

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ

А.К. Носов, А.В. Воробьев

Можно констатировать, что лекарственная и в ряде случаев лучевая адьювантная терапия способна существенно улучшить результаты радикального лечения опухолей мочевого пузыря, предстательной железы и яичка. На современном этапе адьювантная терапия является одним из ведущих звеньев комплексного и/или комбинированного лечения онкоурологических заболеваний

Адьювантная терапия рака мочевого пузыря

По данным большинства зарубежных авторов у 70-85% (в России - 30-50%) впервые выявленных больных раком мочевого пузыря (РМП) отсутствует инвазия опухоли в мышечный слой. Такая форма заболевания характеризуется как поверхностная (ПРМП), объединяя стадии T_a, T_{is}, T1N0M0G1-3 [1, 10].

Трансуретральная электрорезекция (ТУР) является первым этапом лечения РМП, а также принципиальным моментом в стадировании и прогнозировании течения заболевания, так как только по данным гистологического исследования можно определить поверхностный неинвазивный характер процесса и основные факторы прогноза. Важно помнить, что правильно и радикально выполненная ТУР обеспечивает точный диагноз, достоверный прогноз и адекватное адьювантное лечение. К сожалению, изолированная ТУР обладает относительно невысокой эффективностью, частота рецидивов ПРМП составляет, по данным разных авторов, 50-90% [4]. Почти у 50% пациентов рецидив развивается в первые 2 года после ТУР, а от 5 до 30% больных будут иметь прогрессирование до мышечно-инвазивных форм после 5 лет наблюдения [32]. Высокую частоту рецидивирования ПРМП связывают с резидуальной опухолью, мультицентричностью зачатков рака, имплантацией опухолевых клеток во время операции, а частота прогрессирования в основном зависит от степени дифференцировки опухоли.

Учитывая вышесказанное, **всем больным** не позднее 24 часов после ТУР опухоли мочевого пузыря необходимо проводить внутрипузырную инстилляцию химиопрепарата [16]. Эффективность такой тактики была показана в мета-анализе семи рандомизированных исследований, которые обобщили результаты лечения 1476 пациентов с ПРМП при среднем сроке наблюдения 3,4 года. В исследовании было продемонстрировано, что одна ранняя инстилляционная химиопрепарата в мочевой пузырь снижает относительный риск развития рецидива РМП после ТУР на 39% [38]. Необходимо обратить внимание, что удлинение временного интервала до инстилляционной более 24 часов увеличивает относительный риск рецидива почти в два раза [23]. Некоторые авторы рекомендуют ограничивать время введения 6 часами после ТУР, однако, достоверных доказательств эффективности такого ограничения времени на сегодняшний день не получено [19].

В настоящее время для внутрипузырной химиотерапии наиболее широко применяются митомицин С, эпирубицин, доксорубицин. Считается, что эти препараты обладают равной эффективностью в снижении частоты рецидивов ПРМП после ТУР и сходным профилем безопасности введения. Системная токсичность внутрипузырного введения цитостатиков практически отсутствует, что объясняется их минимальной абсорбцией вследствие большой молекулярной массы препаратов и барьерными свойствами слизистой мочевого пузыря [40]. Однако известны единичные случаи смертельного исхода в результате миелосупрессии при внутрипузырном введении митомицина - 80 мг, а также эпирубицина - 50 мг сразу после ТУР, что явилось результатом диффузии через перфорированную стенку мочевого пузыря [4, 29]. Внутрипузырная химиотерапия на фоне перфорации стенки в ходе ТУР может привести также к развитию обширного некроза паравезикальной клетчатки и формированию урогематомы. В связи с этим инстилляционная не должна выполняться в ранние сроки при подозрении на перфорацию мочевого пузыря. Среди местных проявлений наиболее часто встречаются химический цистит (от 5 до 30% случаев) и аллергические реакции на коже (от 9 до 16%) [24, 41].

Далеко не всем больным ПРМП достаточно однократного введения химиопрепарата. Это связано с тем, что пациенты значительно отличаются друг от друга по прогнозу развития заболевания; обычно выделяют три прогностические группы (пять лет наблюдения):

1. Низкий риск – солитарная опухоль размерами менее 3 см G1 Ta-T1 без карциномы *in situ*; рецидив 37%, прогрессирование 0-0,8%.

