

Алексеев Б.Я.<sup>1</sup>, Головащенко М.П.<sup>1</sup>, Теплов А.А.<sup>1</sup>, Филоненко Е.В.<sup>1</sup>, Ньюшко К.М.<sup>1</sup>,  
Калпинский А.С.<sup>1</sup>, Андреева Ю.Ю.<sup>1</sup>, Панкратов А.А.<sup>1</sup>, Пирогов А.В.<sup>2</sup>

## Новый вариант комбинированного адьювантного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

1 – ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, г. Москва; 2 – Аналитический центр химического факультета МГУ, г. Москва

*Alekseev B. Ya., Golovashchenko M. P., Teplov A. A., Filonenko E. V., Nyushko K. M.,  
Kalpinskiy A. S., Andreeva Y. Y., Ponkratov A. A., Pirogov A. V.*

### New combined method of adjuvant treatment in patients with non-muscle invasive bladder cancer

#### Резюме

**Введение:** Цель нашего исследования состояла в том, чтобы оценить результаты адьювантной внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ) с препаратом Митоминин С (ММС) в комбинации с фотодинамической терапией (ФДТ) или с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) после стандартного лечения – трансуретральной резекции (ТУР) у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИ РМП). **Материалы и методы:** С 2006 до 2010 годы 131 пациент с промежуточным риском НМИ РМП были включены в исследование. Всем больным была выполнена ТУР мочевого пузыря и однократная немедленная ВПХТ. У 27 больных (21 %) на первом этапе исследования была изучена концентрация ММС в неизмененной слизистой мочевого пузыря и в опухолевой ткани после стандартной ВПХТ и в комбинации с ФДТ/НИЛИ. Концентрацию оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). 104 больных (79 %) были включены в клиническую часть исследования. В контрольной группе 54 больных, которым выполнено стандартное лечение. В исследуемой группе «А» (25 больных) проведено 6 курсов ВПХТ+ФДТ. В исследуемой группе «Б» (25 больных) – 6 курсов адьювантной ВПХТ+НИЛИ. **Результаты:** Доклиническая часть исследования продемонстрировала, что средняя концентрация ММС в нормальной ткани была 197 мкг/г (группа контроля), 33,5 (ВПХТ+ФДТ) и 67 мкг/г (ВПХТ+НИЛИ). Медиана концентрации ММС в опухолевой ткани была 101, 42 и 128 мкг/г соответственно ( $p=0,0002$ ). В контрольной группе медиана периода наблюдения составила 31 мес., за этот период медиана безрецидивной выживаемости составила 24,5 месяца. В исследуемых группах рецидивы не выявлены ни у одного больного. **Заключение:** ВПХТ в комбинации с ФДТ и НИЛИ – перспективные методы лечения больных с промежуточным риском НМИ РМП. Эти методы не сопряжены с увеличением осложнений и могли быть рекомендованы в клинической практике.

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, ФДТ, низкоинтенсивное лазерное излучение, комбинированная терапия

#### Summary

**Introduction & Objectives:** The aim of our study was to assess results of adjuvant intravesical chemotherapy (IVC) with Mitomycin C (MMC) in combination with photodynamic therapy (PDT) or low level laser therapy (LLLT) after transurethral resection (TUR) at patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Materials and methods:** Since 2006 till 2010 years 131 patients with intermediate risk NMIBC were included in the study. All patients received TUR of the bladder and adjuvant IVC. 27 patients were included in the experimental part of the study. In this patients concentration of MMC was assessed in normal and tumor tissue after standard IVC and in combination with PDT/LLLT using high effective liquid chromatography (HPLC). 104 patients were included in clinical part of the study. In control arm 54 patients received TUR + 6 courses IVC. In experimental arm A (25 patients) 6 courses IVC+PDT as adjuvant treatment. In experimental arm B (25 patients) 6 courses IVC+LLLT. **Results:** Experimental part of the study demonstrated that median MMC concentration in normal tissue was 197 mkg/g (control arm), 33.5 (arm A) and 67 mkg/g (arm B). In tumor tissue median MMC concentration was 101, 42 and 128 mkg/g respectively ( $p=0,0002$ ). During median follow-up 31 months progression free survival was 24.5 months. In experimental arms no recurrences were diagnosed. **Conclusions:** IVC in combination with PDT and LLLT are perspective methods of treatment of patients with intermediate risk NMIBC. These methods are not associated with increased risk of complications and could be recommended in clinical practice. **Key words:** non-muscle invasive bladder cancer, PDT, low level laser therapy, combined therapy

