

Lokal İleri Evre Mesane Kanserinde Konservatif Tedaviler

Dr. Nilgün ÖZBEK, Dr. Şaban ÇAKIR, Dr. Barış OKUMUŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Lokal ileri mesane kanseri radyoterapi, sistektomi veya her ikisinin kombinasyonuyla tedavi edilebilir. Standart tedavi radikal sistektomidir. Ancak cerrahi uygulanan hastaların %40-65'inde genellikle ilk iki yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir. Bu durum göz önüne alınarak sistektomiyi yineleyen tümörlü hastalar için saklamayı amaçlayan çeşitli klinik çalışmalar yürütülmektedir. Radyoterapinin başlıca problemi düşük lokal kontrol oranıdır. Hastaların %50'sinde tam yanıt sağlanamazken, tam yanıt alınan hastalarda yaşam %72 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. Tek başına akselere hiperfraksiyone radyoterapi şemasıyla %80 tam yanıt bildirilmiştir. Eksternal radyoterapiye brakiterapinin eklenmesiyle %75-80 oranında lokal kontrol ve %50-76 oranında 5 yıllık yaşam bildirilmektedir. Transüretral rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapiyle yapılan indüksiyon tedavilerine tümör yanıtı temel alınarak mesane koruması yapılabilmekte, yanıt olmayan hastalara erken sistektomi uygulanabilmektedir. Kombine tedavilerle %66-80 arasında tam yanıt elde edilirken 5 yıllık yaşam oranları %45-52 arasında bulunmuştur. Konservatif yaklaşımlarla elde edilen 5-10 yıllık yaşam oranlarında fark olmadığı için sistektomi gerekli oluncaya kadar ertelenebilir.

Bu derlemede konservatif tedavilere yanıt veren hastaların yaşam ve lokal kontrol oranlarının cerrahi grubuyla benzer olduğu ve bu hastaların tanı konulur konulmaz sistektomi yapılmasının doğuracağı fiziksel ve psikolojik travmalardan korunmasıyla ilgili klinik çalışmaların aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, radyoterapi, mesane koruması

- ✓ **Conservative Treatments in Locally advanced Bladder Cancer**
Locally advanced bladder cancer can be cured by cystectomy, radiotherapy or by the combination of both. The standart treatment is radical cystectomy. However, generally within the first two years, distant metastasis occurs in the 40-65% of the patients having surgery performance. Regarding to this situation different clinical research are being carried out for the patients with tumors recurring cystectomy in order to use later. The major problem of radiotherapy is the low local control rate. Although 50% of the patients don't respond completely, 72% of them, who give a complete respond to the treatment, reach high rate of living period. Only with accelerated hyperfractionated external radiotherapy schedule 80% complete respond is achieved. Adding brachytherapy to external radiotherapy 75-80% local control rate and 50-76% rate of 5 years survey are reported. Bladder conservation can be made basing on tumor response of induction therapies made with transurethral resection, chemotherapy and radiotherapy the patients failing to respond. Early cystectomy can be performed to the patients failing to respond. It is found that when 66-80% complete respond is obtained with the combined therapy, 5 years life rate is 45-52% since there is no difference within the 5-10 years survival rate obtained by conservative approach, cystectomy can be put off as long as it is necessary. In this article it is aimed to report the resambance between the life and local control rate of the patients responding conservative treatment and the surgical group, besides the clinical trials related to the protection against physical and psychological trauma caused by cystectomy performed as soon as it is diagnosed.

Key words: Bladder cancer, radiotherapy, bladder preservation

Mesane kanseri en sık görülen kanserler arasında erkeklerde dördüncü, kadınlarda dokuzuncu sıradadır. Yüzeysel (Ta, Tis, T1), lokal ileri (T2, T3, T4) ve metastatik hastalık olmak üzere üç gruba ayrılabilirler⁽¹⁾. Primer mesane tümörünün kontrolü hem uzak metastazların kaynağı olması, hem de lokal komplikasyonlar olabileceğinden dolayı önemlidir⁽²⁾. Tedavi seçiminde hastalığın yaygınlığı baz alınır.

