

# Kasa invaze mesane kanserinin tedavisinde mesane koruyucu yaklaşımlar ve hasta seçimi

Dr. Ferhat Ateş, Dr. Hasan Soydan, Dr. Kadir Baykal

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

## ABSTRACT

The gold standard treatment option in muscle invasive bladder cancer is radical cystectomy. Despite unsuccessful outcome of bladder sparing single modality treatment, survival outcome of trimodality treatment with transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT), radiotherapy (RT) and cisplatin based chemotherapy, especially appropriate patient selecting, is comparable with radical cystectomy. Current studies are carry on with appropriate dose of radiotherapy and application scheme and treatment with new chemotherapeutic agents.

Clinical criteria helpful in determining ideal patients for bladder preservation include early tumor stage, a visibly complete TURBT, and absence of hydronephrosis. Regular and continuous cystoscopic follow up is mandatory for patients treated with bladder sparing approach. Intravesical treatment options or radical cystectomy may be necessary in the case of recurrent superficial or invasive disease. After radiotherapy session most frequent adverse effects are irritative bladder complaints and bleeding necessitating for cystectomy occurs rarely. Trimodality treatments for bladder sparing approaches may be an alternative option to radical cystectomy with coordination of radiation oncologist, medical oncologist and urologic surgeon.

## ÖZET

Kasa invaze olmuş mesane kanseri (KİMK) tedavisinde altın standart hala radikal sistektomidir. Ancak başlangıçta tekli tedavi modaliteleri ile yapılan mesane koruyucu yaklaşımların başarısız sonuçlarına rağmen, mesane tümörünün transüretal yoldan rezeksiyonu (TUR-MT), radyoterapi (RT) ve sisplatin bazlı kemoterapi (KT) ile yapılan üçlü tedavi modalitesi kullanılarak özellikle uygun hastalar seçildiğinde radikal sistektomi ile kıyaslanabilir sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Halen radyoterapi doz ve uygulama şeması ve yeni kemoterapötik ajanlar ile çalışmalar devam etmektedir.

Düşük evreli tümörü olan, ilk yapılan TUR'da tümörü tam olarak rezeke edilen ve hidronefrozu olmayan hastalar mesane koruyucu yaklaşımlar için en ideal adaylardır. Mesane koruyucu yöntemlerle tedavi edilen hastaların düzenli ve sürekli olarak sistoskopik olarak takibi gerekmektedir. Hastalarda oluşan nükslerin şekline göre intravezikal tedaviler ve sistektomi gündeme gelmektedir. Uygulanan radyoterapi sonrasında irritatif mesane yakınmaları en sık görülen yan etkiler olup, nadiren sistektomiye gerektirecek düzeyde kanamalar olabilmektedir. Mesaneyi koruyucu üçlü tedavi modaliteleri, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve ürolog uyum içerisinde çalıştığında radikal sistektomiye alternatif olarak sunulabilir.

**K**İMK'nin altın standart tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Ciddi komorbiditesi olan ve cerrahi tedaviyi istemeyen hastalara sistektomi yapılamamaktadır. Bir çalışmada KİMK olgularının %60'tan fazlasının radikal sistektomi için uygun olmadığı gösterilmiştir (1). Ayrıca, yaşam kalitesinin, özellikle cinsel işlev ve normal mesane işlevinin devam ettirilmesi açısından elde edilen cerrahi sonuçlar kadar önem kazanması nedeni ile de mesane koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Amerika ve Almanya gibi ülkelerde erken sistektomi yapılırken İngiltere gibi bazı ülkelerde RT ve/veya KT ilk seçenek olarak sunulup sistektomi kurtarıcı tedavi olarak görülmektedir.

Güncel radikal cerrahi serilerinde uzun dönem sağkalım oranları %54-64 arasında değişmektedir (2). Çok merkezli radikal sistektomi serisinde 888 hastanın sonuçlarına göre 5 yıllık ortalama nüksüz ve mesane kanserine özgü sağkalım oranları %58 ve %66 olmuştur. Büyük tek merkezli 1054 hastayı içeren bir çalışmada ise 5 yıllık nüksüz ve genel sağkalım oranı %68 ve %66, 10 yıllık ise %60 ve %43

olmuştur. On yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları organa sınırlı hastalıkta (<pT3a) %72.9 ve %49.1, daha ileri evrede ise %33.3 ve %22.8 olmuştur (3). Diğer bir çalışmada ise preoperatif tedavi almayan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım pT1 tümörlerde %76, pT2'lerde %63, pT3'lerde %31 ve pT4'lerde %21 bulunmuştur (4). Stein ve ark. T2-T4 tümörü olan 633 hastada 5 yıllık sağkalımı %48 olarak belirlemişlerdir (3). Dalbagni, Memorial Sloan-Kettering (MSK) kanser merkezinin T2-T4 tümürlü hastalarda radikal sistektomi sonuçlarını yayınlamış, 5 yıllık sağkalım %36 olarak rapor edilmiştir (5). Tümör evresi ve lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik faktörlerdir. Cerrahi öncesi RT veya KT uygulanması sonuçları değiştirmemiştir. TUR-MT sonrası sistektomilerde %10-15 oranlarında T0 tümör bulunmaktadır. Bu durumun sağkalım avantajı sağlaması tartışmalıdır (6,7).

Radikal sistektomi erkeklerde mesane, distal üreter, pelvik periton, üretra ve pelvik lenf nodlarının, kadınlarda ise ayrıca uterus, fallop tüpleri, overler ve ön vajinal duvarın topluca çıkarılmasını içerir. KİMK nedeniyle radikal sistektomi geçirenlerin %57'si başlangıçta

*“Parsiyel sistektomi, mesanenin bir parçasının, arkasındaki peritonla beraber tam kat geniş olarak eksizyonunun yapılması durumudur. Parsiyel sistektomi 1950’li yıllarda yaygınlaştırılmış, ancak kötü hasta seçimleri sonucunda görülen yüksek nüks oranları (%40-78) nedenleri ile popülerliğini kaybetmiştir (9). Parsiyel sistektomi ancak uygun seçilmiş hastalarda ideal bir tedavi şekli olabilir çünkü mesane ve cinsel işlevler korunurken, lenfadenektomi ve tam tümör eksizyonu ve sağlam cerrahi sınırlar oluşturulmasına imkan sağlayan bir tedavi biçimidir.”*

KİMK olarak tanı almış, %43’ü ise başlangıçta KİOMK olmasına karşın sonradan organ koruyucu tedaviye rağmen ilerlemiştir. KİMK tanısı konan hastaların üçte birinde primer tümörün tedavisi sırasında tespit edilememiş metastaz vardır, %25’inde ise radikal sistektomi sırasında lenf nodu tutulumu saptanır. Radikal sistektomide perioperatif mortalite %3, erken komplikasyon oranı da %28 olarak bildirilmiştir. Üriner diversiyon tipine göre geç morbiditeler de olabilir (3).

