

Mesane kanserlerinde radyoterapi

Radiation therapy for bladder cancer

Dr. Ömür Karakoyun Çelik¹, Dr. Fatma Sert²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Manisa

²Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van

ÖZET

Kasa invaziv değişici epitel hücreli mesane kanserlerinin standart tedavisi bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ile birlikte radikal sistektomi (RS) olmasına rağmen bu tedavi ciddi morbiditeyi de beraberinde getirmektedir. Meme, anüs, larinks, ekstremite, özafagus ve prostat gibi kanserler için uygulanan organ koruyucu kombine modalite tedavilerin başarılı bir şekilde modern onkolojide yerini alması ile mesane kanserlerinde de organ koruyucu tedaviler konusu gündeme gelmiştir. Modern mesane koruyucu stratejiler, mesanenin maksimal transüretral rezeksiyonu (TUR-M) ve radyo-duyarlılaştırıcı kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi kombinasyonlarından oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık 3/4'ünde kombine modalite tedavi uygulamaları ile mesane korunabilmekte ve çağdaş RS serilerine benzer uzun dönem sağ kalım oranları elde edilmektedir. Organ koruyucu kombine modalite tedavi mesane kanserli seçilmiş hasta grupları için önerilebilecek, güvenli ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi alternatifidir.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, kombine-modalite tedavi, radyokemoterapi, TUR-M, mesane koruyucu tedavi.

İletişim (✉): okarakoyuncelik@yahoo.com

ABSTRACT

The standart of care for muscle-invasive transitional-cell carcinoma of the bladder is radical cystectomy (RC) with bilateral pelvic lymph node dissection, even though RC can be associated with significant morbidity. Organ conservation by combined-modality therapy which commonplace in contemporary oncology, with succes in cancer of breast, anus, larynx, limb, esophagus and prostate come into question for bladeer cancers as well. Modern bladder-sparing strategies combine maximal transurethral resection of bladder tumor (TUR-B) followed by an induction course of concurrent radiation therapy and sensitizing chemotherapy. Aproximately ¾ of surviving patients maintain their bladder using combined-modality therapy with long term survival rates comparable to those of RS. Organ-sparing combined-modality therapies can be recommended for selected bladder cancer patients as a safe and proven alternative.

Key words: Bladder cancer, radiochemoteraphy, combined-modality herapy, bladder-sparing treatments.

Mesane kanserleri, Amerika ve İngiltere'de beşinci en sık görülen kanserlerdir (1). Hastaların %70'i 65 yaş ve üzeridir. Değişici epitel hücreli (transizyonel hücreli) kanserler tüm mesane kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde tümör yüzeysel iken (Ta, Tis, T1) %20'sinde kas invazyonu gözlenmektedir. Başarılı lokal tedaviye rağmen kas invazyonu bulunan hastaların %50'den fazlası metastatik hastalık nedeniyle kaybedilmektedir.

Yüzeysel mesane kanserlerinde RT'nin rolü

Yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde radyoterapinin rolü hiçbir zaman tartışılmamıştır. Tis-T1 tümörler için standart tedavi TUR-M ve fulgurasyondur. İntravesikal immünoterapi ve/veya kemoterapi yüksek dereceli, multifokal, Tis'nun eşlik ettiği veya rekürren tümörlerde uygulanmaktadır. Ancak, yüksek dereceli T1 tümörler yüksek oranda lokal-bölgesel yineleme göstermeleri nedeniyle diğer yüzeysel mesane tümörlerinden ayrı olarak değerlendirilmektedir (2-4). Klinik evresi T1, derecesi 3 olan mesane kanserli hastaların yaklaşık %20-30'unda kas invazyonu bulunması nedeniyle bu hastalarda TUR-M'yi takiben intravezikal tedavi yerine kombine radyo-kemoterapi