Yüzeysel tümörlerin tedavisinde amaç yinelemeden korunmak ve kür elde edilemeyecek evrelere progresyonu önlemektir. Bu tümörlerin tedavisinde intravezikal tedavi ve/veya endoskopik rezeksiyon tercih edilir⁽¹⁾. Lokal ileri evre mesane kanseri radyoterapi, sistektomi veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilebilirse de, sonuç sıklıkla yüz güldürücü değildir⁽³⁾. Son iki dekattır standart tedavi radikal sistektomidir⁽⁴⁻⁷⁾.

Radikal sistektomi cerrahi tekniklerdeki büyük ilerlemelere, operasyon öncesinde ve sonrasındaki daha iyi bakıma rağmen yüksek enfeksiyon riskine bağlı olarak gelişen böbrek yetmezliği ve metabolik düzensizlikler nedeniyle hastanın orijinal mesanesinin yerini tutamaz⁽⁸⁾. Uygulanan cerrahinin oldukça invaziv bir işlem olmasına karşın, hastaların %40-65'inde genellikle ilk iki yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir^(4-6,9). Ayrıca sistektominin hala anlamlı morbidite ve mortalite oranları vardır⁽¹⁰⁾. Bu problemler göz önüne alınarak tedavide mesane koruyucu yaklaşımları kullanan çeşitli klinik çalışmalar yürütülmektedir⁽⁸⁾. Bazı araştırmacılar büyük cerrahiye tolere edemeyecek hastaların dışındakilerinin tedavisinde de radikal radyoterapiyi tercih etmekte, sistektomiyi yineleyen tümürlü hastalar için saklamayı amaçlamaktadırlar⁽³⁾. Konservatif yaklaşımlarla sağlanan klinik sonuçların radikal sistektomiden daha kötü olmayıp, kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir⁽⁶⁾.

Tek Başına Eksternal Radyoterapiyle Tedavi Sonuçları

Konvansiyonel radyoterapi lokal ileri evre mesane kanserlerinin %20-50'sinde lokal kontrol sağlayabilen bir tedavi seçeneğidir^(11,12). Beş yıllık yaşam oranı %20-40 arasındadır^(2,6).

Herhangi bir hasta seçim faktörü kullanılmadan sadece eksternal radyoterapiyle tedavi edilen serilerde, radyoterapi haftada 5 gün 2-2.5 Gy'lik fraksiyonlarla (fx), total doz 55-60 Gy olacak şekilde verilmiştir. Klinik tam yanıt oranı %52 olarak bulunmuştur. Yanıt elde edilemeyen, medikal olarak uygun hastalara kurtarıcı cerrahi yapılmıştır. T2-T4 tümürlü hastalar için 5 yıllık lokal kontrol oranının ortalama %41, 5 yıllık yaşamın ise %23-40 arasında olduğu bildirilmektedir⁽¹³⁾.

1967-1986 yılları arasında sistektomiye uygun olmayan 319 hastaya küratif radyoterapi uygulanmıştır. Bütün evreler için 5 yıllık yaşam %18-28 olarak bildirilmiştir. Hastaların %73'ünde tam yanıt elde edilmiştir. Yanıt olanlarda 5 yıllık yaşam %53, olmayanlarda %8 olarak bulunmuştur. Uzak metastaz %39'unda saptanmıştır. 51 hastada intestinal komplikasyon olduğu ve 4 hastanın bu nedenden öldüğü bildirilmiştir⁽³⁾.

