

монотерапии, привело к исчезновению аденоматоза эндометрия и других видов гиперпластических процессов. Лечебный эффект препарата сопровождается изменением в связывании эстрогенов в цитозольной фракции с их рецепторами; снижением содержания ПГЕ в образцах тканей эндометрия; повышением уровня ПССГ и уменьшением биологически активной фракции свободных эстрогенов в сыворотке крови.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-62-006.6-085

К. М. Фигурин, Б. П. Матвеев, Б. В. Кудашев

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

НИИ клинической онкологии

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря, причину которых многие исследователи видят в наличии микрометастазов к моменту выполнения операции, заставили искать новые терапевтические подходы. Значительного улучшения результатов лечения удалось достичь благодаря развитию и внедрению в клиническую практику в последние два десятилетия химиотерапевтического метода. В настоящее время стандартной химиотерапией при раке мочевого пузыря является комбинация из 3 или 4 препаратов, основанная, как правило, на использовании цисплатина и метотрексата. Суммарный «ответ» на лечение при этом наблюдается приблизительно у 70% больных, включая 30% полных регрессий [5, 7, 20, 22].

Наиболее широко применяются схемы химиотерапии: MVAC [14, 19, 20]; CMV [5, 12, 24]; CISCA [7, 8]; CAP [11, 18].

Материалы и методы. Системная химиотерапия препаратами метотрексат, винбластин, адриамицин, платидиам была проведена в ОНЦ РАМН 213 больным раком мочевого пузыря: мужчин — 193 (90,6%), женщин — 20 (9,4%). Средний возраст пациентов составлял 56 лет (31—79 лет). Не получали ранее лечения 167 человек, рецидивная опухоль была у 46 больных. У 197 пациентов химиотерапия рассматривалась как предоперационное (неоадьювантное), а у 16 — как самостоятельное лечение.

Задачей химиотерапии у больных, подлежащих оперативному лечению, являлось уменьшение объема опухоли и создание условий для абласического выполнения радикальной органосохраняющей операции.

Обследование, помимо общеклинических методов, включало цистоскопию, бимануальную пальпацию, ультразвуковую или компьютерную рентгеновскую томографию мочевого пузыря и органов таза, экскреторную урографию, цитологическое исследование мочи. У всех больных имелась цитологическая или гистологическая верификация диагноза: переходноклеточный рак.

При распределении больных по стадиям заболевания была использована клиническая классификация TNM, предложенная Международным противораковым союзом и дополненная ВОЗ и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) (1989 г.).

Стадия T1NXM0 была у 44 (20,7%), T2NXM0 — у 76 (35,7%), T3NXM0 — у 77 (36,2%), T4NXM0 — у 2 (0,94%) больных; 14 пациентов имели метастазы в регионарные лимфатические узлы либо отдаленные метастазы. Среди 77 пациентов со стадией T3NXM0 у 57 диагностирована стадия T3a и у 20 — T3b.

Мы использовали следующую схему химиотерапии: метотрексат 20 мг/м² внутривенно, 1-й и 8-й дни; винбластин 4 мг/м² внутривенно, 1-й и 8-й дни; адриамицин 30 мг/м² внутривенно, 2-й день; цисплатин 100 мг/м² внутривенно, 2-й день. Интервал между курсами лечения составлял, как правило, 28 дней.

22. Surico N., Amedeo M. S., Givello T. et al. // *Panninerva*. — 1988. — Vol. 30(3). — P. 164—168.
23. Tabibzaden S., Kaffka K. L. // *J. clin. Endocr.* — 1980. — Vol. 70. — P. 1000—1006.
24. Vitoratos N., Gregorion O. et al. // *Int. J. Gynaec. Obstet.* — 1991. — Vol. 34(2). — P. 157—161.

