

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Филоненко Е.В.¹, Каприн А.Д.¹, Алексеев Б.Я.¹, Аполихин О.И.⁵, Ворожцов Г.Н.², Словоходов Е.К.³, Иванова-Радкевич В.И.^{2,4}, Лукьянец Е.А.²

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», г. Москва

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», г. Москва

³ГУЗ «Городская клиническая больница №40», г. Москва

⁴ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

⁵ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии», г. Москва

Резюме

В статье представлены результаты многоцентрового проспективного клинического исследования эффективности комбинированного лечения: трансуретральной резекции (ТУР) + фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом аласенс рака мочевого пузыря. Исследования организованы ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» и проведены в соответствии с клиническим протоколом, одобренным Минздравом России, на базе ведущих российских онкологических клинических центров. В исследовании приняли участие 45 пациентов-добровольцев с верифицированным диагнозом немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Пациентам выполняли ТУР мочевого пузыря с одновременным проведением ФДТ в качестве противорецидивной терапии. Препарат аласенс вводили пациентам в виде 3%-го раствора однократной внутрипузырной инстилляцией в объеме 50 мл с продолжительностью экспозиции 1,5–2,0 часа (до проведения ТУР). После окончания инстилляций проводили ТУР. Сеанс ФДТ проводили однократно сразу после окончания ТУР путем сочетанного локального облучения ложа удаленной опухоли и диффузного облучения всей слизистой мочевого пузыря (плотность энергии локального облучения – 100 Дж/см², диффузного облучения – 20 Дж/см²). Отмечена хорошая переносимость лечения, осложнений не зарегистрировано. Из 45 пациентов, включенных в исследование, 35 (78%) завершили 12-месячный протокольный срок наблюдения без рецидива. В 10 (22%) случаях был зарегистрирован рецидив опухоли мочевого пузыря через 6–12 месяцев после проведения ТУР+ФДТ, в том числе у 3 пациентов рецидив опухоли был зарегистрирован через 6 месяцев после проведения лечения, у 3 – через 9 месяцев и у 4 – через 12 месяцев. Этим пациентам была выполнена повторная ТУР, после чего наблюдение за ними в рамках клинического исследования было завершено.

Таким образом, проведение интраоперационной ФДТ с препаратом аласенс после ТУР позволило снизить частоту рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение 1-го года после проведения лечения до 22% по сравнению с 40–80% при применении ТУР в режиме монотерапии по данным литературы. Полученные результаты оказались сопоставимы по эффективности с ТУР в сочетании со стандартными методами адьювантной терапии опухолей мочевого пузыря (частота рецидива в течение 1 года наблюдения после ТУР+химиотерапии – 36–44%, после ТУР+БЦЖ – 20–59%).

Ключевые слова: клиническое исследование, фотодинамическая терапия, рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, фотосенсибилизатор, аласенс.

Введение

Рак мочевого пузыря составляет от 2 до 5% в структуре онкологической заболеваемости населения России, занимая второе место среди урологических заболеваний и третье – в структуре причин смертности от них [1, 2]. В странах Европы и Северной Америки примерно у 80% пациентов рак мочевого пузыря диагностируют на стадии поверхностного заболевания. Это обусловлено яркой манифестацией процесса (у 75% больных наблюдается макрогематурия, у 20% – симптомы цистита), образованностью общества, грамотностью врачей общей практики. К сожалению, в России данный показатель существенно ниже и составляет всего 20–30%. При этом высока

частота ошибок врачей при определении стадии заболевания, которая равняется 73% [3].

В настоящее время для лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП) используют различные эндоскопические органосохранные методики. «Золотым» стандартом лечения НМИ РМП во всем мире признана трансуретральная резекция мочевого пузыря. Основными целями, преследуемыми при выполнении указанного вмешательства, является проведение окончательной диагностики (уточнение гистологической структуры, степени инвазии опухолевого процесса) и первого этапа лечения НМИ РМП. Более чем в 90% случаев поверхностная

опухоль мочевого пузыря представлена переходноклеточным раком различной степени дифференцировки [2, 4]. Используя ТУР в монорежиме при лечении НМИ РМП, можно решить только одну задачу – максимально радикально удалить все видимые поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей до мышечного слоя. Однако, это не позволяет снизить процент рецидивов заболевания, который в первый год после проведения ТУР в среднем составляет 40–50% [5, 6], а по данным некоторых исследователей достигает 80–85% [7, 8].