Radikal sistektomiye takiben birçok farklı üriner diversiyon uygulanabilir: Kütaneal kontinan olmayan diversiyon, kütaneal kontinan diversiyon ve ortotopik mesane. Başlangıçta standart tedavi ileal loop iken, cerrahi tekniklerin gelişmesi ile kanser kontrolünün yapılabileceği düşünülen tüm hastalara ortotopik mesane ilk tercih olarak sunulmaktadır. Uygulanan diversiyon tipine bağlı olarak değişmekle beraber, asit baz dengesi bozuklukları, elektrolit anormallikleri, idrar yolu enfeksiyonu, üst üriner sistem hasarlanması, üreteral tıkanma, stoma daralması, anastomoz darlığı, taş hastalığı, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ihtiyacı, intestinal fistül gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Üriner diversiyona bağlı uzun

dönemdeki problemler nedeniyle radikal sistektomi sonrası cinsel işlev sıklıkla bozulur. Bu yüzden kür şansını azaltmaksızın doğal mesanenin korunması potansiyel avantajlar sağlayabilir.

Kombinasyon tedavileri ile organ korunması birçok malignitede uygulanan bir yöntemdir. Seçilmiş hastalarda organ korunması ve cerrahinin kurtarma tedavisi olarak yapılması ile ilk tedavi olarak cerrahi yapılan hastalardakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mesane tümöründe başlangıçta tekli tedaviler kullanılmış, ancak radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük sağkalım oranları elde edilmiştir (8). Bu nedenle bu tedavilerin birleştirilmesine gidilmiş ve uygun hastalarda TUR-MT, RT ve KT birleştirilmesi kabul edilebilir sonuçlar doğurmuştur. Doğru seçilmiş hastalara kombinasyon tedavilerinin uygulanması sağkalımı etkilemeden tümörsüz mesanenin korunmasını sağlayabilir (6).

## Mesane koruyucu yaklaşımlar

### 1- Tekli tedavi seçenekleri

#### A- Parsiyel sistektomi

Parsiyel sistektomi, mesanenin bir parçasının, arkasındaki peritonla beraber tam kat geniş olarak eksizyonunun yapılması durumudur. Parsiyel sistektomi 1950’li yıllarda yaygınlaştırılmış, ancak kötü hasta seçimleri sonucunda görülen yüksek nüks oranları (%40-78) nedenleri ile popülerliğini kaybetmiştir (9). Parsiyel sistektomi ancak uygun seçilmiş hastalarda ideal bir tedavi şekli olabilir çünkü mesane ve cinsel işlevler korunurken, lenfadenektomi ve tam tümör eksizyonu ve sağlam cerrahi sınırlar oluşturulmasına imkan sağlayan bir tedavi biçimidir. İşlevsel mesanesi olup, primer, tek ve kubbede veya arka-yan duvarda tümörü olan hastalar üreteral reimplantasyon gerektirmeden parsiyel sistektominin yapılabildiği hastalardır. Teksas Üniversitesi’nin M.D. Anderson Kanser Merkezi’nce parsiyel sistektomi ile tedavi edilen 37 hastanın verileri geriye dönük incelendiğinde; ortalama 72,6 (6-217) ay hastalar sistoskopik olarak takip edildiği görülmektedir. Hastalardan %78’inin T2, %22’sinin T3b tümörü olup %51 hastada rekürrens oluşmamıştır. Yüzde 24 hastada yüzeysel nüks gelişmiş, bunlar intravezikal BCG veya sadece TUR-MT ile tedavi edilmiştir. Yüzde 24 hastada T2 veya daha yüksek nüks veya uzak metastaz gelişmiştir. Uzak metastaz veya lenf nodu metastazi olan 5 hastada mesanede tümör saptanmamıştır. Beş hastaya ortalama 32 aylık takip sonrasında geç sistektomi yapılmıştır. Beş yıllık genel sağka-

lım, hastalığa özel sağkalım ve nüksüz sağkalım sırasıyla %67, %87 ve %39 olarak saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, prostatik üretra ve random biyopsilerin, lenf nodlarının ve cerrahi sınırların durumunun sağkalımlar üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (9). Genel olarak bakıldığında parsiyel sistektomi sık olarak uygulanmamaktadır. Hastalar uygun olarak seçildiğinde 5 yıllık sağ kalım sonuçlarının radikal sistektomi sonuçları ile karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir. Parsiyel sistektominin özellikle de KT ile kombine edildiğinde, invaziv mesane tümörlü hastalardaki yerinin tam ortaya konabilmesi için, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca “radikal TUR” ile karşılaştırıldığında parsiyel sistektominin endikasyonunun ne olması gerektiği açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

#### B- TUR-MT

Kasa invaziv mesane kanseri tanısı alan birçok hastada başlangıçta yapılan TUR ile sıklıkla derin invazyon olmasına karşın düşük evreleme yapılmaktadır. Yalnızca TUR’un tedavi edici bir seçenek olabilmesi için tümörün yüzeysel kas tabakasını geçmemiş olması ve tekrar evreleme amaçlı biyopside artık tümör olmaması gerekir. Yalnızca TUR-MT hasta sistektomi veya üçlü tedavi için uygun değilse ve cerrahi kabul etmiyorsa seçenek olabilir.