## Введение

Главной проблемой в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП) являются частые рецидивы заболевания, особенно в течение первого года после операции, и непрерывное прогрессирование процесса. Учитывая этот факт, профилактические мероприятия, направленные на снижение количества рецидивов, остаются актуальными [1]. Наиболее эффективным методом для проведения адьювантной внутрипузырной терапии является иммунотерапия вакциной БЦЖ (вакцина Кальметт – Герена), однако ее применение ограничивается высокой токсичностью и возможностью развития тяжелых осложнений [2,3]. В свою очередь внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) не обладает выраженными токсическими реакциями, количество осложнений минимально, большинством больных переносится легко, достоверно снижает риск развития рецидива, однако по эффективности противоопухолевого воздействия уступает БЦЖ [4]. Ряд проведенных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивших применение только ТУР и ТУР в комбинации с ВПХТ, доказали преимущество комбинированного воздействия. При этом снижение общего числа рецидивов по отношению к контрольной группе не превышало, в среднем, 15% [5]. Существует необходимость разработки и изучения новых схем, режимов и методик внутрипузырных инстилляций, поиск более эффективных и менее токсичных химиотерапевтических агентов, а также путей повышения эффективности, путем сочетанного применения ВПХТ и физических методов воздействия [6].

Рецидив наблюдается в 30% случаев при наличии одиночной опухоли и достигает 90% при мультифокальном поражении, причем множественные опухоли выявляют у 30% больных [7]. По мнению Nelenу с соавт., независимо от стадии, при наличии низкодифференцированной опухоли (G3) рецидивы встречаются в 70% случаев, а риск прогрессирования в течение 3 лет составляет 45% [8].

В результате проведенной систематизации основных прогностических факторов для оценки вероятности возникновения рецидива или прогрессирования заболевания европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОRTC) были разработаны таблицы и номограммы, позволяющие дифференцированно подходить к выбору метода и режима адьювантной ВПХТ у больных НМИ РМП различных групп риска [9].

Больным с низким риском рецидива или прогрессирования после операции и однократной инстилляции цистостатика показано проведение тщательного динамического наблюдения [10]. В группе промежуточного риска в качестве адьювантного лечения показано проведение нескольких курсов (4-8) внутрипузырной химио- или иммунотерапии. При высоком риске – выполнение повторной ТУР мочевого пузыря (операция second look) в период от 2 до 6 недель и проведение иммунотерапии вакциной ВСГ на протяжении 1-3 лет. В то же время, проведя обзор крупных рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались различные схемы ВПХТ,

Sylvester и соавт. делают вывод: продолжительность и интенсивность адьювантной ВПХТ остаются неопределенными в связи с противоречивыми данными [5,11,12].

В последнее время в онкоурологической практике достаточно большое внимание уделяется методам повышения эффективности внутрипузырной химиотерапии [13]. По мнению ряда авторов, дилуция препарата в остаточной моче или чрезмерная выработка мочи в период экспозиции, неустойчивость некоторых химиотерапевтических препаратов при низком уровне pH, неадекватная экспозиция, ограничение проникновения препарата в стенку мочевого пузыря – все это может привести к неполному и неустойчивому ответу на внутрипузырную химиотерапию [14,15,16].

С целью улучшения проникновения препарата в стенку мочевого пузыря путем увеличения её проницаемости в нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность применения системы для направленного электрофореза химиопрепаратов (EMDA system) [17,18]. Альтернативным способом улучшения проницаемости слизистой оболочки мочевого пузыря является микроволновая гипертермия. Методика гипертермии заключается во внутрипузырном введении химиопрепарата, нагретого до 42 – 44 °С, что, в свою очередь, требует применения анальгезии. По данным ряда исследований данная методика позволяет увеличить эффективность инстиллируемых препаратов, повышая показатели безрецидивной выживаемости на 30 – 50% [19,20].