По мнению ряда авторов, причинами высокого рецидивирования рака мочевого пузыря являются наличие резидуальных опухолей и плоских поражений уротелия, а также имплантация опухолевых клеток во время проведения ТУР [9, 10]. По этим причинам, а также для максимальной эррадикации опухолевого процесса в мочевом пузыре, большей части больных показано проведение лечения, направленного на максимальное увеличение безрецидивного периода, предотвращение рецидива и прогрессирования заболевания. Наиболее изученными являются внутривезикулярное иммуно- и химиотерапевтическое воздействие.

По данным EORTC и MRC, проанализировавшим эффективность профилактической внутривезикулярной химиотерапии (ХТ) более чем у 2 тысяч больных, было показано, что за период наблюдения 2–3 года в лечебной группе (ТУР+ХТ) процент рецидивов был на 14% меньше по сравнению с контролем (ТУР мочевого пузыря в монорежиме). При более длительном наблюдении разница составила 7%. Рецидивы рака мочевого пузыря в течение первого года после проведения ТУР+ХТ по данным разных авторов в среднем составляют 36–44% [11, 12].

При использовании БЦЖ как внутривезикулярного агента с целью профилактики рецидивов после ТУР также выявлено снижение частоты рецидивирования до 20–59% [12–14].

Следует, однако, отметить, что после сочетанного лечения пациентов в виде ТУР+БЦЖ и ТУР+ХТ в ряде случаев требуется проведение дополнительной интенсивной терапии по поводу возникших осложнений, связанных с токсичностью химиопрепаратов, или выраженных воспалительных процессов, вызванных применением БЦЖ [8, 15, 16].

В настоящее время уделяется большое внимание лечению онкологических заболеваний с применением различных возможностей биомедицинской физики. Кроме стандартных подходов онкологии: хирургия, химиотерапия, лучевая терапия – часто используются лазерное, гипертермическое, ультразвуковое и крио-воздействия. Указанные физические методы не только исследуются на уровне эксперимента (доклинические исследования на опухолевых клетках и животных, клинические исследования), но и широко используются в повседневной клинической практике. Одним из указанных методов,

позволяющих избирательно воздействовать на опухолевую ткань, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [17, 18].

На современном этапе развития медицины ФДТ широко используется для лечения различных опухолевых и неопухолевых заболеваний. В онкологии постоянно ведется клиничко-экспериментальная работа по оценке эффективности и безопасности новых фотосенсибилизаторов, разрабатываются наиболее оптимальные пути их введения в организм, отрабатываются эффективные режимы светового воздействия на опухолевую ткань. Данный метод применяется для лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы и локализации как в России, так и за рубежом. Фотодинамическому воздействию могут быть подвергнуты опухоли кожи, молочной железы, опухоли орофарингеальной зоны, бронхов, легкого, гортани, желудочно-кишечного (пищевод, желудок, прямая кишка) и мочеполового (мочевой пузырь, уретра, простата) трактов, первичные и метастатические опухоли головного мозга, опухолевые диссемины брюшной и плевральных полостей, шейки матки, цервикального канала, влагалища, эндометрия и др. ФДТ в онкологической практике применяется как самостоятельный вариант лечения, так и в комбинации с традиционным хирургическим, лучевым или лекарственным воздействием на опухоль [18–21].

На сегодняшний день ФДТ НМИ РМП в клиниках мира активно изучается как вторая линия терапии при неэффективности введения различных стандартных внутривезикулярных агентов, таких как БЦЖ. Большинство клинических исследований проводят с фотосенсибилизаторами фотофрин, гематопорфирин дериватом [19, 20] и производными 5-аминолевулиновой кислоты [24, 25].