Bir başka çalışmada 1977-1990 yılları arasında küratif radyoterapiyle tedavi edilen 342 hasta değerlendirilmiştir. Medyan takip 7.9 yıl, 5 yıllık mesane yineleme oranı %55, uzak metastaz oranı %28, kurtarıcı sistektomi oranı %14, kalıntı tümör oranı %32 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

1993-1999 yılları arasında kliniğimizde herhangi bir hasta seçim faktörü kullanılmadan lokal ileri evre 37 hastaya günlük 1.8-2 Gy/fx ile total doz 60-68 Gy arasında olacak şekilde eksternal radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası %78 tam yanıt, %22 hastada kısmi yanıt elde edilirken, %45 hastada daha sonra lokal nüks saptandı. %21

hastada uzak metastaz tespit edilirken, üç yıllık yaşam oranının %50 olduğu gözlemlendi.

Görüldüğü gibi radyoterapinin başlıca problemi düşük lokal kontrol oranıdır. Hastaların %50'sinde tam yanıt sağlanamamakta veya lokal yineleme gelişmektedir. Bununla birlikte küratif radyoterapiye tam yanıt gösteren hastalarda yaşam %72 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır⁽⁶⁾. Bu sonuçlara göre mesane koruyucu tedavilerden faydalanacak hastalar belirlenerek tedaviye uygun olanlar mesane kaybının fiziksel ve psikolojik travmasından korunabilirler⁽⁸⁾.

Yapılan çalışmalarda belirlenen prognostik faktörler şunlardır; histolojik grade, tümör evresi, büyüklüğü, sayısı, konfigürasyonu, hemoglobin düzeyi, squamöz metaplazi varlığı, lenfatik vasküler invazyonun varlığı, üreter obstrüksiyonu, total radyasyon dozu, fx sayısı, radyoterapiyle tümör yanıtı ve yaşıdır^(2,13-16).

Kliniğimizde tedavi edilen hastaları radyoterapi yanıtına etkileyen prognostik faktörler bakımından incelediğimizde, hemoglobin düzeyi düşüklüğünün, üreter obstrüksiyonunun, tümör sayısının olumsuz; tedavi alan düzenlenmesinin, tedavi dozu ve süresinin olumlu olarak etkilediğini gözledik.

De Neve T2-3 mesane kanserli 147 hastalık bir çalışmada total dozun lokal kontrolle ilişkili olduğunu gözlemiştir. 57.5 Gy'in altındaki dozlarla tedavi edilen hastaların lokal kontrolünün, üstündeki dozlarla tedavi edilenlerden çok daha kötü olduğunu ve bundan daha yüksek dozlarla tedavi edilenler arasında fark olmadığını bildirmiştir. Son birkaç yıldır birçok yayında radyoterapi sırasındaki tümör proliferasyonunun tedavi yetmezliğine neden olduğu ve toplam tedavi zamanının önemi belirtilmektedir. Maciejewski 77 hastalık retrospektif analizinde tedavi süresi uzadığı zaman mesane kontrolünde büyük azalma olduğunu gözlemiştir.

77 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve %50 lokal tümör kontrol dozu olan 63.3 Gy'de toplam tedavi zamanı 40 günden 55 güne uzatıldığı zaman ortalama olarak lokal kontrol oranında %50'den %5'e azalma olduğunu gözlemiştir. Tedavinin başlamasından itibaren 5-6 haftalık bir gerileme periyodundan sonra repopulasyonun başladığı ve bu repopulasyonu kompanse etmek için hergün 0.36 Gy'lik doz artışının gerekli olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Radyoterapi tedavi zamanının kısaltılmasının klonojenik tümör repopulasyonunu azaltmak için uygun olabileceği ve lokal yineleme oranının azalabileceği bildirilmektedir⁽¹¹⁾.

Son zamanlarda tek başına akselere hiperfraksiyone radyoterapi şemalarıyla tam yanıt oranlarında düzelmeler bildirilmektedir. Royal Marsden Hastanesi'nde 85 hastaya akselere hiperfraksiyone şema uygulanarak hastaların sonuçları değerlendirilmiş; tam yanıt oranları %80 olarak bildirilmiştir.

