

# Отдаленные результаты адъювантной внутривезикулярной химиотерапии с аквакомплексом глицеросолювата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин<sup>1</sup>, В.О. Магер<sup>1</sup>, А.С. Орлов<sup>1</sup>, К.А. Ильин<sup>1</sup>, С.Е. Завацкий<sup>1</sup>, Д.А. Коваленко<sup>1</sup>,  
В.П. Щеглова<sup>1</sup>, С.А. Берзин<sup>2</sup>, А.В. Зырянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

**Контакты:** Александр Викторович Замятин [zamyatin.av@gmail.com](mailto:zamyatin.av@gmail.com)

**Цель исследования** – оценить результаты адъювантной внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ) с оригинальным пенетрантом – аквакомплексом глицеросолювата титана (АГТ) – по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 110 больных немышечно-инвазивным РМП. Основную группу ( $n = 55$ ) составили больные высокого риска, получившие 6-недельный курс адъювантной ВПХТ с АГТ, контрольную группу ( $n = 55$ ) – пациенты промежуточного и высокого риска, получившие 6-недельный курс ВПХТ по стандартной методике инстилляций – с разведением химиопрепаратов физиологическим 0,9 % раствором NaCl. Сравнение эффективности различных методик адъювантной ВПХТ проводили по показателям безрецидивной выживаемости, частоте прогрессирования и побочных эффектов. Достоверность различий устанавливали при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Медиана времени наблюдения в основной группе составила 58 мес, в контрольной – 50 мес ( $p > 0,05$ ). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (1,8 %) больного в основной группе и у 3 (5,4 %) пациентов в контрольной ( $p > 0,05$ ). Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе не достигнута, в контрольной группе она составила 52 мес. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных был на 17 % выше, чем в контрольной (64,9 % против 47,9 %;  $p = 0,068$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес наблюдения отмечается отчетливый тренд к его повышению в основной группе больных ( $p = 0,079$ ). Побочные эффекты, зафиксированные при использовании различных методик инстилляций, относились к I–II степени токсичности.

**Заключение.** Использование в качестве адъювантной ВПХТ композиций химиопрепаратов с АГТ позволило улучшить результаты лечения немышечно-инвазивного РМП у больных группы высокого риска по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов.

**Ключевые слова:** адъювантная внутривезикулярная химиотерапия, пенетрант, аквакомплекс глицеросолювата титана, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, БЦЖ-терапия

**Для цитирования:** Замятин А.В., Магер В.О., Орлов А.С. и др. Отдаленные результаты адъювантной внутривезикулярной химиотерапии с аквакомплексом глицеросолювата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. Онкоурология 2019;15(1):92–100.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-92-100

## Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer

A.V. Zamyatin<sup>1</sup>, V.O. Mager<sup>1</sup>, A.S. Orlov<sup>1</sup>, K.A. Ilyin<sup>1</sup>, S.E. Zavatskiy<sup>1</sup>, D.A. Kovalenko<sup>1</sup>,  
V.P. Shcheglova<sup>1</sup>, S.A. Berzin<sup>2</sup>, A.V. Zyryanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

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

**The study objective** is to evaluate the results of adjuvant intravesical chemotherapy (IVCT) using an original penetrant titanium glycerosolvate aquacomplex (TGA) compared to the standard technique of chemotherapy drug instillation in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer.

**Materials and methods.** The prospective study included 110 patients with non-muscle invasive bladder cancer. The treatment group ( $n = 55$ ) included patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer who received a 6 week course of adjuvant IVCT with TGA; the control group ( $n = 55$ ) included patients with high and intermediate risk non-muscle-invasive cancer who received a 6 week course of IVCT using

the standard instillation technique: with chemotherapy drugs diluted in 0.9 % NaCl saline. Comparison of the effectiveness of the two techniques of adjuvant IVCT was performed using recurrence-free survival, progression and side effect rates. Significance was stated at  $p < 0.05$ .

**Results.** Median follow-up duration in the treatment group was 58 months, in the control group – 50 months ( $p > 0.05$ ). Disease progression was observed in 1 (1.8 %) patient in the treatment group and in 3 (5.4 %) patients in the control group ( $p > 0.05$ ). Median recurrence-free survival in the treatment group wasn't reached, in the control group it was 52 months. Five-year recurrence free survival in the treatment group was 17 % higher than in the control group (64.9 % vs 47.9 %;  $p = 0.068$ ). Despite the absence of significant differences between recurrence-free survival in the compared groups, a tendency toward its increase is observed in the treatment group after 12 months ( $p = 0.079$ ). Side effects observed for the two instillation methods were toxicity grade I–II.

