

А.А. ЗИМИЧЕВ¹, М.С. КЛИМЕНТЬЕВА², А.С. КОРАБЕЛЬНИКОВ¹

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Проведено изучение прогностических значений различных методов в лечении рака мочевого пузыря, освещены подходы к лечению рака мочевого пузыря. Выполнен обзор отечественных и иностранных источников литературы по вопросам методов лечения рака мочевого пузыря и прогнозирования результатов, осуществлено изучение статей и работ по проблеме данного заболевания.

Ключевые слова: *рак мочевого пузыря, методы лечения, прогноз*

Зимичев Александр Анатольевич - доцент кафедры урологии СамГМУ, кандидат медицинских наук. E-mail: zimichev@mail.ru

Климентьева Марина Сергеевна - врач-уролог урологического отделения СОКГБВ. E-mail: m.s.klim@mail.ru

Корабельников Александр Сергеевич - ассистент кафедры урологии СамГМУ. E-mail: nibilius2009@rambler.ru

A.A. ZIMICHEV¹, M.S. KLYMENTYEVA², A.S. KORABELNIKOV¹

¹Samara State Medical University

²Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans

PROGNOSTIC VALUE OF DIFFERENT TREATMENT METHODS FOR BLADDER CANCER

The study of the prognostic value of different methods in the treatment of bladder cancer was carried out, covering approaches to the treatment of bladder cancer. A review of Russian and foreign sources of literature on the treatment of bladder cancer and predicting outcomes was performed, including the study of articles and papers on the problems of this disease.

Keywords: *bladder cancer, treatment methods, prognosis*

Alexandr Zimichev - Candidate of Medical Sciences, associate professor at the Department of Urology, E-mail: zimichev@mail.ru

Marina Klimenteva - urologist of the Urology Department, SRCH for WV. E-mail: m.s.klim@mail.ru

Alexandr Korabelnikov - assistant professor at the Department of Urology. E-mail: nibilius2009@rambler.ru

На прогноз заболевания, частоту последующего рецидивирования опухоли, возникновение осложнений терапии, и, в конце концов, на выживаемость во многом влияет выбор оптимального подхода к лечению. Существуют различные подходы к терапии больного раком мочевого пузыря.

Хирургическое лечение инвазивных форм рака мочевого пузыря остается одной из сложных задач онкоурологии [1].

Все виды оперативного лечения опухолей мочевого пузыря можно разделить на: 1. Трансуретральная резекция (ТУР). 2. Резекция мочевого пузыря. 3. Цистэктомия. 4. Паллиативные операции [6].

Цель исследования: изучение прогностических значений различных методов в лечении рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

Выполнен обзор отечественных и иностранных источников литературы, рассматривающих вопросы методов лечения рака мочевого пузыря и прогнозирования результатов, осуществлено изучение статей и работ по проблеме данного заболевания.

Результаты и обсуждение

Целью ТУР опухолей мочевого пузыря является постановка правильного диагноза и удаление всех видимых образований. Небольшие опухоли (<1 см) могут быть удалены единым блоком. Крупные опухоли следует удалять фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с мышцей и границами удаляемой зоны.

Трансуретральная резекция (ТУР) – хирургическое вмешательство, которое

проводится для диагностики, стадирования и лечения немышечноинвазивного рака мочевого пузыря (НМРМП) [14].

Хотя ТУР является часто выполняемой операцией, почти всегда имеет место вероятностный подход к распространению и границам опухоли. Устраняет данное ограничение вторая, повторная, ре-резекция, выполняемая после первичной ТУР. Важным моментом является то, что влияние на исход НМРМП имеет морфологическая оценка опухоли.

Частота резидуальных опухолей, выявленных по данным ре-ТУР, варьирует от 27 до 78%. Персистенция заболевания при стадии Та составляет 27-72%, при T1 – 33-78%. Несмотря на обоснованную тактику лечения, поверхностный рак мочевого пузыря прогрессирует до мышечного слоя в 20-30% случаев, обычно в течение 5 лет. Выполнение цистэктомии до инвазии в мышечный слой ухудшает показатель выживаемости. Отсутствие опухоли, по данным повторной ТУР, обусловило низкий процент рецидивов, большую длительность безрецидивного периода и меньшую частоту прогрессии, по сравнению с пациентами, которым проводилась единственная операция. Пятилетнее обсервационное исследование 124 пациентов показало, что у 63% субъектов, перенесших повторную ТУР, опухоль не рецидивировала по сравнению с 40% пациентов после единственной операции. Прогрессия до мышечноинвазивного рака отмечена только у 3% больных после ре-ТУР. Повторная операция также увеличивала краткосрочный ответ на БЦЖ терапию.