Так, Uchibayashi T. и соавторы проводили ФДТ с гематопорфирин дериватом у 34 больным с рефрактерной carcinoma in situ слизистой мочевого пузыря. У 25 пациентов (73,5%) была достигнута полная регрессия опухоли через 3 мес. после лечения. Через 2 года более чем у 50% развился рецидив. В большинстве случаев рецидив был представлен высокодифференцированной папиллярной опухолью, находящейся в пределах слизистого слоя, что позволяло ограничиться в лечении только ТУР мочевого пузыря. У 10 из 34 больных средний срок безрецидивной выживаемости составил 64 мес. [23]. По данным Berger A.P. и соавторов, при использовании ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой в качестве адьювантной терапии у каждого второго пациента удается достичь безрецидивной выживаемости при максимальном сроке наблюдения более 2 лет [25].

В своем обзоре по лечению и профилактике рецидивов НМИ РМП Schenkman E. и Lamm D.L. называют ФДТ перспективным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря, однако для проведения сравнительного анализа его эффективности с тради-

ционными методами лечения необходимо большее количество клинических исследований [26].

Целью данного клинического исследования являлось изучение возможности повышения эффективности лечения больных НМИ РМП при применении интраоперационной ФДТ в сочетании с ТУР.

Материалы и методы

В статье представлены результаты клинического исследования препарата аласенс по протоколу № 10/1-(ФДТ-ААА)-2007 «Перспективное открытое исследование эффективности фотодинамической терапии с препаратом аласенс рака мочевого пузыря». Исследование было организовано ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" и проводилось на базе ряда исследовательских центров. В статье приведены результаты исследований, выполненных на базе Государственного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40», Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт урологии» Минздрава РФ и ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ.

Исследование выполнено в рамках научно-технической Программы Правительства Москвы «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения онкологических, инфекционных и других опасных заболеваний» на 2007–2009, 2010–2012 гг. Материалы клинического исследования были одобрены Комитетом по этике. На проведение клинического исследования было получено разрешение Росздравнадзора № 296 от 24.06.2008 сроком действия до 31.06.2012 г.

Выбор пациентов для участия в клиническом исследовании осуществлялся на добровольной основе. Пациенты были подробно проинформированы о препарате аласенс, целях и продолжительности клинического исследования, методике проведения, мерах профилактики по предотвращению побочных реакций, действиях по регистрации эффективности и переносимости лечения. У всех больных до начала исследования получено информированное согласие. Информация для пациента содержала все сведения о проводимом клиническом исследовании.

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в Национальном стандарте РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, утвержденном Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст., правилах ICH GCP и действующих нормативных требованиях. Материалы кли-

нического исследования одобрены Комитетом по этике до начала исследования.

Все участники исследования были застрахованы в ОСАО "Ингосстрах" (Полис страхования №431-029094/07 и Договор страхования № 431-051901/10).

В исследовании приняли участие 45 пациентов, из них 31 мужчина и 14 женщин. Возраст пациентов составил от 43 до 75 лет (64 ± 7 лет).

У 25 пациентов диагноз рак мочевого пузыря был поставлен впервые, у 20 пациентов был диагностирован рецидив заболевания после предшествующего лечения (у 17 пациентов после ТУР, у 3 пациентов – после ТУР в сочетании с внутривезикулярной химиотерапией). Стадия заболевания по классификации TNM у 4 пациентов соответствовала $T_1N_0M_0$, у 41 пациента – $T_1N_0M_0$. По уровню дифференцировки опухоль у 19 пациентов была высокодифференцированная (G-1), у 23 пациентов – умереннодифференцированная (G-2), у 3 пациентов – низкодифференцированная (G-3).

Перед началом проведения терапии, по данным обследования, функциональное состояние печени, почек и артериальное давление у всех больных соответствовало протокольным критериям включения. Неподдающиеся лечению сопутствующие заболевания отсутствовали. У 37 из 45 пациентов до проведения лечения была выявлена различной степени выраженности сопутствующая патология, в том числе ишемическая болезнь сердца – у 29 пациентов, гипертоническая болезнь – у 19 пациентов, стенокардия напряжения – у 11 пациентов, хронический гастрит – у 3 пациентов, хронический бронхит – у 2 пациентов, варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 1 пациента.

У всех пациентов был соблюден рекомендуемый режим проведения интраоперационной ФДТ с препаратом аласенс. За время проведения исследования выбывших пациентов не было.