В настоящее время в лечении больных РМП широко используются физические методы воздействия, позволяющие избирательно воздействовать на опухолевую ткань. Одним из таких методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ) [21]. По мнению Joudi и O'Donnell, применение ФДТ, наряду с такими физическими факторами воздействия, как электродиффузия и гипертермия, а также внутрипузырные инстилляции гемцитабина являются наиболее оптимальными малоинвазивными методами профилактики и лечения НМИ РМП [22].

Говоря о перспективах комбинированного использования ФДТ, довольно актуальным выглядит сочетание этого метода с ВПХТ. При такой комбинации, по мнению ряда авторов, может быть увеличена биодоступность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим агентам [23,24]. Так, например, в работе French и соавт. проведен анализ эффективности ФДТ и митомицина С на модели клеточной линии митомицин-резистентной опухоли мочевого пузыря (J82). Было определено, что культура клеток, инкубируемая в растворе 5-АЛК и митомицина, подверглась большому цитопатическому воздействию, чем в культуре клеток инкубируемых только с митомицином. Авторы делают вывод, что комбинированное применение ФДТ и митомицина С может способствовать снижению риска рецидива больных поверхностного рака мочевого пузыря, однако необходимо проведение дальнейших исследований в данной области [25].

В свою очередь, Skyrme с соавт. в 2005г. представили I фазу клинических исследований по оценке эффективности комбинированной терапии с применением ФДТ

Таблица 1. Распределение кроликов в зависимости от исследуемой группы

Вид лечения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	Б/л	ВПХТ	НИЛИ + ВПХТ	ФДТ + ВПХТ
Кол-во кроликов	1	1	2	2
Забор материала, сут.	0	7	7	7

Обозначения к таблице 1: Б/л – без лечения

и митомидина у больных поверхностным рецидивным РМП после проведенного лечения (ТУР, внутривезикулярная химио- или иммунотерапия). В исследование включено 24 больных, которым проводили внутривезикулярные инстилляции митомидина 40мг с экспозицией препарата 1 час. После этого выполняли внутривезикулярную инстилляцию 5-АЛК с последующим проведением ФДТ с длиной волны излучения 635 Нм и мощностью 25 Дж/см<sup>2</sup>. Авторы не отметили повышенной светочувствительности и недержания мочи после процедуры ни у одного больного. Кроме того, рецидивы заболевания за 2 года последующего наблюдения отмечены только у 11 больных. Исследователи делают вывод, что комбинированная терапия с применением митомидина и ФДТ является эффективным и безопасным методом терапии как рецидивного НМИ РМП, так и CIS [26].

Таким образом, исследуемые в настоящее время перспективные направления повышения эффективности химиопрепаратов, такие как гипертермия и электродиффузия достоверно увеличивают эффективность внутривезикулярной терапии цитостатиками. На этом фоне актуальным представляется использование альтернативных методов физического воздействия – ФДТ в сочетании с иммунно- или химиотерапией. С целью повышения результатов ВПХТ в отделение онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено исследование, оценившее полученные результаты комбинированного адьювантного лечения больных НМИ РМП промежуточной группы риска.

**Цель** нашего исследования состояла в том, чтобы оценить результаты адьювантной ВПХТ с препаратом Митомидин С (ММС) в комбинации с ФДТ или с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ).

## Материалы и методы

Исследование включало три последовательных этапа: доклиническое изучение токсичности предлагаемых методик, определение концентрации химиопрепарата в опухолевой ткани и неизменной слизистой мочевого пузыря и применение разработанных методов адьювантного лечения в клинической практике.

Для определения токсичности разрабатываемых методов адьювантного лечения совместно с отделением модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена на первом этапе работы был проведен протокол доклинического изучения безопасности сочетанного применения ФДТ с препаратом «Аласенс» и химиотерапии с препаратом ММС, а также НИЛИ с ВПХТ.

Экспериментальные исследования были проведены на животных в соответствии с международными и нацио-

нальными требованиями по гуманному обращению с животными.

Характеристика экспериментальных групп представлена в таблице 1.

В первой группе лечения не проводилось, материал требовался для изучения особенностей строения стенки мочевого пузыря у кролика.