Выполненный Brausi M.A. et al. [15] анализ 7 рандомизированных исследований показал существенные различия в частоте рецидивирования в различных клиниках. Частота 3-месячного рецидивирования варьировала от 0 до 46% и зависела от качества выполнения ТУР разными хирургами. Из 214 пациентов, перенесших ре-ТУР при Ta и T1 стадии рака мочевого пузыря, опухоль вновь выявлена у 37%, если оператором был хирург-уролог, и у 26%, если оператором был обучающийся урологии субъект [27].

Инвазивный РМП, на долю которого на момент первичного установления диагноза приходится около 30% опухолей этой локализации, характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высоким риском раннего возникновения экстраорганных очагов заболевания. Как правило, инвазивный уротелиальный рак является высоко злокачественной опухолью с бы-

стрым темпом распространения на более глубокие слои органа, паравезикальную клетчатку, прилежащие структуры малого таза. На сегодняшний день в США и большинстве европейских стран радикальная цистэктомия с билатеральной лимфаденэктомией является стандартом лечения инвазивного РМП. Однако, несмотря на такой обширный объем оперативного вмешательства, у половины оперированных больных в течение ближайших 2-х лет развиваются отдаленные метастазы.

При инвазивных формах рака мочевого пузыря радикальная цистэктомия обеспечивает более чем 10-летнюю выживаемость.

По мнению некоторых авторов, радикальная цистэктомия должна выполняться при поверхностном раке мочевого пузыря [24]. Показаниями являлись наличие многофокусного первичного и рецидивного рака G2-3, инвазия в шейку мочевого пузыря и уретру, неэффективность предшествующего комплексного лечения. Однако летальность после цистэктомии остается достаточно высокой [2, 7, 13].

В хирургическом лечении рака мочевого пузыря существует два подхода: первый – это сохранение пузыря, а второй – реконструкция пузыря [23]. Назначение первого подхода – излечить рак, обеспечив нормальную функцию мочевого пузыря. При втором подходе начальное лечение состоит в радикальной цистэктомии с последующим отведением мочи или реконструкцией органа [23].

Радикальная цистэктомия является эффективным методом лечения первичной опухоли мочевого пузыря [23]. По мнению некоторых авторов, радикальная цистэктомия должна выполняться по четко установленным показаниям в ранних стадиях рака мочевого пузыря [12].

С развитием хирургических пособий по реконструкции мочевого пузыря смертность после радикальной цистэктомии снизилась с 20 до 2–0,5% [23]. Но после радикальной цистэктомии у 10,5% больных развиваются осложнения – острая кишечная непроходимость и кишечные свищи, что ухудшает прогноз заболевания. Причиной таких осложнений был рецидив опухоли. Кроме того, в литературе встречается достаточно много описаний и отдаленных метастазов после радикальной цистэктомии – в молочные железы, в головной мозг, в кожу, половой член, и возникновение рака верхних мочевых путей [16]. В стадии инвазии опухоли в мышечный слой у 40–85% больных раком мочевого пузыря в момент обращения имеются отдаленные метаста-

зы, а у 15–20%, ввиду распространенности процесса, выполнить радикальную операцию невозможно.

Цистэктомия является подлинно радикальным методом лечения рака мочевого пузыря, и ограничение показаний к ней, стремление сохранить хотя бы часть мочевого пузыря связаны только со сложностью последующей деривации мочи, методы которой далеко еще не совершенны [6] и приводят к снижению качества жизни больного, неблагоприятно влияя на прогноз предстоящей жизни. Хотя цистэктомия является наиболее радикальным методом лечения рака мочевого пузыря, выполнение ее у больных с регионарными метастазами и выходом опухоли в окружающую клетчатку ухудшает прогноз течения заболевания [17].

