

Центральная клиническая
больница им. Н.А. Семашко
Департамента
здравоохранения МПС РФ,
Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Ю. Бяхов

Достигнутые в последнее десятилетие результаты лекарственной терапии рака мочевого пузыря позволяют оптимистично смотреть на перспективу увеличения продолжительности жизни больных и улучшения ее качества. Дальнейшее совершенствование системного лечения уротелиального рака связано не только с изучением трехкомпонентных комбинаций, включающих таксаны, но и с использованием препаратов принципиально иного механизма действия. Сегодня можно констатировать, что появился новый стандарт химиотерапии – режим гемцитабин+цисплатин.

Рак, возникающий из уротелия (переходноклеточный рак), локализуется в мочевом пузыре, лоханке и мочеточниках в пропорциях 50:3:1. У мужчин опухоли мочевого пузыря составляют 4% от всех злокачественных новообразований, у женщин – 1% [2].

Клиницисты и патологи делят рак мочевого пузыря на 2 группы: поверхностный и инвазивный. При поверхностном уротелиальном раке папиллярные опухоли поражают лишь слизистую оболочку (T_a) или подслизистый слой (T₁), рост этих злокачественных новообразований контролируется трансуретральными резекциями и внутрипузырной химио- и/или иммунотерапией. У 10–15% больных с поверхностным раком мочевого пузыря развиваются инвазивные или метастатические формы [1,4,7].

Основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия, при которой 5-летняя выживаемость составляет 20–50%; вовлечение лимфатических узлов снижает этот показатель до 0–20% [8,25,30].

При диссеминированной форме рака мочевого пузыря единственный метод паллиативной помощи – химиотерапия.

Бурное развитие лекарственной терапии рака мочевого пузыря получила в 80-е годы прошлого столетия, когда была показана эффективность следующих цитостатиков: митомицин С, доксорубицин, цисплатин, винбластин, циклофосфан, 5-фторурацил, ифосфамид, карбоплатин [7]. В сводной табл. 1 приведены данные об эффективности монотерапии цитостатиками при распространенном раке мочевого пузыря.

Таблица 1
Эффективность противоопухолевых препаратов при диссеминированном раке мочевого пузыря

Препарат	Число больных	Эффективность (ПР+ЧР) (%)
Метотрексат	293	29
Митомицин С	122	13
Доксорубицин	274	17
Цисплатин	522	24
Винбластин	38	16
Циклофосфан	98	31
5-фторурацил	141	17
Ифосфамид	101	28
Карбоплатин	327	14

Примечание. ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс (уменьшение опухоли >50%).

На основе этих препаратов были разработаны схемы полихимиотерапии, некоторые из них представлены в табл. 2.

При комбинированном использовании этих препаратов более, чем у половины пациентов, удается добиться объективного ответа (табл. 3).

Как видно из представленной выше таблицы, максимальная эффективность была достигнута при использовании режима М-VAC. Результаты оценки эффек-

Таблица 2
Режимы комбинированной химиотерапии

Режим	Препараты	Доза и режим введения
M-VAC	Метотрексат Винбластин Доксорубин Цисплатин	30 мг/м ² день 1, 15, 22-й 3 мг/м ² день 2, 15, 22-й 30 мг/м ² день 2-й 70 мг/м ² день 2-й
CMV	Метотрексат Винбластин Цисплатин	30 мг/м ² день 1, 8-й 3 мг/м ² день 1, 8-й 100 мг/м ² день 2-й
CisCA	Цисплатин Доксорубин Циклофосфан	70 мг/м ² день 1-й 40 мг/м ² день 1-й 400 мг/м ² день 1-й

Таблица 3
Результаты оценки эффективности различных режимов химиотерапии

Режим	Эффективность (ПР+ЧР) (%)
M-VAC	39–72
MVEC	44–75
CMV	56–58
CisCA	46

Примечание. Cis – cisplatin; M – methotrexate; V – vinblastine; A – doxorubicin; E – epirubicin; C – cyclophosphamide.

тивности режима M-VAC при распространенном раке мочевого пузыря приведены в табл. 4.

