

Küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri mesane kanseri tanılı hastalarda lokal kontrol, uzak yineleme ve sağkalımı etkileyen faktörler

Factors affecting local control, distant recurrence and survival in patients with locally advanced bladder cancer treated by definitive radiotherapy or chemoradiotherapy

Murat ÇALOĞLU,¹ Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,¹ Mert SAYNAK,¹ Ruşen COŞAR-ALAS,¹ Hakan KARAGÖL,² Mustafa KAPLAN,³ Kamuran İBİŞ,¹ Cem UZAL¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ³Üroloji Anabilim Dalı

AMAÇ

Ekim 1997-Haziran 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif amaçlı radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen, mesane kanseri tanılı 34 hastanın tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Sağkalımla ilgili olduğu bilinen prognostik faktörler incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların 30'u (%88) erkek ve 4'ü (%12) kadındı. Medyan yaş 69 idi (44-93). Patolojik tanı 20 hastada (%59) değişici hücreli karsinomdu. Medyan radyoterapi dozu medyan 62.5 Gy'di ve 11 hastaya (%32) eşzamanlı kemoterapi uygulandı. Medyan takip süresi 22 aydı (5-76 ay). Medyan genel sağkalım süresi ve medyan hastaliksiz sağkalım süresi 14.2 ay (3.8-57.5 ay) ve 10 aydı (0-55 ay).

BULGULAR

Hastaların üç yıllık lokal kontrol, uzak metastazsız sağkalım, hastaliksiz sağkalım, ve genel sağkalım oranları sırası ile %76.5, %72.2, %55 ve %41.1 bulundu. Lokal kontrolü olumsuz etkileyen faktörler, patolojik tanının epidermoid karsinom olması (p=0.002), eş-zamanlı kemoterapi uygulanmaması (p=0.003), eş-zamanlı tedavide sisplatin yerine karboplatinli kemoterapi uygulanması (p=0.004) ve tam transüretral rezeksiyon (TUR) yapılamamasıydı (p=0.008). İndifferansiye histoloji (p=0.012) ve eş-zamanlı kemoterapi uygulanmaması (p=0.046) uzak yayılımı etkileyen faktörlerdi. T₄ evre (p=0.05), hemoglobin değerinin 10' un altında olması (p=0.032) ve eş-zamanlı kemoterapi uygulanmaması (p=0.017) ve tam TUR yapılamaması (p=0.049) genel sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu.

SONUÇ

Kas invazyonu yapmış lokal ileri evre mesane kanserinin tedavisinde sisplatin ile kombine radyoterapi (RT) kabul edilebilir bir tedavi şeklidir. Hastalara RT öncesi makroskopik total TUR yapılabilmesi lokal kontrol ve sağkalım için önemlidir. Ancak radyokemoterapi adayı olabilecek hastaların seçiminde sonuçları etkileyebilecek bütün faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Mesane kanseri/mortalite/radyoterapi/tedavi; sisplatin/doz; radyoterapi dozu; sağkalım oranı.

OBJECTIVES

Treatment results of 34 patients with bladder cancer admitted to Department of Radiation Oncology, Medicine Faculty of Trakya University between October 1997 and June 2005 were retrospectively analyzed. Prognostic factors associated with survival were determined.

METHODS

Their median age was 69 years (range 44-93). Thirty patients (88%) were male and 4 patients (12%) were female. Histopathological diagnosis was transitional cell carcinoma in 20 (59%) patients. Chemotherapy was administered concomitantly with radiotherapy to the 11 (32.35%) of the patients. The median radiotherapy dose was 62.5 (35-68) Gy. The median follow-up was 22 months (5-76 months). Median survival and median disease-free survival were 14.2 months (3.8-57.5) and 10 months (0-55), respectively.