**Conclusion.** Use of compositions of chemotherapy drugs with TGA as adjuvant IVCT allowed to improve the results of treatment of high risk non-muscle-invasive bladder cancer compared to the standard technique of instillation of chemotherapy drugs.

**Key words:** adjuvant intravesical chemotherapy, penetrant, titanium glycerosolvate aquacomplex, high risk non-muscle-invasive bladder cancer, BCG therapy

**For citation:** 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.

## Введение

Совершенствование методов лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии и урологии.

С учетом особенностей естественного течения немышечно-инвазивного РМП (высокая частота рецидивирования, склонность к прогрессированию) всем больным после хирургического лечения необходимо проведение адьювантной терапии. Выбор метода и режима адьювантной терапии наиболее целесообразно осуществлять с учетом риска развития рецидива и прогрессирования заболевания [1]. В табл. 1 представлены рекомендации Европейской ассоциации урологов по выбору метода и режима адьювантной терапии больных немышечно-инвазивным РМП в зависимости от группы риска [2].

Как видно из табл. 1, для адьювантного лечения больных группы низкого риска достаточно однократной послеоперационной внутрипузырной инстилляцией химиопрепарата. Больным группы промежуточного риска после хирургического лечения дополнительно показано проведение 6-недельного курса внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ) или иммунотерапии с поддерживающим лечением до 1 года. При наличии высокого риска рекомендуется адьювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ (бациллой Кальметта–Герена) в режиме 6-недельного индукционного курса с поддерживающим лечением до 3 лет или радикальная цистэктомия.

Несмотря на проведение адьювантной ВПХТ или внутрипузырной иммунотерапии, частота рецидивов заболевания у больных группы промежуточного и высокого риска остается значительной и составляет 42–84 %, что указывает на необходимость поиска и разработки новых способов или методик лечения этой категории больных [3–5].

Известно, что ВПХТ значительно снижает частоту развития рецидивов у больных группы промежуточного и высокого риска, но не влияет на прогрессирование немышечно-инвазивного РМП, а также имеет недостаточную длительность лечебного эффекта [6, 7]. Ее успех во многом зависит от способности химиопрепарата проникать к мишеням воздействия через уротелиальный барьер в эффективной концентрации [8–10].

Рекомендуемая в настоящее время стандартная методика приготовления инстилляционного раствора для проведения ВПХТ заключается в разведении химиопрепаратов в стерильной воде или в физиологическом 0,9 % растворе NaCl, что не способствует их транспортировке через уротелий и, следовательно, эффективной концентрации в стенке мочевого пузыря [11, 12].

Поэтому несомненный интерес представляют исследования, направленные на повышение эффективности ВПХТ за счет усиления проницаемости стенки мочевого пузыря и создания более длительного контакта химиопрепаратов с опухолевыми очагами: ВПХТ с локальной гипертермией, внутрипузырный электрофорез химиопрепаратов, комбинация химиопрепаратов с мукоадгезивными веществами или проводниками лекарственных веществ [13–19]. Многообещающим направлением селективной доставки химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря при внутрипузырном введении является применение наночастиц [20–23].

В проведенных нами ранее исследованиях была изучена возможность усиления диффузии химиопрепаратов в стенку органа с помощью оригинального пенетранта – аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ). Последний представляет собой гелевый препарат, способный проникать в ткани через кожу и слизистые оболочки и доставлять лекарственные

**Таблица 1.** Рекомендации Европейской ассоциации урологов по адъювантной терапии больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от группы риска

**Table 1.** Guidelines of the European Association of Urology on adjuvant therapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer depending on the risk group