Apoptozis radyasyona bağlı hücre ölümü için önemli bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır. MD. Anderson Kanseri Merkezi'nde mesane kanseri nedeniyle tedavi edilen 338 hastanın apoptotik indeksi ve radyoterapi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Özellikle apoptotik indeksi >3 olan T3b hastaların %93'ünde evrede azalma ve aynı zamanda yaşam oranında anlamlı düzelmeye eğilimi görülmüştür⁽¹⁸⁾. Chyle ve ark.'nın çalışmalarında da T3b hastalıkta yüksek apoptotik indeksi olanlarda yaşam oranlarında düzelmeye eğilimi görülmüştür⁽¹⁹⁾.

İntersitisyel Brakiterapi

Bazı Avrupa merkezlerinde kas invazyonu yapmış mesane kanserinin tedavisinde seçilmiş hastalara eksternal ışın radyoterapisiyle kombine brakiterapi uygulandığı bildirilmektedir. Klinik evresi T2a ve T3a olan, çapı 5 cm'den küçük soliter tümörlü, cerrahiye

uygun ve yeterli mesane kapasitesi bulunan hastalara uygulanmaktadır. Lokal kontrol oranları %75-80 ve 5 yıllık yaşam oranları %50-76 olarak bildirilmektedir.⁽¹³⁾

Arendjan Wijnmaalen'in çalışmasında soliter kas invazyonlu 66 hastaya TUR sonrası eksternal radyoterapiyle 40 Gy verildikten sonra Ir192 ile 30 Gy intersitisyel radyoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık lokal hastalısızlık oranının %88, metastazsızlık oranının %66 olduğu ve yaşayan hastaların %98'inde mesanenin korunduğu bildirilmiştir.⁽²⁰⁾

Fransa'da sekiz merkezde kısa süreli preoperatif pelvik radyoterapiyi takiben parsiyel sistektomi veya TUR, daha sonra Ir192 ile intersitisyel radyoterapi uygulanmış, 5 yıllık yaşam T1 tümörlerde %77.4, T2'de %62.9, T3'de %46.9 olarak bulunmuştur. Hastalısız yaşayanların %96.1'inde mesane fonksiyonları korunabilmiştir. Bu sonuçlarla intersitisyel radyoterapinin seçilmiş hastalarda yüksek lokal ve genel kontrolü iyi yaşam kalitesiyle sağlayabileceği öne sürülmüştür.⁽²¹⁾

Kombine Tedavi Modelleri

İleri evre mesane kanserinin tedavisinde sadece konservatif cerrahi veya radyoterapi veya sistemik kemoterapi kullanılabilir. Bununla birlikte seçilerek kullanıldığı zaman herbir tedavi modelinin pelvik yinelemeden koruma oranının %20-40 civarında olduğu bildirilmektedir.⁽¹³⁾ Mesane koruyucu yaklaşımlar için Radyoterapi Onkoloji Grubu'nun önerileri şu şekildedir: Asıl amaç hastanın yaşamasıdır, yaşam kalitesi ikinci amaçtır. Seçilmiş hastalarda mesane koruması indüksiyon tedavisine tümör yanıtını temel almaktadır. Yanıt olmayan hastalarda erken sistektomiyle oldukça yüksek kür oranları sağlanabilmektedir.⁽¹⁹⁾ Tümörün radyoduyarlılığı en erken 40 Gy sonrasında değerlendirilebilmektedir.⁽²⁾ Çeşitli laboratuvar çalışmalarında özellikle sisplatin ve 5-

flourourasil olmak üzere sitotoksik ajanların radyasyona tümör dokusunun duyarlılığını ve sinerjistik etkiyle hücre ölümünü arttırdığı gözlenmiştir. Konservatif cerrahiyle tümör yükü azaltılarak mesanede ki tümörün tam olarak yok edilmesi için gerekli kemoterapi ve radyoterapi dozu azaltılabilmektedir. Bu üç modaliteyle herbir tedaviyle tek tek alınabileceğinden çok daha yüksek tam yanıt oranlarının elde edilebileceği bildirilmektedir. Ayrıca indüksiyon tedavisine primer tümörün yanıtına göre hala hasta seçimi yapılabilmektedir.⁽¹³⁾ Kombine radyoterapi ve sisplatinin vakaların %70'inde tam yanıt sağlayabildiği ve yanıt veren hastaların %57'sinin anlamlı mesane toksisitesi olmaksızın dört yıl veya daha fazla yaşayabildikleri bildirilmektedir.⁽⁶⁾