2. Высокий риск – множественные G2T1, G3Ta-T1, carcinoma *in situ* (первичная или ассоциированная с другими типами опухолей); рецидив до 80%, прогрессирование 45%.

3. Средний риск – все остальные опухоли; рецидив 46%, прогрессирование 17% [28].

В 2006 году Европейской Организацией Исследования и Лечения Рака (EORTC) была предложена математическая модель, при разработке которой использованы материалы 2596 больных раком мочевого пузыря. Методом мультивариантного анализа отобраны и включены в модель шесть наиболее значимых прогностических признаков: количество опухолей, их размер, частота рецидивирования в течение последнего года, категория T, наличие карциномы *in situ*, степень дифференцировки G. Модель позволяет достоверно рассчитать как риск развития рецидива РМП, так и риск прогрессирования для каждого пациента. С моделью можно ознакомиться и рассчитать прогноз на сайте <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> [39].

При выборе тактики лечения после ТУР с однократной ранней инстилляцией химиопрепарата важно учитывать не только риск развития рецидива и прогрессирования РМП, но и возможности планируемой терапии:

1. Внутрипузырная химиотерапия улучшает безрецидивную выживаемость, но не снижает риск прогрессирования [31].

2. Внутрипузырная иммунотерапия (БЦЖ) предотвращает или задерживает прогрессирование опухоли [9, 37].

3. БЦЖ превосходит химиотерапию в предупреждении рецидивов, особенно у пациентов с высоким риском [8].

4. Терапия БЦЖ должна продолжаться не менее одного года после индукционного курса, однако на сегодняшний день оптимальные инстилляционные схемы не известны [8].

5. В большинстве последних исследований БЦЖ терапии тяжелые осложнения встречаются не более, чем в 5% случаев [43].

Сопоставление степени риска развития рецидива и вероятности прогрессирования ПРМП с возможностями различных лекарственных схем позволяет выбрать оптимальную тактику адьювантного лечения этих пациентов:

1. Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата в мочевой пузырь после ТУР является достаточной только у пациентов низкого или среднего риска развития рецидива и низкого риска прогрессирования.

2. Пациенты со средним риском прогрессирования при любой вероятности рецидивирования нуждаются в

продолжении химио- или БЦЖ терапии после ТУР и немедленной инстиляции химиопрепарата.

3. Пациентам с высоким риском прогрессирования возможно проведение БЦЖ терапии или выполнение ранней радикальной цистэктомии [16].

Тактика адьювантного лечения в группах больных низкого и высокого риска развития рецидива ПРМП на сегодняшний день строго определена и должна соответствовать вышеприведенным рекомендациям. Выбор терапии для группы среднего риска остается противоречивым и зависит от решения лечащего врача, которое будет основываться на факторах прогноза, общесоматическом статусе пациента, личном опыте лечения таких больных, стоимости препаратов, организационных возможностях проведения той или иной схемы в данном лечебном учреждении. Определяющим моментом в выборе лечебной тактики у этих пациентов должно стать разумное сопоставление ожидаемых эффектов с вероятностью развития тяжелых, в том числе и системных, осложнений лечения. При самой высокой эффективности БЦЖ терапии в отношении рецидивирования и возможности снижения уровня прогрессирования это лечение сопровождается высоким уровнем токсических реакций. Симптомы нарушения мочеиспускания встречаются от 27 до 90%, а системные реакции, в том числе и БЦЖ сепсис, до 17% случаев; в 10% побочные реакции вынуждают прекратить проводимое лечение [24,43]. Поэтому БЦЖ терапия у пациентов среднего риска развития рецидива ПРМП должна назначаться с осторожностью.

Повышение эффективности применяемых лекарственных препаратов для внутрипузырной химиотерапии может быть достигнуто за счет оптимизации методики введения. Так, увеличение дозы митомицина С от 20 до 40 мг, повышение его концентрации во вводимом растворе с 1 до 2 мг/мл, удаление остаточной мочи, снижение диуреза до и во время инстиляции, поддержание щелочной реакции мочи за счет перорального приема содового раствора позволяет добиться уровня пятилетней безрецидивной выживаемости 41% в сравнении со стандартным введением - 24,6% [5]. Применение лекарственного электрофореза и локальной гипертермии также может увеличить эффективность митомицина С и доксорубина [3,13,19].