Группа риска Risk group	Определение Definition	Рекомендации по лечению Treatment guidelines
Низкий Low	Первичная опухоль Одиночная опухоль TaG <sub>1</sub> <3 см Primary tumor Solitary tumor TaG <sub>1</sub> <3 cm	Однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата One-time immediate instillation of a chemotherapy drug
Промежуточный Intermediate	Мультифокальные опухоли TaG <sub>1-2</sub> (Low grade) Multifocal tumors TaG <sub>1-2</sub> (Low grade)	Однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата + Курс ВПХТ: 6-недельный + поддерживающая терапия до 1 года или Курс внутрипузырной БЦЖ-терапии: индукционный 6-недельный + поддерживающая терапия до 1 года One-time immediate instillation of a chemotherapy drug + IVCT course: 6 weeks + maintenance therapy up to 1 year or Intravesical BCG therapy course: 6-week induction + maintenance therapy up to 1 year
Высокий High	T1G <sub>1-3</sub> или TaG <sub>3</sub> или G <sub>2</sub> (High grade) карцинома <i>in situ</i> или TaG <sub>1-2</sub> , мультифокальные и рецидивные опухоли, >3 см T1G <sub>1-3</sub> or TaG <sub>3</sub> or G <sub>2</sub> (High grade) carcinoma <i>in situ</i> or TaG <sub>1-2</sub> , multifocal and recurrent tumors, >3 cm	Курс внутрипузырной БЦЖ-терапии: индукционный 6-недельный + поддерживающая терапия до 3 лет или Радикальная цистэктомия Intravesical BCG therapy course: 6-week induction + maintenance therapy up to 3 years or Radical cystectomy

**Примечание.** ВПХТ – внутрипузырная химиотерапия; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена.

Note. IVCT – intravesical chemotherapy; BCG – Bacillus Calmette–Guerin.

вещества к патологическому очагу. Его уникальным свойством является возможность образования лекарственных композиций с другими препаратами, что усиливает их пенетрантность в ткани при местном применении без потери эффективности. АГТ рекомендован к применению Минздравом России в качестве лекарственного средства (Р 001 667/01–2002) [24, 25].

Результаты пилотного клинического исследования показали, что применение композиций химиопрепаратов с АГТ в качестве адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы промежуточного риска повысило показатели 2-лет-

ней безрецидивной выживаемости на 25,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со стандартной методикой ВПХТ и на 39,9 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с только оперативным лечением. Частота побочных эффектов адъювантной ВПХТ с АГТ оказалась ниже, чем при использовании композиций химиопрепаратов с физиологическим раствором (17 % против 23 %;  $p > 0,05$ ) [26, 27].

**Цель исследования** – оценить результаты адъювантной ВПХТ с оригинальным пенетрантом АГТ по сравнению со стандартной методикой адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска.

## Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное контролируемое одноцентровое клиническое исследование были включены 110 пациентов (83 мужчины и 27 женщин) с немышечно-инвазивным РМП. Всем больным перед проведением курса адьювантной ВПХТ выполняли трансуретральную ( $n = 95$ ) или открытую ( $n = 15$ ) резекцию мочевого пузыря по общепринятой методике с удалением всех видимых новообразований.

Критериями включения больных в исследование были уротелиальные (pT1 или pTaG<sub>3</sub> или мультифокальные TaG<sub>1-2</sub>) опухоли или наличие сопутствующей карциномы *in situ*. Общий статус больных по шкале ECOG 0–1.

Критериями исключения являлись наличие у больных в анамнезе опухолей верхних мочевых путей, степень инвазии опухоли  $\geq T2$ , применение ВПХТ или БЦЖ-терапии в предшествующие 3 мес до начала исследования.

Основную группу ( $n = 55$ ) составили больные, получившие ВПХТ с АГТ, контрольную группу ( $n = 55$ ) – пациенты, получившие адьювантную ВПХТ по стандартной методике инстилляций химиопрепаратов – с физиологическим 0,9 % раствором NaCl.

Курс инстилляций начинали через 7–18 дней после оперативного лечения и 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. У больных основной группы разведение химиопрепарата осуществляли в водном 40 % растворе АГТ в объеме 50 мл. В контрольной группе стандартная методика ВПХТ заключалась в проведении инстилляций химиопрепаратов после их разведения в объеме 50 мл физиологического раствора (0,9 % NaCl). Экспозиция химиопрепарата в мочевом пузыре составляла 1 ч.

Первое обследование выполняли через 3 мес после операции или не позднее 2 мес после окончания курса адьювантной ВПХТ. В последующем контрольное обследование пациентов проводили 1 раз в 3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем – 1 раз в 6 мес в течение 3 лет, далее – ежегодно. Обследование включало физикальный осмотр, цистоскопию с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, забрюшинных и регионарных лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки, контроль общих анализов крови и мочи, трансуретральную резекцию мочевого пузыря при подозрении на рецидив или прогрессирование заболевания.