C.J. Logothetis и соавт. [18] опубликовали данные рандомизированного исследования эффективности двух режимов химиотерапии: CisCA и M-VAC. Полная и частичная регрессия опухоли зарегистрирована у 46% и у 65% больных соответственно, при этом средняя выживаемость составила 11,2 мес и 8,4 мес после применения M-VAC и CisCA. Таким образом, это исследование еще раз подтвердило, что схема M-VAC является наиболее эффективной по сравнению с другими химиотерапевтическими режимами.

В табл. 5 представлены достаточно интересные режимы химиотерапии, в основе которых лежит митомицин С.

Таблица 4
Схема M-VAC при распространенном раке мочевого пузыря

Протокол	Число больных	ПР (%)	ЧР (%)	Общий ответ (%)	Выживаемость (мес)
MSKCC	194	24	43	67	14,8
PMH	30	13	27	43	10,0
Japan	58	17	40	57	8,0
MDAH	55	35	30	65	11,0
France	67	19	38	57	13,0
Inter-GP	120	13	25	38	12,5

Таблица 5
Эффективность режимов химиотерапии на основе митомицина С у больных с диссеминированной формой рака мочевого пузыря

Комбинация препаратов	Объективный эффект (%)	Авторы
MMC+ADM+CDDP	53–100	Kosmidis et al. (1990) Merrin et al. (1990)
MMC+ADM+FU+VM26	48–60	Garcia-Giralt et al. (1981) Yagoda (1987)
MMC+FU+folinic acid	71	Bets et al. (1990)
MMC+FU+rt	89	Rotman et al. (1987)
MMC+FU+CTX	20	Sahashi et al. (1992)
MMC+MTX	31	Yagoda (1987)

Примечание. MMC – митомицин С; ADM – адриамицин; CDDP – цисплатин; VM26 – везпид; FU – фторурацил; CTX – циклофосфан; MTX – метотрексат; rt – радиотерапия.

Помимо традиционно применяемых схем полихимиотерапии (M-VAC, CMV и др.), внимание исследователей привлекли следующие противоопухолевые лекарственные препараты, вошедшие в клиническую практику в 90-х годах прошлого столетия – паклитаксел, который в режиме монотерапии при диссеминированном раке мочевого пузыря приводит к 46% общего эффекта, доцетаксел – к 31%, гемцитабин – к 22%. Эти препараты стали активно изучаться, как в монотерапии (табл.б), так и в комбинации с другими цитостатиками.

Одно из первых сообщений об эффекте гемцитабина при местнораспространенном и диссеминированном раке мочевого пузыря относится к 1994 г. C.F. Pollera и соавт. [23] обнаружили активность этого препарата при проведении I фазы. Из 15 пациентов, резистентных к терапии по схеме M-VAC, у 4 был зарегистрирован позитивный эффект. Продолжительность эффекта варьировала от 16 до 32 нед. В последующем эти результаты были подтверждены в нескольких исследованиях, которые представлены в табл. 7.

Из приведенной таблицы видно, что гемцитабин в режиме монотерапии эффективен в 26,6% случаев, т.е. у каждого 4-го пациента. Это высокий результат, он сопоставим с эффектом цисплатина.

Опираясь на экспериментальные данные о синергизме противоопухолевого действия цисплатина и гемцитабина, подтвержденные клиническими исследованиями

Таблица 6
Эффективность новых цитостатиков в монорежиме у больных с диссеминированным раком мочевого пузыря

Препарат	Число больных	Общий эффект (%)
Гемцитабин	112	22
Паклитаксел	35	46
Доцетаксел	29	31

Таблица 7

Эффективность гемцитабина в режиме монотерапии инвазивного и метастатического рака мочевого пузыря

Автор	Число больных	Леченные ранее по схеме M-VAC	Число больных с полным эффектом	Число больных с частичным эффектом	Общий эффект (%)	Продолжительность эффекта
Pollera C.F. (1994)	15	+	1	3	27	16–32 нед
Moore M. et al. (1996;1998)	36	-	4	6	36	4–16 мес
Lorusso V. et al. (1996) DeLena M. et al. (1996)	31	+	3	4	22,5	11,8 мес
Kuzel T.M. et al. (1996) Stadler W.M. et al. (1996)	38	-	4	7	29	7,5 мес
Всего	120		12 (10%)	20 (16,6%)	29 (26,6%)	

при лечении немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и поджелудочной железы, эту комбинацию из двух препаратов стали активно изучать при диссеминированном раке мочевого пузыря.

