольвата титана, внутривезикулярная БЦЖ-терапия, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, псевдорандомизация

Для цитирования: Замятин А.В., Магер В.О., Орлов А.С. и др. Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия с аквакомплексом глицеросольвата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. Онкоурология 2020;16(3):126–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-126-134



Adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex versus BCG therapy in patients with high risk nonmuscle-invasive bladder cancer

A. V. Zamyatin¹, V. O. Mager¹, A. S. Orlov¹, K. A. Il'in¹, S. E. Zavatskiy¹, D. A. Kovalenko¹, V. P. Shcheglova¹, S. A. Berzin², A. V. Zyryanov^{2, 3}

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

³Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1; 185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102, Russia

Objective: to compare recurrence rate, progression rate and recurrence-free survival in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) after adjuvant intravesical chemotherapy (IVCT) with titanium glycerosolvate aquacomplex (TGA) versus intravesical BCG therapy.

Material and methods. In a retrospective multicenter clinical study initially were included 126 patients with NMIBC. Of all 126 patients, 94 patients with high-risk NMIBC were selected and divided into 2 groups using a pseudo randomization with propensity score matching to minimize systematic differences in the process of forming groups. The treatment group ($n = 55$) consisted of patients with high-risk NMIBC who received a 6-week course of adjuvant IVCT with TGA. In the control group ($n = 39$) patients received an induction 6-week course of adjuvant intravesical BCG therapy, 19 (49 %) of 39 patients received maintenance therapy. Both methods were compared according to recurrence rate, progression rate and recurrence-free survival. Significance of difference was set at $p < 0.05$.

Results. The compared groups of patients were well balanced in terms of clinical and morphological characteristics and the main risk factors for recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer, no significant differences were found between the groups ($p > 0.5$). The recurrence rate in treatment and control groups was 33 % and 23 %, respectively ($p = 0.31$). The disease progression was observed in 1 (2 %) patient in the treatment group and in 4 (13 %) patients in the control group ($p = 0.08$). The median disease-free survival in both groups of patients was not reached at the time of analysis. Three- and five-year recurrence-free survival in the treatment group of patients were 71 % and 62 %, respectively; in the control group – 76 % and 72 %, respectively. There were no significant differences between recurrence-free-survival curves of the treatment and control groups ($p = 0.58$).

Conclusion. Adjuvant IVCT with TGA has demonstrated a clinical effectiveness comparable to intravesical BCG therapy and it can be used as an alternative method of treatment in patients with high-risk NMIBC.

Key words: adjuvant intravesical chemotherapy, hydrogel, titanium glycerosolvate aquacomplex, intravesical BCG, high risk non-muscle invasive bladder cancer, propensity score matching, pseudo randomization

For citation: Zamyatin A.V., Mager V.O., Orlov A.S. et al. Adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex versus BCG therapy in patients with high risk nonmuscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):126–34. (In Russ.).

Введение

Согласно современным российским и зарубежным клиническим руководствам всем больным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) при наличии высокого риска рецидива и прогрессирования заболевания (опухоли pT1, G₃, мультифокальные рецидивные опухоли T_a, наличие карциномы *in situ* (CIS)) после трансуретральной или открытой резекции рекомендуется проведение адьювантной внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ (бациллой Кальметта–Герена) в режиме 6-недельного индукционного курса с поддерживающим лечением до 3 лет, а в случае крайне высокого риска прогрессирования – радикальной цистэктомии [1–3].

Несмотря на проведение адьювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии у больных группы высокого риска, частота развития рецидивов и прогрессирования заболевания остается высокой и составляет в течение 5 лет от 40 до 80 % и от 15 до 40 % соответственно [4–6]. Кроме этого, существуют серьезные ограничения для проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии в условиях реальной клинической практики: высокая токсичность метода по сравнению с внутрипузырной химиотерапией (ВПХТ), дефицит вакцины БЦЖ и особенности нормативно-правового регулирования ее применения [7–9].

В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном группой EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), было установлено, что в случае дефицита вакцины БЦЖ, а также при появлении непереносимости БЦЖ-терапии

при ее применении у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска можно использовать снижение дозы вакцины БЦЖ до 1/3 и длительности ее применения до 1 года, что влияет только на развитие рецидивов, но не приводит к существенному увеличению частоты прогрессирования заболевания до мышечно-инвазивных форм [10].

