

# Kas invazif mesane kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi

## Neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer

Dr. Evren Süer, Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Derlemenin Amacı:** Kas invazif mesane tümörlerinde uygulanan tedavi yöntemleri ile en iyi serilerde elde edilen 5 yıllık tahmini sağkalım %60-70 aralığında bildirilmektedir. Bu derleme ile amaçlanan neoadjuvan kemoterapinin kas invazif mesane kanseri olan hastalardaki etkinliğini göstermektir.

**Yeni Bulgular:** Meta-analizler sonucu sisplatin içeren kemoterapi kombinasyonları ile sağkalıma ortalama %5'lik bir katkı sağlandığı ortaya konmuştur. Hastalar tarafından çoğunlukla kolayca tolere edilen bu tedavinin başarısı için lokal tedavinin başarılı olması önemlidir.

**Sonuç:** Neoadjuvan KT makul toksite ve mortalite oranları ile kas invazif mesane kanseri olan hastalarda sağkalıma anlamlı katkı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** mesane kanseri , neoadjuvan kemoterapi, radikal sistektomi, sağkalım

### ABSTRACT

**Aim of the Review:** The 5 year estimated survival outcomes for muscle invasive bladder cancer was demonstrated at the interval of 60-70% in best series. The aim of this review is to demonstrate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer.

**New Findings:** The meta-analyses demonstrated a mean 5% contribution of cisplatin based chemotherapy regimens for the survival of these patients. Successful local treatment is crucial for this well tolerated therapy.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy enhances survival with reasonable toxicity and mortality rates.

**Keywords:** bladder cancer , neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy, survival

İletişim (✉): evrenos97@yahoo.com

**M**esane kanseri genitoüriner sistemin 2.sıklıkta görülen kanser tipi olup, urotelyal kanserler primer mesane tümörlerinin %90'ını oluşturmaktadır. Bu tümörlerin ilk tanı anında çoğu kas invazif olmasa da hastaların %20-40 kadarında ilk tanı anında veya sonradan gelişen kas invazif urotelyal kanser(KİUK) görülmektedir. KİUK ağırsif bir epitelyal tümör tipidir ve bu tümörlerde sağkalım için patolojik evre ile lenf nodlarının durumu en önemli parametrelerdir. Hastaların tanı anında %30'unda sistemik yayılım mevcuttur (1). Radikal sistektomi(RS) ve beraberinde bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu(BPLND) klinik olarak lokalize KİUK'lerde altın standart tedavi yöntemi olarak kabul görmeye devam etmektedir (2,3). Özellikle ortotopik mesane substitusyonlarının yaygınlaşması da bu yöntemin kabul edilebilirliğini arttırmaktadır.

### Radikal sistektomi serilerinde sağkalım

Geniş serilerde RS için bildirilmiş en iyi 5 yıllık ortalama hastalığa bağlı sağkalım (HBS) oranı %66 olup, bu serilerde HBS belirleyen en önemli faktörlerin başında patolojik evre, tümör grade ve nodal tutulumun geldiği bildirilmiştir (4,5). Beş yıllık rekürrensiz sağkalım(RS) oranları ise %58 ve %68 arasında değişim göstermektedir (5-7). Bu geniş serilerde elde edilmiş olan bu sağkalım oranları altın standart olarak kabul edilmiş olan RS'nin tek başına yeterliliğini sorgulamamıza neden

*“Neoadjuvan kemoterapi(KT) verilmesinin rasyonelini mikrometastatik disseminasyonun ortadan kaldırılması ve tümör evresinin küçültülmesi oluşturmaktadır.”*

olmaktadır. Özellikle T3-4 ve lenf nodu tutulumu olanlarda %40'ların altında bildirilmiş olan 5 yıllık sağkalım oranları, ek tedavi yöntemlerinin araştırılmasına öncülük etmiştir (5-7).

### Neden neoadjuvan kemoterapi verelim ?

Neoadjuvan kemoterapi (KT) verilmesinin rasyonelini mikrometastatik disseminasyonun ortadan kaldırılması ve tümör evresinin küçültülmesi oluşturmaktadır. Wallmeroth ve arkadaşları yaptıkları bir otopsi çalışmasında KİUK tanısı almış olan hastaların %67'sinde nodal ve uzak organ tutulumunun olduğunu göstermiş olup bu sonuç tahminlerin üzerinde olarak yorumlanmıştır (8). Tümöral yayılımın lenf nodu tutulumu ve evre ile ilişkili olduğu yine bu

*“Bu meta-analizlerin sonucunda neoadjuvan KT ile TS`da kesin olarak %5-6`lık, göreceli olarak ise %10 civarında bir artışın olduğu gösterilmiştir.”*

çalışmada da gösterilmiştir. Sternberg ve arkadaşları 1985 yılında neoadjuvan metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisp latin (MVAC) kombinasyonu ile başarılı sonuçlarını yayınlamışlar, daha güncel olarak Van der Maase ve arkadaşları gemitabin ve sisp latinin (GC) daha toksik olan MVAC`a eşdeğer bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (9,10).