Memorial Sloan Kettering (MSK) kanser merkezinden Herr ve ark. sadece TUR-MT ile tedavi ettikleri invaziv mesane tümörlü hastaların uzun dönem sonuçlarını yayınlamışlardır (8). Daha önce başka bir merkezde TUR-MT yapılarak merkezlerine yönlendirilen 432 hastaya, tümör yatağında normal görünümü kas dokuları veya yağ dokusu görülüne dek ve de tümör kenarındaki normal mesane dokusunu da 1-2 cm içine alacak şekilde ikinci bir TUR yapılmıştır. Hastalığı T0 veya T1 olan hastalara radikal sistektomi veya 3-6 aylık aralıklarla sistoskopik olarak takip önerilmiştir. Hastalığı T2 olan hastalara radikal sistektomi önerilmiştir. Hastalar ölümüne dek veya en az 10 yıl süre ile takip edilmişlerdir. Dört yüz otuz iki hastanın sadece 151’inde T0 veya T1 hastalık saptanmıştır. Bunların da 99’una hiçbir tedavi verilmeyerek takip edilmiş, kalan 52 hastaya ise acil radikal sistektomi yapılmıştır. Bu seride 99 hasta (%23) başlangıçta sistektomi yapılmayıp konservatif yaklaşımla tedavi edilmiş ve 10 yılda %34 hastada KİMK nüksü veya progresyonu olmuştur. Onuncu yılda mesane koruyucu tedavi yapılanların %57’sinde mesaneleri hala sağlam olarak bulunmuştur. Bu hastaların 10 yıllık dönemde hastalığa özgü sağkalım oranları %76, acil radikal sis-

*“Hedef doku sadece mesanedir ve 1.5-2 cm.lik güvenlik sınırı bırakılır. Geniş pelvik alan ışınlamasının yararı gösterilememiştir. Küratif RT’de hedef doz 60-66 Gy.dir, yavaşça arttırılan dozda yapılır. Günlük doz 1.8-2 Gy olmalı ve 6-7 haftayı geçmemelidir (12). Modern tekniklerle mesane veya barsakla ilişkili morbidite %5’ten az görülür. RT’ye yanıtta önemli prognostik faktörler tümör çapı, hidronefroz varlığı ve başlangıçtaki TUR’un tam yapılmasıdır (13).”*

tektomi ile tedavi edilenlerin ise %72 olmuştur. Bu sonuç tam olarak yapılmış TUR’un önemini göstermektedir. Sağkalım T0 hastalarda %82 olurken T1 hastalarda %57 olarak saptanmıştır. Bu sonuçların radikal cerrahi yapılan hastalarda elde edildiği unutulmamalıdır. Shipley’in serisinde ise evre T2 hastalığı olan 90 hastada TUR-MT ile daha ileri tümörler olmasına rağmen tam olmayan yanıt veya invaziv rekürrens gelişmesi oranı 7 yıllık takip sonunda %16 olmuştur (11).

#### C- Radyoterapi

Hedef doku sadece mesanedir ve 1.5-2 cm.lik güvenlik sınırı bırakılır. Geniş pelvik alan ışınlamasının yararı gösterilememiştir. Küratif RT’de hedef doz 60-66 Gy.dir, yavaşça arttırılan dozda yapılır. Günlük doz 1.8-2 Gy olmalı ve 6-7 haftayı geçmemelidir (12). Modern tekniklerle mesane veya barsakla ilişkili morbidite %5’ten az görülür. RT’ye yanıtta önemli prognostik faktörler tümör çapı, hidronefroz varlığı ve başlangıçtaki TUR’un tam yapılmasıdır (13).

KİMK’te RT’ye yanıt olup olmamasına bağlı olarak 5 yıllık genel sağkalım %30-60, kansere özgü sağkalım %35-40 arasındadır (14). Mevcut çalışmalara göre radikal sistektominin genel sağkalımda RT’ye avantajı vardır. Hasta cerrahi veya üçlü tedavi için uygun değilse ancak yalnızca RT adayı olabilir. Kanamayı dur-

durmak için de başka seçenek kalmadığında RT kullanılabilir. Yalnızca RT, küratif sistektomi veya üçlü tedaviden daha az etkilidir.

#### D-Kemoterapi

Yalnız başına nadiren sürekli kür sağlar. Klinik tam yanıt oranları %56’ya kadar bildirilen çalışmalarda %60’lara varan yanıt evreleme söz konusudur. Başlangıçtaki tam TUR sonrası sisplatin bazlı KT ile tam yanıt oranı %8-26’dır. Lokal ileri tümörler için (T3/T4) yalnızca sisplatin bazlı sistemik KT yapıldığında tam ve kısmi yanıt oranları %11 ve %34 olmuştur (15).

Stenberg ve arkadaşları mesaneyi korumak amaçlı RT’nin kullanılmayıp, TUR-MT’ye ek olarak sadece KT’nin kullanıldığı bir protokolle hastaları tedavi etmişlerdir (16). Tümörleri T2-T4a olan 104 hastaya ilk TUR-MT sonrasında 3 kür MCV KT’si yapılmış, hastalar pelvis bilgisayarlı tomografisi ve TUR-MT ile tekrar evrelendirdikten sonra, iyi yanıt alınan hastalara parsiyel sistektomi yapılmış veya ek hiçbir tedavi verilmemiştir. İyi yanıt alınmayan hastalara ise radikal sistektomi önerilmiştir. Üç kür MCV KT’si sonrası 104 hastanın 48’inde tam yanıt elde edilmiş ve ayrıca 4 hastada sistoskopi ile sadece Ta hastalık saptanmıştır. Bu 52 hastaya ek herhangi bir tedavi verilmemiştir. Beş yıllık sağkalım %67 olmuştur. Uzun dönem yaşayanların %74’ünde mesane sağlam kalmış, tüm grupta mesane korunma oranı %44 olmuştur. Neoadjuvan KT’ye verilen yanıtın, hastalığın genel gidişatı hakkında öngörü sağladığı bulunmuştur. Neoadjuvan KT’ye en iyi yanıtı vererek hastalıkları T0 veya yüzeysel hale gelen hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %69 olmuştur, aksine iyi yanıt vermeyenlerin ise %20 olmuştur.

Eapen ve ark. RT esnasında verilen sisplatinin intraarteriyel verildiğinde radyasyona duyarlaştırmanın daha yüksek olacağı düşünülmesiyle Kanada’da 200 mesane tümürlü hastayı bu yöntemle tedavi etmişler ve tam yanıt oranını %83 olarak bildirmişlerdir. Ortalama 73 aylık takipte 93 (%47) hasta kanser bulgusu olmadan yaşarken, 35 (%18) hasta kanser bulgusu olmadan, 52 (%26) hasta kanser nedeni ile ölmüş ve 5 hasta ise kanseri ile birlikte yaşamaya devam etmiştir (17).