Edinburg'da yapılan bir çalışmada mesane kanserinin tedavisinde radyoterapi ile birlikte metotreksat, sisplatin ve metotreksat, sisplatin, vinblastin (MCV) + doksorubisin gibi kombinasyon rejimleri kullanılarak %50'leri aşan yanıt oranları sağlanmıştır.⁽²²⁾

Bir başka çalışmada invaziv mesane kanserli T2-4 tümörlü hastalara 4 haftada 40 Gy pelvik radyoterapi, 1, 22. günlerde 100 mgr/m² sisplatin verilerek %66 oranında tam yanıt elde edilmiş, yanıt elde edilemeyenlere radikal sistektomi yapılırken, diğerlerine 24 Gy mesane boost dozu ve 3. doz sisplatin verilmiştir. Üç yıllık yaşam oranı %64'dür.⁽²⁾

Prout'un çalışmasında TUR'u takiben iki kür neoadjuvan MCV'yi takiben 40 Gy pelvik radyoterapi ve sisplatin uygulanmıştır. Sistoskopiyle yapılan yeniden değerlendirmede tam yanıt elde edilenlerde radyoterapi 64.80 Gy'e tamamlanıp bir kür daha sisplatin verilmiştir. Medyan 26 aylık takipte %72'sinin yaşadığı, %70'ine sistektomi gerekmediği ve %74'ünde de uzak metastaz gelişmediği gözlenmiştir.⁽⁵⁾

Bir başka çalışmadaysa kas invazyonlu 45 hastaya TUR'u takiben 3-4 kür ne-

oadjuvan MCV kemoterapisi ve eksternal radyoterapi (40 Gy pelvik lenfatiklere, 64-66 Gy mesaneye) uygulanmıştır. TUR ve kemoterapi sonrası %53 tam yanıt elde edilmiş, yanıt elde edilemeyenlere sistektomi yapılmıştır. Radyoterapi sonrası hastaların %62'sinde biyopsiyle gösterilen tam yanıt elde edilmiştir. Medyan 23 aylık takipte hastaların %75'inin yaşadığı, %68'inin mesanelerinin korunduğu, %90'ında da uzak metastaz saptanmadığı görülmüştür⁽¹⁰⁾.

1987-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada 21 hastaya 1, 4, 7. haftalarda kemoterapi (MCV + doksorubisin) 2, 5 ve 8. haftalarda radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi haftada 5 gün 1.8-2.0 Gy/fx'la günde 2 fx, 6 saat arayla verilmiştir. Total pelvik doz 40 Gy olacak şekilde mesaneye 54-60 Gy verilmiştir. Birinci ayda hiçbir hastada sistoskopiyle kalıntı tümör saptanmamıştır. Beş yıllık lokal kontrol oranı %80, yaşam oranı %37, nedene özel yaşam oranı %63, uzak metastaz oranı %29, mesane fonksiyonları korunan hasta oranıysa %84 olarak bulunmuştur⁽²³⁾.