В группе 2 одному кролику проводилось внутривезикулярное введение 20мг ММС разведенных в 20мл 0,9% NaCl. Экспозиция препарата составляла 1 час.

В группе 3 двум кроликам проведен сеанс НИЛИ+ВПХТ. Для этого хирургическим путем осуществляли доступ к мочевому пузырю, который вывихивали на поверхность раны, с целью точного расположения диффузора оптического волокна. Плотность энергии составляла – 1,6 Дж/см<sup>2</sup>. После проведения сеанса облучения вводили 20 мл ММС. Экспозиция 1 час. После эвакуации митомидина, мочевого пузырь помещали в полость малого таза, рану ушивали послойно наглухо.

В группе 4 за 1-1,5 часа до облучения внутривезикулярно вводили 20 мл 3% раствора Аласенса. Для проведения ФДТ вводили 20 мл 0,9% NaCl. Плотность энергии составляла – 25 Дж/см<sup>2</sup>. По окончании облучения мочевого пузыря опорожняли и вводили ММС с экспозицией 1 час.

Все инвазивные процедуры проводили в условиях сбалансированной внутривенной анестезии, включающей применение гипнотиков (пропофол), анксиолитиков (мидазол и/или реланиум), нейролептиков (дроперидол) и анальгетиков (фентанил, кетамин). В послеоперационном периоде, в течение трех дней, экспериментальные животные получали обезболивающие препараты и антибиотики широкого спектра действия. Для эвтаназии использовали препарат Тиопентал, который вводили внутривенно в количестве 200 мг.

До начала клинического исследования, совместно с факультетом аналитической химии МГУ им. М.В. Ломоносова проведена исследовательская работа по изучению концентрации ММС в нормальной слизистой и опухолевой ткани мочевого пузыря при различных вариантах лечения: ВПХТ, ФДТ+ВПХТ и НИЛИ+ВПХТ. В исследование включено 27 больных НМИ РМП, не получавших ранее никакого противоопухолевого лечения. По окончании исследования всем 27 больным выполнено стандартное лечение: ТУР мочевого пузыря с немедленной однократной инстилляцией химиопрепарата.

Исследование проводилось в 2 этапа: на первом – всем больным обеих доклинических групп внутривезикулярно вводили ММС в дозе 40мг с экспозицией 1 час. Далее выполняли биопсию нормальной слизистой и опухолевой ткани мочевого пузыря. На втором этапе (через

7 дней) – 14 больным проводили сеанс ФДТ, а 13 пациентам – сеанс НИЛИ с облучением всех стенок мочевого пузыря. Сразу после облучения, в обоих случаях, выполнялась внутрипузырная инстилляционная ММС (экспозиция – 1 час) с последующей биопсией. Определение концентрации ММС проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), позволяющей количественно оценить содержание препарата в биологических тканях.

В клиническую часть исследования включено 104 больных НМИ РМП промежуточной группы риска. У всех больных диагноз РМП верифицирован гистологически при биопсии опухоли после цистоскопического исследования или после выполненного оперативного вмешательства (ТУР). Контрольную группу составили 54 (52%) больных, которым выполнена стандартная ТУР, немедленная однократная инстилляционная ММС и 6 курсов адьювантной ВПХТ. В одну исследуемую группу включено 25 (24%) пациентов, перенесших стандартное лечение и 6 сеансов адьювантной ФДТ+ВПХТ, в другую – 25 (24%) больных, 6 сеансов НИЛИ+ВПХТ. Все больные, включенные в клиническую часть исследования, получили лечение в период с 2006 по 2010 гг.

Больные всех 3 групп, включенных в клиническую часть исследования, сопоставимы по основным факторам прогноза – дифференцировке опухоли, количеству опухолевых очагов, размеру, а также клинической стадии заболевания, поскольку различия в группах по вышеперечисленным параметрам статистически не достоверны. (Табл.2). Больные с CIS (рак in situ) в исследование не включались.

На первом этапе лечения больным контрольной группы проводили ТУР мочевого пузыря и немедленную однократную внутрипузырную инстилляцию 40мг ММС в ближайшую 6 часов после операции. Последующие инстилляционные выполняли согласно общепринятой методике через 7 дней после ТУР с интервалом 1 раз в неделю, общим количеством 6 курсов.