RESULTS

Three years loco-regional control, metastasis free survival, disease free survival and overall survival rates were 76.5%, 72.2%, 55% and 41.1%, respectively. Epidermoid carcinoma histopathology (p=0.002), not performing concomitant chemotherapy (p=0.003), applying carboplatin instead of cisplatin with radiotherapy (p=0.004) and not conducting complete TURB (p=0.008) were significant poor prognostic factors on loco-regional control. Undifferentiated cell type (p=0.012) and not performing concomitant chemotherapy (p=0.046) were significant adverse factors on distant metastases. Factors that affect overall survival were tumor in stage T₄ (p=0.05), hemoglobin value below 10 g/dl (p=0.032) and not performing concomitant chemo-radiotherapy (p=0.017) and complete TURB (p=0.049).

CONCLUSION

Complications of radiotherapy were acceptable. For the treatment of muscle invasive locally advanced bladder cancer, RT combined with cisplatin is an acceptable treatment option. Moreover, complete TURB before RT is important both for local control and for survival.

Key words: Bladder neoplasms/mortality/radiotherapy/therapy; cisplatin/dosage; radiotherapy dosage; survival rate.

İnvaziv mesane kanserinin tedavisinde üç ana hedef bulunmaktadır. Bunlar, lokal hastalığı tedavi etmek, potansiyel mikrometastazları engellemek ve uzun sağkalım elde etmektir. Hastalığın tedavi kriterleri arasında yaşam kalitesinin yüksek seviyede tutulması da bir diğer önemli parametredir. Erken evreli düşük risk grubundaki hastaların tedavisinde transüretal rezeksiyon (TUR) ve eğer gerekli ise intravezikal kemoterapi veya immünoterapiler ile kür sağlanabilirken, ileri evre ve yüksek *grade*'li olanlarda hızlı progresyon görülebilmektedir.^[1,2] Bununla birlikte, tanı sırasında tümörlerin yaklaşık %74'ünün lokalize ve %19'unun lokal bölgesel olarak yayılmış olduğu görülmektedir.^[3]

Kas invazyonu yapmış lokal ileri hastalıkta yalnız radikal radyoterapi (RT) ile alınan sonuçların daha kötü olması nedeniyle, birçok merkezde radikal sistektomi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak RT'ye yönlendirilen hastaların cerrahi tedaviye aday olamayacak kadar ileri evre veya yandaş hastalıklara bağlı medikal nedenlerle ameliyat edilemeyen hastalar olduğu da unutulmamalıdır.^[4]

Mesane kanserli hastalarda radikal RT sonrasında lokal kontrol, uzak yayılım ve sağkalım birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle RT ile tedavi edilecek hastaların iyi seçilmesi gerekmektedir. En iyi sonuçların yeni tanı almış ve erken evre hastalardan alındığı bilinmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde küratif amaçla radikal RT veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen mesane kanseri tanılı hastaların özellikleri ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmanın sonunda tedavi başarısızlığının yüksek olduğu hasta grubunun belirlenmesi, RT uygulanan hastalarda lokal kontrol, uzak yayılım ve sağkalım oranlarının bulunması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1999-Haziran 2005 tarihleri arasında, cerrahi tedaviye uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi red eden mesane kanseri tanılı 34 hasta kliniğimizde tedavi edildi. Hastalar kliniğimize başvurduğunda, fizik muayene, hemogram, biyokimya testleri, rutin idrar tahlili, akciğer grafisi, tüm

batın bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirildi. Evreleme AJCC TNM 1997 sistemine göre yapıldı. Kemik metastazından şüphelendirecek semptomu olanlara tüm vücut kemik sintigrafisi çekildi. Radyoterapi ve sonrasındaki takipler kliniğimizde yapıldı. Hastalar ilk 2 yıl, yılda 4 kez, 5 yılı kadar yılda 2 kez ve sonra yılda 1 kez çağırıldılar. Her kontrolde, fizik muayene ve rutin idrar tahlili yapıldı, batın BT ve akciğer grafileri yılda 2 kez tekrarlandı.