Адьювантная ВПХТ значительно снижает частоту развития рецидивов немышечно-инвазивного РМП, но недостаточно профилактирует прогрессирование заболевания до мышечно-инвазивных форм и не эффективна в лечении CIS, что не позволяет рекомендовать ее в качестве стандартного метода лечения больных группы высокого риска [11, 12].

Одними из наиболее перспективных направлений в повышении эффективности ВПХТ являются оптимизированные методики внутрипузырных инстилляций химиопрепаратов, направленные на усиление проницаемости стенки мочевого пузыря и создание более длительного контакта химиопрепаратов с опухолевыми очагами (гипертермия, электрофорез) [13].

В проведенных ранее исследованиях мы изучили возможность усиления диффузии химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря с помощью оригинального гелевого препарата – аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ). Уникальными свойствами АГТ являются способность проникать в ткани через кожу и слизистые оболочки и доставлять вещества к патологическому очагу без потери их эффективности [14, 15].

Результаты недавно опубликованного нами клинического исследования у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска показали, что применение адьювантной ВПХТ с АГТ позволяет повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной методикой ВПХТ на 17 % (64,9 % против 47,9 %; $p = 0,068$). Все побочные эффекты адьювантной ВПХТ с АГТ носили легкий или умеренный характер, а также были непродолжительными, что позволило провести до конца намеченное лечение [16].

Высокая эффективность и низкая токсичность ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска позволяют рассмотреть возможность ее применения в качестве альтернативы стандартной внутрипузырной БЦЖ-терапии.

В нашей работе мы сравнили эффективность ВПХТ с АГТ и БЦЖ-терапии у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска с использованием метода псевдорандомизации, или propensity score matching, для устранения влияния на результаты лечения систематических различий в процессе формирования групп с разными методами лечения [17, 18].

Цель исследования – сравнить безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов и прогрессирования заболевания у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска после адьювантной ВПХТ с АГТ в сравнении с внутрипузырной БЦЖ-терапией.

Материалы и методы

В ретроспективное мультицентровое сравнительное клиническое исследование исходно были включены 126 пациентов с подтвержденным РМП, получивших адьювантную ВПХТ с АГТ ($n = 72$) или внутрипузырную БЦЖ-терапию ($n = 54$) в период с 2007 по 2019 г. в условиях Свердловского областного онкологического диспансера и Свердловской областной клинической больницы № 1. Критериями исключения явились степень инвазии первичной опухоли $\geq T2$ ($n = 2$), регионарные или отдаленные метастазы ($n = 1$), наличие в анамнезе опухолей верхних мочевых путей ($n = 6$), ВПХТ или БЦЖ-терапия в предшествующие 3 мес до начала исследования ($n = 3$). Дополнительному анализу были подвергнуты 114 пациентов с немышечно-инвазивным РМП высокого риска в соответствии с классификацией Европейской ассоциации урологов [1].

Из 114 больных сформировали 2 группы сравнения: основную и контрольную. Для устранения систематических различий между сравниваемыми группами отбор больных осуществляли с использованием метода псевдорандомизации, или propensity score matching. Псевдорандомизацию проводили по клинико-морфологическим характеристикам больных и факторам риска, являющимся основными предикторами рецидива и прогрессирования немышечно-инвазивного РМП: возраст и пол больного; размер, число, степень

инвазии и дифференцировки опухолей, наличие CIS; однократная послеоперационная инстилляционная химиопрепарата; вид первичного хирургического лечения и выполнение повторной трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Всего в окончательный анализ были включены 94 пациента (80 мужчин и 14 женщин) с немышечно-инвазивной уротелиальной карциномой pT1 или pTaG₃, или с рецидивными мультифокальными опухолями pTa, или с наличием CIS, получивших адьювантную ВПХТ с АГТ или внутрипузырную БЦЖ-терапию.