Гемцитабин назначался в классических дозах – 1000 мг/м² в 1,8,15-й дни, а цисплатин либо в еженедельном режиме по 35 мг/м² в те же дни или в 1-й день цикла 75–100 мг/м². Результаты исследования эффективности комбинации гемцитабина и цисплатина приведены в табл. 8.

Больные, леченные датским исследователем Н. Von der Maase (1998), получили гемцитабин и цисплатин в качестве первой линии [31]. Цисплатин вводился 1 раз в неделю. Среди пациентов, ответивших позитивным эффектом на терапию, 3 имели метастазы в кости, 2 – в печень и 1 – в легкие. Медиана выживаемости составила 12,1 месяца.

В американском кооперированном исследовании [15,27] объективный эффект был достигнут у 66% больных, в том числе у больных с метастазами в печень или легкие.

Канадская группа исследователей добилась положительного эффекта от этой комбинации в 71% случаев у пациентов с диссеминированной формой рака мочевого пузыря [22].

Анализируя результаты, представленные в табл. 8, следует отметить, что частота полного ответа на режим гемцитабин+цисплатин увеличилась вдвое и составляет 20%, тогда как гемцитабин в монотерапии позволяет получить полную регрессию только у 10% больных. Общий эффект комбинации соответствует 57,3%, в монорежиме этот показатель у гемцитабина соответствует 26,6%.

В 1998 г. А. Santoro и соавт. опубликовали интересные результаты применения при раке мочевого пузыря комбинации гемцитабина и карбоплатина [24]. Гемцитабин вводили по 1000 мг/м² в 1-й и 8-й день, карбоплатин – 300 мг/м² в 1-й день. Циклы повторяли каждые 4 нед. Из 22 оцененных больных у 5 был зафиксирован полный эффект (22,7%), у 10 – частичный (45,5%). Таким образом, общий эффект составил 68,2%.

Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации гемцитабин+цисплатин позволили провести рандомизированное исследование эффективности данного режима и схемы M-VAC («золотой стандарт»). К настоящему времени закончено это крупное рандомизированное мультинациональное мультицентровое исследование в рамках III фазы. Результаты этой работы изложены Н. Von der Maase и соавт. в 2000 г. [31]. В исследовании приняли участие 405 пациентов с местнораспространенными и диссеминированными формами рака мочевого пузыря, которые ранее не получали химиотерапию. В первую группу вошли 203 пациента (гемцитабин+цисплатин), во второй группе – 202 больных, которые получали режим M-VAC. Такие показатели, как общая выживаемость, время до прогрессирования, прогрессирование на фоне лечения, количество ремиссий, были одинаковы в обеих группах. Однако следует подчеркнуть существенную разницу между этими группами по токсичности и переносимости. Показано, что гематологическая токсичность значительно меньше у больных, получавших комбинацию гемцитабин+цисплатин, чем при использовании схемы M-VAC. Нейтропенический сепсис после комбинации M-VAC был зарегистрирован в 12% случаев, тогда как в первой группе только в 1%. Гос-

Таблица 8

Эффект комбинации гемцитабин+цисплатин при инвазивном и метастатическом раке мочевого пузыря

Авторы	Число больных	Число больных с полным эффектом	Число больных с частичным эффектом	Общий эффект (%)
Von der Maase H. (1998)	37	4	11	41
Stadler W.M. et al. (1997) Kaufmann D. et al. (1998)	47	13	18	66
Moore M.J. et al. (1998)	17	4	8	71
Всего	101	21 (20,8%)	37 (36,5%)	57,3%

питализация в связи с нейтропенической лихорадкой в первой группе потребовалась на 33 дня, тогда как у больных второй группы незапланированная госпитализация по этому же поводу составила 272 дня.

Качество жизни пациентов, получавших гемцитабин и цисплатин, было значительно выше по сравнению с группой больных, леченных по схеме M-VAC.

Таким образом, лечение по схеме гемцитабин+цисплатин оказалось более безопасным и является альтернативой схеме M-VAC при местнораспространенном и диссеминированном раке мочевого пузыря.