Методика проведения ФДТ заключалась в следующем. Препарат аласенс вводили пациентам в виде 3%-го раствора однократной внутривезикулярной инстилляцией в объеме 50 мл, с продолжительностью экспозиции 1,5–2,0 часа (до проведения ТУР). Аласенс – синтетический фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей производства ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" (Россия), регистрационный номер № ЛП-001848 от 21.09.2012. Действующее вещество – гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь и инстилляций, 1,5 г.

После окончания инстилляций проводили ТУР. Сеанс ФДТ проводили однократно сразу после окончания ТУР путем сочетанного локального облучения ложа опухоли и диффузного облучения всей слизистой мочевого пузыря. В качестве источника оптического излучения для проведения ФДТ использовали

сертифицированный терапевтический источник света ЛФТ-630/675-01 БИОСПЕК (ООО «БИОСПЕК», Россия). Длина волны излучения – 630 нм. Плотность энергии одного сеанса лечения – 20 Дж/см² при диффузном облучении всех стенок мочевого пузыря и 100 Дж/см² при облучении ложа резецированной опухоли. Облучение ложа опухоли проводили с помощью микролинзы или цилиндрического диффузора. Облучение всей слизистой мочевого пузыря проводили с помощью устройства доставки лазерного излучения для ФДТ мочевого пузыря.

Эффективность лечения оценивалась на основании клинических, по данным цистоскопии и УЗИ, и морфологических исследований через 3, 6, 9, 12 мес. после окончания курса лечения.

Результаты и обсуждение

При контрольной цистоскопии, выполненной через 3 мес. после лечения, во всех наблюдениях зарегистрирована полная регрессия опухолей. При последующем наблюдении, 35 (78%) из 45 пациентов завершили 12-месячный протокольный срок наблюдения без рецидива заболевания. У 10 (22%) больных был зарегистрирован рецидив опухоли мочевого пузыря через 6–12 месяцев после проведения ТУР+ФДТ. При этом, у 3 пациентов рецидив опухоли был зарегистрирован через 6 месяцев после проведения лечения, у 3 – через 9 месяцев и у 4 – через 12 месяцев. Этим пациентам была выполнена повторная ТУР, после

чего наблюдение за ними в рамках клинического исследования было завершено.

Из 19 человек со степенью дифференцировки опухоли G-1 рецидив рака мочевого пузыря развился у 3 (16%) пациентов. Рецидив диагностирован у 1 пациента на 9-ом месяце наблюдения и у 2 – на 12-ом месяце (табл. 1, 2).

Из 23 пациентов со степенью дифференцировки опухоли G-2 рецидив заболевания был зарегистрирован у 5 (22%) больных. Из них у 2 пациентов рецидив опухоли был диагностирован через 6 месяцев после проведения лечения, у 1 – через 9 месяцев и у 2 – через 12 месяцев.

Из 3 пациентов со степенью дифференцировки опухоли G-3 рецидив был получен у 2 (67%). Из них у 1 пациента рецидив был зарегистрирован на 6-ом месяце наблюдения, у 1 – на 9-ом месяце.

Критериями оценки переносимости препарата аласенс и проведения противорецидивной ФДТ с его использованием являлись как субъективные критерии – жалобы больных, так и объективные – результаты лабораторного и клинического обследования больных, включающие оценку частоты и степени выраженности общих и местных токсических реакций, динамику морфологических и биохимических показателей крови.

При клиническом наблюдении за пациентами в процессе и после проведения фотодинамической терапии не было отмечено изменения их общего

Таблица 1.

Результат ТУР+ФДТ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Дифференцировка опухоли	Число больных	Результат ТУР+ФДТ при сроке наблюдения 12 мес.	
		Без рецидива	Рецидив
G-1	19 (100%)	16 (84%)	3 (16%)
G-2	23 (100%)	18 (78%)	5 (22%)
G-3	3 (100%)	1 (33%)	2 (67%)
ВСЕГО	45 (100%)	35 (78%)	10 (22%)

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от срока возникновения рецидива опухоли после ТУР+ФДТ и дифференцировки опухоли мочевого пузыря

Дифференцировка опухоли	Число больных с рецидивом	Рецидив рака мочевого пузыря после ТУР+ФДТ в срок:		
		6 мес	9 мес	12 мес
G-1	3 (100%)	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)
G-2	5 (100%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
G-3	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	-
ВСЕГО	10 (100%)	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)

самочувствия и основных показателей: артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений и температуры тела. Не наблюдалось развития аллергических реакций, местных и общих токсических реакций, обострения сопутствующих заболеваний. Динамическое наблюдение за показателями крови и мочи показало отсутствие гемато-, нефро- и гепатотоксичности препарата аласенс и ФДТ с его использованием.