Основную группу ($n = 55$) составили больные, получившие ВПХТ с АГТ, контрольную группу ($n = 39$) – пациенты, получившие внутрипузырную БЦЖ-терапию. Пациенты основной группы получали лечение в рамках протокола проспективного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП. Пациенты контрольной группы представляли исторический контроль и были отобраны ретроспективно из базы данных Свердловского областного онкологического диспансера с использованием информационно-аналитической системы «Медофис».

На 1-м этапе лечения всем больным выполняли трансуретральную ($n = 84$) или открытую ($n = 10$) резекцию мочевого пузыря по общепринятой методике с удалением всех видимых новообразований.

В основной группе инстилляцию проводили в следующем режиме: 1 раз в неделю в течение 6 нед. Разовая доза химиопрепарата на 1 инстилляцию: 50 мг доксорубицина или 40 мг митомицина. Разведение химиопрепарата осуществляли в водном 40 % растворе АГТ в объеме 50 мл.

В контрольной группе проводили курс внутрипузырной БЦЖ-терапии с использованием препарата имурон ($n = 38$) или уро-БЦЖ медак ($n = 1$). Все пациенты контрольной группы получили индукционный 6-недельный курс БЦЖ-терапии в режиме 1 инстилляций в неделю. Разовая доза вакцины БЦЖ составила 100 мг на 1 инстилляцию. Поддерживающую БЦЖ-терапию в контрольной группе проводили у 19 (49 %) из 39 больных в следующих режимах: 1 инстилляцией в месяц № 10 до 1 года ($n = 2$; 5 %) или 3 еженедельных инстилляций № 1 ($n = 8$; 21 %), № 2 ($n = 6$; 15 %) и № 3 ($n = 3$; 7 %). Вакцину БЦЖ перед инстилляцией разводили в физиологическом растворе (0,9 % NaCl).

Курс внутрипузырных инстилляций начинали через 8–30 дней после хирургического лечения. Экспозиция химиопрепаратов и вакцины БЦЖ в мочевом пузыре составляла 1 ч. Длительность проведения адьювантной внутрипузырной терапии в основной группе – 6–8 нед, в контрольной – 2–16 мес. Общий статус всех больных, получивших адьювантную внутрипузырную терапию, по шкале ECOG составил 0–1.

Обследование пациентов после адьювантной внутривезикулярной терапии проводили 1 раз в 3–6 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем — 1 раз в 6 мес в течение 3 лет, далее — ежегодно. Программа обследования включала физикальный осмотр, цистоскопию с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, компьютерную томографию или ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, забрюшинных и регионарных лимфатических узлов, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки, общий анализ и мочи, цитологию, магнитно-резонансную томографию (по показаниям), трансуретральную резекцию мочевого пузыря при подозрении на рецидив или прогрессирование заболевания.

В случае выявления рецидива и/или прогрессирования заболевания устанавливали степень инвазии (pT) и дифференцировки (G) опухоли. Появление мышечной инвазии опухоли ($\geq T2$), регионарных (N+) или отдаленных метастазов (M+) расценивали как прогрессирование заболевания. Сравнение эффективности различных методик адьювантной внутривезикулярной терапии проводили по безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания. Сроки до развития рецидива и/или прогрессирования заболевания определяли от даты выполнения оперативного вмешательства.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью прикладных программ Microsoft Word, Excel и SPSS v. 21. Псевдорандомизацию, или propensity score matching, проводили с использованием модели линейной регрессии logistic regression modeling. Для установления различий между качественными переменными применяли двусторонний точный критерий Фишера и χ^2 -критерий, между непрерывными переменными — критерий Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера, сравнение полученных кривых выживаемости осуществляли с помощью *log-rank*-теста. Достоверность различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведены клинико-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп, в том числе основные факторы, влияющие на риск рецидива и прогрессирования заболевания, с учетом которых осуществляли псевдорандомизацию больных.

Как видно из табл. 1, сравниваемые группы были хорошо сбалансированы по основным клинико-морфологическим характеристикам, достоверных различий между ними не выявлено. Медиана возраста больных основной и контрольной групп была сопоставима — 58 и 60 лет соответственно ($p = 0,89$). Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах составило

5,9:1 и 5,5:1 соответственно ($p = 0,91$). В основной группе курс ВПХТ доксорубицином получили 44 (80 %) пациента, митомицином — 11 (20 %) больных. Следует отметить, что несмотря на более короткий период наблюдения в контрольной группе по сравнению с основной группой, достоверных различий по этому показателю между ними не обнаружено: соотношение медиан времени наблюдения составило 1,4 (42 мес против 59 мес; $p = 0,07$).