Hastaların tedavi sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen faktörler değerlendirmeye alındı. Hastaya ait faktörler; yaş, cinsiyet, Hb, ALP ve LDH'dir. Tümöre ait faktörler; histopatoloji, *grade* T evresi ve N evresidir. Tedaviye ait faktörler ise; uygulanan TUR yönteminin tam rezeksiyon amaçlı veya biyopsi amaçlı olması, Kemoterapi (KT) durumu, KT ajanının tipi ve RT dozudur.

Radyoterapi: Tüm hastalar supin pozisyonunda, klasik üç alan tekniği kullanılarak tedaviye alındı, bireysel kurşun blok veya multilif ile normal doku korumaları yapıldı. Doz dağılımında *wedge* filtreler kullanılarak optimizasyon yapılmıştır. 2000 yılına kadar hastalar Co-60 cihazı ile, bu dönemden sonra LİNAC tedavi ünitesi kullanılarak, 6–18 MV foton ışınları ile tedavi edilmiştir.

Tedavi volümü bilgisayarlı tomografi ile belirlendi. Lenf nodlarını içerecek şekilde tümör ve mesaneye 46 Gy RT verildikten sonra tümör bölgesine 2 cm marj ile T₂-T_{3A} hastalarda 64.8 Gy, T_{3B} ve T₄ hastalarda 66.6 Gy *external* RT uygulandı. Tedavi, konvansiyonel fraksiyon şeması ile 1.8 Gy/gün tek fraksiyon ve haftada ardışık beş tedavi şeklinde yapıldı. Yan etkiler RTOG yan etki kriterlerine göre değerlendirildi.

Kemoterapi: Eş zamanlı KT tercih edilen hastalara 21 günlük aralarla 100 mg/m² sisplatin verildi. Yaşı ve genel durumu sisplatinine uygun olmayanlarda ise karboplatin 6 AUC uygulandı.

İstatistik analiz: Çalışmada, lokal yineleme, uzak yineleme, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımın belirlenmesi olmak üzere dört temel hedef saptandı. Değerlendirmeler RT'nin başlangıcından itibaren yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS

9.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmada, gruplar arası homojenite araştırmasında ki-kare, sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Mayer ve log-rank, prognostik faktörlerin çoklu analizinde ise Cox-regresyon (forward, LR) istatistiksel analizleri uygulandı.

BULGULAR

Otuz dört hastaya (30 erkek [%88.2], 4 kadın [%11.8]) küratif tedavi uygulandı ve tümü tanı amaçlı TUR sonrası kliniğimize yönlendirildi. On iki hastada (%35.29) tümör makroskopik total çıkarıldı. Yirmi iki hastanın (%64) histopatolojik hücre tipi transizyonel hücreli karsinomdu. Medyan yaş 69 (44-93) olarak bulundu. Hastaların genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Küratif tedavi yapılan hastaların, T evresine göre yapılan değerlendirmede 22 hastanın (%65) T₄, 9 hastanın (%26) T₃, 3 hastanın (%9) T₂ olduğu saptandı. Hastalarımızın 22’sinde (%79.45) nod (-) bulundu. Tedaviye başvuru arasındaki medyan Hb değeri 11.5 g/dl (6.5-15.6), ALP değeri 81 (10-302) U/L, LDH değeri ise 150 (17-514) U/L idi.

Medyan RT dozunun 62.5 (35-68) Gy’di; bu hastaların 11’ine (%32.35) RT ile eş zamanlı KT uygulandı. Toplam 16 hastada (%47.05) tedaviye bağlı akut yan etki görüldü. Dokuz hastada (%26.5) sistit izlendi. Bunların 5’i (14.7) *grade* III, 4’ü *grade* II (%11.72) toksisite idi. Dört hastada (%11.72) akut bağırsak komplikasyonu (*grade* II diyare) görüldü. Eş zamanlı radyokemoterapi uygulanan bir hasta (%2.9) hasta miyokart infarktüsü nedeniyle kaybedildi.