## Neoadjuvan kemoterapi ve sonuçları

### Randomize klinik çalışmalar

Birçok randomize çalışma neoadjuvan KT`nin sağkalımı artırma yönünden etkilerini değerlendirmiştir. Yapılan bu çalışmalar Tablo 1`de özetlenmiştir.

Martinez-Piniero sadece neoadjuvan sisp latin kullandıkları prospektif ve randomize çalışmalarında KT alan ve almayan grupta toplam sağkalım (TS) açısından hastalarda herhangi bir fark gösterememiş olsa da KT ile hastaliksiz periodun uzadığını bildirmişlerdir (11). Malmstrom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada(Nordic Cystectomy Trial I) lokal ileri evre T1G3 ve T2-4NxM0 olan hastaları 2 kür neoadjuvan sisp latin - doksorubisin KT rejimi alan ve almayan olmak üzere randomize etmişlerdir. Tüm hastalara RS uygulanmış ve öncesinde kısa dönem radyoterapi (RT) verilmiştir. TS`ı , aradaki fark anlamlı olamamak üzere KT alan ve almayan grupta sırasıyla %59 ve %51 olarak tespit etmişlerdir (12). Çalışmanın diğer bir parametresi olan HBS ise T1-2 olan hastalarda gruplar arasında benzer iken T3-4 hastalarda %15`lik , istatistiksel olarak KT alan grup lehine anlamlı bir fark göstermiştir. Ek olarak KT sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Aynı çalışma grubu Nordic Cystectomy Trial II`de sadece kas invazif olan hastaları değerlendirme altına almışlar ve KT rejimini 3 kür sisp latin ve metotreksat olarak değiştirmişlerdir (13). Bu çalışmada hastalara RT verilmemiştir. TS oranları KT alan ve almayan grupta %53 ve %46 olarak bulunmuş olup tüm evreler için sağkalım oranları benzer olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada tümör evresine göre herhangi bir sağkalım farkı elde edilememiş olup RS sonrası

*“Bu çalışmalardaki diğer önemli sorun ise bu çalışmalardaki KT rejimlerinin farklı olması ve güncel olarak kullandığımız Gemitabin ve Taksanların bu değerlendirmelerde bulunmamış olmasıdır.”*

patolojik evresi pT0 olan hastaların görülmeye oranı KT alan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(%26`ye karşılık %11, p:0,001). Her iki çalışmanın kombinasyonunun değerlendirmesi sonucunda 5 yıllık tahmini TS oranları KT alan ve almayan hastalarda %56 ve %48 olarak tespit edilmiş olup neoadjuvan KT ile %20`lik bir sağkalım artışı tespit edilmiştir (p:0,045) (14). Buna rağmen Nordic Cystectomy Trial I`de gösterilmiş olan T3-4 evrelerde artmış olan sağkalım gösterilememiştir.

MRC (Medical Research Council) ve EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) `in genitouriner grubunun ortaklaşa yaptıkları ve birçok ülkeden katılımın olduğu çalışmada neoadjuvan

**Tablo 1.** Neoadjuvan Kemoterapi rejimlerini değerlendiren randomize faz 3 çalışmalar.

	Neoadjuvan KT	Standart Tedavi	Hasta sayısı	Sağkalım
Wallace ve ark	Sisplatin	RT	255	Fark yok
Martinez-Piniero ve ark	Sisplatin	RS	121	Fark yok
Nordic Trial I	Sisplatin + Doksorubisin	RT+RS	311	T3-4`te %15`lik fayda sağlanmış
Nordic Trial II	Sisplatin + Metotreksat	RS	317	Fark yok
Nordic Trial I-II	Sisplatin + Met/Doks	RT±RS	628	Sağkalımda %8`lik artış
MRC-EORTC	Sisplatin + Metotreksat + Vinblastin	RT veya RS	976	Sağkalımda %5,5`luk artış
SWOG -8710	Metotreksat + Vinblastin + Doksorubisin + Sisplatin	RS	298	Median SK 77 vs 46 ay P:0,06