Показатели частоты рецидивов, прогрессирования заболевания и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах больных представлены в табл. 2.

Медиана безрецидивной выживаемости в обеих группах на момент проведения анализа не достигнута. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных составили 71 и 62 %, в контрольной группе — 76 и 72 % соответственно. При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных различий между ними не выявлено ($p = 0,58$) (рис. 1).

Частота развития рецидивов заболевания в основной и контрольной группах составила 33 и 23 % соответственно ($p = 0,31$). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (2 %) больного в основной группе и у 4 (13 %) больных в контрольной группе. Частота прогрессирования заболевания в контрольной группе больных оказалась в 7 раз выше, чем в основной группе, однако достоверных различий между группами по этому показателю не установлено ($p = 0,08$) (рис. 2).

Таким образом, сравнительный анализ результатов адьювантной внутривезикулярной терапии больных основной и контрольной групп, сбалансированных по основным клинико-морфологическим параметрам на основе метода псевдорандомизации, не выявил достоверных различий в безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Известно, что вакцина БЦЖ является наиболее эффективным препаратом для проведения адьювантной внутривезикулярной терапии немышечно-инвазивного РМП и рекомендована в качестве стандартного лечения у больных групп промежуточного и высокого риска с уровнем доказательности 1a [19, 20].

В проведенных ранее сравнительных рандомизированных исследованиях и метаанализах было продемонстрировано достоверное преимущество внутривезикулярной БЦЖ-терапии над стандартной ВПХТ с использованием антрациклиновых антибиотиков (доксорубицина, эпирубицина, адриамицина) или митомицина у больных группы высокого риска в отношении профилактики как рецидивов, так и прогрессирования заболевания [21–23].

Дефицит вакцины БЦЖ, невозможность проведения БЦЖ-терапии по причине ее непереносимости

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Table 1. Characteristics of patients in the experimental and control groups

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55) Experimental group (n = 55)	Контрольная группа (n = 39) Control group (n = 39)	p
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up time, months	59	42	0,07
Медиана возраста, лет Median age, years	58	60	0,89
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	47 (85) 8 (15)	33 (82) 6 (18)	0,91
Операция, n (%): Surgery, n (%): трансуретральная резекция transurethral resection резекция resection	50 (91) 5 (9)	37 (94) 2 (6)	0,7
Повторная трансуретральная резекция через 4–8 нед от первичной операции, n (%): Repeated transurethral resection 4–8 weeks after the first resection, n (%): да yes нет no	3 (5) 52 (95)	6 (15) 33 (85)	0,11
Степень инвазии, n (%): Tumor invasion, n (%): pTa pT1	1 (2) 54 (98)	2 (5) 37 (95)	0,57
Размер опухоли, n (%): Tumor size, n (%): <3 см <3 cm ≥3 см ≥3 cm	41 (75) 14 (25)	28 (72) 11 (28)	0,57
Количество опухолей, n (%): Number of tumors, n (%): одиночные single мультифокальные multifocal	16 (29) 39 (71)	11 (28) 28 (72)	0,93
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₁ G ₂ G ₃	23 (42) 23 (42) 9 (16)	13 (33) 16 (41) 10 (26)	>0,18
Первичная опухоль, n (%) Primary tumor, n (%) Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	33 (60) 22 (40)	22 (56) 17 (44)	0,73
Карцинома <i>in situ</i> , n (%) Carcinoma <i>in situ</i> , n (%)	4 (7)	3 (8)	
Однократная послеоперационная инстилляция химиопрепарата, n (%) Single postoperative instillation of a chemotherapeutic agent, n (%)	31 (56)	16 (41)	0,14

Таблица 2. Частота рецидивов, медиана безрецидивной выживаемости, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах больных (сравнительный анализ)

Table 2. Relapse rate, median relapse-free survival, 3-year and 5-year relapse-free survival in the experimental and control groups (comparative analysis)