Поступила 22.08.93 / Submitted 22.08.93

K.M.Figurin, B.P.Matveyev, B.V.Kudashev

SYSTEMIC THERAPY FOR BLADDER CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Unsatisfactory results of surgery for bladder cancer, that in the opinion of many investigators are due to the presence of micrometastases at the time of surgery, necessitate the search for new therapeutic approaches. The treatment results have been improved considerably over the last two decades owing to development and clinical application of chemotherapy. At present standard chemotherapy schedules for cancer of the bladder consist of 3 or 4 drugs, as a rule including cisplatin and methotrexate. Response to such treatment reaches 70%, with 30% complete response [5, 7, 20, 22].

The most common chemotherapeutical schedules are MVAC [14, 19, 20], CMV [5, 12, 24], CISCA [7, 8], CAP [11, 18].

Materials and Methods. Systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin, platidiam was given at the CRC RAMS to 213 patients with bladder cancer. There were 193 (90.6%) males and 20 (9.4%) females. Mean age 56 years (31—79 years). 167 patients were previously untreated, 46 patients had cancer recurrence. In 197 cases the chemotherapy was treated as preoperative (neoadjuvant) and in 16 cases as autonomous.

In the patients eligible for surgery the purpose of the chemotherapy was to reduce the tumor mass and to create conditions for ablative definitive bladder-salvage surgery.

The patients' examination, besides general clinical methods, included cystoscopy, bimanual palpation, ultrasonic or computered X-ray bladder and pelvis tomography, excretory urography, cytologic urinalysis. All the patients had transitional cell carcinoma verified cytologically or histologically.

The cases were staged according to the TNM classification, proposed by the International Union Against Cancer and supplemented by the WHO and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (1989).

There were 44 (20.7%) T1NXM0, 76 (35.7%) T2NXM0, 77 (36.2%) T3NXM0, 2 (0.94%) T4NXM0 cases. 14 patients had regional lymph node or distant metastases. Of the 77 patients with T3NXM0 cancer 57 had stage T3a and 20 stage T3b.

We used the following chemotherapy schedule: methotrexate 20 mg/m² intravenously days 1 and 8; vinblastine 4 mg/m² intravenously days 1 and 8; adriamycin 30 mg/m² intravenously day 2; cisplatin 100 mg/m² intravenously day 2. The intercycle interval was as a rule 28 days.

Treatment efficacy was assessed according to new proposals of the WHO in standardization of reporting results of cancer treatment [1].

Chemotherapy toxicity was evaluated according to recommendations of the WHO and UICC for reporting toxicity.

Statistical analysis of the results was performed by Kaplan-Meier, Longreng and chi-squared techniques.

Results and Discussion. 64 patients received 1, 102 patients 2, 40 patients 3, 7 patients 4 and more cycles of chemotherapy. The 213 patients received a total of 419 cycles of chemotherapy.

При оценке эффективности лечения мы руководствовались «Новыми предложениями ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных» [1].

Оценку токсичности химиотерапии проводили согласно «Рекомендациям ВОЗ и Международного противоракового союза для учета токсичности».

При статистической обработке результатов использовали метод Kaplan Meier, Longreng, χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Закончили лечение после проведения 1 курса 64 пациента, после 2 курсов — 102, после 3 — 40, 4 курса химиотерапии и более проведены 7 пациентам. Всего 213 больным было проведено 419 курсов химиотерапии.

В результате химиотерапии полная регрессия опухоли отмечена у 25 (11,7%) больных, частичная регрессия — у 60 (28,2%); у 116 (54,5%) пациентов лечение было неэффективным. Эффект не был оценен у 9 пациентов. Трое больных умерли от осложнений химиотерапии.

Анализ результатов лечения показал, что эффективность химиотерапии зависит от стадии заболевания: с увеличением местной распространенности опухоли (T) эффективность химиотерапии снижается. У больных в стадии T2NXM0 частота полных и частичных регрессий составила 26,3 и 26,3%, а у больных в стадии T3aNXM0 — 5,3 и 29,8% соответственно. При инвазии опухоли в паравезикальную клетчатку (T3b) вообще не получено ни одной полной регрессии.