1988-1995 yılları arasında 105 hastaya maksimal TUR sonrası 2-4 kür neoadjuvan MCV kemoterapisi uygulanarak sistoskopik olarak değerlendirilmiştir. %52 hastada tam yanıt elde edilmiştir. Tam olmayan yanıt alınanlardan medikal olarak uygun olanlara sistektomi yapılmıştır. Tam yanıt alınanlara 50 Gy, alınmayanlara 60 Gy olacak şekilde radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi sonrası hastaların %64'ünde tam yanıt alınmıştır. 42 aylık medyan izlemde lokal yetmezlik oranı %28, uzak metastaz oranı %22, mesanesi korunan hasta oranıysa %69 olarak bulunmuştur. Bütün gruplarda 4 yıllık yaşam oranı %58, mesanesi korunan hastalarda %45'dir. Kemoterapiye tam yanıt veren hastaların prognozunun daha iyi olması saptanamamış metastazların da pri-

mer hastalığa benzer yanıt verebileceğini gösterir. DNA ploidi, farklı onkojenler, ilaç direnç markırları ve anjiogenezis markırları kullanılarak kemoradyoterapiye yanıt verebilecek hastalar mesane koruması için seçilebilir⁽⁸⁾.

Bu derlemede aktarılan çalışmalarda TUR ile olabildiğince tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra kemoradyoterapiye tam yanıt gösterenlerin büyük kısmında tam lokal kontrol sağlanabildiği ve mesane fonksiyonlarının oldukça iyi korunabildiği görülmektedir. Uzun süreli yaşam oranlarında fark olmadığı için bu hastaların öncelikle indüksiyon kemoradyoterapisiyle tedavi edilip, sistektominin gerekli oluncaya kadar ertelenebileceğini ve böylece hastaların fiziksel ve psikolojik travmalardan korunmasının mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

Geliş tarihi : 08.04.1999

Yayına kabul tarihi : 01.09.1999

Yazışma adresi:

Dr. Nilgün ÖZBEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. In: Scher H, Shipley WU, Herr HW (ed.) Cancer of the bladder. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers. 1997; 1300-1321.
2. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combine 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.
3. Jahnson S, Pedersen J, Westman G. Bladder carcinoma _ a 20-year review of radical irradiation therapy. Radiother Oncol 1991; 22: 111-117.
4. Kaufman DS, Shipley UW, Griffen PP, et al. Selective bladder preservation by combination treatment of

- invasive bladder cancer. *The New England Journal Of Medicine* 1993; 329: 1377-1382.
5. Prout G, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *The Journal of Urology* 1990; 144: 1128-1136.
 6. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: A conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 173-178.
 7. Freiha F, Reese J, Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*. 1996; 155: 195-500.
 8. Cervek J, Cufer T, Zakotnik B, et al. Invasive bladder cancer: Our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 273-278.
 9. Reisnger S, Mohiuddin M, Mulholland SG. Combined pre- and postoperative adjuvant radiation therapy for bladder cancer-a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 463-468.
 10. Cervek J, Cufer T, Krageelj B, et al. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: Initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 777-782.
 11. Moonen L, Van Der Voet H, Horenblas S, et al. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 537-542.
 12. Rostom AY, Tahir S, Gershuny AR, et al. Once weekly irradiation for carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 289-292.
 13. Shipley WU, Zietman A, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 937-943.
 14. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 247-254.
 15. Cole CJ, Pollack A, Zagars G, et al. Local control of muscle invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 331-340.
 16. Vale JA, A'Hern RP, Liu K, et al. Predicting the outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 1993; 24: 48-51.
 17. Moonen L, Van Der Voet H, De Nus R, et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: Influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525-530.
 18. Chyle V, Pollack A, Czerniak B, et al. Apoptosis and downstaging after preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 281-287.
 19. Shipley W. Translational research in bladder cancer. *Int. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 411-412.
 20. Wijnmaalen A, Helle PA, Koper PC, et al. Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection, followed by external beam radiation and interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1043-1052.
 21. Rozan R, Albuissou E, Donnarieix D, et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 469-477.
 22. Howard GC, Cornbleet M, Whillis D, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate and cisplatin prior to radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Assessment of feasibility and toxicity. *British Journal of Oncology* 1991; 68: 490-494.
 23. Vikram B, Chadha M, Malamud SC, et al. Rapidly alternating chemotherapy instead of cystectomy for the treatment of muscle-invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1998; 82: 918-922.