Şu ana kadar tek bir tedavi şekli kullanılarak yapılan mesane koruyucu yaklaşımlar ile radikal sistektomi ve lenfadenektomi ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilememiştir. TUR-MT ile mümkün olan en yüksek oranda lokal kontrol elde edilmeye çalışılmaktadır. Ancak hastalığın mesane duvarlarını aştığı durumlarda bu mümkün olmamaktadır.

*“Yeni organ koruyucu tedaviler TUR-MT, RT ve KT’yi kombine ederek yapılmaktadır. İlk ikisi ile lokal tümör kontrolü hedeflenir. Sıklıkla metotreksat, sisplatin ve vinblastin ile yapılan (MCV) sistemik KT’nin eklenmesi ile de mikrometastazların yok edilmesi hedeflenir. Radyasyona duyarlaştırıcı olduğu bilinen sisplatin vel veya 5-FU ile yakın zamanda kullanılmaya başlanan gemsitabin içeren birçok protokol vardır. Üçlü tedavi ile %60-80 tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Kombine tedavi ile yanıt alınamayanlarda erken sistektomi önerilir.”*

#### E- Brakiterapi

Brakiterapi üçlü tedaviye bir alternatif olarak sunulmuş ve cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çok iyi seçilmiş hastalarda ve sadece Fransa ve Hollanda’da çok özelleşmiş 1-2 merkezde yapılabilmektedir. Pos ve arkadaşları 102 hastalık serilerini yayınlamışlardır (18). Tek ve 5 cm’den küçük tümörleri olan hastalar alınmıştır. Otuz Gy’lik RT sonrasında, 40Gy brakiterapi uygulanmıştır. Suprapubik bir sistotomi yapıldıktan sonra tümör bölgesine paralel olarak içi boş nylon tüpler yerleştirilmiş ve iridyum 192 yüklenmiştir. Ortalama 20 ay sonra 23 hastada (7’si yüzeysel, 16’sı invaziv) nüks gelişmiş, 5 ve 10 yılda hastalığa özgü sağkalım %73 ve %67, mesanenin korunma oranları %68 ve %59, genel sağkalım %62 ve %50 olarak saptanmıştır. Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, erken ve geç komplikasyonlar düşük oranlarda oluşmuştur.

Kas tutulumu olan mesane tümöründe sadece TUR-MT ile lokal kontrol oranı %20’yi aşmamaktadır (19). Tek ilaç kullanılan (sisplatin) KT tedavilerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (20,21). Tek tedavi şekli olarak RT kullanıldığında biraz daha fazla lokal kontrol oranları elde edilmiştir (%40). Ancak

zaman içinde bu hastalarda da tedavi başarısızlığı nedeni ile radikal sistektomi yapmak gerekmiştir (22,23,24). Retrospektif olarak RT sonuçları incelendiğinde elde edilen sonuçların radikal cerrahiden daha düşük olduğu bulunmuştur (25,26). Cerrahi tedavinin geciktirilmesi sağkalım oranını etkileyebilir.

## 2- Çoklu tedavi seçenekleri

Yeni organ koruyucu tedaviler TUR-MT, RT ve KT'yi kombine ederek yapılmaktadır. İlk ikisi ile lokal tümör kontrolü hedeflenir. Sıklıkla metotreksat, sisplatin ve vinblastin ile yapılan (MCV) sistemik KT'nin eklenmesi ile de mikrometastazların yok edilmesi hedeflenir. Radyasyona duyarlılaştırıcı olduğu bilinen sisplatin ve/veya 5-FU ile yakın zamanda kullanılmaya başlanan gemcitabin içeren birçok protokol vardır. Üçlü tedavi ile %60-80 tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Kombine tedavi ile yanıt alınamayanlarda erken sistektomi önerilir. Bu yaklaşımla 4-5 yılda hastaların %40-45'i ancak sağlam mesane ile yaşamaya devam eder. Sistektomi serileri ile mesane koruyucu üçlü tedavinin sonuçları 5 yılda benzer şekilde %50-60 sağkalım sağlar. Ancak hiç bir seride bu ikisi doğrudan kıyaslanmamıştır. Mesane koruyucu çoklu tedaviler disiplinler arasında sıkı işbirliği ve hasta uyumu gerektirir. Çoklu tedaviler ile mesane korunsa bile nüks için risk taşır. Hastaların yarısı kendi sağlam mesaneleri ile yaşarlar. Kombine radyokemoterapi (RKT) sonuçları için en önemli prognostik faktör tekrar TUR'da T0 çıkmasıdır. Ancak kalan mesane nüks için yüksek risk taşıdığından izlem ve birçok invaziv girişim gerektirir. Mesane korumak için sistektominin geciktirilmesi ile hastalarda lenf nodu tutulumunun %26'ya kadar arttığı, tedavi başarısız olunup sistektomi yapılanlarda gösterilmiştir (27).

Son 30 yılda Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (RTOG) invaziv mesane tümörlü hastalarda mesane korunmasına yönelik yaptığı çalışmalar vardır (22). Bu çalışmalar altı tane olup çalışmaların temel yaklaşımı aynıdır. Hastalara başlangıçta TUR-MT yapılmış, daha sonra beraberinde sisplatin verilerek RT yapılmıştır. Bu aşama verilecek toplam radyasyonun 2/3'ünün verildiği indüksiyon tedavisi aşamasıdır. Sonrasında hastalara sistoskopi yapıp biyopsiler alınarak tedaviye verilen yanıt değerlendirilmiştir. Sadece biyopsi alınarak tümör olmayan hastalarda tam yanıt olduğu kabul edilmiş ve bu hastalara kalan radyasyon dozu verilmiş ve KT yapılmıştır. Tam yanıt alınmayan yani artık tümörü olan veya biyopsi sonuçları müspet olan hastalara erken sistektomi yapılmıştır. Sağkalımlar değerlendirilirken ve kendi sağ-

lam mesanesi ile kalan hastalar belirlenirken tüm hastalar gruba dahil edilmiştir.