Это наше наблюдение полностью согласуется с данными других авторов [6, 13, 14, 16, 17]. Например, по данным H. Scher [15], полная регрессия опухоли при стадии заболевания T2 была достигнута у 43% больных, а при стадии T4 — только у 8%.

Изучение результатов лечения показало, что эффективность химиотерапии зависит от числа проведенных курсов (рис. 1). Суммарный ответ опухоли на лечение составил после 1 курса химиотерапии 20,1% после 2 курсов — 47,7%, после 3 курсов — 70,2%. Причем нарастало число как полных регрессий (от 2,3% после 1 курса до 12,8% после 3 курсов), так и частичных. Различия результатов статистически достоверно ($p=0,05$).

Мы рассмотрели результаты лечения 40 больных, получивших 3 последовательных курса химиотерапии. Анализ показал, что с увеличением числа курсов эффективность лечения повышается: увеличивается число частичных регрессий, у 6 пациентов после 3-го курса удалось добиться полной регрессии опухоли. Однако суммарный эффект после 2 и 3 курсов химиотерапии практически не изменился и составил 65 и 70% соответственно. У всех больных, «отвечающих» на химиотерапию, эффект нарастал постепенно от частичной регрессии к полному исчезновению опухоли. Мы не отмечали скачкообразного развития полной регрессии опухоли у больных, у которых первые 2 курса химиотерапии были неэффективными. На основании этого наблюдения мы смогли заключить, что для решения вопроса о длительности предоперационного лечения достаточно провести 2 курса химиотерапии. Если после них не отмечается «ответа» опухоли на лечение, дальнейшее проведение химиотерапии нецелесообразно, так как вероятность регрессии опухоли мала, а время для оперативного лечения потенциально операбельных больных сокращается. Если же после 2 курсов лечения получен частичный эффект, продолжение химиотерапии может привести к полной регрессии опухоли у части больных.

Наши наблюдения согласуются с данными литературы. О зависимости эффективности химиотерапии от числа проведенных курсов и о постепенности нарастания

As a result of chemotherapy complete response was achieved in 25 (11.7%), partial response in 60 (28.2%) and no response in 116 (54.5%) cases. 9 cases were unevaluable. Three patients died from chemotherapy complications.

Analysis of treatment results showed that chemotherapy efficacy depends upon disease stage, i.e. the greater the local disease advance (T), the poorer the chemotherapy results. In stage T2NXM0 complete and partial response rates were 26.3 and 26.3%, while in stage T3aNXM0—5.3% and 29.8%, respectively. There were no complete responses among cases with cancer invasion in paravesical cellular tissue (T3b).

This is in agreement with data of other authors [6,13,14,16,17]. For example, by H.Scher [15] complete response in stage T2 was achieved in 43%, and in stage T3 in 8% of cases only.

Chemotherapy efficacy also depended on the number of cycles given (fig.1). Total response to treatment was 20.1% after 1 cycle, 47.7% after 2 cycles, 70.2% after 3 cycles of chemotherapy. The increase was observed in percentage of both complete (2.3% after 1 cycle to 12.8% after 3 cycles) and partial response. The difference was statistically significant ($p=0.05$).

We analyzed results of treatment of 40 patients receiving three consecutive cycles each. The analysis showed that response to treatment increased with the number of cycles received mainly due to partial response, in 6 patients complete response was first achieved after 3 cycles of chemotherapy. While the total response after 2 and 3 cycles was practically the same: 65 and 70%, respectively. In all responders to chemotherapy the response was increasing gradually from partial to complete. There were no sharp improvement to complete response in non-responders to the first 2 cycles of chemotherapy. Basing on these findings we came to the conclusion that judgement on duration of preoperative chemotherapy might be made after 2 cycles of chemotherapy. If there is no response to treatment after 2 cycles, further chemotherapy is not reasonable, because probability of tumor regression is too small, while appropriate time for surgery in potentially operable patients may be missed. If two cycles of chemotherapy result in partial response, its continuation may lead to complete response in some of the patients.