При раке мочевого пузыря в степени распространенности T2-T3 в условиях Nx, NO, N1 показана резекция мочевого пузыря при обязательном соблюдении онкологического принципа максимального радикализма [6]. При умеренно и высокодифференцированном раке мочевого пузыря степени распространенности T2 отдается предпочтение резекции мочевого пузыря, так как после этих операций рецидивы диагностируются только у 43% больных, а после ТУР – у 65% [11], тем самым значительно улучшая прогноз жизни больного. Некоторые авторы считают целесообразным производить расширенную резекцию при возможности ее выполнения с последующим комбинированным и комплексным лечением, так как выживаемость больных после резекции мочевого пузыря оказывается выше, чем после цистэктомии, несмотря на большой риск рецидива и необходимости повторного лечения [3]. Однако важно учитывать, что рак мочевого пузыря оказывает выраженное индуктивное воздействие на относительно сохраненные участки слизистой оболочки органа, где встречаются множественные участки дисплазии от I до IV степени и метаплазии, и в слизистой оболочке остаются потенциальные возможности развития нового злокачественного образования [6], что может резко ухудшить результаты лечения.

При инвазивном раке мочевого пузыря можно ограничиться резекцией мочевого пузыря [8]. Так, проведение пациентам с единичными нерезидивными опухолями без дополнительного лечения резекции мочевого пузыря обеспечивает общую пятилетнюю выживаемость 80,1%; при T2-100%, при T3a – 88,5% и при T3b 45,7%, а в зависимости от степени дифференцировки опухоли – для высокодиффе-

ренцированного рака – 100%, для умереннодифференцированного – 53,5%.

У пациентов с низкой степенью дифференцирования опухолей наблюдается высокий процент (70%) рецидивов после органосохраняющего лечения [23]. В течение 5 лет диагностируются рецидивы у 65% пациентов, в течение 10 лет – у 81% и в течение 15 лет – у 88%. Риск же прогрессирования заболевания до мышечной инвазии составляет около 10%. Метастазирование низкодифференцированного переходноклеточного рака мочевого пузыря коррелирует со степенью распространенности заболевания: наименьший процент отмечен при T2 – 1,5% случаев, при степени распространенности T3 – 39%, при T4 – 51%.

После радикального хирургического лечения инфильтрирующего рака мочевого пузыря 50% больных умирают от метастазов в первые 2 года. При раке мочевого пузыря T3 степени распространенности выживаемость в течение 5 лет обеспечивается при самостоятельной лучевой терапии у 9,6% пациентов, только при оперативном лечении у 31% пациентов, а при комбинированном лечении – у 51% пациентов. Отсюда можно предположить, что комбинированное лечение можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор.

Согласно современным представлениям, лечение поверхностных новообразований мочевого пузыря должно состоять из удаления опухоли, профилактики рецидивов и предупреждения прогрессии опухоли, что достигается внутрипузырной химиотерапией и иммунотерапией [5].

ТУР с последующей внутрипузырной химиотерапией снижает вероятность рецидива поверхностных форм рака мочевого пузыря [5]. Предпочтительно использовать именно внутрипузырный способ введения химиотерапевтического препарата при поверхностных опухолях мочевого пузыря [4]. Частота рецидивов у больных с первичными опухолями, получавших профилактическую химиотерапию, составила 42,3%, а в контрольной группе – 64,9%.

Иммунотерапия БЦЖ высокоэффективна при лечении поверхностных карцином (эффективность одного курса внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ по данным разных авторов составляет 50–80%) и значительно снижает частоту рецидивирования, не оказывая при этом выраженного побочного действия [18]. При проведении иммунотерапии БЦЖ у больных с рецидивными опухоля-

ми мочевого пузыря рецидив наблюдался у 16,5% больных, а при проведении химиотерапии – у 75,6%, в контроле – 87,5% [9]. В зависимости от степени дифференцировки при опухолях G1 рецидив возник в 28,5% случаев (69% в контроле), при опухолях G2 рецидив возник в 47% (72% в контроле) и при опухолях G3 рецидив возник в 53% случаев (77% в контроле). Таким образом, на ранних стадиях опухоли иммунотерапию в комбинированном лечении больных можно рассматривать как более благоприятный прогностический фактор, чем химиотерапию.

У больных с риском локального распространения и метастазирования чем интенсивнее лечение, тем лучше результат по местному контролю, выживаемости и прогнозу жизни больного [19].