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 55) Experimental group (n = 55)	Контрольная группа (n = 39) Control group (n = 39)	p
Частота рецидивов, n (%) Relapse rate, n (%)	18 (33)	9 (23)	0,31
Частота прогрессии, n (%) Rate of disease progression, n (%)	1 (2)	5 (13)	0,08
Медиана безрецидивной выживаемости, мес Median relapse-free survival, months	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	—
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year relapse-free survival rate, %	71	76	0,68
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year relapse-free survival rate, %	62	72	0,63

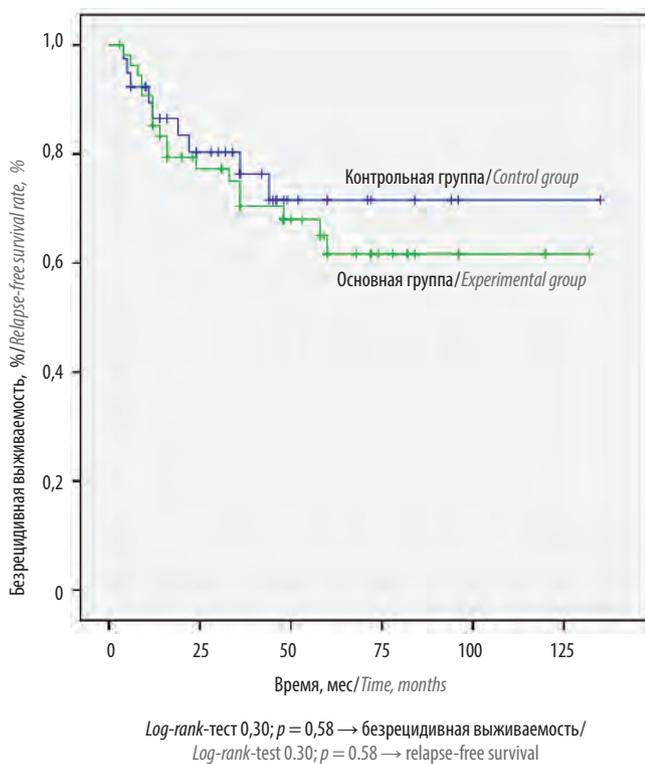


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных основной и контрольной групп
Fig. 1. Relapse-free survival in the experimental and control group

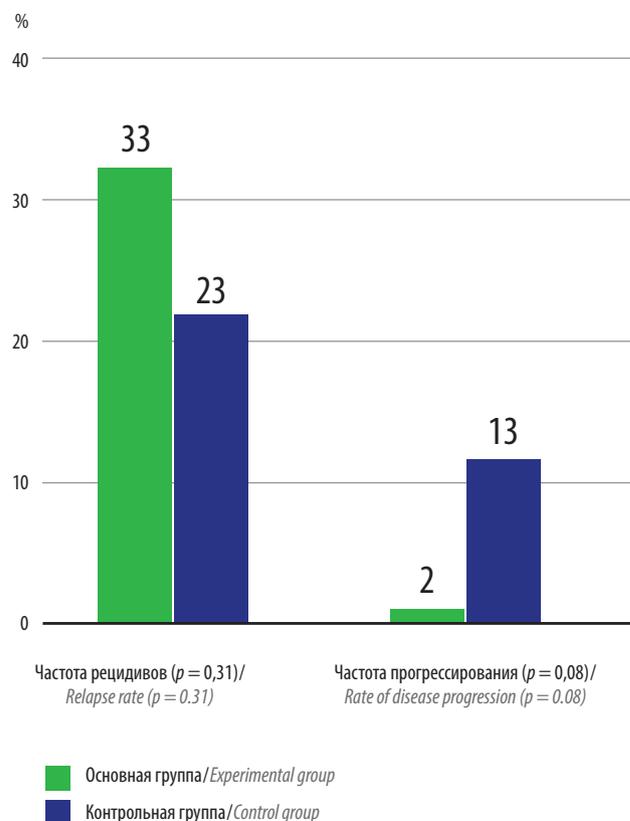


Рис. 2. Частота рецидивов и прогрессирования заболевания в основной и контрольной группах
Fig. 2. Rates of relapses and disease progression in the experimental and control group

или в связи со сложными санитарно-эпидемиологическими требованиями — все это является стимулом для разработки альтернативных методов внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного РМП, в том числе способов и методик, повышающих эффективность стандартной ВПХТ.