В случае выявления рецидива заболевания устанавливали степень инвазии (гТ) и дифференцировки опухоли (G). Появление мышечной инвазии опухоли ( $\geq T2a$ ), регионарных (N<sup>+</sup>) или отдаленных (M<sup>+</sup>)

метастазов расценивали как прогрессирование заболевания.

Сравнение эффективности различных методик адьювантной ВПХТ проводили по показателям безрецидивной выживаемости больных и частоте прогрессирования заболевания. Сроки до развития рецидива или прогрессирования заболевания определяли от даты выполнения трансуретральной резекции мочевого пузыря. Сравнение частоты и степени развития побочных эффектов ВПХТ проводили только в процессе курсового лечения в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [28].

Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом Уральской государственной медицинской академии. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Microsoft Word, Excel и SPSS 17.0. Для нахождения различий между качественными переменными использовали двусторонний точный критерий Фишера и  $\chi^2$ -критерий, между непрерывными переменными – тест Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, сравнение полученных кривых выживаемости осуществляли с помощью *log-rank*-теста. Достоверность различий устанавливали при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Медиана времени наблюдения за больными в основной группе составила 58 мес, в контрольной – 50 мес ( $p = 0,624$ ). Медиана возраста больных основной и контрольной групп была сопоставима – 58 и 62 года соответственно ( $p = 0,108$ ). Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах составило 5,6:1 и 1,8:1 соответственно ( $p = 0,015$ ).

В табл. 2 приведены клинико-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп, являющиеся традиционными предикторами рецидива и прогрессирования заболевания [1].

В основной группе было больше больных с инвазивными pT1 (99 % против 59 %;  $p = 0,001$ ), мультифокальными (72 % против 49 %;  $p = 0,02$ ) и рецидивными (40 % против 16 %;  $p = 0,006$ ) опухолями. Кроме того, больные основной группы чаще имели умеренную или низкую степень дифференцировки опухоли (47 % против 40 % и 9 % против 5 % соответственно;  $p > 0,05$ ). Сопутствующая карцинома *in situ* с одинаковой частотой установлена в обеих группах больных (7 %). У пациентов контрольной группы значительно чаще наблюдались опухоли размером  $\geq 3$  см по сравнению с больными основной группы (66 % против 25 %;  $p = 0,001$ ).

Следует отметить, что в основную группу были включены больные только высокого риска (100 %),

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Clinical and morphological characteristics of the patients in the treatment and control groups

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Control group (n = 55), n (%)	p
Количество опухолей: Number of tumors:			
одиночная solitary	15 (27)	28 (51)	0,020
2–7	37 (67)	26 (48)	
≥8	3 (5)	1 (1)	
Размер опухоли, см Tumor size, cm			
<3	41 (75)	19 (34)	0,001
≥3	14 (25)	36 (66)	
Частота рецидива: Recurrence rate:			
первичная опухоль primary tumor	33 (60)	46 (84)	0,006
≤1 рецидива в год ≤1 in a year	18 (32)	6 (11)	
>1 рецидива в год >1 in a year	4 (8)	3 (5)	
Степень инвазии опухоли: Tumor invasion grade:			
pTa	1 (1)	23 (41)	0,001
pT1	54 (99)	32 (59)	
Сопутствующая карцинома <i>in situ</i> Concomitant carcinoma <i>in situ</i>	4 (7)	4 (7)	–
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:			
G <sub>1</sub>	24 (44)	30 (55)	0,340
G <sub>2</sub>	26 (47)	22 (40)	
G <sub>3</sub>	5 (9)	3 (5)	
Группа риска: Risk group:			
промежуточный intermediate	0	22 (40)	0,001
высокий high	55 (100)	33 (60)	

тогда как в контрольной группе 60 % пациентов относились к группе высокого риска, 40 % – к группе промежуточного риска ( $p = 0,001$ ), что может свидетельствовать о более высокой склонности пациентов основной группы к развитию рецидива и прогрессирования заболевания.

Однократную послеоперационную инстилляцию химиопрепарата реже получали пациенты основной группы по сравнению с больными контрольной группы (53 % против 65 %;  $p = 0,380$ ). Курс адьювантной ВПХТ у большинства больных в обеих группах проводили доксорубицином (80 и 85 % в основной и контрольной группах соответственно;  $p = 0,451$ ).

Показатели частоты прогрессирования заболевания, медианы, 3- и 5-летней безрецидивной выжива-

емости в сравниваемых группах больных представлены в табл. 3.