В последнее время большой интерес представляет внутрипузырное введение гемцитабина в дозе 2000мг с экспозицией 1 или 2 часа еженедельно, 6 введений. У пациентов группы среднего риска эта терапия продемонстрировала низкий уровень токсических реакций и сходный уровень эффективности с БЦЖ терапией, доля рецидивов в течение года после лечения составила 25,9 и 25% соответственно [6]. Таким образом, внутрипузырная химиотерапия гемцитабином может стать альтернативой БЦЖ терапии у пациентов группы среднего риска [19].

Интерес представляет и внутрипузырная фотодинамическая терапия, результаты которой соответствуют

Таблица 1

Рекомендуемые дозировки и последовательность внутривезикулярных инстилляций у пациентов с низким и высоким риском развития рецидива РМП после ТУР

| Лекарственный препарат | Дозировка | Экспозиция | Низкий риск рецидива | Средний риск рецидива | |
|------------------------|----------------------|------------|-------------------------------|------------------------|---|
| | | | | еженедельно 6-8 недель | ежемесячно в течение 6 месяцев |
| Митомицин С | 40 мг (1-2 мг/мл) | 1 ч | однократно в течение 24 часов | еженедельно 6-8 недель | ежемесячно в течение 6 месяцев |
| Доксорубин | 50 мг (1 мг/мл) | 1 ч | однократно в течение 24 часов | еженедельно 6-8 недель | ежемесячно в течение 6 месяцев |
| Эпирубицин | 50-80 мг (1-2 мг/мл) | 1 ч | однократно в течение 24 часов | еженедельно 6-8 недель | ежемесячно в течение 6 месяцев |
| Гемцитабин | 2000 мг (40 мг/мл) | 1-2 ч | однократно в течение 24 часов | еженедельно 6-8 недель | ежемесячно в течение 6 месяцев |
| БЦЖ | 75 или 150 мг | 1 ч | Не рекомендована | еженедельно 6 недель | еженедельно 3 недели через 3 и 6 месяцев, затем каждые полгода до 3 лет |

стандартной химиотерапии, а перспективы ее развития связаны с появлением новых, более эффективных фотосенсибилизаторов [2].

Рекомендованные на сегодняшний день схемы химио- и иммунотерапии приведены в табл. 1.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные об эффективности адъювантной химиотерапии у больных с инвазивными формами РМП после радикальной цистпростатэктомии.

Адъювантная терапия рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенное онкологическое заболевание у мужчин, занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости в США и некоторых странах Европы, а в России выходит на 3 место. Благодаря успехам активного применения программы скрининга РПЖ две трети из вновь выявленных больных могут быть подвергнуты радикальным методам лечения, которыми являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ).

Адъювантная терапия после РПЭ у больных с локализованными формами РПЖ. Среди оперированных пациентов с локализованными формами заболевания в 17-64% случаев выявляется биохимический рецидив, у трети этих больных развивается метастатическое заболевание, и, как следствие, почти 20% оперированных больных умирают от прогрессирования РПЖ [11, 36]. Подобные цифры объясняют стремление улучшить результаты лечения этой категории пациентов за счет комплексной терапии. К сожалению, в обзоре и мета-анализе роли неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии, представленном Kumar S. и соавторами (2006), продемонстрировано отсутствие эффекта дополнительного гормонального лечения у больных РПЖ стадии T1-2N0M0 [25]. Адъювантная гор-

мональная терапия не оказывала значимого влияния на общую и скорректированную выживаемость при сроках наблюдения 5 и 10 лет. Сходные результаты достигнуты при использовании как агонистов рилизинг-гормонов, так и антиандрогенов (бикалутамид 150 мг) [26]. Таким образом, больным локализованными формами РПЖ после РПЭ не показано проведение адъювантной гормональной терапии.