Medyan takip süresi 22 ay (5-76), genel sağkalım 14.2 ay (3.8-57.47), hastaliksız sağkalım ise 10 aydır (0-55). Toplam 4 hastada (%11.7) mesanede lokal yineleme görüldü. Sekiz hastada (%23.5) ise uzak yineleme saptandı. Uzak yineleme olan hastaların tümünde kemik yinelemesi vardı. Buna ek ikisinde (%5.8) akciğer, 1’inde (%2.9) ise karaciğer yinelemesi oldu. Yinelemesi olan hastaların 10’u (%83.3) başvuruda T₄ evresinde idi. Hastaların üç yıllık lokal kontrol (Şekil 1), uzak metastazsız sağkalım, hastaliksız sağkalım, ve genel sağkalım oranları (Şekil 2) sırası ile %76.5, %72.2, %55 ve %41.1 bulundu. Lokal

kontrolü olumsuz etkileyen faktörlerin; epidermoid karsinom histopatolojisi (p=0.002), eş zamanlı KT yapılmaması (p=0.003), eş zamanlı tedavinin karboplatin ile yapılması (p=0.004) ve ameliyat tipi (p=0.008) olduğu görüldü. Uzak metastaz oluşmasını etkileyen faktörler ise indifferansiye hücre tipi (p=0.012) ve eş zamanlı KT uygulanmamasıydı (p=0.046). Toplam sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerin ise tümör evresinin T₄ (p=0.05), Hb değerinin 10 g/dl’nin altında olması (p=0.032), eş zamanlı kemoradyoterapi yapılmaması (p=0.017) ve ameliyat tipi (p=0.049) olduğu bulundu.

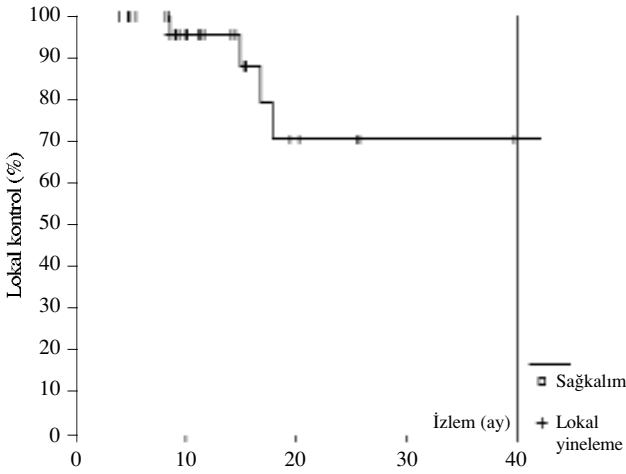
TARTIŞMA

Mesane kanseri görülme sıklığı devamlı artış gösteren kanserlerden biridir. Genel olarak, ileri

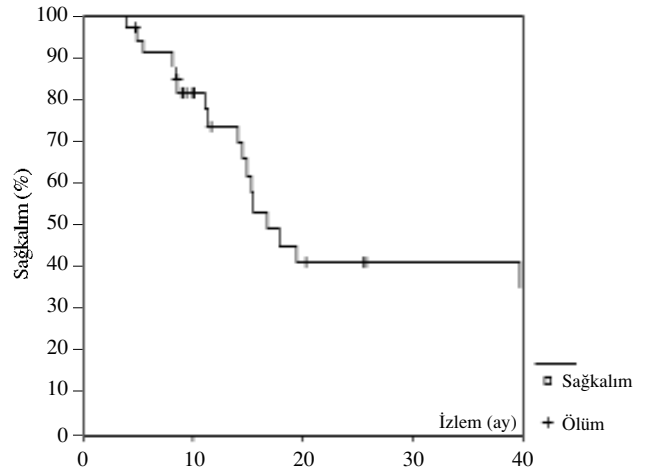
Tablo 1

Mesane kanseri tanılı 34 hastanın demografik özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	4	12
Erkek	30	88
Patoloji		
Değişici hücreli karsinom	22	64
Adenokarsinom	4	12
Epidermoid karsinom	3	9
İndifferansiye karsinom	4	12
Küçük hücreli karsinom	1	3
T evresi		
T ₂	3	9
T ₃	9	26
T ₄	22	65
N evresi		
N ₀	27	79
N ₁	2	6
N ₂	5	15
Kan Hb Değeri		
<10	8	24
>10	26	74
TUR		
Tam TUR	12	35
Tedavi		
Eş-zamanlı kemoterapi	11	32



Şekil 1. Üç yıllık lokal kontrol oranları.