Рак мочевого пузыря относится к опухолям, восприимчивым к химиотерапии, причем первоначальный ответ на лечение отмечается у 40-70% больных. Химиотерапия РМП включает традиционную цитотоксическую, таргетную и иммунотерапию.

При монотерапии наиболее часто использовались цисплатин и метотрексат, которые имели ограниченную эффективность и частоту ответа на лечение от 5% до 50% [25]. При комбинированной химиотерапии, которая оказалась значительно эффективнее монотерапии, последовательно применяются несколько лекарств. Одними из традиционных схем комбинированной химиотерапии являются GC (гемцитабин, цисплатин) и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин). Схема CMV – цисплатин, метотрексат и винбластин, менее токсична и лучше переносится больными, но считается менее эффективной, хотя на сегодняшний день сравнительных исследований не проводилось.

Несмотря на то, что терапевтический ответ наблюдается в 70% случаев применения химиотерапии первой линии, у большинства больных развивается рецидив. Препаратами второй линии являются винфлунин, пеметрексед, таксаны, ифосфамид, оксалиплатин.

Винфлунин – единственный препарат, который на данный момент был оценен в исследовании фазы 3 [22]. Из 370 пациентов с распространенным РМП, принявших участие в исследовании, у 9% был достигнут терапевтический результат с увеличением выживаемости на 2-3 месяца, хотя это значение и не было статистически значимым.

Пеметрексед, относящийся к группе препаратов, воздействующих на метабо-

лизм фолатов, в исследовании 2 фазы показал эффективность в виде частоты терапевтических ответов 6% со средней выживаемостью 10 месяцев.

Терапия ингибиторами VEGF (эндотелиальный сосудистый фактор роста) основывается на современных знаниях об активности ангиогенеза в солидных опухолях и их метастазах. Ретроспективные исследования указывают на существование корреляции между плотностью сосудистой сети опухоли, так же как и экспрессией VEGF, и прогнозом распространенного РМП.

Сунитимиб относится к поликиназным ингибиторам (эффективен и в отношении VEGF). В исследовании 2 фазы монотерапия сунитимибом позволила достичь частичной ремиссии у 8% пациентов, стабилизации заболевания, длительностью 3 и более месяцев – у 54% [22], также сунитимиб тестировался в комбинации со схемой GC.

Преждеклинические исследования демонстрируют возможность регуляции функционирования уротелия путем воздействия на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), а также известен факт гиперэкспрессии EGFR в клетках уротелия при гиперплазии и промотировании опухолевого роста [26]. В дальнейшем была выявлена гиперэкспрессия EGFR в клетках РМП и отмечена ассоциация между степенью экспрессии и ухудшением прогноза и прогрессированием стадии, дедифференцировкой, что определяет возможность использования терапевтического воздействия на EGFR [20].

Цетуксимаб – моноклональные анти-EGFR-антитела – исследовался в комбинации с традиционной химиотерапией РМП, например с паклитакселом. Частота ответа в группе комбинации цетуксимаба с паклитакселом составила 28,5%. Средняя длительность выживаемости без прогрессии составила 16 недель. Авторы полагают, что цетуксимаб усиливает противоопухолевое действие таксанов.

Гефитиниб – ингибитор тирозинкиназы EGFR – также проходит тестирование в сочетании с разными препаратами, с несколько разочаровывающими результатами. В исследовании второй фазы монотерапия гефитинибом вызвала лишь 1 частичный терапевтический ответ среди 31 пациента, с средней выживаемостью в 3 месяца.

Неoadъювантная терапия – системная химиотерапия, которая проводится до плановой радикальной операции с целью уничтожения микрометастазов. Клинический эффект неoadъювантного

лечения оказывается лучше, по сравнению с адъювантной программой за счет уменьшения размеров опухоли мочевого пузыря перед операцией, что в свою очередь является показателем чувствительности опухоли к химиопрепаратам [21]. В настоящее время частота ответа опухоли на воздействие различных препаратов в неoadъювантном режиме не превышает 14-38%, а общий ответ на лечение по адъювантной схеме составил 30-65%. Недостатком применения химиотерапии до операции является отсрочка радикального хирургического лечения местнораспространенной опухоли.