Также следует отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось фототоксических реакций кожи, что связано со способом применения препарата аласенс (внутрипузырная инстилляция).

Заключение

В рамках клинического исследования по протоколу № 10/1-(ФДТ-ААА)-2007 в трех медицинских центрах пролечены 45 пациентов с НМИ РМП, которым была проведена интраоперационная ФДТ в качестве противорецидивной терапии после выполнения ТУР.

Проведение ФДТ в качестве интраоперационного варианта лечения после ТУР позволило сни-

зить частоту рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря в течение 1-го года наблюдения до 22% по сравнению с 40–80% (согласно литературным данным) при применении ТУР в режиме монотерапии. Полученные результаты сопоставимы по эффективности со стандартными методами адьювантной терапии опухолей мочевого пузыря (согласно литературным данным: частота рецидивов в течение 1 года наблюдения после ТУР+ХТ – 36–44%, после ТУР+БЦЖ – 20–59%).

Кроме того, в отличие от стандартных методов противорецидивной терапии методами ТУР+ХТ и ТУР+БЦЖ, при проведении ФДТ в сочетании с ТУР отмечена хорошая переносимость лечения пациентами. В процессе и после лечения не было выявлено каких-либо нежелательных реакций на введение препарата аласенс и проведение фотодинамической терапии.

Предложенная методика ФДТ с аласенсом может быть рекомендована для практического применения у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 288 с.
2. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №3 (57). – С. 75–81.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4–11.
4. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 196–203.
5. Аль-Шукри С.К., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
6. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. – М.: Вердана, 2003. – 406 с.
7. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 303 с.
8. Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больших поверхностным раком мочевого пузыря // Практик. онкол. – 2003. – № 4. – С. 214–24.
9. Hall R.R. The role of transurethral surgery alone and with combined modality therapy. In: N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley et al. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. – Baltimore: William & Wilkins, 1996. – P. 509–513.
10. Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыков Э.Н. Роль адьювантной внутрипузырной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2014. – № 2. – С. 26–28.
11. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study / J. Urol. – 1997. – Vol. 158 (1). – P. 68–74.
12. Buffioux C. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of two

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2011 (incidence and mortality)), pod red. V.I.Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.: FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2013, pp. 1–288.
2. Grigor'ev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Velichko S.A., Okunев V.V. Rak mochevogo puzyrya: vozmozhnosti luchevykh metodov diagnostiki (obzor literatury) (Bladder cancer: role of diagnostic imaging techniques (literature review)), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2013, № 3 (57), pp. 75–81.
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. Analiz uronefrologicheskoi zabolevaemosti v RF po dannym ofitsial'noi statistiki (Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics), *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*, 2010, № 1, pp. 4–11.
4. Vorob'ev A.V. Klassifikatsiya i diagnostika raka mochevogo puzyrya, voprosy differentsial'noi diagnostiki (Classification and diagnosis of bladder cancer, issues of differential diagnosis), *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, T. 4, № 4, pp. 196–203.
5. Al-Shukri S.K., Tkachuk V.N. Opukholi mochevolovykh organov: rukovodstvo dlya vrachei (Urogenital tumors: manual for physicians), SPb.: Piter, 2000, pp. 1–320.
6. Matveev B.P. Rak mochevogo puzyrya (Bladder cancer), M.: Verdana, 2003, pp. 1–406.
7. Pereverzev A.S., Petrov S.B. Opukholi mochevogo puzyrya (Bladder tumors), Khar'kov: Fakt, 2002, pp. 1–303.
8. Rusakov I.G., Bystrov A.A. Khirurgicheskoe lechenie, khimio- i immunoterapiya bol'nykh poverkhnostnym rakom mochevogo puzyrya (Surgical treatment chemo- and immunotherapy of patients with bladder cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, № 4, pp. 214–24.
9. Hall R.R. The role of transurethral surgery alone and with combined modality therapy. In: N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley et al. Comprehensive textbook of genitourinary oncology, Baltimore: William & Wilkins, 1996, pp. 509–13.