Our observations agree with reports published in the literature. The correlation of chemotherapy efficacy and the number of cycles is reported in [6,13,14]. In the investigation of H.Scher et al. [21] response to treatment was 59% after 2 or less cycles and 82% after 3 or more cycles of chemotherapy. Continuation of chemotherapy in 17 responders to 2 cycles led to further cancer regression. The investigators think that chemotherapy should be discontinued if there is no response after 2 cycles, and surgery or radiotherapy are more reasonable modalities of further treatment [6].

In our investigation there were 25 complete responses: 5 were achieved after 1 cycle, 14 after 2 cycles and 6 after 3 cycles of chemotherapy.

After complete response was established 17 (68%) of the 25 complete responders received preventive chemotherapy for stabilization of the effect. Chemotherapy was continued by the same schedule.

Four complete responders to chemotherapy underwent surgery aimed to verify the result morphologically within 1 mo following treatment. In 3 of the 4 patients subjected to surgery histological study discovered cancer cells in the bladder wall in spite of the fact that there was no exophytic component of the tumor.

22 patients were followed-up. 14 (63.7%) of the 22 patients developed recurrence of bladder cancer.

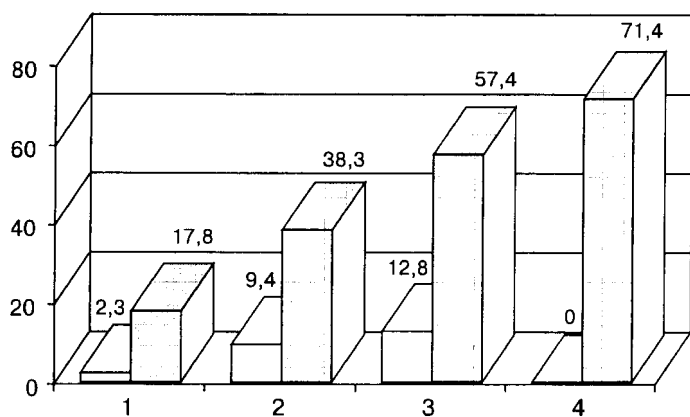


Рис. 1. Эффективность химиотерапии в зависимости от числа проведенных курсов.

По вертикали — эффективность химиотерапии, %; по горизонтали — число проведенных курсов.

Белые столбики — полный эффект, столбики с точками — частичный.

Fig.1. Percentage of response to chemotherapy vs the number of chemotherapeutical cycles.

Numbers on the vertical show response to chemotherapy, %; numerals on the horizontal show the number of cycles.

Light bars show complete response, dotted bars show partial response.

эффекта сообщают ряд авторов [6, 13, 14]. Так, Н. Scher и соавт. [21] отметили регрессию опухоли у 59% больных, получивших не более 2 курсов химиотерапии, в то время как среди больных, получавших 3 курса лечения и более, эффективность его составила 82%. Авторы сообщают, что у 17 больных, «отвечивших» на проведение 2 курсов химиотерапии, дальнейшее лечение привело к увеличению регрессии опухоли. По мнению исследователей, если после 2 курсов опухоль не реагирует на химиотерапию, лечение прекращают и назначают операцию или лучевую терапию [6].

Полная регрессия опухоли была получена в нашем исследовании у 25 больных: у 5 пациентов после 1 курса лечения, у 14 — после 2 курсов и у 6 — после 3 курсов химиотерапии.

После установления полной регрессии 17 (68%) больных из 25 получали профилактическую химиотерапию для закрепления эффекта. Лечение проводилось по той же схеме.

Четырем больным в течение 1 мес после констатации полной регрессии были произведены операции с целью морфологической верификации излеченности. У 3 из 4 прооперированных больных при гистологическом исследовании были обнаружены клетки рака в стенке мочевого пузыря, несмотря на то, что экзофитный компонент опухоли не определялся.