В настоящее время основными и наиболее изученными способами совершенствования стандартной ВПХТ считаются гипертермохимиотерапия и электрофорез химиопрепаратов. Эти методы позволяют повысить проницаемость стенки мочевого пузыря и усилить противоопухолевую активность химиопрепаратов [24, 25]. Кроме этого, повышение эффективности ВПХТ может быть достигнуто путем применения химиопрепаратов, не являющихся стандартными для лечения больных группы промежуточного и/или высокого риска, например, таких как гемцитабин, доцетаксел [26, 27]. Однако применение оптимизированных методов ВПХТ не является стандартом лечения больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска и рекомендовано только в качестве альтернативы внутрипузырной БЦЖ-терапии в тех случаях, когда ее проведение невозможно или она неэффективна [28].

В проведенном нами исследовании мы продемонстрировали высокую эффективность инстилляций химиопрепаратов с проводником лекарственных препаратов — АГТ в качестве адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска.

Установлено, что несмотря на более высокую эффективность адъювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии в отношении профилактики рецидивов заболевания по сравнению с таковой при адъювантной ВПХТ с АГТ, различия в частоте рецидивов и показателях 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости между группами составили всего 5, 10 и 10 % соответственно и оказались статистически незначимыми ($p > 0,5$).

Следует отметить, что у больных, получивших адъювантную ВПХТ с АГТ, реже наблюдалось прогрессирование заболевания по сравнению с пациентами, получившими БЦЖ-терапию: различия в частоте прогрессирования между группами составили 11 %

и были близки к статической значимости (2 % в основной группе против 13 % в контрольной группе; $p = 0,08$).

Для минимизации ошибки выборки и снижения риска влияния на результаты различных методик лечения основных клинико-морфологических характеристик больных, включенных в исследование, мы применили метод псевдорандомизации, или propensity score matching, — многоэтапный статистический анализ на основе расчета и сравнения (matching) индексов соответствия (propensity score, PS), т. е. вероятности попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик. Псевдорандомизация на основе propensity score matching позволила сбалансировать исследуемые группы больных между собой и получить более достоверные результаты сравнения эффективности адъювантной ВПХТ с АГТ и БЦЖ-терапии.

Несмотря на применение метода псевдорандомизации, мы считаем, что методологическими ограничениями нашего исследования явились ретроспективный характер и небольшое число больных в сравниваемых группах.

Все это указывает на необходимость планирования более крупных, проспективных, рандомизированных клинических исследований, направленных на дальнейшую оценку эффективности ВПХТ с АГТ в сравнении со стандартными методами адъювантной внутрипузырной терапии у больных немышечно-инвазивным РМП, в том числе с использованием поддерживающего режима инстилляций химиопрепаратов с АГТ.

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного сравнительного исследования с использованием метода псевдорандомизации показали, что адъювантная ВПХТ с АГТ позволяет получить сопоставимые с внутрипузырной БЦЖ-терапией основные показатели эффективности и, следовательно, может применяться в качестве альтернативного метода лечения у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Babjuk M., Burger M., Comperat E.M. et al. European Association of Urology Guidelines on Nonmuscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ): 2019 update. Eur Urol 2019;76(5):639–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
2. Chang S.S., Boorjian S.A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder Cancer: AUA/SUO guideline. J Urol 2016;196(4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.
3. Злокачественные опухоли (спецвыпуск журнала): практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2018. 704 с. [Malignant tumors (special issue of the journal): practical guideline of the Russian Society of Clinical Oncology. Pharmacotherapy of malignant tumors. Supportive therapy in oncology. Ed.: V.M. Moiseenko. Moscow: Russian Public Organization “Russian Society of Clinical Oncology”, 2018. 704 p. (In Russ.)].
4. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette–Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169(1):90–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3.

5. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.016.
7. Солодова А.А. БЦЖ-терапия в России: инстинкт самосохранения и министерские документы. *Урология сегодня* 2019;2(52). Доступно по: <http://www.urotoday.ru/article/id-171>. [Solodova A.A. BCG therapy in Russia: survival instinct and Ministerial documents. *Urologiya segodnya = Urology Today* 2019;2(52). Available at: <http://www.urotoday.ru/article/id-171>. (In Russ.)].
8. Davies B.J., Hwang T.J., Kesselheim A.S. Ensuring access to injectable generic drugs: the case of intravesical BCG for bladder cancer. *N Engl J Med* 2017;376(15):1401–3. DOI: 10.1056/NEJMp1615697.
9. Зорина М.М., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Правовые основы BCG-терапии для лечения рака мочевого пузыря в условиях муниципальных поликлиник. *Туберкулез и болезни легких* 2016;94(10):55–61. [Zorina M.M., Kulchavenya E.V., Kholto bin D.P. Legal aspects of BCG therapy for bladder cancer in municipal outpatient clinics. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases* 2016;94(10):55–61. (In Russ.)].
10. Odds J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guérin in intermediate- and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
11. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2.
12. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces the recurrence rate compared with shortterm intravesical chemotherapy and shortterm therapy with bacillus Calmette–Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(4):1123–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.063.
13. Veeratterapillay R., Heer R., Johnson M.I. et al. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer-therapy options during intravesical BCG shortage. *Curr Urol Rep* 2016;17(9):68. DOI: 10.1007/s11934-016-0625-z.
14. Новые технологии в медицине. Тизоль: сборник научных статей. Под ред. В.И. Шилко. Екатеринбург: УГМА, 2003. 152 с. [New technologies in medicine. Tizol: collection of research articles. Ed.: V.I. Shilko. Yekaterinburg: UGMA, 2003. 152 p. (In Russ.)].
15. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль: сборник материалов межобластной конференции (15 марта 2001 г.). Екатеринбург: УГМА. 80 с. [New technologies in medicine. Tizol: proceedings of the regional conference (15 March 2001). Yekaterinburg: UGMA. 80 p. (In Russ.)].
16. Замятин А.В., Магер В.О., Орлов А.С. и др. Отдаленные результаты адьювантной внутрипузырной химиотерапии с аквакомплексом глицеросолювата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. *Онкоурология* 2019;15(1):92–100. [Zamyatin A.V., Mager V.O., Orlov A.S. et al. Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):92–100. (In Russ.)].
17. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55.
18. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравнимых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях. *Экология человека* 2016;(7):51–60. [Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A., Dyusupov A.A. Propensity score matching as a new statistical method for eliminating systematic differences in the compared groups in the analysis of quantitative outcomes in observational studies. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2016;(7):51–60. (In Russ.)].
19. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
20. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer Version 3, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf. Accessed July, 2019.
21. Martínez-Piñero J.A., León J.J., Martínez-Piñero L. Jr et al. Bacillus Calmette–Guérin versus doxorubicin versus thiotape: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990;143(3):502–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40002-4.
22. Chou R., Selph S., Buckley D. et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(5):1189–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.090.
23. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
24. Arends T.J., van der Heijden A.G., Witjes J.A. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2014;192(3):708–13. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.101.
25. Di Stasi S.M., Valenti M., Verri C. et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):871–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70190-5.
26. Bendary L., Khalil S., Shahin A., Nawar N. 1655 intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette–Guérin (BCG) in treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: short term comparative study. *J Urol* 2011;185:e664–5.
27. Barlow L.J., Mckiernan J.M., Benson M.C. Longterm survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette–Guérin therapy. *J Urol* 2013;189(3):834–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.068.
28. Kamat A.M., Colombel M., Sondi D. et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: definition, treatment options and management recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). *Nat Rev Urol* 2017;14(4):244–55. DOI: 10.1038/nrurol.2017.16.

Вклад авторов

А.В. Замятин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова: получение данных для анализа;
С.А. Берзин, А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.V. Zamyatin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;
V.O. Mager, A.S. Orlov, K.A. Il'in, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova: obtaining data for analysis;
S.A. Berzin, A.V. Zyryanov: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Замятин / A.V. Zamyatin: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>
А.В. Зырянов / A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sverdlsk Region Clinical Hospital No 1.
All patients gave written informed consent to participate in the study.