Şekil 2. Üç yıllık genel sağkalım oranları.

yaşlarda görülür ve erkek/kadın oranı yaklaşık 3/1'dir.^[5] Sigara içiciliği ile sıkı bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sıklıkla, yüzeysel yerleşimli olmakla birlikte yaklaşık %80 oranındaki yinelemeler hastalığın uzun dönem sonuçlarının kötü olmasına neden olmaktadır.^[6] Birçok merkezde radikal RT'nin radikal sistektomiden daha kötü lokal kontrol ve sağkalıma neden olduğuna inanılmaktadır. Radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım birçok faktörden etkilenmektedir. Genel olarak cerrahi yapılamayacak kadar ileri evre veya cerrahi reddeden hastalara RT seçeneği sunulmaktadır. Ancak radikal RT'den en iyi sonuçların ilk tedavi seçeneği olarak RT uygulanan hastalardan alındığı görülmekte ve bunlarda beş yıllık sağkalımlar %24-50 arasında değişirken,^[7,8] defalarca yinelemesi olmuş, komorbit hastalığı olan, ileri yaş ve ileri evredeki hastalarda bu oranlar %18-31'lere düşmektedir.^[9,10] Sunduğumuz çalışmada hastaların sadece %35.29'unda RT öncesi makroskopik total TUR yapıldığı görülmektedir. Bununla birlikte makroskopik total TUR yapılmasının lokal kontrol ve toplam sağkalımı istatistiksel olarak etkilediği saptanmıştır. Literatürde yapılmış önceki çalışmalarda bu sonuçları desteklemektedir.

Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ından fazlası transizyonel hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. Bunu sıklık sırasına göre epidermoid karsinomlar, adenokarsinomlar ve çok nadir görü-

len küçük hücreli karsinomlar, rabdomiyosarkomlar, sarkomatoid karsinomlar, indifferansiyel karsinomlar ve urakal karsinomlar gibi alt tipler izlenmektedir.^[11] Rogers ve ark.nın^[12] çalışmasında ise transizyonel hücreli karsinoma ile epidermoid karsinomanın aynı evrelerde benzer gidiş gösterdiği bildirilmiştir.^[12] Fokdal ve ark.nın^[13] radikal RT uygulanan 292 hastayı değerlendirdiği çalışmasında pür epidermoid karsinom histopatolojisini lokal kontrole olumsuz ancak sağkalımı etkilemeyen bir faktör olduğu bildirilmiştir. Hayter ve ark.^[14] radikal RT yapılan hastalarda epidermoid karsinoma histopatolojinin salvaj cerrahi riskini artırdığı bildirmişler ve epidermoid karsinom hücre tipinin radyoduyarlılığının düşük olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise epidermoid karsinom histopatolojisinin lokal kontrolü olumsuz etkilediği (p=0.02), ayrıca indifferansiyel tümör histopatolojisinde olan hastalarda beklendiği gibi uzak metastazların daha sık olduğu saptanmıştır (p=0.012).

Literatürde mesane kanserinde tüm sonuçları etkileyecek en önemli prognostik faktörün T evresi olduğu bildirilmektedir.^[15] Kas invazyonu yapmış mesane kanserinde radikal sistektomi genellikle kabul görmüş temel yaklaşımdır. Bu hastalarda beş yıllık lokal yineleme %10, beş yıllık sağkalım ise %40-60 arasında değiştiği bildirilmektedir. Lokal ileri evre mesane kanserinde sadece RT ile mesane ve cinsel fonksiyonlar korunmakta ancak lokal yineleme oranları çok yüksek olmaktadır.