Схемы адъювантной химиотерапии применяются в качестве дополнительного метода лечения после операции. Преимуществом использования метода является стадирование опухоли после операции и лучшее прогнозирование болезни. Сохранение органа всегда является важным вопросом как для пациента, так и для врача. В настоящее время нет рандомизированных сравнительных исследований радикальной цистэктомии и органосохраняющих методик. Органосохраняющая тактика применяется у больных, которые отказываются от радикальной операции или она им противопоказана. Химиотерапия с лучевой терапией или без нее применяется при стадиях T2N0M0 или T3N0M0 в комплексе с радикальной операцией, посредством чего становится возможным устранение как глубокой инвазии в мышечный слой, так и распространения опухоли за пределы стенки органа в околопузырную клетчатку. Методика применения неoadъювантной химиотерапии перед ТУР МП – один из методов сохранения мочевого пузыря, который нуждается в дальнейших хорошо разработанных исследованиях.

Противоречивые данные получены о влиянии лучевой терапии на прогноз заболевания. Так, цистэктомия, проведенная после предоперационного облучения, обусловила послеоперационную летальность у 8% больных и преимущества комбинированного лечения представляются спорными по сравнению с самостоятельной цистэктомией [23]. Лучевая терапия с последующей радикальной резекцией опухоли по результатам сопоставима с цистэктомией. При сочетании операции с дистанционным облучением и внутритканевой лучевой терапией, количество рецидивов опухоли снижается до 30%, обеспечивая десятилетнюю выживаемость у 79,5% больных, но при этом возрастает риск развития лучевых циститов, инфицирование ран, появление язв

на стороне имплантации, тяжелая диарея, фиброз с нарастающим уменьшением объема мочевого пузыря и персистирующей гематурией [23].

Как благоприятный прогностический фактор можно оценить комплексное лечение. Сочетание хирургического лечения, химиотерапии и облучения эффективно для лечения больных с регионарными метастазами, выходом опухоли в окружающую клетчатку и для сохранения органа [10]. Основой благоприятного влияния на прогноз комплексного подхода является кооперация лучевой и химиотерапии, а также наличие радиосенсибилизирующих свойств у ряда химиопрепаратов. При комплексном лечении у больных с инвазивным раком мочевого пузыря через 1 год у 66,6% больных достигнута полная регрессия опухоли, у 12,8% - частичная регрессия, у 10,3% - стабилизация ракового процесса. Выживаемость в 1 год составила 89,7% [4]. При правильном подборе больных 5-ти и 10-летние результаты выживаемости сравнимы с цистэктомией [7]. Комплексное лечение обеспечивает полную ремиссию опухоли у 60-70% больных. При комплексном лечении больных, которым была выполнена цистэктомия, а в дальнейшем выявлены отдаленные и регионарные метастазы, в 11% случаях отмечена регрессия, в 29% достигнута стабилизация метастазов в лимфатических узлах таза. У больных с отдаленными метастазами в 7% случаев достигнута регрессия метастазов, в 15% случаях отмечена стабилизация [4]. Комплексное лечение оказалось самым эффективным для сохранения мочевого пузыря и функции почек по уровню выживаемости при раке мочевого пузыря T2-T4, однако этот подход должен применяться индивидуально с учетом факторов прогноза [4].

Заключение

Таким образом, на основании анализа литературы невозможно однозначно оценить в плане прогноза тот или иной подход к лечению. По мнению одних авторов, цистэктомия является единственным радикальным методом лечения рака мочевого пузыря, и показания к нему надо расширять. По мнению других авторов, после цистэктомии отмечается достаточно высокая летальность, много осложнений, низкая 5-летняя выживаемость и явное снижение качества жизни больного. Показания к дополнительной, комплексной и комбинированной терапии рака мочевого пузыря все еще достаточно спорны. Комплексное лечение с резекцией мочевого пузыря является не менее

радикальным лечением, чем тотальная цистэктомия, и выживаемость при этом оказывается сопоставима с цистэктомией [26]. Преимущества лучевой терапии состоят в сохранении функции пузыря, отказе от внешних приспособлений для мочеиспускания и сохранении потенции у мужчин. В настоящее время ведутся активные исследования по использованию иммунобиологических таргетных препаратов для лечения распространенного РМП, однако накопленный опыт их применения мал. В мировой литературе представлено ограниченное число работ, в которых каким-либо образом оценивалась эффективность профилактики РМП, что делает данный вопрос высокоактуальным для современной онкоурологии.