В группе ФДТ+ВПХТ через неделю после выполненного стандартного лечения проводили адьювантное сочетанное лечение: сеанс ФДТ и сразу после облучения внутрипузырное введение ММС. В качестве фотосенсибилизатора использовали Аласенс. Режимы ФДТ:

мощность лазера – 1500мВт, плотность энергии – 25 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности – 14мВт/см<sup>2</sup>, время – 29 мин, общая энергия – 2628 Дж. Внутрипузырная экспозиция ММС составляла 1 час. Сеансы ФДТ+ВПХТ проводили один раз в неделю, в течение 6 недель. Все манипуляции после ТУР выполняли в амбулаторных условиях.

Больным исследуемой группы НИЛИ+ВПХТ через неделю после операции проводили сеанс низкоинтенсивного лазерного воздействия с внутрипузырной инстилляцией ММС. Режимы НИЛИ: мощность лазера – 100мВт, плотность энергии – 1,6 Дж/см<sup>2</sup>, время – 29 мин, общая энергия – 176 Дж. Также как и в группе ФДТ+ВПХТ лечение проводили один раз в неделю, в течение 6 недель.

Для обработки данных и применения методов статистического анализа применяли программу Statistica 8.0.

## Результаты и обсуждение

Оценка токсичности используемых методов проводилась на основании патоморфологического заключения. Результаты исследования продемонстрировали более выраженные токсические реакции в виде инфильтрации и фиброза слизистого и подслизистого слоев мочевого пузыря при комбинированных методах воздействия, по сравнению с группой ВПХТ. Процедура проведения разработанных методик сочетанного использования ФДТ/НИЛИ с ВПХТ в клинике была обсуждена и одобрена на этическом комитете МНИОИ им. П.А. Герцена.

Медиана распределения ММС в опухолевой ткани и в неизменной слизистой мочевого пузыря при различных вариантах лечения представлены в таблице 3 и на рисунках 1 и 2.

Полученные результаты в группе ФДТ+ВПХТ могут свидетельствовать о возможном перераспределении концентрации ММС после проведения сеанса ФДТ. При этом отмечается снижение содержания ММС как в опухолевой ткани, так и в неизменной слизистой мочевого пузыря по сравнению с группой ВПХТ, что, по-видимому, связано с цитопатическим механизмом действия ФДТ [27]. Проведение сеанса НИЛИ+ВПХТ способствует достоверному снижению концентрации ММС в неизменной слизистой и наоборот, приводит к увеличению содержания химиопрепарата в опухоли. Вероятно, это объясня-

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных

		ВПХТ	ФДТ+ВПХТ	НИЛИ+ВПХТ	Р
Кол-во больных		54 (52%)	25 (24%)	25 (24%)	0,84
Возраст		60,6 ± 7,3 лет (46-74 лет)	60,7 ± 8,1 лет (45-72 лет)	60,2 ± 10,9 лет (26-80 лет)	
Глубина инвазии	Ta	13 (24%)	5 (20%)	6 (24%)	1,0
	T1	41 (76%)	20 (80%)	19 (76%)	
Дифференцировка	G1	38 (70,4%)	14 (56%)	14 (56%)	0,31
	G2	13 (24,1%)	9 (36%)	11 (44%)	
	G3	3 (5,5%)	2 (8%)	0	
Кол-во опухолевых очагов	1	38 (70,4%)	13 (52%)	15 (60%)	0,26
	2-7	15 (27,7%)	9 (36%)	8 (32%)	
	≥ 8	1 (1,9%)	3 (12%)	2 (8%)	
Размер опухоли	< 3	41 (76%)	20 (80%)	17 (68%)	0,27
	≥ 3	13 (24%)	5 (20%)	8 (32%)	

Таблица 3. Результаты исследования (ВЭЖХ)

Концентрация в тканях	ВПХТ (27 б-х)	ФДТ+ВПХТ (14 б-х)	НИЛИ+ВПХТ (13 б-х)	Р
Нормальная слизистая, мкг/г	197	33,5	67	0,0002
Опухолевая ткань, мкг/г	101	42	128	0,0002
Р	0,0003	0,7	0,03	