Далеко не все больные раком мочевого пузыря в силу преклонного возраста, неудовлетворительного общего состояния или нарушения функции почек могут получать препараты платины.

В связи с этим представляется очень интересным сообщение D. Marengo и соавт. о лечении пожилых больных запущенным раком мочевого пузыря гемцитабином в режиме монокимиотерапии [20]. В исследование включены 23 пациента с медианой возраста 78 лет (73–87), которым вводили гемцитабин 1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. Объективная регрессия опухоли достигнута у 8 из 18 оцененных больных (45%), включая 3 (17%) полные регрессии. Гастроинтестинальная токсичность III степени отмечена в одном случае, гематологическая токсичность III–IV степени – у 2 больных. Полученные предварительные данные указывают на хорошую переносимость и высокую эффективность гемцитабина в монорежиме у пожилых и ослабленных больных.

Не менее интересным представляется и другой класс противоопухолевых препаратов – таксаны, которые в комбинации с гемцитабином могут рассматриваться как альтернатива платиносодержащим режимам. В табл. 9 представлены результаты ряда таких исследований по II фазе. Лечение проводили в качестве первой и второй линий, в том числе у платинорезистентных больных.

Следует отметить, что представленные выше лекарственные комбинации гемцитабина и таксанов имели умеренную токсичность.

Одним из шагов, предпринятых для повышения эффективности лечения местнораспространенного и диссеминированного рака мочевого пузыря, стало включение паклитаксела в схему гемцитабин+цисплатин. Основанием для такой комбинации послужило то, что все три препарата проявили себя активными по отношению к переходноклеточному раку, обладая при этом умеренной токсичностью.

Испанская онкоурологическая группа [12] провела исследование этой тройной комбинации: паклитаксел+цисплатин+гемцитабин. В I фазе исследования паклитаксел вводился в 1-й и 8-й дни, цисплатин – в 1-й день, а гемцитабин – в 1-й и 8-й дни. Доза паклитаксела варьировала от 60 до 90 мг/м², гемцитабина – от 800 до 1000 мг/м², цисплатин назначался в дозе 70 мг/м². В исследование был включен 61 пациент, проводилось 6 курсов с интервалом 3 нед. Полная и частичная регрессии отмечены у 87% больных. Средний срок наблюдения составил 24,5 месяцев, а средняя медиана выживаемости –

Таблица 9

Результаты II фазы клинических исследований комбинации гемцитабина с таксанами при местнораспространенном или метастатическом раке мочевого пузыря

Автор	Комбинация (дозы – мг/м ²)	Число больных оценено	Эффект	Медиана выживаемости
Kaufman S.A. et al. (2002)	Первая и вторая линия P–150 в 1, 15-й дни G–3000 в 1, 15-й дни Повтор с 28-го дня	56/55	21 (7ПР+14ЧР)	9,5 мес
Albers P. et al. (2002)	Вторая линия Режим А G–1250 в 1, 8-й дни P–175 в 1-й день Повтор с 21-го дня Режим В G–1000 в 1-й день P–120 во 2-й день Повтор с 15-го дня	30/27	12 (44%) 8 ПР (А-7;В-1) 4ЧР	7,9 мес
Guardino A.E. et al. (2002)	Вторая линия G–1000 в 1, 15-й дни P–110 в 1, 15-й дни Повтор с 28-го дня	11/11	6(54%) ПР – 18% ЧР – 36%	17 мес
Manola J.B. et al. (2002)	Вторая линия G–800 в 1, 8-й дни D–40 в 1, 8-й дни Повтор с 21-го дня	29/25	5ЧР (20%)	–
Friedland D. et al. (2002)	Первая-вторая линия G–1000 в 1, 8-й дни D–75 в 1-й день Повтор с 21-го дня	44/41	13ЧР (32%)	1 год выживаемость – 68%

Примечание. G–гемцитабин; P–паклитаксел; D–доцетаксел; ПР–полная регрессия; ЧР – частичная регрессия.