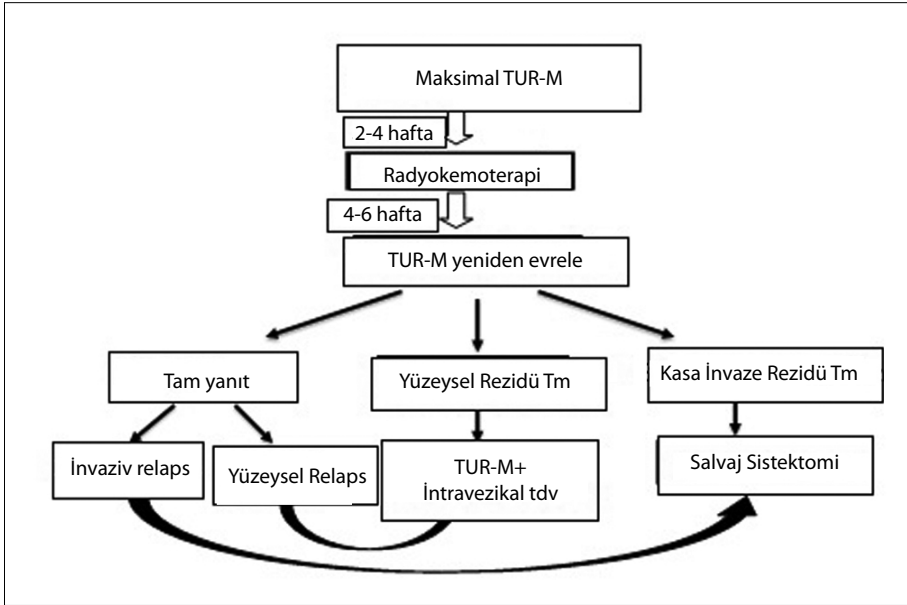
uygulanması daha iyi lokal kontrol sağlayabilir. İntravesikal tedavi ile radyo-kemoterapiyi karşılaştıran bir randomize çalışma yoktur. Ancak, Ehrlangen (Almanya) grubunun 56 Gy RT ile eşzamanlı cisplatin veya karboplatin uygulamasını takiben 5 yıllık invaziv progresyon ve genel sağkalım oranları sırasıyla %15 ve %75 olarak bildirilmiştir (2). Bu oranlar TUR-M sonrası intravesikal tedavi uygulanan hastalar ile kıyaslanabilir oranlardır (Tablo 1). Buna karşın, *yüksek dereceli T1 veya Tis nedeniyle TUR-M + BCG uygulanan ve takiplerinde yineleli progresyon saptanan hastalarda RS önerildiği akılda tutulmalıdır.*

“Üç tedavi modelinin kombinasyonu ile (maksimal TUR-M ardından RT ve kemoterapi) güncel sistektomi verilerine eşdeğer sağkalım oranları elde edilmektedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %75'inde mesane korunmaktadır.”

Tablo 1. Yüksek dereceli T1 değişici epitel karsinomlu hastalarda TUR-M'yi takiben RT.

Tedavi Şekli	n	Progresif yineleme	5-yıllık sonuçlar	
			Genel sağkalım	İntakt mesane
Kemo-radyoterapi (Erhlangen ⁶)	84	13	64	51
Yalnız RT (Edinburgh ⁷)	37	44 ^a	54	
Brakiterapi/RT (Hollanda ⁸)	14	30 ^a	75 ^b	71 ^b
İntravezikal tedavi (5 büyük seri ⁹⁻¹³)	360	15-33	72 ^c	51 ^c

a. Total lokal yineleme, b. 10 yıllık sonuçlar, c. Ağırlıklı ortalama değerler

**Şekil 1.** Kasa invaze mesane kanserlerinde kombine modalite tedavi ile organ koruma şeması.**Tablo 2.** Kasa invaze mesane kanserlerinde yalnız RT sonuçları.

Tedavi	n	Evre	Genel Sağ kalım (5 yıl)
Edinburgh ¹⁷	889	T2-T4	36 (%)
Londra H ¹⁸ .	182	T2-T3	40 (%)
Norveç Radyum H ¹⁹ .	308	T2-T3	24 (%)
Princess Margaret H ²⁰ .	121	T2-T4	32 (%)
Sistektomi (USC) ¹⁵	633	pT2-pT4	48 (%)

Tablo 3. Kombine modalite tedavinin önemi.

Tedavi sonuçları (5 yıllık)	Lokal kontrol	Genel Sağ kalım
Yalnız RT ²²	44	38
TUR-M + RT ¹⁴	57	40
TUR-M + Kemo-radyoterapi ^{5,14}	67	58

Kas invazyonu bulunan mesane kanserlerinde RT'nin rolü

Radyo-duyarlılaştırıcı kemoterapi ile birlikte veya yalnız başına RT

Patolojik evresi T2 ve üzeri olan mesane kanserlerinde pelvik nodal başarısızlık oranı