Прослежены в отдаленные сроки 22 больных. У 14 (63,7%) из 22 пациентов появились рецидивные опухоли в мочевом пузыре.

Наши наблюдения подтверждают выводы других исследователей о том, что достижение полной регрессии не говорит об излеченности больного [2]. По данным J. Flamm [4], только 12,5% больных с полной регрессией опухоли сохраняют ремиссию без цистэктомии. О развитии рецидивов или появлении метастазов рака мочевого пузыря у больных с полной регрессией сообщают многие авторы [6, 12, 21, 23]. По данным Н. Herr [6], рецидивы появились у 11 (61%) из 18 больных с полной регрессией опухоли в результате химиотерапии.

Our findings support conclusions of other authors that complete response cannot be considered evidence of a cure [2]. J. Flamm [4] reports that 12.5% of complete responders only retain remission without cystectomy. There are many other reports of bladder cancer recurrence or metastasis in patients with complete response [6, 12, 21, 23]. In the investigation of H. Herr [6] 11 (61%) of 18 complete responders to chemotherapy developed cancer recurrence later.

Our results speak in support of the opinion of many foreign authors that outcomes of preoperative chemotherapy are of great prognostic value [3, 9, 10, 11]. 5-year survival in complete responders ($87.5 \pm 6.4\%$) was significantly higher than in patients showing partial (5-year survival $39.7 \pm 6.1\%$) or no response (5-year survival $15.9 \pm 3.6\%$) (fig. 2). 5-year survival of partial responders is significantly higher than that of non-responders to chemotherapy ($p < 0.05$).

The chemotherapy schedules showed moderate toxicity. The most common toxicities were nausea and vomiting following platidium administration. Many patients presented alopecia. Hematologic toxicity was detected in 52.5% of the cases, in 9.2% it reached grades III and IV. Nephrotoxicity as increased creatinine and blood urea was found in 27.1% of the cases, in 2.3% nephrotoxicity was assessed as grade II—III, in the rest of the cases manifestations of toxicity were mild. Oral and gastrointestinal mucosal complications were discovered in 6.6%, septic diseases (pneumonia, pyelonephritis, sepsis) in 7.0%, ototoxicity in 3.4%, ECG changes in 13.5% of the cases. In 3 (1.4%) cases chemotherapy complications were fatal. All the deaths were caused by sepsis at the background of marked leukopenia and thrombocytopenia.

Conclusions. 1. Systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin, platidium resulted in a 39.9% objective response of patients with transitional cell bladder carcinoma.

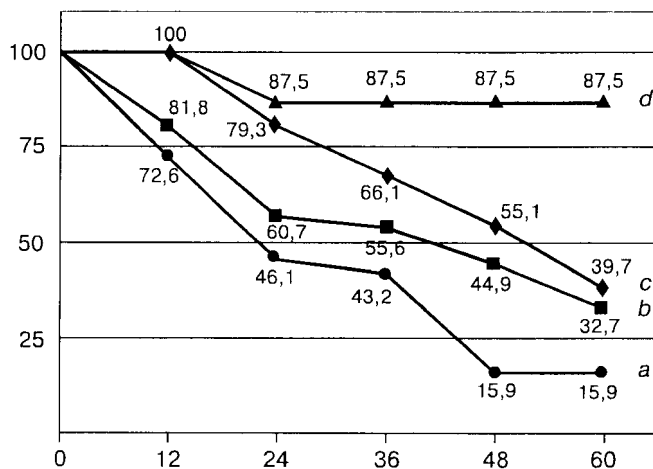


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных раком мочевого пузыря в зависимости от эффективности химиотерапии.

а — без эффекта; б — вся группа; с — частичный эффект; д — полный эффект.

По оси абсцисс — время наблюдения, мес; по оси ординат — выживаемость, %.

Fig.2. 5-year survival in bladder cancer vs response to chemotherapy.