RTOG tarafından planlanan ilk çalışma RTOG 85-12'dir. Bu çalışmaya 42 hasta alınmış ve genel sağkalım %52 olarak rapor edilmiştir. Genel sağkalım 4 yılda T2 evreli hastalarda %64 olurken, bu oran T3-4 hastalarda %24 olarak saptanmış, T evresinin prognostik bir faktör olduğu görülmüştür (29). İkinci çalışma 88-02'dir, bu çalışma Massachusetts General Hospital (MGH) çalışmasından (30) esinlenmiş olup, TUR-MT sonrasında 2 kür Metotreksat, Cisplatin ve Vinblastin (MCV) tedavisi verilmiş ve daha sonra RKT yapılmıştır. Çalışmaya 91 hasta alınmış ve 5 yıllık genel sağkalım %51 olarak bildirilmiştir (31).

RTOG 89-03 neoadjuvan KT'nin mesane korunmasını etkileyip etkilemeyeceğini göstermek için planlanan bir faz III çalışmadır. Radikal sistektomi adayı 123 T2-T4a invaziv mesane tümörü olan hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara TUR-MT yapıldıktan sonra sadece neoadjuvan tedavi kolundaki hastalara 2 kür MCV tedavisi verilmiş, daha sonra ise tüm hastalara sisplatin kullanılarak RKT yapılmıştır. Tüm hastalara 39,6 Gy doz sonrasında sistoskopi yapılarak biyopsiler alınmıştır. Sadece tam yanıt verenlere kalan radyasyon dozu verilerek toplam 64,8 Gy doza ulaşılmıştır. Tam yanıt alınamayan hastalara radikal sistektomi yapılmıştır. Çalışma, hastaların MCV tedavisine uyumda problem olması ve ciddi toksisiteler olması nedeni ile kısa kesilmiştir. MCV toksisitesine bağlı 3 ölüm gelişmiştir. Tamamlandığı anda sonuçlar değerlendirildiğinde, her iki grup arasında herhangi bir fark gösterilememiştir. Ortalama 60 aylık takip sonrasında neoadjuvan tedavi alanlar ve almayanlarda genel sağkalım sırasıyla %48 ve %49 olmuştur (32).

Daha sonraki RTOG çalışmalarında radyasyonun uygulama şemalarının doz aralığı ve miktarı açısından düzenlenmesinin indüksiyon RKT'sine verilen cevabi artırarak mesane korunma oranını artırıp arttırmayacağı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara daha önceki çalışmalarda kötü sonuçları olduğu saptanan hidronefrozu hastalar alınmamıştır. RTOG 95-06'da indüksiyon RKT'sinde radyasyon 1,3,15 ve 17. günlerde KT'den hemen sonra pelvise günde iki kez her birinde 3 Gy olacak şekilde toplam 24 Gy verilmiştir. Sisplatin 15 mg/m<sup>2</sup> ve 5-Fluorourasil 400 mg/m<sup>2</sup> dozunda 1-3 ve 15-17. günlerde verilmiş, 8. haftada yanıtlar değerlendirilmiştir. Tam yanıt alınanlara kalan tedavi uygulanmıştır. Bu uygulama; mesaneye günde 2,5 Gy olacak şekilde 1, 3, 15 ve 17. günlerde yapılmıştır. KT ise ilk uygulamadaki gibi yapılmıştır. Değerlendirilebilen 37 hastada indüksiyon tedavisi sonrasında

%67 yanıt elde edilmiştir. Ancak hastaların %21'inde grade 3-4 üriner komplikasyonlar geliştiği için, RTOG tarafından bu uygulama sonlandırılmıştır.

HAGAN ve ark. 2003 te yayınlanan RTOG 97-06 çalışmasında beraberinde sisplatin KT'si yapılan hiperfraksiyone RT'yi değerlendirmiştir. Agresif TUR sonrası sisplatin kombinasyonu (MCV) ile günde iki kez RT içeren üçlü tedavi ile mesane korunarak 1998-2000 arasında, T2-T4aN0M0 tümörü olan 52 hasta 17 merkezde tedavi edilmiş, radyasyon 13 gün boyunca sabah 1,8 Gy pelvise ve 4-6 saat sonra 1,6 Gy mesanedeki tümöre verilecek şekilde şematize edilmiştir. Sisplatin 20 mg/ m<sup>2</sup> dozunda her tedavi haftasının ilk üç günü olacak şekilde verilmiştir. Bu çalışma ile birlikte ilk defa adjuvan KT de yapılmıştır. Hastalar RKT sonrası tümörsüz olduklarında konsolidasyon RKT'si tamamlanmış, artık tümörü olanlara sistektomi yapılmıştır. Konsolidasyon veya sistektomi sonrası 3 kür MCV tedavisi verilmiştir. Bu çalışmanın başlangıç verileri yayınlanmıştır. %71 tam yanıt elde edilirken, 3-4 dereceli toksisiteler %11 civarında bulunmuştur. Hastaların yalnızca %45'i 3 kür MCV'yi tamamlayabilmiş, bu tür bir adjuvan KT'nin birçok hasta tarafından iyi tolere edilemediği görülmüştür (33).

RTOG 99-06'da da hiperfraksiyone radyasyon tedavisi değerlendirilmiştir. Ancak RT esnasında sisplatin ek olarak paklitaksel haftada 1 kez 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda kullanılmıştır. Adjuvan KT'de ise yine sisplatin ek olarak gemcitabin 1000 mg /m<sup>2</sup> dozunda kullanılmıştır. Bu çalışmanın 2 yıllık sonuçları yayınlanmış, mesane korunmuş sağkalım oranları %69 olarak bildirilmiştir (34).

RTOG 02-33 çalışması halen devam etmekte olan faz II bir çalışmadır. Radyasyona cevabı ve lokal kontrolü arttırmak için radyasyonla beraber uygulanan iki farklı KT seçeneği değerlendirilmektedir. Çalışmada hastalar günde 2 kez RT alırken sisplatin ve 5-Fluorourasil (5-FU) veya sisplatin ve paklitaksel olacak şekilde randomize edilmişlerdir. Adjuvan tedavi olarak hastalara gemcitabin ( 1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 8. gün), paklitaksel (50 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 8. gün) ve sisplatin (35 mg /m<sup>2</sup>, 1. ve 8. gün) verilmesi planlanmıştır (8).

RTOG dışında MGH, Erlangen Üniversitesi ve Hopital Necker gibi kurumlar da mesane koruyucu tedaviler konusunda üçlü tedavi uygulayarak fazla sayıda hasta içeren seriler oluşturmuşlardır (30,35,36,37).