%30'dur. Buna rağmen metastatik olmayan invaziv değişici epitel karsinomlu hastalarda standart tedavi olarak RS önerilmektedir. RS ile mesane koruyucu tedavi yaklaşımını direkt olarak karşılaştıracak bir prospektif randomize çalışmanın tasarlanması hasta seçimindeki yanlışlıklarını nedeniyle zorudur. RS serilerinde ayrıntılı olarak patolojik

evreleme yapılabilmesine karşın mesane koruyucu tedavide klinik evreleme yapılmaktadır. Mesane koruyucu tedavinin primer amacı sağkalım süresini en az RS kadar uzatmaktır. Son 15 yılda hem tek merkezlere ait hem de kooperatif gruplara ait prospektif randomize çalışmalar ile maksimal TUR-M + kemo-radyoterapi uygulanarak 1000'den fazla hasta üzerinde mesane koruyucu tedaviler araştırılmıştır. Bu araştırmalar günümüzde seçili hasta grupları için mesane koruyucu tedavilere eğilimi arttırmıştır. Şekil 1'de kasa invaze mesane kanserlerinde kombine modalite tedavi ile organ koruma şeması gösterilmiştir. Üç tedavi modelinin kombinasyonu ile (maksimal TUR-M ardından RT ve kemoterapi) güncel sistektomi verilerine eşdeğer sağkalım oranları elde edilmektedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %75'inde mesane korunmaktadır (5,14,15). Kanada Kanser Enstitüsü, RT ile uygulanan kombine modalite tedavinin pelvik yinelemeleri de anlamlı olarak azalttığını Faz-3 bir randomize çalışma ile bildirmiştir (16). Bu nedenle kas invazyonu bulunan mesane kanserlerinde organ koruyucu multimodel tedaviler Avrupa ve Amerika klinik uygulama klavuzlarında **seçili hasta grupları için** tedavi alternatifi olarak yerini almıştır. Küratif kemo-radyoterapi veya yalnız başına RT ise genellikle ameliyatsız kabul etmeyen ya da tıbbi durumu sistektomiye kaldırmayacak hastalara bırakılmıştır.

Tablo 2'de gösterilmiş olan birçok geniş seriyeye ait sonuçlar 1980'li yıllarda yalnızca radyoterapi uygulanmış hastalara aittir. Beş-yıllık sağ kalım oranları %25-40 arasındadır. T2, T3 tümörler için yalnız RT ile elde edilen lokal kontrol oranı yaklaşık %40 olmasına rağmen bu oran beş yıl sonunda %20-30'lara düşmektedir. Ancak, RT maksimal TUR-M sonrası uygulandığında hem tam yanıtta hem de lokal kontrolde anlamlı iyileşme olduğu, bu oranların beş yıl için sırasıyla %60 ve %45'e yükseldiği bildirilmiştir.

Tablo 3'de gösterildiği gibi, sistektomiye eşdeğer genel sağ kalım oranlarının elde

“Mesane koruyucu tedavilerde indüksiyon tedavisine yanıtın tam olması metastaz gelişimi için bir prediktif faktördür. İndüksiyona tam yanıt vermeyen hastalarda hastalık daha agresif seyretmekte ve daha erken metastaz geliştirmektedir.”

edilebilmesi için RT'ye sıklıkla sisplatin temelli veya paclitaxel içeren radyo-duyarlılaştırıcı kemoterapötiklerin ilave edilmesi gerekmektedir. Kas invazyonu bulunan hastalarda kombine modalite tedavi sonrası tam yanıt görülme oranı %70'in üzerindedir. Ancak bu yaklaşımla tedavi, ürolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun iyi bir işbirliğini ve hastanın yakın takibini gerektirmektedir. Tam yanıt alınamayan ya da nüks eden olgularda zaman kaybetmeden RS yapılmalıdır. Pelvik RT, salvaj sistektomi operasyonu sırasında kontinan üriner diversiyon uygulanmasına engel teşkil etmemektedir (21).

Mesane koruyucu tedavi için hasta seçimi ve prognostik faktörler

Radyoduyarlılaştırıcı kemoterapi ile eşzamanlı küratif radyoterapi alması planlanan hastaların mutlaka histopatolojik olarak kas invazyonu gösterilmiş değişici epitel hücreli karsinoma sahip olması gereklidir. Bunun dışında aşağıda listelenen koşullar sağlanmalıdır:

- 1- T2-T4aNx-N1 ve M0 hastalık (Tercihen 2 cm altı, T2, T3 ve N0 hastalık)
- 2- ECOC performans skoru < 2
- 3- R0-R1 maksimal TUR-M
- 4- Normal hemogram, KC ve Böbrek fonksiyon testleri
- 5- İnflamatuar barsak hastalığı, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü ile birlikte koroner arter hastalığı veya anstabil anjina, 3. Derece kalp yetmezliği, şiddetli KOAH, DM ve kollajen vasküler hastalıklar gibi kombine kemo-radyoterapi uygulamasını engelleyecek yandaş hastalıkların bulunmaması
- 6- Üreteral obstrüksiyon veya hidronefrozun bulunmaması
- 7- Metastaz taraması
- 8- Bir medikal onkolog tarafından değerlendirilme.