а, no response; б, whole group; с, partial response; д, complete response.

Numbers on the x axis show months of follow-up, numbers on the y axis show percentage of survival.

Наши данные подтверждают вывод многих зарубежных исследователей о том, что результаты предоперационной химиотерапии имеют важное прогностическое значение [3, 9, 10, 11]. Пятилетняя выживаемость в группе больных с полной регрессией ($87,5 \pm 6,4\%$) достоверно выше результатов лечения больных с частичной регрессией (5-летняя выживаемость $39,7 \pm 6,1\%$) и леченых без эффекта (5-летняя выживаемость $15,9 \pm 3,6\%$) (рис. 2). Пятилетняя выживаемость больных с частичной регрессией также достоверно выше, чем этот показатель у больных, у которых химиотерапия была неэффективной ($p < 0,05$).

Токсичность применявшейся схемы химиотерапии была умеренной. Наиболее общими ее проявлениями были тошнота и рвота после введения платидиама. У большинства больных имела место алоpecia. Проявления гематологической токсичности отмечались у 52,5% больных, причем только в 9,2% наблюдений она была III и IV степени. Нефротоксичность в виде повышения уровня креатинина и мочевины в крови наблюдалась у 27,1% больных, из них у 2,3% отмечалась нефротоксичность II—III степени, а у остальных пациентов нарушения были минимальными. Осложнения со стороны слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта отмечались в 6,6%, септические (пневмония, пиелонефрит, сепсис) — в 7%, ототоксичность — в 3,4%, изменения ЭКГ — в 13,5% случаев. Умерли от осложнений химиотерапии 3 (1,4%) больных. Причиной смерти у всех пациентов явился сепсис, развившийся на фоне выраженной лейко- и тромбоцитопении.

Выводы. 1. Проведение системной химиотерапии препаратами метотрексат, винбластин, адриамицин, платидиам позволило добиться объективного эффекта у 39,9% больных переходноклеточным раком мочевого пузыря.

2. Эффективность лечения повышается с увеличением числа курсов химиотерапии: частичная и полная регрессия опухоли наблюдались у 20,1% больных после проведения 1 курса, у 47,7% — после 2 курсов, у 70,2% — после проведения 3 курсов лечения.

3. Токсичность химиотерапии была умеренной: гематологическая токсичность III—IV степени отмечалась у 9,2%, нефротоксичность II—III степени — у 2,3% больных.

4. Для решения вопроса о продолжительности предоперационной химиотерапии достаточно проведения 2 курсов лечения. Если после них не отмечается регрессии опухоли, дальнейшее проведение химиотерапии нецелесообразно.

5. Во всех случаях клинически полной регрессии необходимо производить глубокую биопсию из места бывшей опухоли с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря или выполнять открытую резекцию стенки мочевого пузыря для гистологического подтверждения эффекта. Больные с полной регрессией опухоли нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, так как у 63,7% пациентов развивается рецидив рака мочевого пузыря.

7. Результаты химиотерапии больных инвазивным раком мочевого пузыря имеют важное прогностическое значение. Пятилетняя выживаемость больных с полной регрессией составляет $87,5 \pm 6,4\%$, с частичной регрессией — $39,7 \pm 6,1\%$ и с отсутствием эффекта — $15,9 \pm 3,6\%$ больных.

2. Treatment efficacy is increasing with the number of chemotherapeutic cycles: partial and complete response was 20.1% after 1 cycle, 47.7% after 2 cycles and 70.2% after 3 cycles of chemotherapy.

3. Chemotherapy toxicity was moderate: grade III—IV hematological toxicity was observed in 9.2%, grade II—III nephrotoxicity in 2.3% of the cases.

4. Judgement upon duration of preoperative chemotherapy may be made after 2 cycles. If there is no response after 2 cycles, continuation of chemotherapy is not reasonable.