Прогрессирование заболевания наблюдалось у 1 (1,8 %) больного основной группы и у 3 (5,4 %) пациентов контрольной группы; достоверных различий между группами не выявлено ( $p = 0,307$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе больных на момент проведения анализа не достигнута, в контрольной группе она составила 52 мес. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных составили 75,0 и 64,9 % соответственно; в контрольной группе – 52,6 и 47,9 %.

При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных

**Таблица 3.** Частота прогрессирования заболевания, показатели безрецидивной выживаемости у пациентов основной и контрольной групп  
**Table 3.** Disease progression rate, recurrence-free survival in patients in the treatment and control groups

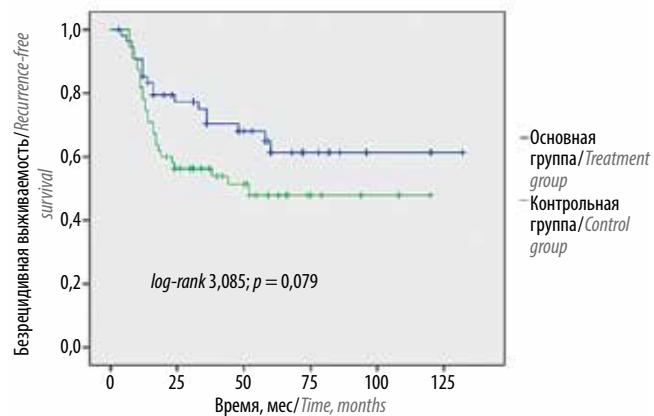
Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55) Treatment group (n = 55)	Контрольная группа (n = 55) Control group (n = 55)	p
Частота прогрессирования, n (%) Progression rate, n (%)	1 (1,8)	3 (5,4)	0,307
Медиана безрецидивной выживаемости, мес Median recurrence-free survival, months	Не достигнута Not reached	52	—
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year recurrence-free survival, %	75,0	52,6	0,067
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %	64,9	47,9	0,068

различий между ними не выявлено ( $\log\text{-rank } 3,085; p = 0,079$ ). Однако, несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес наблюдения отмечается отчетливый тренд к его повышению в основной группе больных (см. рисунок).

В табл. 4. представлена характеристика побочных эффектов у больных основной и контрольной групп.

Все побочные эффекты ВПХТ относились к I или II степени токсичности. Побочные эффекты отмечены в 18,2 % случаев в основной группе и в 23,6 % случаев в контрольной ( $p > 0,05$ ). У пациентов контрольной группы побочные эффекты развивались в 1,29 раза чаще, чем у больных основной группы, однако эти различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

В целом побочные эффекты у больных после адьювантной ВПХТ с применением различных методик инстилляций были непродолжительными, что позволило провести до конца намеченное лечение.



Безрецидивная выживаемость больных основной и контрольной групп  
 Recurrence-free survival in patients in the treatment and control groups

**Таблица 4.** Побочные эффекты курсовой адьювантной внутривезикулярной химиотерапии в зависимости от методики инстилляций химиопрепаратов

**Table 4.** Side effects of a course of adjuvant intravesical chemotherapy depending on the technique of chemotherapy drug instillation

Побочный эффект (I, II степени токсичности) Side effect (toxicity grade I, II)	Основная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Control group (n = 55), n (%)
<b>Мочеполовая система</b> Genitourinary system		
Цистит (небактериальный) Cystitis (nonbacterial)	16 (4,8)	21 (6,3)
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	29 (8,7)	34 (10,3)
Макрогематурия Macrohematuria	4 (1,2)	7 (2,1)
<b>Аллергические реакции</b> Allergic reactions		
Аллергия Allergy	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Гриппоподобный синдром</b> Influenza-like illness		
Лихорадка в отсутствие инфекции (включая лекарственную) Fever without infection (including drug-induced)	3 (0,4)	4 (1,2)
Миалгия Myalgia	4 (0,9)	5 (1,6)
Простуда, познабливание Cold, chills	5 (1,6)	6 (1,8)
<b>Всего</b> <b>Total</b>	<b>63 (18,2)</b>	<b>78 (23,6)</b>

### Обсуждение

За последние 30 лет адьювантная инстилляционная ВПХТ немышечно-инвазивного РМП не претерпела существенных изменений. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск новых препаратов и/или методик проведения адьювантной ВПХТ, значительных успехов в повышении ее эффективности пока не достигнуто.