Mesane koruyucu yaklaşım ile tedavi edilecek hastalara mutlaka anestezi altında muayene ve tümöre mümkün olduğunca tam rezeksiyon uygulanmalıdır.

Kasa invaze mesane kanserlerinin tedavisinde sağ kalım ve mesane korunma oranları ile ilişkili bulunan bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizlerde, genel sağkalım için gösterilmiş olan en önemli prognostik faktör TUR-M'nin tam yapılabilmesidir (14). Bu nedenle TUR-M'nin daima güvenli bir şekilde maksimal yapılmasına gayret edilmelidir. Lokal yineleme, uzak metastaz ve kasa invaze mesane kanserinden ölüm oranlarının artmasına yol açan bir diğer faktör anemidir (20). Tümör evresi de beklendiği gibi lokal kontrolü ve genel sağkalımı etkilemektedir. Literatürde T2 tümörlerde elde edilen tam yanıt oranları %71-78 arasında iken bu oran T3-T4 tümörlerde %57-72 olarak bildirilmiştir (23, 24). T evresi dışında, gerçek tümör boyutunun da hastalık yineleme oranını etkileyen önemli bir prediktif faktör olduğu, 2 cm'nin altındaki tümörde lokal yineleme oranlarının anlamlı olarak azaldığı bilinmektedir.

Tanı anında hidronefroz veya üreteral obstrüksiyonun bulunması hem tedaviye tam yanıt oranlarını azalttığı hem de uzak metastaz gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. Boston (MGH) deneyimlerine göre hidronefroz varlığında tam yanıt oranı % 37 bildirilirken hidronefroz olmadığında bu oran %68'e yükselmiştir. Bu gözleme dayanarak, mesane koruma protokollerinde hidronefrozun varlığı bir dışlanma kriteri olmuştur (5,25,26).

Mesane koruyucu tedavilerde indüksiyon tedavisine yanıtın tam olması metastaz gelişimi için bir prediktif faktördür. İndüksiyona tam yanıt vermeyen hastalarda hastalık daha agresif seyretmekte ve daha erken metastaz geliştirmektedir. Hausset ve arkadaşları indüksiyona tam yanıt verenlerde metastatik hastalık gelişme oranını % 15, tam yanıt vermeyenlerde ise %71, 5-yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %73 ve %29 olarak bildirmişlerdir (27,28). Mesane koruyucu tedavilerde lokal kontrolü azaltan bir diğer önemli prognostik faktör tanı anında yaygın Tis varlığıdır (20).

Kombine tedavi sonrası toksisite profili ve yaşam kalitesi

Mesane koruyucu kombine modalite tedavi genellikle iyi tolere edilmektedir. Geçici ürosistit ve enterit gibi radyasyona bağlı tipik akut yan etkiler semptomatik tedaviye kolayca yanıt verir ve tedavi bitiminden

“Metastatik veya tekrarlayan değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde çoklu kemoterapi esas tedavi yöntemi olmakla birlikte RT, lokalize semptomların kontrolünde genellikle mükemmel sonuç vermektedir.”

2-3 hafta içinde kaybolur. Geç yan etki olarak karşılaşılabileceğimiz ciddi yan etkiler üriner ve intestinal sistemle ilgilidir. En geniş RT serilerinden olan Erlangen Üniversitesine ait seride 415 hasta değerlendirilmiş ve %2 hastada mesane retraksiyonu nedeniyle sistektomi, %10 hastada değişik derecelerde inkontinans, %1.5 olguda cerrahi gereken geç intestinal yan etki bildirilmiştir (14). Radiation Therapy and Oncology Group'un (RTOG) 4 prospektif çalışmasına katılan olguların gec dönem komplikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada derece 3 ve üzeri genitouriner yan etki oranı %5,7, Gastrointestinal yan etki oranı %1.9 olarak bildirilmiş, tedavi ile ilişkili geç dönem derece 4 yan etki ve ölüm bildirilmemiş, hiçbir olguya yan etki nedeniyle sistektomi uygulanmamıştır (29).