5. In all cases of complete response deep biopsy by transurethral bladder resection or open bladder wall resection should be performed to verify histologically the response to treatment. Patients with complete tumor response should be carefully monitored, as 63.7% of them develop bladder cancer recurrence.

6. Results of chemotherapy for invasive bladder cancer are of great prognostic value. 5-year survival is $87.5 \pm 6.4\%$ in complete responders, $39.7 \pm 6.1\%$ in partial responders, and $15.9 \pm 8.6\%$ in non-responders.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гапуш А. М., Транезников Н. Н. // *Вопр. онкол.* — 1978. — Т. 24, № 6. — С. 44—47.
2. Debrayne F. M. // *Urology (A.)* — 1991. — Vol. 30, № 2. — P. 81—84.
4. Flamm J., Sagaster P., Fischer M. et al. // *Euro.-Amer. Conf. on Urol. Cancer, Clin. and Biol. Progr.*; 15—18 Sept. — 1992. — Greece. Final programme — Book of Abstr. — P. 43.
5. Harker W. G., Meyers F. J., Freiha F. S. et al. // *J. clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1463—1470.
6. Herr H. W., Whitmore W. F., Morse M. J. et al. // *J. Urol.* — 1990. — Vol. 144, № 5. — P. 1083—1088.
7. Logothetis C. J., Samuels M. L., Ogden S. et al. // *Ibid.* — 1985. — Vol. 134. — P. 460—464.
8. Logothetis C. J., Dexeus F. H., Chong C. et al. // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141, № 1. — P. 33—37.
9. Lynch D. F. // *J. Urol. clin. North Amer.* — 1991. — Vol. 18, № 3. — P. 543—546.
10. Martinez-Pineiro J. A., Martin M. G., Arocena F. et al. // *CUETO study 84005. Evaluation of Chemotherapy in Bladder cancer.* — 1992. — P. 103—128.
11. McCullough D. L., Cooper R. M., Yeaman L. D. et al. // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 849—852.
12. Moutzouris G., Asvestis Ch., Papulexis G. et al. // *Euro.-Amer. Conf. on Urol. Cancer, Clin. and Biol. Progr.*; 15—18 Sept. 1992. — Greece. Final programme — Book of Abstr. — P. 95.
13. Prout G. R., Shipley W. U., Kaufman D. S. et al. // *J. Urol.* — 1990. — Vol. 144, № 5. — P. 1128—1136.
14. Scher H. I., Yagoda A., Herr H. W. et al. // *Ibid.* — 1988. — Vol. 139, № 3. — P. 470—474.
15. Scher H. I. // *Seminars Oncol.* — 1990. — Vol. 17, № 5. — P. 555—565.
16. Scher H., Herr H., Sternberg C. et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) and bladder preservation / Eds T. Splinter, H. I. Scher. Neo-adjuvant chemotherapy of invasive bladder cancer. — New York, 1990. — P. 179—186.
17. Schmidt A. et al. // 22-nd Congr. Soc. Int. Urol., Sevilla, Spain. — Nov. 3—7. — 1991. — Abstr. book. — P. 224.
18. Seichira Ozono et al. // *Ibid.* — P. 220.
19. Soloway M. S., Ishikawa S., Taylor T., Ezell G. // *J. surg. Oncol.* — 1989. — Suppl. 1. — P. 40—45.
20. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. J. et al. // *J. Urol.* — 1985. — Vol. 133, № 3. — P. 403—407.
21. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. et al. // *Ibid.* — 1988. — Vol. 139, № 3. — P. 461—469.
22. Stoter G., Splinter T. A. W., Child J. A. et al. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 137. — P. 663—667.
23. Tannock I., Gospodarowicz M., Connolly J., Jewett M. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 142, № 2(1). — P. 289—292.
24. Wahle S. M., Williams R. D., Gerstbrein J. J. et al. // *Wld J. Urol.* — 1988. — Vol. 6, № 3. — P. 158—162.

Поступила 22.07.92 / Submitted 22.07.92