Адъювантная терапия после РПЭ у больных с метастатическими формами РПЖ (pT3N0M0). Результаты хирургического лечения этой категории больных противоречивы, так как пациенты имеют высокий риск лимфогенного или гематогенного метастазирования и их безрецидивная пятилетняя выживаемость не превышает 25-30%. Однако у большого количества больных опухоль до операции расценивается как локализованная форма с высоким риском рецидива, а по результатам гистологического исследования операционного материала выявляются признаки распространения за пределы капсулы предстательной железы (80-85%) [20]. Поэтому, планируя оперативное лечение, целесообразно расценивать этих пациентов как имеющих стадию T3. Ошибочное завышение стадии при такой тактике составляет только 15-27% [42, 44]. У этих пациентов адъювантная терапия бикалутамидом 150 мг при наблюдении 7,6 года показала значимое снижение риска прогрессии в сравнении с РПЭ без адъювантного антиандрогенного лечения [26].

Адъювантная терапия РПЖ после РПЭ у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (pT1-3N1M0).

Выявление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) после РПЭ является абсолютным показанием к адъювантной гормональной терапии в объеме медикаментозной или хирургической кастрации. Эффективность подобной тактики подтверждена результатами исследования E. Messing и соавторов (2006), в которое были включены 98 больных

РПЖ с метастатическим поражением регионарных ЛУ, подвергнутых РПЭ. Больным одной группы (47 человек) проводили немедленную гормональную терапию (70% - Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней, 27% - двусторонняя орхиэктомия), пациенты второй группы (51 человек) переводились под наблюдение; гормональное лечение им назначалось только после выявления признаков рецидива заболевания. Медиана наблюдения составила 11,9 года. Исследование было закончено раньше, чем набрано планируемое количество больных (220 человек) ввиду полученного достоверного снижения риска прогрессирования и смерти от РПЖ в группе с адъювантной гормональной терапией. Так, общая выживаемость больных в группе адъювантной терапии составила 72,4%, а в группе отсроченного лечения 49%, опухоль-специфическая выживаемость – 87,2 и 56,9% соответственно ($p < 0,001$) [27].

При анализе комбинации гормонотерапии и дистанционной ЛТ важно различать несколько потенциальных способов взаимодействия между этими методами. Итоговое уменьшение массы опухоли в результате неoadъювантной гормональной терапии, вероятно, приводит к увеличению вероятности реализации противоопухолевого эффекта ЛТ. При назначении гормональной терапии одновременно с облучением андрогенная супрессия оказывает потенцирующий эффект, очевидно, через индукцию апоптоза. После курса ЛТ гормонотерапия является адъювантным лечением [33].

Адъювантная терапия после ЛТ у больных с локализованными формами РПЖ. Дополнительное лечение у этой группы пациентов нецелесообразно ввиду хороших результатов ЛТ; пятилетняя безрецидивная выживаемость больных локализованными формами РПЖ составляет 95%. Однако результаты ЛТ у пациентов высокого риска (Т2с, Глисон > 7, ПСА > 20 нг/мл) менее утешительны, 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 50%. Для этих больных оптимальной признана неoadъювантная гормональная терапия в течение 6 месяцев с последующей ЛТ, что значительно улучшает безрецидивную выживаемость [15,16].

Адъювантная терапия после ЛТ у больных с местнораспространенными и лимфогенно-диссеминированными формами РПЖ (pT3N0-1M0). Комплексный подход к лечению этой категории больных продемонстрировал значительные преимущества перед самостоятельной ЛТ. Это было показано в исследованиях RTOG 85-31 и EORTC 22863. В первое было включено 977 больных РПЖ в стадии T3-4N0-1M0 или pT3 после РПЭ. Гормональное лечение гозерелином 3,6 мг один раз в 4 недели, начинали с последней недели ЛТ и продолжали до развития рецидива заболевания (488 больных). Контрольную группу составили 489 больных, которым проводили только ЛТ, а гормональное лечение начинали при развитии рецидива. СОД составляла 65-70 Гр, и у больных pT3 60-65 Гр. 5- и 10-летняя общая выживаемость в группе адъювантной терапии была достоверно выше, чем у пациентов, получивших только ЛТ – 76% против 71%

и 53% против 38% соответственно ($p=0,002$). Опухоль-специфическая смертность также была достоверно ниже у больных, получивших немедленную гормональную терапию – 22 и 16% ($p=0,0052$) соответственно. Для пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РПЖ также была значимо выше в группе адъювантной терапии гозерелином. При анализе подгрупп у пациентов с низкодифференцированными опухолями эффективность адъювантного гормонального лечения была достоверно выше, чем у больных с высоко и умеренно дифференцированными образованиями [33].