MGH'nin ilk verileri 1993 yılında Kaufmann tarafından yayımlanmıştır (30). T2-T4a tümörü olan 53 hastaya TUR-MT sonrası 2 kür MCV verilmiş sonra hastalara RKT yapılmıştır. Beş yıllık genel sağkalım ortalama 48 aylık takipte %48 olarak bulunmuş ve bunu belir-

*“Son 15 yılda 1000 den fazla hastada üçlü tedavi denenmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranları %50-60 olarak bildirilmiş ve yaşayan hastaların 3/4’ünde mesane korunabilmiştir. Mesane korunması için yapılan üçlü tedavide ömür boyu sistoskopik kontrol gerekir. Tam yanıt veren olguların çoğunda invaziv hastalık nüksü olmaksızın mesane korunması gerçekleşirken dörtte birinde yüzeysel nüksler görülür. Bu hastalar standart tedaviler olan TUR ve intravezikal tedavilerle başarıyla tedavi edilirken geç dönemde sistektomi ihtiyacı olabileceği göz ardı edilmemelidir (40).”*

leyen en önemli prognostik faktörün T evresi olduğu söylenmiştir. Keza bu çalışmada T2 tümürlü hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %68 iken T3-T4 hastalarda bu oran %38 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda hastalarda hidronefroz varlığının kötü prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir. Hidroefrozlularda 5 yıllık genel sağkalım %27 iken olmayanlarda %63 olarak bulunmuştur. Shipley 2002’de vaka sayıları 190 olduğunda sonuçlarını yeniden yayınlamıştır (34). Beş ve 10 yıllık genel sağkalım sırasıyla %54 ve %36 olarak bulunmuştur. En önemlisi hastaların %45’inde mesaneleri sağlam olarak 10 yıllık sağkalım bildirilmiştir, yani hastaların yaklaşık %50’sinde 10 yılda mesane korunabilmektedir. Toplam 66 hastaya sistektomi yapılmış, bunların 41’i indüksiyon RT’si sonrasında tam yanıt elde edilemeyen hastalar, 25’i ise tam yanıt sonrası nüks eden hastalardır. Bu hastaların 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları sırasıyla %48 ve %41 olup modern sistektomi sonuçları ile karşılaştırılabilir sonuçlardır. Dolayısıyla mesane koruyucu tedavi başarısızlığında radikal cerrahi yapıldığında hastaların genel sağkalımına, bunun negatif etkisi olmuyor gibi gözükmektedir. Buna karşılık Hautmann, acil

sistektomi yapılan 210 ve geç sistektomi yapılan 88 hastanın sonuçlarını karşılaştırdığında geç sistektomi yapılan grupta lenf nodu metastaz oranlarının daha fazla olduğunu bulmuştur (%26’ya %12). Ayrıca ileri evreli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları erken sistektomi yapılan hastalarda belirgin olarak yüksek (%80’e %56) bulunmuştur (38).

Almanya’dan Erlangen Üniversitesi’nden Rödel ve arkadaşları 126’sına TUR-MT sonrası sadece RT ve 289’una TUR-MT sonrası RKT yaptıkları mesane koruyucu tedavi uygulanan mesane tümürlü toplam 415 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (36). RT dozları 45 ile 69,4 arasında değişmekte ve ortalama 54 Gy uygulanmıştır. Bu oran RTOG/MGH çalışmalarında uygulanan dozdan daha düşüktür. RT ile birlikte 145 hastaya radyasyon duyarlaştırıcı olarak yarım saatlik infüzyon şeklinde 5 gün süre ile 25 mg/m<sup>2</sup> dozunda sisplatin, 95 hastaya yine 5 gün boyunca yarım saatlik infüzyon şeklinde 65 mg/m<sup>2</sup> dozunda karboplatin ve 1993’ten sonraki 49 hastaya 5 gün boyunca yarım saatlik 20 mg/m<sup>2</sup> dozunda verilen sisplatin ek olarak günlük 600 mg/m<sup>2</sup> dozunda 5-FU 120 saatlik devamlı infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu hastalara sistoskopi indüksiyon tedavisi sonrası değil tüm RKT bittikten sonra yapılmıştır. Ortalama takip süresi 60 (9-199) aydır. RT’nin ve RKT’nin bitiminde tam yanıt %72 hastada elde edilmiştir. En son takip anında %65 hastada hala tümör saptanmamıştır. Lokal nüks hastaların %35’inde gelişmiştir. Tüm grupta 5 ve 10 yıllık genel sağkalım sırasıyla %51 ve %31 olarak bulunmuştur. Çalışmada sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörlerin T evresi ve ilk TUR-MT’nin tam yapıp yapılmaması olduğu saptanmıştır.

İtalya’dan çok merkezli bir çalışmada TUR-MT ve 2 kür neoadjuvan KT sonrası RT veya RKT ile tedavi edilen T2-T4 tümürlü 121 hastada, yeniden evreleme TUR sonrası %85.7 tam yanıt elde edilmiştir (39). Ortalama 66 (6-182) aylık takip sonrasında tam yanıt verenlerin %65.7’sinde lokal ve uzak nüks gelişmemiştir. Beş yıllık tümöre özel, genel ve mesane sağlam olarak sağkalımlar sırasıyla %73.5, %67.7 ve %51.2 olarak saptanmıştır. Tedavi şekli, tümör evresi, başlangıç TUR’undaki rezeksiyon durumunun sağkalım üzerine etkileri olduğu görülmüştür.

Paris’teki Hopital Necker’in verileri Housset ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (37). Uygulanan yöntem RTOG çalışmalarındaki benzerdir. Önce hastalara TUR-MT yapıp, sonrasında indüksiyon RKTsi verilmiş, sistoskopik olarak değerlendirilip tam yanıt alındığı saptanan hastalara kalan RKT dozları uygulanmıştır. Tam yanıt alınmayanlara ise erken sistektomi yapılmıştır. RT günde 2 kez 3 Gy, toplam 24 Gy şeklinde verilip altıncı haftada

tedaviye yanıt değerlendirildikten sonra tam yanıt verenlere günde 2 kez 2,5 Gy toplam olacak şekilde 20 Gy daha RT verilmiştir. KT ise 1-3. ve 15-17. günler arasında 15 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ve 400 mg /m<sup>2</sup> 5-FU şeklinde verilmiştir. Ortalama takip süresi 27 ay olan toplam 54 hasta bu şekilde tedavi edilmiş, %74 tam yanıt sağlanırken, 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %62 olmuştur. Tam yanıt alınanlar ile alınmayıp sistektomi yapılanlar arasında genel sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır.