Boston'dan MGH'nin hem ürodinamik hem de yaşam kalitesi değerlendirmesinin yapıldığı çalışmalarının sonuçlarına göre hastaların büyük çoğunluğunda mesane fonksiyonları korunmuş, cinsel fonksiyonları değişmemiş ve global sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorları yüksek bulunmuştur (30).

Mesane kanserlerinde palyatif radyoterapi

Metastatik veya tekrarlayan değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde çoklu kemoterapi esas tedavi yöntemi olmakla birlikte RT, lokalize semptomların kontrolünde genellikle mükemmel sonuç vermektedir. Bu semptomlar, pelvik ağrı, obstrüksiyon, hemoraji veya ekstremitte ödemi olabilir. Reküran mesane kanserli hastaların yaşlı olmaları, şiddetli derecede mesane tümörü semptomlarının bulunması ve büyük bir kısmının komorbid hastalıklara bağlı sağlık problemleri yaşamaları gibi sebeplerinden dolayı palyatif tedavileri kişiye özgü olmalıdır. Örneğin, etkin bir tedavi şeması olmasına rağmen 25 fraksiyonda 50 Gy gibi uzun bir RT şeması genellikle gerekli olmamasına rağmen dozun

sıklıkla kullandığımız 10 fraksiyonda 30 Gy'e düşürülmesi ile de etkinlik azalmaktadır (31). Yaşlı, tıbbi olarak genel durumu kötü ya da radikal tedavi uygulamayı engelleyen çok büyük tümörü bulunan ve kemoterapi almayan

hastaların değerlendirildiği MRC çalışmasında 10 fraksiyonda 35 Gy ile 3 fraksiyonda 21 Gy RT şemaları karşılaştırılmıştır. Dozun santiral aksa verildiği ve sadece mesanenin ışınlandırdığı bu çalışmada her iki şemanın da benzer

etkinlikte olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ancak, medyan sağkalımın her iki grup için de 7.5 ay olduğu bu olgularda semptomların palyasyon süresi 4 ay civarında bulunmuştur (32).

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
2. Harlans SJ. A Second look at the pT1G3 bladder tumor. *Clin Oncol (R coll Radiol)* 17:498-502.
3. Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1- bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 177:82-88.
4. Jakse G, Albaga F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol* 45:539-546.
5. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;20:3061-71.
6. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; 24:2318-2324.
7. Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumors of the bladder by radical radiotherapy. *Br J Urol* 58:147-152.
8. Van der sten-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG, et al. Saving bladders with brachytherapy: Implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:622-629.
9. Kulkarni JN, Gupta R. Recurrence and progression in stage T1G3 bladder tumor with intravesical basille Calmatte-Guerin (Danish 1331 strain). *BJU Int* 90:554-557.
10. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpono P, Pansadoro A, Sternberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical basille Calmatte-Guerin: 18-year experience. *Urology* 59: 227-231.
11. Patard JJ, Rodriguez A, Leray A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Intravesical basille Calmatte-Guerin treatment improves patients survival in T1G3 bladder tumors. *Eur Urol* 41: 635-641.
12. Peyremoure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):60-3.
13. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmatte-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):96-100; discussion 100.
14. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20:3061-3071.
15. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-675.
16. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute Of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:2901-2907.
17. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7:299-310.
18. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 62:343-346.
19. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer*, 1993, 72:3036-3043.
20. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989; 142:1448-1453, discussion 1453-1444.
21. Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, Lieskovsky G, Petrovich Z, Boyd SD, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998;160:29-33.
22. Quilty PM, Kerr GR, Duncan W. Prognostic indices for bladder cancer: An analysis of patients with transitional cell carcinoma or the bladder primarily treated by radical megavoltage-X-ray therapy. *Radiother Oncol* 7: 311-321.
23. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25:303-309.
24. Perdona S, Autorino R, Damiano R, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multiinstitutional, long-term experience. *Cancer* 2008; 112:75-83.
25. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of radiation therapy oncology group 89-93. *J Clin Oncol* 1998; 16:3576-3583.
26. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brooks S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-54.
27. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11:2150-2157.
28. Housset M, Dufour B, Maulard-Durdax C, Chretien Y, Mejean A. Concomitant fluorouracil (5-fu)-cisplatin (cddp) and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;15. Abstract 1139.
29. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006; 176: 2414-22.
30. Zietmal AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al. Organ preservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003; 170:1772-6.
31. Fossa SD, Hosbach G. Short-term moderate dose pelvic radiotherapy of advanced bladder carcinoma: a questionnaire-based evaluation of its symptomatic effect. *Acta Oncol* 30:735-738.
32. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47:379-388.