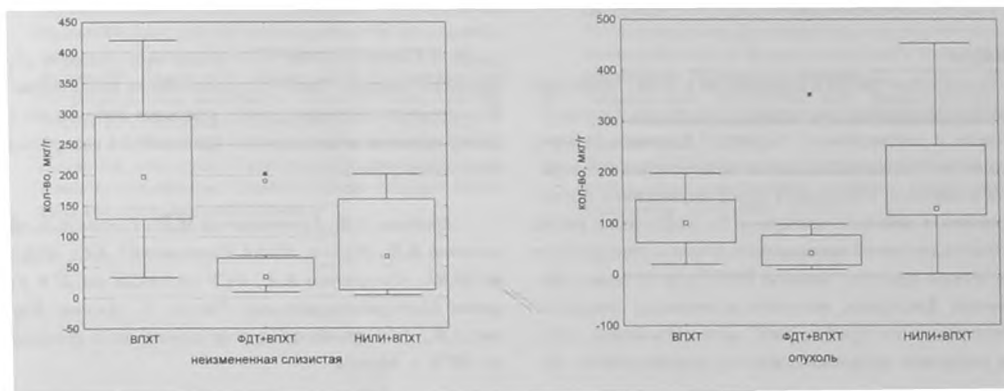


Рис. 1. Распределение ММС  
в неизменной слизистой

Рис. 2. Распределение ММС  
в опухолевой ткани

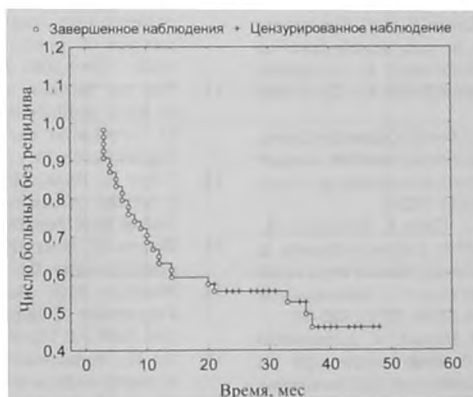


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость  
в контрольной группе

ется тем, что при использовании НИЛИ, проницаемость мембраны клетки увеличивается за счет активация химических реакций, что в свою очередь приводит к изменению структуры цитоплазматической мембраны при поглощении излучения фотоакцепторными молекулами. Таким образом, биодоступность клетки возрастает, усиливается транспорт используемых цитостатиков в клетку. Это позволяет сделать вывод о возможном повышении эффективности ВПХТ с использованием данного метода [28,29,30].

В контрольной группе больных медиана периода наблюдения составила 31 мес (19-52 мес). За данный временной интервал рецидив выявлен у 27 (50%) больных.

Безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила в среднем  $23,4 \pm 15,12$  мес (3-48 мес), медиана – 24,5 мес (8-37 мес) (рис. 3).

За медиана периода наблюдения в исследуемой группе ФДТ+ВПХТ 18 мес (10-28 мес) и 20 (9-30 мес) – в группе НИЛИ+ВПХТ рецидивы не выявлены ни у одного больного.

Степень токсических реакций оценивали по международной классификации СТС (Common Toxicity Criteria – общие критерии токсичности) – у всех больных отмечена токсичность  $\leq 2$  степени. При сравнении 3 групп больных по частоте и степени выраженности токсических реакций достоверных отличий не выявлено (Табл.4).

Таблица 4. Число осложнений в зависимости от вида проводимого лечения

Осложнения	Группы		P
	ВПХТ (N = 54)	ФДТ+ВПХТ (N = 25)	
Всего	19 (35,2%)	13 (52%)	0,12
Требовали лечения	6 (31,6%)	2 (15,4%)	0,51
Осложнения	ВПХТ (N = 54)	НИЛИ+ВПХТ (N = 25)	
Всего	19 (35,2%)	9 (36%)	0,47
Требовали лечения	6 (31,6%)	2 (22,2%)	0,51
Осложнения	ФДТ+ВПХТ (N = 25)	НИЛИ+ВПХТ (N = 25)	
Всего	13 (52%)	9 (36%)	0,14
Требовали лечения	2 (15,4%)	2 (22,2%)	1