Исследование EORTC 22863 объединило 415 больных местнораспространенным РПЖ. В качестве сопровождающей и адъювантной терапии пациенты получали гозерелин 3,6 мг 1 раз в 4 недели, начиная с первых дней ЛТ, и ципротерон-ацетат 50 мг 3 раза в день, который начинали принимать за неделю до планируемого локального лечения. Исследование показало достоверно лучшую выживаемость в группе комплексного лечения по сравнению с ЛТ. 5-летняя общая выживаемость составила 78% в группе адъювантной гормональной терапии и 62% ($p=0,001$) в группе ЛТ как самостоятельного метода лечения; 5-летняя безрецидивная выживаемость была 78% и 40% ($p < 0,001$) соответственно. Однако не были подтверждены различия в эффективности гормонального лечения до начала ЛТ у пациентов с различной степенью дифференцировки опухоли [7].

Таким образом, адъювантная терапия больных РПЖ после РПЭ показана только пациентам с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (T1-4N1M0); у пациентов, получивших ЛТ в стадиях T3N0-1M0, комплексное лечение демонстрирует достоверно лучшие результаты.

Адъювантная терапия рака почки

Адъювантная терапия с цитокинами не улучшает выживаемость больных раком почки после нефрэктомии. Кроме контролируемых клинических исследований, показания к адъювантному лечению после хирургического вмешательства отсутствуют [16]. Перспективы адъювантного лечения почечноклеточного рака на сегодняшний день могут быть связаны с применением вакцин и современных таргетных препаратов.

Адъювантная терапия герминогенных опухолей яичка

Адъювантная терапия после орхифуниктулэктомии строго регламентирована и проводится у пациентов I стадии заболевания как при семиномах так и при несеминомах опухолях табл. 2.

Герминогенные опухоли яичка характеризуются благоприятным прогнозом; при точном стадировании и правильном выборе терапии 95-100% пациентов имеют безрецидивную выживаемость более 10 лет в стадиях I–II и 80-95% в более поздних стадиях. Это объясняется

Таблица 2

Классификация I стадии герминогенных опухолей яичка

| Стадия | pT | N | M | S |
|-----------|-------------|----|----|------|
| Стадия I | pT1-4 | NO | MO | SX |
| Стадия IA | pT1 | NO | MO | S0 |
| Стадия IB | pT2 | NO | MO | S0 |
| | pT3 | NO | MO | S0 |
| | pT4 | NO | MO | S0 |
| Стадия IS | Любая pT/ТХ | NO | MO | S1-3 |

высокой чувствительностью герминогенных опухолей к лучевой и современной химиотерапии [21]. Основными факторами, влияющими на результаты лечения, раннее выявление и точное стадирование опухолевого процесса. Большое значение имеет также опыт лечения пациентов в конкретном лечебном учреждении; последний фактор приобретает особое значение для больших группы плохого прогноза при несеминомных опухолях [12].

Адювантная терапия герминогенных семинозных опухолей яичка I стадии. Важно помнить, что после полного обследования и адекватного стадирования процесса у больных семинозой I стадии в 15-20% случаев имеются субклинические метастазы, которые чаще всего локализируются в забрюшинных абдоминальных лимфатических узлах и обуславливают рецидивы после орхифунгукуэктомии [46].

Возможны следующие варианты тактики ведения больных:

1. Адювантная лучевая терапия на парааортальные лимфатические узлы (Th11 – L5) с СОД 20 Гр/15 фракций за 3 недели. В случае ранее проведенного вмешательства в мошонке/паховой области лучевая терапия должна быть расширена до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 30 Гр/15 фракций за 3 недели [17]. Увеличение СОД более 20 Гр нецелесообразно, что было продемонстрировано в рандомизированном исследовании Jones W.G. и соавт. (2005) [22].

2. Для больных группы низкого риска альтернативой лучевой терапии может быть динамическое наблюдение. Мета-анализ четырех проспективных исследований показал, что 5-летняя безрецидивная выживаемость этих больных в случае наблюдения составила 82,3%; при этом важными позитивными прогностическими факторами были размеры опухоли не более 4 см и отсутствие сосудистой инвазии опухоли [45].