Sadece RT ile üç yıllık sağkalım %33 ve beş yıllık lokal yineleme oranı yaklaşık %56 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da T evresinin sağkalımı istatistiksel olarak etkilediği saptanmış, ancak lokal kontrol veya uzak yineleme ile ilişkisi gösterilememiştir. Fokdal ve ark.nın çalışmasında N₁ hastalarda lokal yineleme oranının N₀ olanlardan daha fazla olduğu, N₂ hastalarda ise lokal kontrol ve sağkalım oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Harada ve ark.nın^[16] çalışmasında radikal sistektomi sonrası uzak yineleme oluşmasında N evresinin önemli olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda N evresine tedavi sonuçlarına etkisi gösterilememiştir. Bunun hasta sayısının azlığı ve radyolojik olarak yapılan evrelemenin, mikroskopik nodal tutulumu gösterememesine bağlı olabileceği kanısındayız.

Lokal ileri evre mesane kanseri tanılı hastalarda RT'ye sisplatin eklenmesi durumunda sisplatin radyoduyarlaştırıcı olarak etki göstererek yanıt oranlarını ve lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir.^[17,18] Coppin ve ark.nın^[19] çalışmasında RT ile eş zamanlı sisplatin uygulanan hastalarda tam yanıt oranı %47, üç yıllık sağkalım oranı da %47 olarak bulunmuştur ve sonuçların radikal sistektomi sonuçları ile karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir.

Rodel ve ark.nın^[20] çalışmasında ise RT ile eş zamanlı olarak karboplatinin verildiğinde, tam yanıt oranının sisplatin verilmesinden daha düşük olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da eş zamanlı sisplatin uygulanan hastalarda lokal kontrol, uzak yinelemesiz sağkalım ve toplam sağkalım sonuçlarının sadece RT, eş zamanlı karboplatin veya adjuvan radyokemoterapi uygulanan hastalardan daha iyi olduğu görülmektedir.

Yapılmış bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda ve kadınlarda RT sonrası sağkalımların düşük olduğu bildirilmiştir.^[21,22] Bizim çalışmamızda yaşın ve cinsiyetin hedef kriterler üzerine herhangi bir prognostik etkisi gösterilememiştir. Bir grup çalışmada da gösterildiği gibi komorbit veya tümöre ait kötü parametreler olmadığı sürece, ileri yaş ve kadın cinsiyette olanların küratif tedaviden fayda göreceğini düşünmekteyiz.

Mesane kanserinde radikal RT sonuçlarını bildiren çalışmaların çoğu retrospektif çalışmalardır.

Bu nedenle hastaların performans durumlarının tedavi sonuçlarına etkisi konusunda sağlıklı bilgiler elde edilmesi zordur. Ancak dosya takiplerinden yapılmış çıkarımlara ait olsa bile birçok çalışmada performans durumunun önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.^[23,24] Bizim çalışmamızda performans durumunun hedef değerlere istatistiksel önemi gösterilememiştir.