**Tablo 2.** Kemoterapi ile alınan patolojik cevap oranları ve sağkalıma etkileri.

	<b>Neoadjuvan KT</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Kemoterapiye patolojik cevap</b>	<b>Kemoterapiye Patolojik Cevap Alınanlarda Sağkalım Artışı</b>
Martinez-Pinero ve ark	Sisplatin	121	%19,6 komplet cevap %14,3 parsiyel cevap	KT`ye cevap verenlerde sağkalım daha iyi (43 vs 30ay)
Nordic Trial II	Sisplatin + Metotreksat	317	KT grubunda %26 T0 Vs nonKT grubunda %11 T0	Belirtilmemiş
MRC-EORTC	Sisplatin + Metotreksat + Vinblastin	976	KT grubunda %32,5 T0 vs nonKT grubunda %12,3 T0	Belirtilmemiş
SWOG -8710	Metotreksat + Vinblastin + Doksorubisin + Sisplatin	298	KT grubunda %38 T0 vs nonKT grubunda %12 T0	Sağkalımda belirgin artış izlenmiş
Winqvist ve ark (Meta-analiz)		3315	KT grubunda %14-38 T0 oranı vs nonKT grubunda %0-12 T0	Sadece 4 çalışmada artış gösterilmiş

sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) KT rejiminin RS ve RT uygulanan hastalardaki etkileri değerlendirilmiştir (15). Bu geniş randomize çalışmaya 976 hasta dahil edilmiş, 3 yıllık sağkalım oranları neoadjuvan KT alan grupta %55, KT almayan hastalarda ise %50 olarak bulunmuş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilememiştir. ASCO (American Society of Clinical Oncology) yayınlamış olduğu güncellemesinde ise CMV alan ve almayan hastalarda sağkalım 5 yıllık tahmini sağkalım oranları %50 ve %44 olarak bildirilmiş, bu fark anlamlı olarak kaydedilmiştir(16)

SWOG (Southwest Oncology Group) tarafından 2003 yılında gerçekleştirilmiş olan randomize faz III çalışmasında ise 3 kür neoadjuvan MVAC tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir sağkalım avantajı elde edilmiştir (p:0,06) (17). Median sağkalım süresi KT alan grupta 77 ay, KT almayan grupta ise 46 ay olarak tespit edilmiştir. Beş yıllık TS, KT alanlarda %57, almayanlarda ise %43 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da neoadjuvan KT bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

#### Meta-analizler

Neoadjuvan KT'yi değerlendiren randomize çalışmaların önemli bir kısmında KT verilen hastalarda önemli bir sağkalım avantajı elde edilememiştir. Bunun sebebi olarak

çalışmalardaki denek azlığı, yetersiz takip süresi, KT rejimlerinin homojen olmayıp her çalışmada farklı şekilde verilmesi gösterilmiş, bunun üstesinden gelebilmek ve kanıt düzeyini arttırmak için meta-analizler yapılmıştır.

ABC (Advanced Bladder Cancer Meta-analyses Collaboration) ilk olarak 2003 yılında bir meta-analiz yayınladı (19). Aynı grup SWOG datasınında eklenmesi ile 2005`de verilerini yeniledi (20). Bu meta-analizde toplam 11 randomize çalışma ve 3005 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Sisplatin içeren kombinasyonların sadece sisplatin kullanımına göre TS ve HBS üzerine daha belirgin bir etki yaptığı bu değerlendirmede gösterilmiştir. Sisplatin içeren KT kombinasyonu kullananlarda 5 yıllık TS`in %45`ten %50`ye çıktığı gözlemlenmiştir. Hastalar sadece kesin tedaviye göre gruplandıklarında ise (RS, RT, RS+RT) sisplatin içeren kombinasyonların sağkalıma belirgin bir etkide bulunmadıkları gösterilmiştir.

Winqvist ve arkadaşları ise 2004 yılında gerçekleştirdikleri meta-analizde toplam 16 randomize çalışmayı değerlendirmeye almışlar ve her iki kol için TS bilgileri bulunan ve sisplatin içeren KT kombinasyonlarının kullanıldığı 8 çalışmayı değerlendirmişler ve TS`in neoadjuvan KT ile %50`den %56`ya yükseldiğini göstermişlerdir (21).