Yalnızca TUR-MT ile MVAC kemoterapisinin sonuçlarını TUR-MT’ye ilave eş zamanlı RKT ile karşılaştıran çalışmada Scher ve ark. 5 yıllık genel ve mesane korunmuş sağkalım oranını RT kullanılmadığında %33 ile %20, kullanıldığında ise %45 ile %41 olarak bildirmişlerdir. Bu yüzden TUR-MT sonrası KT ile eş zamanlı RT uygulanması (üçlü tedavi) sağkalım olasılığını artırır ve sağlam mesanenin korunmasını RT uygulanmayanlar ile kıyaslandığında %30-%50 artırır. Bu iki seri birlikte yalnızca TUR-MT’nin KT ile veya olmaksızın değerini göstermez, aynı zamanda, invaziv tümör rekürrensi olmaksızın uzun dönemde sağkalımı arttırmak hedeflendiğinde KT ve RT sonrası cerrahinin önemini de ortaya koyar (35).

Son 15 yılda 1000 den fazla hastada üçlü tedavi denenmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranları %50-60 olarak bildirilmiş ve yaşayan hastaların 3/4’ünde mesane korunabilmiştir. Mesane korunması için yapılan üçlü tedavide ömür boyu sistoskopik kontrol gerekir. Tam yanıt veren olguların çoğunda invaziv hastalık nüksü olmaksızın mesane korunması gerçekleşirken dörtte birinde yüzeysel nüksler görülür. Bu hastalar standart tedaviler olan TUR ve intravezikal tedavilerle başarıyla tedavi edilirken geç dönemde sistektomi ihtiyacı olabileceği göz ardı edilmemelidir (40). Mesane koruyucu tedavi yapılan hastalarda lokal nüksler de olabilir. MGH’nin serisinde ortalama 2.1 yıllık takipte nüks oranı %21 olmuştur. Bu nükslerin 2/3’ü karsinoma insitu şeklinde olmuştur (40). On yıllık sağkalım açısından nüksleri olanlar ile olmayanlar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Nüksü olanlarda 10 yıllık sağkalım %54 olurken olmayanlarda %61 olmuştur. Ancak nüks görülen hastalarda bu durumun tekrarlaması nedeni ile mesanelerini kaybetme oranı daha fazladır.

## Hasta seçimi ve yaşam kalitesi

İnvaziv mesane kanserli hastalarda tedavi seçilirken; hastalığın lokal kontrolünün en az yan etki ve en fazla sağkalım oranları elde edilmesi amaçlanmaktadır. Mesane korunması için ideal hastanın belirlenmesine yardımcı olabilecek klinik kriterler şunlar olabilir: tümörün düşük evrede olması (yüksek riskli T1 high grade dahil), TUR-MT ile tam rezeksi-

*“Organ koruyucu yaklaşım için uygun adaylar 60 yaş üzerinde düşük dereceli tek tümörü olan mesane duvarının fiske olmadığı hastalardır (40). Mesane koruyucu tedavi çalışmalarının hemen hepsinde KT veya RKT’ye patolojik tam yanıt alınan hastalar seçilmiştir. Her ne kadar bu strateji ümit vaat etmekte ise de mesane koruyucu stratejiler randomize çalışmalarda radikal sistektomi ile kıyaslanmamıştır. Bu yüzden bu strateji halen yalnızca radikal sistektomi istemeyen veya cerrahi için iyi aday olmayan hastalar için kabul görmektedir.”*

yon yapılabilmüş olması ve üreteral obstrüksiyon olmaması. En iyi sonucun alınabilmesi için bütün disiplinler arasında yakın işbirliği gerekir. RTOG 89-03 çalışmasında alt grup analizinde hidronefrozu olmayan hastalar RKT’ye tam yanıt alınması konusunda istatistik olarak daha üstün bulunmuştur (%64’e %38, p=0.02). Genel sağkalımda (%54’e %33, p=0.06) ve mesane korunmuş sağkalımda (%43’e %26, p=0.06) ilerleme eğilimi görülmüştür (41). Üçlü tedavinin sonuçları açısından alt gruplar incelendiğinde evre T2-T3 olguların ve grade 2 tümörlerin nüks geliştirmeme açısından diğerlerinden daha şanslı oldukları görülmüştür (p=0.045) (42). Radikal cerrahi ile mesane koruyucu tedavi protokollerinin sonuçlarını karşılaştırmak

doğru gözükmemektedir. Mesane koruyucu yaklaşımlarda klinik evreleme kullanılır ki bu yöntemle düşük evreleme oranları daha fazla olmaktadır, radikal cerrahi gruplarında sonuçlar elde edilen patolojik evrelere göre oluşturulmaktadır. Bunun tersine mesane koruyucu yaklaşımlarda, her ne kadar başlangıçta T4 hastalar da çalışmalara dahil edilse de, son zamanlarda daha dikkatli seçim yapılmakta, hidronefrozu olmayan ve en fazla T3 tümürlü hastalar çalışmalara alınmaktadır. Bu da çalışma sonuçlarının radikal cerrahi sonuçlarından daha iyi olmasına neden olmaktadır. Organ koruyucu yaklaşım için uygun adaylar 60 yaş üzerinde düşük dereceli tek tümörü olan mesane duvarının fiske olmadığı hastalardır (40). Mesane koruyucu tedavi çalışmalarının hemen hepsinde KT veya RKT’ye patolojik tam yanıt alınan hastalar seçilmiştir. Her ne kadar bu strateji ümit vaat etmekte ise de mesane koruyucu stratejiler randomize çalışmalarda radikal sistektomi ile kıyaslanmamıştır. Bu yüzden bu strateji halen yalnızca radikal sistektomi istemeyen veya cerrahi için iyi aday olmayan hastalar için kabul görmektedir.