Anemi kanser hastalarında yaklaşık %40-60 oranında rastlanmaktadır.^[25] Hastalığın kendisinden kaynaklanan faktörlerden (tümörün agresif yapısı, inflamatuvar sitokinler v.s.) kaynaklanabileceği gibi tedavilere bağlı olarak da görülebilmektedir.^[26] Aneminin tümör hipoksisini derinleştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tümörde görülen hipoksinin ise tümör büyümesini hızlandırdığı, anjiyogenez, genetik mutasyonlar, apoptoza ve serbest radikallere rezistans gibi faktörlere bağlı olarak RT ve KT'ye yanıtı azalttığı düşünülmektedir.^[27,28] Gospodarowicz ve ark.nın^[29] çalışmasında radikal RT uygulanan hastalarda aneminin lokal kontrol ve sağkalımı etkilediği bildirilmiştir.^[29] Benzer sonuçlar Greven ve ark.nın^[30] çalışmasında da bulunmuştur. Bununla birlikte bu etkiyi desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi anemik olan hastaların sağkalımları anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Mesane kanseri nedeniyle RT yapılan hastaların çoğunda RT sırasında medikal tedaviler ile kontrol altına alınabilen sistit ve diyare gibi yan etkiler görülebilmektedir.^[31,32] Bizim hastalarımızda da %47.05 oranında sistit ve diyare görülmüştür. Ancak hiçbirisinde *grade* IV akut yan etki ve cerrahi gerektirecek geç yan etki olmamıştır. Fokdal ve ark.nın^[13] çalışmasında radikal RT ile tedavi edilen hastalarda tek değişkenli analizde ALP ve LDH'nın lokal kontrol ve sağkalımı etkilediği, multivariyen analizde ise ALP değerinin uzak yineleme oranları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Sunulan çalışmada ALP ve LDH değerinin tedavi sonuçlarını etkileyebilecek prognostik önemi gösterilememiştir.^[13]

Sonuç olarak, kas invazyonu yapmış lokal ileri evre mesane kanserinin tedavisinde sisplatin ile kombine RT kabul edilebilir bir tedavi şeklidir. Hastalara RT öncesi makroskopik total TUR yapı-

labilmesi lokal kontrol ve sağkalım için önemli olmaktadır. Ancak radyokemoterapi adayı olabilecek hastalar seçiminde sonuçları etkileyebilecek bütün faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90-5.
2. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169(1):96-100.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
4. George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, et al. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology* 2004;64(3):488-93.
5. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-94.
6. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1342-7.
7. Goodman GB, Hislop TG, Elwood JM, Balfour J. Conservation of bladder function in patients with invasive bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):569-73.
8. Mameghan H, Fisher RJ, Watt WH, Meagher MJ, Rosen IM, Mameghan J, et al. The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Results of definitive and preoperative radiation therapy in 390 patients treated at the Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia. *Cancer* 1992;69(11):2771-8.
9. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Hart AA, Horenblas S, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment. *Radiation Oncol* 1998;49(2):149-55.
10. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993;72(10):3036-43.
11. Reuter VE. Pathology of bladder cancer: assessment of prognostic variables and response to therapy. *Semin Oncol* 1990;17(5):524-32.
12. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;175(6):2048-53.
13. Fokdal L, Hoyer M, von der Maase H. Treatment outcome and prognostic variables for local control and survival in patients receiving radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2004;43(8):749-57.
14. Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, Schulze K, Math M, Mackillop WJ. A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1239-45.
15. 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. *Radiation Oncol* 1986;7(4):299-310.
16. Harada K, Sakai I, Kurahashi T, Muramaki M, Yamanaka K, Hara I, et al. Clinicopathological features of recurrence after radical cystectomy for patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2006;38(1):49-55.
17. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):121-7.
18. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-71.
19. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(1):2901-7.
20. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(1):28-35.

21. Mameghan H, Fisher RJ, Watt WH, Meagher MJ, Rosen IM, Mameghan J, et al. The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Results of definitive and preoperative radiation therapy in 390 patients treated at the Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia. *Cancer* 1992;69(11):2771-8.
22. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):267-77.
23. Salminen E. External beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. An analysis of results in 203 patients. *Acta Oncol* 1990;29(7):909-14.
24. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PM, Harrison SC. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43(3):246-57.
25. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492-508.
26. Harrison LB, Shasha D, White C, Ramdeen B. Radiotherapy-Associated Anemia: The Scope of the Problem. *Oncologist* 2000;5 Suppl 2:1-7.
27. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333(26):1757-63.
28. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):37-42.
29. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MA, Thomas GM, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989;142(6):1448-54.
30. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990;65(4):908-12.
31. Speight JL, Roach M 3rd. Radiotherapy in the management of common genitourinary malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(2):321-46.
32. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(1):52-9.