24 мес. Из побочных эффектов отмечена астения III степени. Миелотоксичность была умеренной. Для II фазы исследования авторами была рекомендована следующая схема: паклитаксел 80 мг/м² в 1-й и 8-й дни; цисплатин 70 мг/м²; гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Результаты оценены у 58 больных. Средний возраст составил 66 лет. Гематологическая токсичность разной степени выраженности отмечена у 49 пациентов. Среди них фебрильная нейтропения зарегистрирована у 20% больных, смерть, связанная с нейтропеническим сепсисом—у 1 больного. Колонистимулирующие факторы назначались у 39% больных. Из негематологической токсичности чаще отмечалась тошнота и рвота, а также астения. Эффект лечения оценен у 46 больных. Полная регрессия отмечена у 26%, частичная – у 53%, общий положительный эффект лечения зарегистрирован у 79%. Средний период наблюдения составил 12 мес.

Использование комбинации из трех противоопухолевых препаратов позволило добиться выраженного позитивного эффекта. Однако ее роль в лечении распространенного рака мочевого пузыря должны определить следующие исследования III фазы.

Одним из лимитирующих факторов для назначения цисплатина является нарушение функции почек, что нередко наблюдается у больных с уротелиальными опухолями. Следовательно, необходимы альтернативные курсы химиотерапии. В табл. 10 представлены сводные данные по объективным результатам и токсичности комбинации паклитаксела и карбоплатина.

Данные, приведенные в табл. 10, показывают, что сочетание паклитаксела и карбоплатина позволяет добиться объективного положительного ответа в среднем у 44% больных распространенным раком мочевого пузыря. Гематологическая токсичность проявлялась, в основном, нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией, а негематологическая токсичность выражалась в нейропатии, тошноте, рвоте, мукозитах, артралгиях и миалгиях.

Интересными представляются данные исследования Hussain и соавт, которые изучали эффективность комбинации паклитаксела, карбоплатина и гемцитабина у 49 больных диссеминированным раком мочевого пузыря. Лечение проводилось по схеме: паклитаксел 200 мг/м² в 1-й день, карбоплатин АUC-5 в 1-й день и гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Основной токсичностью оказалась

гематологическая: нейтропения III–IV степени встречалась у 17 и 19 больных соответственно, тромбоцитопения III степени – у 15 больных, IV степени – у 6. Анемия III–IV степени зарегистрирована у 10 и 2 пациентов соответственно. У 15 больных (32%) отмечена полная регрессия заболевания, у 17 (36%) – частичная резорбция. Общий объективный эффект наблюдался у 68% пациентов. Средняя продолжительность жизни составила 14,7 месяцев, 1 год прожили 59% больных. Обнадешивающие результаты эффективности паклитаксела позволили проводить исследования его с другими препаратами. Сводные данные по режиму и результатам этих исследований представлены в табл. 11.

Применение доцетаксела в монорежиме в качестве первой линии позволило добиться объективной ремиссии у 31% больных и у 13% пациентов, получавших ранее химиотерапию. На ASCO-2003 M.J. Voeyer и соавт. представили результаты рандомизированного исследования комбинации гемцитабин+карбоплатин (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни, карбоплатин АUC-5 в 1-й день) и гемцитабин+доцетаксел (гемцитабин 1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни, доцетаксел 85 мг/м² в 8-й день). В исследование были включены 44 пациента с распространенным раком мочевого пузыря. Общий эффект отмечен в первой группе у 39% больных, во второй группе, получавших гемцитабин и доцетаксел, этот показатель составил 50%. Гематологическая токсичность: нейтропения III–IV степени имела место у 66% и 85% больных, получавших гемцитабин+карбоплатин и гемцитабин+доцетаксел соответственно, тромбоцитопения встречалась в 39% и 12% случаев.

Таким образом, достигнутые в последнее десятилетие результаты лекарственной терапии распространенного рака мочевого пузыря позволяют отнести его к химиочувствительным опухолям. Это дало возможность начать исследования лекарственной терапии инвазивной формы рака мочевого пузыря в качестве неoadьювантного и адьювантного лечения.