3. Один курс адювантной химиотерапии карбоплатином (AUC=7) не показал значимых различий в сравнении с адювантной лучевой терапией после орхифунгукуэктомии при сроке наблюдения 3 года [30]. Таким образом, химиотерапия карбоплатином может стать альтернативой адювантной ЛТ, однако исследования еще не завершены.

Адювантная терапия герминогенных несеминомных опухолей яичка I стадии. Субклинические метастазы у этой категории больных после полного обследования и правильного стадирования отмечаются более чем в 30% случаев. Поэтому адювантная терапия является

важным фактором увеличения выживаемости.

Стадия IA (pT1, эндovasкулярная инвазия отсутствует), низкий риск:

1. Наблюдение – предлагают пациентам, которые согласны находиться под регулярным наблюдением в течение 5 лет. Основное количество рецидивов (80%) клинически проявляется в первый, 12% во второй, 6% в третий, 1% в четвертый и пятый годы наблюдения. Поэтому периодичность контрольных обследований увеличивается с годами; в первый год – каждые 2 месяца, второй и третий годы – 1 раз в квартал, четвертый и пятый годы – один раз в полгода и далее – ежегодно [35].

2. Забрюшинная лимфаденэктомия или ВЕР x 2 курса – проводятся пациентам, которые не согласны с тактикой наблюдения или по психо-социальному статусу не могут регулярно обследоваться в течение 5 лет.

2 курса ВЕР в адювантном режиме позволяют снизить уровень рецидивов до 2,7% и демонстрируют низкий профиль токсичности, а также не оказывают влияния на репродуктивную и сексуальную функцию пациента [14, 34].

Около 30% прооперированных больных (забрюшинная лимфаденэктомия) имеют метастатическое поражение удаленных лимфатических узлов; этим пациентам должно быть проведено 2 курса ВЕР [18]. Однако надо помнить, что пациенты без метастазов в удаленных лимфатических узлах могут иметь рецидивы в забрюшинном пространстве в 10% случаев [16].

Стадия IB (pT2-4), высокий риск:

1. Адювантная химиотерапия – 2 курса ВЕР, в этом варианте суммарная доза этопозида может быть уменьшена до 360 мг/м².

2. Наблюдение или забрюшинная лимфаденэктомия могут быть рекомендованы для пациентов, не желающих проводить химиотерапию в связи с возможной токсичностью. Если в результате хирургического лечения выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов, должно быть проведено 2 курса ВЕР.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что лекарственная и в ряде случаев лучевая адювантная терапия способна существенно улучшить результаты радикального лечения опухолей мочевого пузыря, предстательной железы и яичка. На современном этапе адювантная терапия является одним из ведущих звеньев комплексного и/или комбинированного лечения онкоурологических заболеваний.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С.6-9.
2. Быстров А.А., Русаков И.Г., Соколов В.В., Теплов А.А. Адьювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2007. – №2. – С.30-34.
3. Ролевич А.И., Суконко О.Г., Красный С.А., Жуковец А.Г. Внутрипузырный электрофорез доксорубицина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования // Онкоурология. – 2005. – №2. – С.34-40.
4. Русаков И.Г., Быстров А.А., Теплов А.А., Перепечин Д.В. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2007. – №3. – С.43-45.
5. Au J.L., Badalament R.A., Wientjes M.G. et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial // J. National Cancer Institute. – 2001. – Vol. 93. – № 8. – P.597- 604.
6. Bartoletti R., Cai T., Gacci M. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study // Urology. – 2005. – Vol.66. – P.726-731.
7. Bolla M., Collette L., Blank L., et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial // Lancet. – 2002. – Vol.360. – P.103-106.
8. Boble A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. – 2003. – Vol.169. – P.90-95.
9. Boble A., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression // Urology. – 2004. – Vol. 63. – 682-687.
10. Brausi M.A. New insights in management of non-muscle-invasive bladder cancer // Eur. Urol. Suppl. – 2007. – Vol. 6, № 14. – P. 787-788.
11. Catalona W.J., Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48, № 4. – P. 541-545.
12. Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P. et al. Impact of the treating institution on survival of patients with «poor-prognosis» metastatic non-seminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Working Party // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P.839-846.
13. 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. – Vol. 39, № 1. – P. 95-100.
14. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminoma germ cell tumors of the testis: Medical Research Council report // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol.14. – P.1106-1113.
15. Damico A., Manola J., Loffredo M. et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer; a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol.292, № 7. – P.821-827.
16. European Association of Urology Guidelines 2007 edition.
17. Fossa S.D., Horwich A., Russell. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Council randomized trial // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P.1146-1154.
18. Foster R.S., Roth B.J. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance // Semin. Oncol. – 1998. – Vol.25. – P.145-153.
19. Hendricksen K., Witjes J.A. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBG) // Europ. Urol. Suppl. – 2007. – Vol. 6, №14. – P.800-808.
20. Jhaveri F.M., Klein E.A., Kupelian P.A. et al. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: Evidence for continued stage migration // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17, №10. – P.3167-3172.
21. Jones A., Fergus J.N., Chapman J. et al. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist center? // B.J.U. Int. – 1999. – Vol.84. – P.79-84.
22. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M. et al. Randomized trial 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council trial TE 18, European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN 18525328) // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.25. – P.1200-1208.
23. Kaasinen E., Rintala E., Hellström P. et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma // Europ. Urol. – 2002. – Vol. 42, №2. – P.167-174.
24. Koya M.P., Simon M.A., Soloway M.S. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder // J. Urol. – 2006. – Vol.175. – P.1634-1639.
25. Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – №4. – CD006019.
26. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer // Brit. J. Urol. Int. – 2006. – Vol.29, №2. – P.247-254.