Использование для ВПХТ новых препаратов (гемцитабин, доцетаксел) или аппаратных методов (гипертермическая ВПХТ, внутривезикулярный электрофорез химиопрепаратов), показавших эффективность в исследованиях у больных группы высокого риска, в том числе рефрактерных к БЦЖ-терапии, в настоящее время не является стандартом лечения [29].

В то же время в последние годы во всем мире отмечается дефицит вакцины БЦЖ, обусловленный снижением ее производства [30, 31]. В России ограниченное применение внутривезикулярной БЦЖ-терапии связано с особенностями нормативно-правового регулирования и организационно-техническими трудностями ее проведения на базе государственных медицинских учреждений [32].

В случае отсутствия или дефицита вакцины БЦЖ, а также при невозможности проведения внутривезикулярной БЦЖ-терапии можно использовать следующие варианты лечения [33]:

- уменьшение дозы вакцины БЦЖ на 1 инстилляцию до 1/3 дозы;
- уменьшение длительности БЦЖ-терапии до 1 года у больных группы высокого риска;
- использование ВПХТ, в том числе оптимизированных методик инстилляций химиопрепаратов (гемцитабин, гипертермия, электрофорез);
- радикальная цистэктомия.

Дальнейшие перспективы оптимизации ВПХТ связаны с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием методик проведения инстилля-

ций. В нашей работе мы повысили эффективность ВПХТ путем усиления диффузии химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря с помощью оригинального пенетранта — геля на основе АГТ. Результаты проведенного исследования указывают на высокую эффективность ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска, что позволяет рекомендовать ее в качестве альтернативы стандартной ВПХТ и внутривезикулярной БЦЖ-терапии.

Отсутствие статистически значимого преимущества ВПХТ с АГТ над стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов в отношении показателей безрецидивной выживаемости возможно обусловлено недостаточным накоплением результатов лечения к моменту проведения анализа.

Методологическим ограничением нашего исследования является отсутствие рандомизации больных и, следовательно, несбалансированность сравниваемых групп по исходным клинико-морфологическим показателям.

В перспективе целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности ВПХТ с проводниками лекарственных препаратов по сравнению со стандартной методикой ВПХТ и внутривезикулярной БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным РМП группы промежуточного и высокого риска.

### Заключение

Таким образом, использование адьювантной ВПХТ с АГТ позволяет улучшить результаты лечения у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска по сравнению со стандартной методикой ВПХТ.

Побочные эффекты у больных, получивших адьювантную ВПХТ с АГТ, в большинстве случаев носят легкий или умеренный характер, серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
2. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041. PMID: 27324428.
3. Malmstrom 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–Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PMID: 19409692.
4. Ojea A., Nogueira J.L., Solsona E. et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: lowdose bacillus Calmette–Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398.
5. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC–GU Cancer Group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin 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. PMID: 23141049.
6. 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 meta-analysis of published results of randomized

- clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1): 2186–90. PMID: 15126782.
7. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces the recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette–Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(4):1123–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.063. PMID: 17383080.
  8. Gan Y., Wientjes M.G., Badalament R.A., Au J.L. Pharmacodynamics of doxorubicin in human bladder tumors. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1275–83. PMID: 9816297.
  9. GuhaSarkar S., Banerjee R. Intravesical drug delivery: challenges, current status, opportunities and novel strategies. *J Control Release* 2010;148(2):147–59. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.031. PMID: 20831887.
  10. Kuroda M., Nijijima T., Kotake T. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – The 6th Trial of Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004;45(5):600–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.12.010. PMID: 15082202.
  11. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
  12. American Urological Association. Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. Linthicum, MD: AUA; 2007.
  13. 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;52(3):273–8. PMID: 11560559.
  14. Di Stasi S.S., Ridel C. Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2009;27(3):325–30. DOI: 10.1007/s00345-009-0389-x. PMID: 19234707.
  15. Colombo R., Brausi M., Da Pozzo L. et al. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. A pilot study on marker lesion. *Eur Urol* 2001;39(1):95–100. DOI: 10.1159/000052419. PMID: 11173946.
  16. Ueda K., Sakagami H., Masui Y., Okamura T. Single instillation of hydroxypropylcellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol* 1994;35:81–3. PMID: 7994793.
  17. Eroglu M., Irmak S., Acar A., Denkbaz E.B. Design and evaluation of a mucoadhesive therapeutic agent delivery system for postoperative chemotherapy in superficial bladder cancer. *Int J Pharmacol* 2002;235(1–2):51–9. PMID: 11879739.
  18. Tyagi P., Li Z., Chancellor M. et al. Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. *Pharm Res* 2004;21(5):832–7. PMID: 15180342.
  19. Chatta D., Cottrell L., Burnett B. et al. The use of water-soluble mucoadhesive gels for the intravesical delivery of epirubicin to the bladder for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *J Pharm Pharmacol* 2015;67(10):1355–62. DOI: 10.1111/jphp.12441. PMID: 26076758.
  20. Men K., Liu W. Delivering instilled hydrophobic drug to the bladder by cationic nanoparticle and thermosensitive hydrogel composite system. *Nanoscale* 2012;4:6425–33.
  21. Lu S., Neoh K.G., Kang E.T. et al. Mucoadhesive polyacrylamide nanogel as a potential hydrophobic drug carrier for intravesical bladder cancer therapy. *Eur J Pharm Sci* 2015;72:57–68. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.03.006. PMID: 25772330.
  22. Zhang Q., Neoh K.G., Xu L. et al. Functionalized mesoporous silica nanoparticles with mucoadhesive and sustained drug release properties for potential bladder cancer therapy. *Langmuir* 2014;30(21):6151–61. DOI: 10.1021/la500746e. PMID: 24824061.
  23. Lu Z., Yeh T.K., Tsai M. et al. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(22):7677–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1443. PMID: 15570001.
  24. Новые технологии в медицине. Тизоль: сборник научных статей. Под ред. В.И. Шилко. Екатеринбург: УГМА, 2003. 152 с. [New technologies in medicine. Tisolium: Collection of scientific articles. Ed. V.I. Shilko. Ekaterinburg: UGMA, 2003. 152 p. (In Russ.)].
  25. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль: сборник материалов межобластной конференции (15 марта 2001 г.). Екатеринбург: УГМА. 80 с. [Highly effective technologies in medicine. Tisolium: proceedings of the interregional conference (March 15th 2001). Ekaterinburg: UGMA. 80 p. (In Russ.)].
  26. Замятин А.В., Берзин С.А. Адьювантная внутрипузырная терапия при поверхностном раке мочевого пузыря у больных промежуточной группы риска с использованием традиционной методики инстилляций и с применением 40 % водного раствора Тизоля. Материалы XII Российского онкологического конгресса. М.: Издательская группа ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. С. 203. [Zamyatin A.V., Berzin S.A. Adjuvant intravesical therapy for surface bladder cancer in intermediate risk patients using traditional instillation technique and 40 % water Tisolium solution. Proceedings of the XII Russian Oncological Congress. Moscow: Izatel'skaya gruppa GU RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2008. P. 203. (In Russ.)].
  27. Берзин С.А., Замятин А.В. Способ послеоперационной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Патент России № 2443423, 27.02.2012. Бюл. № 6. [Berzin S.A., Zamyatin A.V. A technique for postoperative therapy of non-muscle-invasive bladder cancer. Russian Patent No. 2443423, 27.02.2012. Bulletin No. 6. (In Russ.)].
  28. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
  29. Babjuk M. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS), 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
  30. Mostafid A.H., Palou Redorta J., Sylvester R., Witjes J.A. Therapeutic options in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the current worldwide shortage of bacille Calmette–Guerin. *Eur Urol* 2015;67(3):359–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.031. PMID: 25442053.
  31. Steers W.D. Falling short: causes and implications of drug shortages in the United States. *J Urol* 2014;192(5):1315–7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.003. PMID: 25218647.
  32. Урология сегодня, 2018, № 2 (52). Available at: <http://www.urotoday.ru>.
  33. 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. PMID: 27492610.



**Вклад авторов**

А.В. Замятин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
В.О. Магер, А.С. Орлов, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова: получение данных для анализа;  
К.А. Ильин: анализ полученных данных, рецензирование текста рукописи;  
С.А. Берзин, А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**

A.V. Zamyatin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
V.O. Mager, A.S. Orlov, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova: obtaining data for analysis;  
K.A. Ilyin: analysis of the obtained data, article review;  
S.A. Berzin, A.V. Zyryanov: developing the research design.

**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.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.07.2018. Принята к публикации: 19.12.2018.

Article received: 25.07.2018. Accepted for publication: 19.12.2018.