Назначение неoadьювантной химиотерапии у больных инвазивным раком мочевого пузыря, по данным одних авторов, позволяет улучшить отдаленные результаты на 10–15%; другие считают, что предоперационная химиотерапия не влияет на отдаленные результаты по сравнению с цистэктомией. Однако следует отметить, что неoadьювантная химиотерапия позволяет лишь выделить

Таблица 10

Результаты исследования эффективности и токсичности паклитаксела и карбоплатина

Автор	Число больных	Доза паклитаксела, мг/м ²	Доза карбоплатина	Общий эффект (%)	Токсичность – степень/число больных	
					Гематологическая	Негематологическая
Vanhu et al.	16	150–200	AUC-6	56	III–IV (9)	III (4)
Redman et al.	36	200	AUC-5	51,5	III (16)	I–II (4)
Schnack et al.	15	175	AUC-5	66	III–IV (3)	–
Droz et al.	58	225	AUC-6	34	III–IV (31)	III (15)
Buaer et al.	36	175	AUC-6	43,5	III–IV (25)	II–III (11)

Таблица 11

Результаты исследования эффективности паклитаксела в комбинации с другими препаратами

Автор	Название, доза, режим введения		Число больных	Общий эффект (%)
	Паклитаксел, мг/м ²	Другие препараты		
Meyers et al. (1998)	225	Карбоплатин АУС-6 Метотрексат 10–60 мг/м ²	29	50
Vaishampayan et al. (1999)	200	Карбоплатин АУС-5 Гемцитабин 800 мг/м ² в 1, 8-й дни	36	66
Bellmunt et al. (1998)	60–90 в 1, 8-й день	Цисплатин 70 мг/м ² в 1-й день Гемцитабин 800–1000 мг/м ² в 1, 8-й дни	12	88
Calvo et al. (1997)	100 в 1-й день	Цисплатин 20 мг/м ² в 1–3-й дни 5-фторурацил 800 мг/м ² в 1–3-й дни	12	75

группу больных с хорошим (когда удается получить полную клиническую регрессию опухоли) и плохим прогнозом (когда позитивный противоопухолевый эффект минимальный или его нет).

Роль адьювантной химиотерапии местнораспространенного рака мочевого пузыря также оценивается различными исследователями неоднозначно. М. Stockle и соавт. изучали эффективность режима M-VAC у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии [28]. Проводилось III–IV курса химиотерапии. Контрольную группу составили пациенты после цистэктомии, которым не проводилось дополнительное противоопухолевое лечение. Средний срок наблюдения составил 24 мес. В первой группе больных, получавших адьювантную химиотерапию, прогрессирование отмечено у 17% больных, во второй группе – у 78%. Достоверных различий в общей выживаемости не получено, хотя безрецидивная выживаемость оказалась выше у больных, получавших химиотерапию. Некоторые авторы считают, что адьювантная химиотерапия позволяет улучшить отдаленные результаты лечения только в группе больных с высоким риском развития рецидива (в среднем на 20–30%).

Следует отметить, что проведенные исследования не приводят убедительных данных об эффективности системной химиотерапии в режиме неoadьювантного и адьювантного лечения у больных инвазивным раком мочевого пузыря. Появление новых препаратов, совершенствование схем химиотерапии, последующие многоцентровые и рандомизированные исследования должны определить место лекарственной терапии в комплексном лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Таким образом, достигнутые в последнее десятилетие результаты лекарственной терапии рака мочевого пузыря позволяют оптимистично смотреть на перспективу увеличения продолжительности жизни больных и улучшения ее качества. Дальнейшее совершенствование системного лечения уротелиального рака связано не только с изучением трехкомпонентных комбинаций, включающих таксаны, но и с использованием препаратов принципиально иного механизма действия.

Сегодня можно констатировать, что появился новый стандарт химиотерапии – режим гемцитабин+цисплатин.