Mesane koruyucu tedavi olarak RT uygulaması sonucu radyasyonun mesane işlevleri üzerine menfi etkisi nedeniyle yaşam kalitesi bozulması, bu tedavinin kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Yüksek dozlarda (64 Gy) RT yapıldığında fibrozis gelişmesine bağlı işlevlerin bozulmasına hatta sistektomiye gerektirecek durumlara neden olabilir. Güncel bir çalışmada %2 hastada sistektomi gerekmiş ve %10 hastada radyasyona bağlı idrar kaçırma ve sıkışma yakınmaları rapor edilmiştir (38). Zietman mesane koruyucu tedavi yapılan hastaların ürodinamik sonuçlarını değerlendirmiş ve tedaviye başlanan tarihten ortalama 6,3 yıl sonra yapılan ürodinami ile 32 hastadan 24’ünde normal mesane işlevleri olduğunu saptamıştır (41).

Lodde ve ark. 24 hastalık serilerinde sistektomi için cerrahiye uygun olmayan veya kabul etmeyen ortalama yaşı 81 olan hastaları almışlar ve ortalama 680 gün izlemiştir. Tüm hastalarda sık idrar yapma, aciliyet hissi ve ciddi nokturi bulunmuş, ikinci en sık olarak da 7 hastada sistektomi gerektiren ka-

nama olmuştur. Üç olguda barsak tıkanıklığı ve enterovezikal fistül gelişmiş, beyin cerrahisinin müdahalesini ve RT’yi gerektiren beyin metastazı, servikal vertebrayı ilgilendiren kemik metastazı ve kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu seride mesanenin korunması diğer yazarların belirttiği kadar optimistik bulunmamış, olguların yarısında komplikasyonlar nedeniyle sistektomi gerekmiş, diğer yarısında da diğer ciddi komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuştur (44).

## Sonuç

Mesaneyi korumak amaçlı yapılan tekli tedaviler (TUR-MT, RT ve KT) lokal ve uzak kontrolü sağlamada yetersiz kalmıştır. Tedaviler kombine edilerek üçlü tedavilerin kullanılması ile uygun hasta seçimi yapıldığında radikal sistektomi ile kıyaslanabilir kanser kontrolü ve sağkalım oranları elde edilmiştir. İlave olarak yaşam kalitesi çalışmaları,, bırakılan mesanenin işlevinin büyük oranda bozulmadan devam ettiğini göstermiştir. Ancak nüks ihtimalinin yüksek olması nedeniyle belirli aralıklarla sistoskopik takip gerekir. Ayrıca kombine tedavi multidisipliner bir yaklaşım olup, cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun uyumlu çalışmasını gerektiren bir tedavidir. Bu tedavinin daha uygulanabilir olması için RT tekniğinin teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilmesi, yine daha etkili ve yan etkisi en az olan sistemik KT’nin geliştirilmesi gerekmektedir ve en uygun hasta seçiminin moleküler belirteçlere dayalı olarak yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Üçlü tedavi seçeneğinin umut verici sonuçlarına rağmen, özellikle sistektomi yapılan hastalarda üriner diversiyon tekniklerindeki ilerlemeler ve ürologların korunan mesanenin hiçbir zaman yüzeyel veya invaziv olsun, nüks konusunda risksiz olmayacağı ve her nüksün kansere bağlı ölümü arttırabileceği görüşünü kabul etmesi, RKT tedavisi sonrası nüks durumunda sistektomi ve üriner diversiyonun daha zor olacağı görüşü nedeniyle bu tedavinin sistektomiye alternatif olarak kabul edilmesi konusunda bir isteksizlik mevcuttur.

## Kaynaklar

- Holmang S, Hedein H, Anderstrom C, Johansson SL. Long term follow up of all patient with muscle invasive (stage T2,T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. J Urol. 1997;158:389-392.
- Merseburger AS and Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. Current Opinion in Urology 2007, 17:358-362.
- 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
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani N, Gorboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the adequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol. 1991; 145:45-50.
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol. 2001;165:1111-1116.)
- Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer. J Urol. 1994;152:393-396.
- Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, Pettaway CA, Wu X, Dinney CP, and Grossman HB. Organ Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer by Transurethral Resection. Urology 2007;70: 473-476.

8. Efstathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ, Shipley WU. Bladder sparing approaches to invasive disease. *World J Urol.* 2006 Nov;24 (5) :517-29. Review
9. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2006 Jun;175 (6) :2058-62.
10. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001;19:89-93.
11. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002;60:62-68.
12. Rödel 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,
13. Maciejewski B, Majewski S. Does fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21:163-170
14. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2002; (1) :CD 002079
15. Roberts JT, Fossa SD, Richards B, Kaye SB, White EF, Robinson MC, Uscinka B, Parmar MK. Results of Medical Research Council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 68 (2) :162-168.
16. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>, and T<sub>is</sub> recurrence within the retained bladder. *Urology.* 2001 Sep;58 (3) :380-5.
17. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation 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;170:1772-1776
18. Pos F, Horenblas S, Dom P et al (2005) Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:678
19. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987; 138:1162-1163
20. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, 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; 153:964-973.
21. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996; 155:1903-1906
22. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:86-95.
23. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36:183-188.
24. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:247-254.
25. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598.
26. 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
27. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Guidelines on Bladder Cancer, Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2008. <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines>
28. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.*2003;97 (8 suppl) :2115-2119.
29. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25: 783-790.
30. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 1993;329:1377-1382.
31. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996;14:119-126.
32. 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 89-03. *J Clin Oncol.* 1998;16:3576-3583
33. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:665-672.
34. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU. Muscle-invasive bladder cancer, RTOG Protocol 99-06: Initial report of a phase I/II trial of selective bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin and gemcitabine chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:379A
35. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002;60:62-68.
36. Rödel 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,
37. 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
38. Hautmann RE. Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 4) : 23-24.
39. Perdon S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, Silvestro G, Farella A, De Placido S, Di Lorenzo G. Bladder-sparing, Combined-modality Approach for Muscle-invasive Bladder Cancer A Multi-institutional, Long-term Experience. *Cancer* January 1, 2008 :112 (1) ; 76-83
40. Matveev BP, Sallum SD, Kamolov BSh, Figurin KM, Matveev VB, Volkova MI. The role of preserving therapy of invasive cancer of the urinary bladder. *Urologia.*2005 Nov-Dec; (6) :3-6.
41. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation 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;170:1772-1776
42. George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, Serment G, Salem N. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology.* 2004 Sep;64 (3) :488-93.
43. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5536-5544.
44. Lodde M, Palermo S, Compj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, Longhi E, Zanon P, Mian M, Pycha A. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2005 Jun;47 (6) :773-9