- European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group // *J. Urol.* – 1995. – Vol.153. – P. 934–941.
13. Krege S. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics [see comments] // *J. Urol.* – 1996. – Vol.156. – P. 962-966.
 14. Melekos M.D. et al. Intravesical instillations of 4-epidoxorubicin (epirubicin) in the prophylactic treatment of superficial bladder cancer: results of controlled prospective study // *J. Urol.* – 1992. – Vol.147. – P. 371–375.
 15. Zein T.A. et al. Bone marrow suppression after intravesical mitomycin C treatment // *J. Urol.* – 1986. – Vol.136. – P. 459–460.
 16. Wittes R. et al. Severe bacillus Calmette-Guerin cystitis responds to systemic steroids when and tuberculous drugs and local steroids fail // *J. Urol.* – 1999. – Vol.161. – P. 1568–1569.
 17. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – С. 19–23.
 18. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1 – С. 3–7.
 19. Перетрухин А.А., Голов Х.Я.К.П.А., Золотых М.А., Абрамов И.И., Кудряшов Г.Ю. Фотодинамическая терапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1 – С. 37–38.
 20. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6., № 1. – С. 4–8.
 21. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соровский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
 22. Nseyo U.O., DeHaven J., Dougherty T.J., Potter W.R., Merrill D.L., Lundahl S.L., Lamm D.L. Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience // *J Clin Laser Med Surg.* – 1998. – Vol.16(1). – P. 61–8.
 23. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder // *Br J Cancer.* – 1995. – Vol. 71(3). – P. 625–8.
 24. Stenzi A., Eder I., Kostron H., Klocker H., Bartsch G. Electromotive diffusion (EMD) and photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid (delta-ALA) for superficial bladder cancer // *J Photochem Photobiol B.* – 1996. – Vol. 36 (2). – P. 233–6.
 25. Berger A.P. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // *Urology.* – 2003. – Vol. 61 (2). – P. 338–41.
 26. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy // *ScientificWorldJournal.* – 2004. – Vol 28, No 4, Suppl. 1. – P. 387–99.
 27. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А., Лощенов М.В., Модель С.С., Бородин А.В. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 17–23.
 10. Zubkov A.Yu., Nuriev I.R., Sitydkov E.N. Rol' ad'yuvantnoivnutripuzyrnoi khimioterapii v kombinirovannom organosokhranyayushchem lechenii nemyshechno-invazivnogo raka mochevogo puzryra (Role of adjuvant intravesical chemotherapy in the combined organ-sparing treatment of non-muscle-invasive bladder cancer), *Onkourologiya*, 2014, № 2, pp. 26–8.
 11. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study, *J. Urol.*, 1997, Vol. 158 (1), pp. 68–74.
 12. Buffioux C. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of two European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group, *J Urol*, 1995, Vol. 153, pp. 934–41.
 13. Krege S. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinic, *J. Urol.*, 1996, Vol. 156. pp. 962–966.
 14. Melekos M.D. et al. Intravesical instillations of 4-epidoxorubicin (epirubicin) in the prophylactic treatment of superficial bladder cancer: results of controlled prospective study, *J. Urol.*, 1992, Vol. 147, P. 371–75.
 15. Zein T.A. et al. Bone marrow suppression after intravesical mitomycin C treatment, *J. Urol.*, 1986, Vol.136, pp. 459–60.
 16. Wittes R. et al. Severe bacillus Calmette-Guerin cystitis responds to systemic steroids when and tuberculous drugs and local steroids fail, *J. Urol.*, 1999, Vol. 161, pp. 1568–9.
 17. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 4, pp. 19–23.
 18. Filonenko E.V. Flyuorestsennaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, № 1, pp. 3–7.
 19. Peretruchin A.A., Gyulov Kh.Ya.K.P.A., Zolotykh M.A., Abramov I.I., Kudryashov G.Yu. Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii poverkhnostnogo raka mochevogo puzryra (Photodynamic therapy in the treatment of superficial bladder cancer), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, № 1, pp. 37–38.
 20. Stranadko E.F. Istoricheskii ocherk razvitiya fotodinamicheskoi terapii: obzor (Historical sketch of development of photodynamic therapy: review), *Lazernaya meditsina*, 2002, T. 6, № 1, pp. 4–8.
 21. Mironov A.F. Fotodinamicheskaya terapiya raka – novyi effektivnyi metod diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh opukholei (Photodynamic therapy of cancer – a new effective method of diagnosis and treatment of malignant tumors), *Sorovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 1996, № 8, pp. 32–40.
 22. Nseyo U.O., DeHaven J., Dougherty T.J., Potter W.R., Merrill D.L., Lundahl S.L., Lamm D.L. Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1998, Vol. 16 (1), pp. 61–8.
 23. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder, *Br. J. Cancer*, 1995, Vol. 71 (3), pp. 625–8.
 24. Stenzi A., Eder I., Kostron H., Klocker H., Bartsch G. Electromotive diffusion (EMD) and photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid (delta-ALA) for superficial bladder cancer, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1996, Vol. 36 (2), pp. 233–6.
 25. Berger A.P. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study, *Urology*, 2003, Vol. 61 (2), pp. 338–41.

26. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy, Scientific World Journal, 2004, Vol. 28, № 4, Suppl. 1, pp. 387–99.

27. Loshchenov V.B., Lin'kov K.G., Savel'eva T.A., Loshchenov M.V., Model' S.S., Borodkin A.V. Apparaturnoe i instrumental'noe obespechenie flyuorestantsnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii (Hardware and tool equipment for fluorescence diagnostics and photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 3, pp. 17–23.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY OF BLADDER CANCER WITH ALASENS (RESULTS OF MULTICENTER TRIAL)

Filonenko EV¹, Kaprin AD¹, Alekseev BYa¹, Apolikhun OI⁵, Vorozhkov GN², Slovkhodov EK³, Ivanova-Radkevich VI^{2,4}, Machinskaya EA²

¹P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

²Research Institute of Organic Intermediates and Dyes, Moscow

³City clinical hospital #40, Moscow

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁵Research Institute of Urology, Moscow

The results of multicenter prospective trial for efficacy of combined modality treatment: transurethral resection (TUR) + photodynamic therapy (PDT) with alasens for bladder cancer are represented in the article. Trials were organized by Research Institute of Organic Intermediates and Dyes and conducted according to clinical protocol approved by Ministry of Health of Russia, at the sites of leading Russian cancer clinical centers. The trial included 45 subjects with verified diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer. Patients underwent TUR of bladder with simultaneous PDT as anti-relapse treatment. Alasens was administered to patients as intravesicular instillation of 3% solution in volume of 50 ml with 1.5–2h exposure (prior to TUR). TUR was performed after instillation. PDT session was conducted immediately after the completion of TUR on a single occasion by means of combined local irradiation on tumor bed with diffuse irradiation on whole urinary bladder mucosa (light dose of local irradiation – 100 J/cm², diffuse irradiation – 20 J/cm²). Good tolerance of the treatment was noticed, there were no complications. Among 45 patients included in the trial, 35 (78%) completed 12 month protocol follow-up without relapse. The recurrence of bladder tumor was registered in 10 (22%) cases 6–12 months after TUR+PDT including 3 patients with recurrence 6 months after treatment, 3–9 months and 4–12 months. These patients underwent repeated TUR, whereafter their follow-up in the settings of the clinical trial was disposed.

Thus, PDT with alasens after TUR allowed to decrease the recurrence rate of non-muscle-invasive bladder cancer for 1st year after treatment to 22% versus 40–80% for TUR as monotherapy according to literature data. The obtained results were comparable by efficiency with TUR combined with methods of adjuvant treatment for bladder tumors (the recurrence rates for 1-year follow-up after TUR+chemotherapy – 36–44%, after TUR+BCG – 20–59%).

Keywords: clinical trial, photodynamic therapy, bladder cancer, transurethral resection, photosensitizer, alasens.

Контакты: Филоненко Е.В.; E-mail: derkul23@yandex.ru