Литература

1. Гарин А.М., Базин И.С. Гемцитабин – новый перспективный препарат из группы антиметаболитов. – М., 1999.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2002.
3. Манзюк Л.В. Гемцитабин в химиотерапии некоторых солидных опухолей // Рус. мед. журн., – 2003 – Т. 11, № 11 (183). – С. 636-640.
4. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. – М., 2001. – 243 с.
5. Фигурин К.М. Химиотерапия опухолей мочевыводящих путей // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 11 (183). – С. 631-635.
6. Фигурин К.М. Рак мочевого пузыря // Современ. онкол. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 59-61.
7. Albers P, Siener R, Michael R. et al. Randomized phase II trial of gemcitabine and paclitaxel with or without maintenance treatment in patients with cisplatin refractory transitional cell carcinoma // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 797.
8. Bassi P, Ferrante G.D, Piazza N. et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort.
9. Bellmunt J, Carles J, Climent MA. et al. Phase I trial of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (TCG) in patients (PTS) with advanced transitional cell carcinoma (TTC) of the urothelium // Proc. ASCO. – 1998. – Vol. 17. P. 321. – Abstr. 1236.
10. Calvo E, Aramendia J.M., Garcia-Foncillas J. et al. Paclitaxel (T) combination chemotherapy in untreated and in resistant stage IV transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder: a retrospective study // Proc. ASCO. – 1997. – Vol. 16. – P. 330. – Abstr. 1178.
11. DeLena M, Gridelli C, Lorusso V. et al. Gemcitabine activity (objective responses and symptom improvement) in resistant stage IV bladder cancer // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 15. – P. 246.
12. Friedland D, Gregurich MA, Belt R. et al. Phase II evaluation of docetaxel plus gemcitabine in patients with advanced unresectable urothelial cancer // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 2427.

13. *Gianni Beretta*. Scientific Update., 2001. XVI edition. – Turin, 2001.
14. *Guardino AE., Srinivas S.* Gemcitabine and paclitaxel as line chemotherapy for advanced urothelial malignancies // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 2413.
15. *Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al.* Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ: final results of a phase II study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 17. – P. 320a. – Abstr. 1235.
16. *Kaufman D.S., Carducci M.A. et al.* Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 767.
17. *Lamm DL.* Diagnosis and treatment of bladder cancer // Anti-Cancer Drugs. – 1992. – Vol. 3. (Suppl. 1). – P. 39-47.
18. *Logothetis C.J., Samuels M.L., Ogden S. et al.* Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with Locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastases // J. Urol. – 1985. – Vol. 134. – P. 460-464.
19. *Manola J.B., Dreicer R., Wilding G. et al.* Gemcitabine and docetaxel in advanced carcinoma of the urothelium: report of a phase II Eastern Cooperative Group trial // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 796.
20. *Marengo D. et al.* Gemcitabine monochemotherapy in the elderly patient with advanced bladder cancer // Proc. ASCO. – 2002. – Abstr. 2414.
21. *Meyers F.J., Edelman M.J. et al.* Phase I/II trial of paclitaxel, Carboplatin and methotrexate in advanced transitional cell carcinoma // Proc. ASCO. – 1998. – Abstr. 1222.
22. *Moore J.M., Winquist E.W., Murray N. et al.* Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2876-2881.
23. *Pollera C.F., Ceribelli A., Crecco M. et al.* Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from phase I study // Ann. Oncol. – 1994. – Vol. 5. – P. 182-184.
24. *Santoro A., Santoro M., Maiorino L. et al.* Phase II trial of gemcitabine plus carboplatin for urothelial transitional cell carcinoma in advanced or metastatic stage. 10th NCI-EORTC Symp. New drugs in cancer. Therapy 1998. – Amsterdam. – Abstr. 647.
25. *Schoenberger M.P., Walsh P.C., Breazeale D.R. et al.* Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup // J. Urol. – 1996. – Vol. 155, N 2. – P. 490-494.
26. *Sengelfv L., Kamby C., Lund B., Engelholm S.A.* Docetaxel and cisplatin in metastatic cancer: a phase II study // Proc. ASCO. – 1998. Abstr. 1322.
27. *Stadler W.M., Kuzel T.M., Roth B. et al.* Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 3394-3398.
28. *Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al.* Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and adjuvant cycles of chemotherapy – results of a controlled prospective study // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 302-307.
29. *Vaishampayan U., Smith D., Redman B. et al.* Phase II evaluation of carboplatin, paclitaxel, and gemcitabine in advanced urothelial carcinoma // Proc. ASCO. – 1999. – Vol. 333a. – Abstr. 1282. Poster Presentation.
30. *Vieweg J., Gschwend J.E., Herr H.W. et al.* Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer // J. Urol. – 1999. – Vol. 161, !2. – P. 449-454.
31. *Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al.* Gemcitabine and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // J. Clin. Oncol. – 2000 – Vol. 17. – P. 3068-3077.

Поступила в редакцию 11.17.2003 г.