Список литературы

1. Зимичев А.А., В.Н. Маклаков Сравнительный анализ отдаленных результатов органосохраняющего и органосоносящего лечения рака мочевого пузыря // Креативная хирургия и онкология. – 2009. – № 1. – С. 18-20.
2. Зимичев А.А., В.Н. Маклаков Оптимизация комбинированного лечения рака мочевого пузыря при сочетании неoadъювантной полихимиотерапии и адъювантной внутрипузырной химиотерапии // Креативная хирургия и онкология. – 2009. – № 1. – С. 15-17.
3. Зимичев А.А. Приоритетность органосохраняющей тактики в лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 79-82.
4. Карякин О.Б. Комбинированное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря // Урология и нефрология. – 1996. – № 5. – С. 17-19.
5. Лопаткин Н.А. Лечение опухолей мочевого пузыря // Обнинская конференция по онкоурологии (1998 г.): материалы докладов. – Обнинск, 1998. – 56-57 с.
6. Лопаткин Н.А. Лечение опухолей мочевого пузыря // Урология и нефрология. – № 4. – 1996. – С. 12-17.
7. Матвеев Б.П., Пирцхалашвили Г.Г. Причины летальности после цистэктомии по поводу опухоли мочевого пузыря // Урология и нефрология – 1993. – № 5. – С. 20-22.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря // Урология и нефрология. – 1998. – № 3. – С. 25-28.
9. Матвеев Б.П., Корякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. – 88 с.
10. Матвеев Б.П. Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. М., 1987. – С. 7–12.
11. Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А. Онкоурология. М.: Мед. из., 1973. – 116 с.
12. Ткачук В.Н. Ближайшие и отдаленные результаты БЦЖ-профилактики рецидивов рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции // Урология и нефрология. – 1997. – № 9. – С. 23-25.
13. Шипилов В.И. Рак мочевого пузыря. М., 1983.
14. Babjuk M. Second resection for non-muscle-invasive bladder carcinoma: current role and future perspectives. Eur. Urol. 2010 Aug;58(2):191-2. doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.019.
15. Brausi M.A. et al. (2002) Variability in the recurrence rate at the first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur. Urol.41, 523-531.
16. Boccafroschi C., Robutti F., Montefiore F. et al. Cancer of bladder // Pathologica. – 1992. – Vol. 84, № 1091. – P. 269-273.
17. Boring C.C., Squires B.A., Tong T. Cancer statistics // Cancer J. Clin. – 1993. – № 43. – P. 7-26.
18. Boccon-Gibod L., Leneu C., Herve I. M. et al. Bladder tumors invading the lamina propria (stage A/T1): influence of endovesical bacillus Calmette-Guerin therapy on recurrence and progression // Europ. Urol. – 1989. – Vol. 16. – P. 401-404.
19. Botista J.E., Palou J., Iglesias J., Sanchotene E. et al. Cancer of bladder // Eur. Urol. 1994. – 2514. – P. 313-315.
20. Berger M.S., Greenfield C., Gullick W.J., Haley J., Downward J., Neal D.E., Harris A.L., Waterfield M.D. Evaluation of epidermal growth factor receptors in bladder tumours // Br J Cancer. 1987 Nov;56(5):533-7.
21. Bjorin D.F. et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy // J Clin Oncol. 1999;17:3173-81.
22. Bellmunt J., Ribas A., Eres N., Albanell J., Almanza C., Bermejo B. et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma // Cancer. 1997;80:1966-72.
23. Carter M.F., Daiton D.P., Garnett J.E. Bladder cancer in men // J. Urol. – 1994, Dec. – Vol. 152. – P. 231-232.
24. Corral D.A., Bahnson R.R. Recurrent transitional cell carcinoma in an anal conduit treated by sardwicz chemotherapy and surgica: resection // J.Urol. – 1993, Aug. – Vol. 150. – P. 471-472.
25. Chester J.D., Hall G.D., Forster M., Protheroe A.S. Systemic chemotherapy for patients with bladder cancer – current controversies and future directions // Cancer Treat Rev. 2004;30:343-58.
26. Dunst J., Sauer R., Schrott K. M. et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience // Int-J-Radiat-Oncol-Boi-Pnys. – 1994. – № 30. – P. 261-266.
27. Zurkirchen M.A. et al. Second TUR of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists // Urol. Int. – 2004. – Vol. 72. – P. 99-102.