27. Messing EM, Manola J, Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy // *Lancet. Oncol.* – 2006. – Vol.7, №6. – P.472-479.
28. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence // *J. Urol.* – 2000. – Vol.164. – P.680-684.
29. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol.46, №3. – P.336-338.
30. Oliver RT, Mason M, von der Maase H. et al. on behalf MRC Testis Tumor Group and the EORTC GU group. A randomized comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE 19/EORTC 30982 // *Proc. ASCO.* – 2004. – P.385. – Abstract 4517.
31. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer // *J. Urol.* – 1996. – Vol.156. – P.1934-1941.
32. Pfister C, Chautard D, Devonec M. et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study // *J. Urol.* – 2003. – Vol.169. – P.936-937.
33. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA. et al. Adjuvant androgenic blockade after teloradiotherapy for prostate cancer: long-term results of phase III RTOG 85-31 study // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2005. – Vol.61, №5. – P.1285-1290.
34. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.441-448.
35. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol.10. – P.1762-1768.
36. Seitz C, Remzi M, Djavan B. Immediate treatment after PSA progression // *Europ. Urol. Suppl.* – 2005. – Vol.4, №4. – P.28-42.
37. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials // *J. Urol.* – 2002. – Vol.168. – P.1964-1970.
38. 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. – Vol.171. – №6. Pt 1. – P.2186-2190.
39. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta,T1 bladder cancer using EORTC tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // *Europ. Urol.* – 2006. – Vol.49. – P.466-477.
40. Teruo M, Watanabe H, Koboyashi T. Absorption of anti-cancer drugs through bladder epithelium // *Urology.* – 1986. – Vol.27. – P.148-152.
41. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy // *Urol. Clin. North. Am.* – 1992. – Vol.19. – P.529-539.
42. Van Poppel H. Surgery for clinical T3 prostate cancer // *Eur. Urol. Suppl.* – 2005. – Vol.4, №4. – P.12-14.
43. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta,T1 bladder tumors is not associated with increase toxicity: results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial // *Europ. Urol.* – 2003. – Vol.44. – P.429-434.
44. Ward JF, Slezak JM, Blute ML. et al. Radical prostatectomy clinical advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome // *BJU Int.* – 2005. – Vol.95, №6. – P.751-756.
45. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.4448-4452.
46. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In: Horwich A, editor. Testicular cancer: investigation and management // London: Chapman & Hall Medical. – 1999. – P.99.

Поступила в редакцию 28.08.2007 г.