Bu meta-analizlerin sonucunda neoadjuvan KT ile TS`da kesin olarak %5-6`lık, göreceli olarak ise %10 civarında bir artışın olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin sadece sisplatin kullanılan hastalarda gösterilemediğini belirtmek durumundayız. Bu sonucu değerlendirirken önemli bazı ayrıntılarına düşünmek gerekmektedir. Uygulanan cerrahinin kalitesinin önemi bu hastalarda önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Herr ve arkadaşları neoadjuvan KT için yapılan SWOG çalışmasında (17) KLUK nedeniyle RS ve BPLND uygulanmış olan 268 hastada cerrahi faktörlerin neoadjuvan KT sonuçları üzerine etkilerini incelemiştir (22). Hastalara yapılan RS ve BPLND`u 106 cerrah tarafından, 109 merkezde gerçekleştirilmiş olup hastaların yarısına neoadjuvan MVAC KT protokolünün uygulandığı belirtilmiştir. Negatif cerrahi sınırlar ve >10 lenf nodu çıkarılması uzun post-sistektomi sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur.

*“Şu an için cevaplanmamış sorular neoadjuvan KT`nin hangi hastalara verilmesi gerektiği ve hangi hastaların bu tedaviden fayda göreceğidir.”*

Bu ilişki tüm tedavi kolları için geçerli olarak gösterilmiştir. Sonuç olarak cerrahi kalitenin, neoadjuvan KT'nin başarılı sonuç vermesi için temel teşkil ettiği gösterilmiştir. Dikkatle yorumlanması gereken diğer bir etken ise özellikle çalışmaların çoğunda genç ve performans durumu iyi olan hastaların çok olmasıdır. Bu nedenle sonuçların genel hasta popülasyonuna uygulanabilirliğini sorgulamamız gerekmektedir. Bu çalışmalarda ki diğer önemli sorun ise bu çalışmalarda ki KT rejimlerinin farklı olması ve güncel olarak kullandığımız Gemcitabin ve Taksanların bu değerlendirmelerde bulunmamış olmasıdır. Dash ve arkadaşlarının güncel ve az sayıda hasta içeren çalışmalarında GC ve MVAC neoadjuvan KT'deki rolleri açısından karşılaştırılmıştır (23). Bu çalışmanın sonucunda GC KT protokolünün neoadjuvan KT için uygun olduğu gösterilmişse de, rutin pratikte artık yerini almış olan GC'nin neoadjuvan KT'deki rolünü netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

## Neoadjuvan kemoterapi ve tümör evresinin indirgenmesi

Randomize çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilmiş sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Neoadjuvan KT ile tümör evresinin küçülmesi ve pT0 oranında artış olması Schulz ve arkadaşları tarafından erken dönemde gösterilmiştir (24). Martinez-Pinero ve arkadaşları patolojik cevap ve sağkalım arasında net bir ilişkiyi göstermişse de birçok çalışmada bu bulgu doğrulanamamıştır (11). Nordic cystectomy trial II tümör evresindeki düşüşü göstermiş ancak sağkalım için herhangi bir katkı yaptığına dair bir bulgu elde edilememiştir (13). Sherif ve arkadaşları bu çalışmaya dahil olmuş T3 hastalardaki organ sınırlı kanser oranını KT alan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir (%62'ye karşılık %43,p:0,0056) (25). Tümör evresinin indirgenmesi önemli olsa

da esas başarı bu sonucun sağkalıma katkı yapmasıdır. Teorik olarak KT'ye alınan patolojik cevabın, hastanın evre ve nodal durumu gibi iki önemli prognostik faktörü etkileyerek sağkalımı arttıracakını düşündürmektedir. MRC/EORTC çalışmasında (15) neoadjuvan KT alan ve almayan hastalarda sırasıyla pT0 oranı %32 ve %12 olarak bulunmuşsa da sağkalım artışı gösterilememiştir. SWOG çalışmasında (17) ise neoadjuvan KT ile komplet remisyon (pT0) oranı T2'lerde %50 ve T3-4a'larda ise %30 olarak tespit edilmiştir. Patolojik evresi pT0 olan hastalarda 5 yıllık tahmini sağkalım %85 olarak bildirilmiştir ve bu oran rezidü tümörü olanlara göre anlamlı yüksek olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucu ile net bir sonuca varmak mümkün gözükmemektedir. Randomize prospektif çalışmalar ile bu sorunun aşılması mümkün olacaktır.

## Neoadjuvan kemoterapi ve toksite

Yapılmış olan çalışmalarda farklı kemoterapi rejimleri kullanıldığı için bu konuda net bulgular elde edilememişse de hastaların çoğu tedaviyi rahatlıkla tolere etmiştir. Winquist ve arkadaşlarının meta-analizinde sadece sisplatin kullanılan çalışmalarda KT'ye bağlı ölüm gösterilememiştir (21). Sisplatin içeren KT kombinasyonu kullananlarda bu oran %1,1 olarak bulunmuştur. MVAC KT rejimi kullanılan çalışmalarda özellikle hematolojik toksite oranları yüksek bulunmuştur. Sistektomi komplikasyonlarının tüm gruplarda benzer olduğu gösterilmiştir.