## Выводы

Проведение НИЛИ в комбинации с ВПХТ приводит к перераспределению накопления цитостатика в опухолевой ткани и неизменной слизистой мочевого пузыря, что сопровождается увеличением содержания химиопрепарата в опухоли, потенцируя более выраженное противоопухолевое действие препарата без увеличения риска развития осложнений проводимого лечения. Внедрение в клиническую практику методик ВПХТ в сочетании с физическими факторами воздействия позволит повысить эффективность внутрипузырной цитотоксической терапии и увеличить продолжительность безрецидивного пе-

риода у больных НМИ РМП после выполненной стандартного лечения. Требуется дальнейшее наблюдение за больными исследуемых групп, учитывая небольшую медиану периода наблюдения по сравнению с контрольной группой. ■

*Алексеев Б.Я., Головащенко М.П., Теплов А.А., Филоненко Е.В., Ньюшко К.М.1, Калтинский А.С., Андреева Ю.Ю., Панкратов А.А., ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, г. Москва; Пирогов А.В., Аналитический центр химического факультета МГУ, г. Москва*

## Литература:

- van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009 Sep;56(3):430-42. Epub 2009 Jun 26.
- Buhle A, Bock PR. Intravesical bacilli Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4): 682-6.
- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004; 93(4): 485-90.
- Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol*. 2003 Aug;26(4):402-7.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4):709-19. Epub 2008 Jan 15.
- Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI et al. Update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. *Immunotherapy*. 2010 May;2(3):381-92.
- Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS et al. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. *Qual Life Res*. 2003 Sep;12(6):675-88.
- Henev NM, Ahmed S, Flanagan MJ et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983 Dec;130(6):1083-6.
- EAU Guidelines, 2011
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 2435.
- Van der Meijden APM, Bohle A, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):363-71.
- Volpe A, Racioppi M, D'Agostino D et al. Mitomycin C for the treatment of bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2010 Jun;62(2):133-44.
- Gasiyn JP, Cruz JF. Improving efficacy of intravesical chemotherapy. *Eur Urol*. 2006 Aug;50(2):225-34
- Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC et al. Penetration of Mitomycin C in human bladder. *Cancer Res*. 1993 Jul 15;53(14):3314-20.
- Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):597-604.
- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147-54.
- Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L et al. Thermochemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. A pilot study on marker lesion. *Eur Urol*. 2001 Jan;39(1):95-100.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):777-82.
- Moskovitz B, Meyer G, Kravtsov A et al. Thermochemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):585-9. Epub 2005 Feb 25
- Paroni R, Salonia A, Lev A et al. Effect of local

- hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Sep;52(3):273-8.
21. Morrow DI, Garland MJ, McCarron PA et al. Innovative drug delivery strategies for topical photodynamic therapy using porphyrin precursors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2007;26(2):105-16.
22. Joudi FN, O'Donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacille Calmette-Guérin (BCG) failures. *Curr Opin Urol.* 2004 Sep;14(5):271-5.
23. Lottner C, Knuechel R, Bernhardt G et al. Combined chemotherapeutic and photodynamic treatment on human bladder cells by hematoporphyrin-platinum(II) conjugates. *Cancer Lett.* 2004 Jan 20;203(2):171-80.
24. Svatek RS, Kamat AM, Dinney CP. Novel therapeutics for patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009 Jun;9(6):807-13.
25. French AJ, Datta SN, Allman R et al. Investigation of sequential mitomycin C and photodynamic therapy in a mitomycin-resistant bladder cancer cell-line model. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):156-61.
26. Skyrme RJ, French AJ, Datta SN et al. A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1206-10.
27. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодиатазином на саркому М-1. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». Москва 2004;стр.147.
28. Захаров С.Д., Скопионов С.А., Чудновский В.М. Первичные механизмы воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в биологических системах: слабо поглощающие фотоакцепторы и структурное усиление локального фотовоздействия в биологических жидкостях. *Лазеры и медицина.* М., 1989; С. 81-2.
29. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк Э.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: Наука, 1998; С. 336
30. Улащик В.С. О физико-химических механизмах действия низкоинтенсивного лазерного излучения. *Мат. междунар. конф.* 2004; С. 24-5.