## Neoadjuvan kemoterapinin avantajları ve dezavantajları

Neoadjuvan KT ile amaçlanan mikrometastazların ortadan kaldırılmasıdır. Bu yöntemle elde edildiği düşünülen en önemli avantaj ise hastadaki metastazların henüz

minimalken tedavi edilmesi olarak gösterilmiştir. Bu mantık mesane koruyucu yaklaşımda da geçerlidir. Bu aşamada KT uygulanmasının diğer bir olumlu yönü ise hastanın tedaviyi daha iyi tolere edebilmesi ve KT'ye bağlı toksitenin ileri evre hastalara göre daha az olmasıdır.

Neoadjuvan KT aynı zamanda belli dezavantajlarda barındırmaktadır. Hastaların klinik evreye göre KT alması ve patolojik evre ile klinik evre arasındaki uyumsuzluk birçok hastanın gereksiz yere KT almasına neden olabilir. Özellikle KT'ye cevap vermeyen hastalarda tedavinin gecikmesi ve buna bağlı negatif etkiler ortaya çıkabilir. Bazı serilerde tanı ve tedavinin arasındaki zamanın 12 haftadan uzun olması olumsuz bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir (26).

## Sonuç

KIUK için RS ve BPLND altın standart yöntem olarak kabul görmektedir. Neoadjuvan KT ile elde edilmesi amaçlanan standart olarak kabul ettiğimiz yöntemin etkinliğini arttırmaktır. Bu tedavinin esas rasyoneli mevcut olabilecek mikrometastazların ortadan kaldırılıp uzun dönemde sağkalıma katkıda bulunulmasıdır. Neoadjuvan KT ile toksite ve mortalite oranları kabul edilebilir olarak görülmektedir. Meta-analizler sonucu sisplatin içeren KT kombinasyonları ile sağkalıma ortalama %5'lik bir katkı sağlandığı ortaya konmuştur. Neoadjuvan KT'nin sağkalıma etki edebilmesi için başarılı cerrahinin olmazsa olmaz olduğu bilinmelidir. Şu an için cevaplanmamış sorular neoadjuvan KT'nin hangi hastalara verilmesi gerektiği ve hangi hastaların bu tedaviden fayda göreceğidir. Güncel moleküler çalışmalar bu sorulara henüz cevap veremese de ileride yapılacak çalışmalar ile neoadjuvan KT'nin endikasyonları net olarak ortaya konabilir.

## Kaynaklar

1. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun; 43(6):2532-2539
2. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
3. 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 Feb;19(3):666-675.
4. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2002 Apr;41(4):440-448
5. 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 Dec;176(6 Pt 1):2414-2422
6. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-696
7. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*. 2006 Aug;176(2):486-492
8. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2):69-75
9. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133:403

10. Van der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000, 18:3068-3077
11. Martinez-Pineiro, J. A., Martin, M. G., Arocena, F., Flores, N., Roncero, C. R., Portillo, J. A. et al: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995,153: 964,
12. Malmstrom, P.-U., Rintala, E., Wahlqvist, R., Hellstro'm, P., Hellsten, S., Hannisdal, E. et al: Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *J Urol*, 1996, 155: 1903.
13. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. other co-workers in the Nordic Urothelial Cancer Group NCS 2. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer. Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;6:419-425
14. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmström PU; Nordic Urothelial Cancer Group Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmström PU; Nordic Urothelial Cancer Group. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):297-303
15. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists(Yazar ismi belirtilmemiş). *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):533-540
16. Hall, R.R.: Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 178A, abstract 710.
17. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859-866.
18. Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, et al. Neoadjuvant (Pre-emptive) Cisplatin Therapy in Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Br J Urol* 1991;67:608-615
19. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-1934
20. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005;48: 202-205
21. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-569
22. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22(14):2781-2789.
23. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Russo P, Boyle MG, Milowsky MI, Bajorin DF A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2471-2477.
24. Schultz PK, Herr HW, Zhang Z-F, Bajorin DF, Seidman A, Sarkis A et al .Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994: 12:1394
25. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, Malmström P, Wijkstrom H MP-13.07: downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle invasive bladder carcinoma: an analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology*. 2006; 68(Supplement 1):137
26. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB .An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma.. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):110-115.