



# Kasa İnvaze Mesane Tümörlerinde Radikal Sistektomi ve Organ Koruyucu Tedavi Seçenekleri

## Radical Cystectomy and Organ Preservation Treatment Modalities in Muscle-invasive Bladder Cancer

Mustafa Kadihasanoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Aydın<sup>2</sup>, Emre Karabay<sup>1</sup>, Uğur Yücetaş<sup>1</sup>, Mahmut Gökhan Toktaş<sup>1</sup>

### Öz / Abstract

Mesane kanseri tüm dünyada en sık tanı konulan kanserlerden biri olup Türkiye'de erkeklerde en sık görülen ürolojik kanserdir. Hastaların büyük çoğunluğuna yüzeysel evredeyken tanı konulmakla beraber dünyada her yıl 100.000'den fazla olguya kasa invaze ya da ileri evrede tanı konulabilmektedir. Kasa invaze mesane tümörlerinde en etkin tedavi, günümüzde altın standart olarak kabul edilen radikal sistektomi (RS) ve çift taraflı lenf nodu diseksiyonudur. RS yapılamayan olgular için parsiyel sistektomi, kemoterapi, radyoterapi, maksimal transüretral rezeksiyon ve kombinasyon tedavi seçenekleri vardır. Bu tedavi modaliteleri arasında onkolojik sonuçlar, komplikasyonlar, yaşam kalitesi ve maliyet farkları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu derlemede amaç, güncel literatür eşliğinde mesane kanseri tedavisinde uygulanan yöntemleri gözden geçirerek radikal cerrahi yöntemle mesane koruyucu girişimlerin değerlendirmesini yapmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, radikal sistektomi, kemoterapi, radyoterapi, organ koruyucu tedavi

Worldwide, bladder carcinoma is the most diagnosed cancer, and it is the most common urologic malignancy among men in Turkey. Although bladder carcinoma is diagnosed at an early stage of the disease, 100,000 patients are diagnosed with the muscle-invasive or advanced stage each year. Radical cystectomy (RC) and bilateral lymph node dissection are the gold standard treatments for muscle-invasive bladder cancer. Partial cystectomy, chemotherapy, radiotherapy, transurethral resection, and combined treatment modalities are other treatment options when RC is not suitable for patients. Oncologic outcomes, complications, effects on the quality of life, and cost of treatment change in each treatment modality. In this article, we aimed to review the treatment modalities for urinary bladder cancer such as radical surgical method and bladder-sparing modalities in light of the current literature.

**Keywords:** Bladder cancer, cystectomy, chemotherapy, radiotherapy, organ-sparing treatments

### Giriş

Batı dünyasında erkeklerde en sık görülen kanserler arasında prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sırada mesane kanseri yer almaktadır (1). Tüm dünya için ciddi bir sağlık problemi oluşturan mesane kanserinde hastaların büyük çoğunluğuna yüzeysel evredeyken tanı konulmakla beraber %20–40 kadari kasa invaze ya da o evreye ilerlemek üzere tespit edilmektedir ve her yıl 100.000'den fazla olguya kasa invaze ya da ileri evre hastalık tanısı konmaktadır (1). Daha çok erkeklerde görülen mesane kanserinin insidansı kadınlarda da gittikçe artmaktadır.

Makroskopik hematüri, işeme bozuklukları ve pelvik ağrı gibi belirtilerle ortaya çıkan mesane kanserinde tanı, transüretral yoldan kas tabakasını da içerecek şekilde yapılan rezeksiyondan elde edilen doku örneklerinin patolojik değerlendirmesi sonucu konulur. Tedavideki amaç, hastaya tümörsüz ve konforlu bir yaşam sağlamaktır. Bu amaçla günümüzde çift taraflı pelvik lenfadenektomi ile beraber uygulanan radikal sistektomi (RS) altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilse de seçilmiş hastalara mesane koruyucu yaklaşımlar birçok merkezde uygulanmaktadır.

Bu derlemede amaç, güncel literatür eşliğinde mesane kanseri tedavisinde uygulanan yöntemleri gözden geçirerek radikal cerrahi yöntemle mesane koruyucu girişimlerin değerlendirmesini yapmaktır.

### Radikal Sistektomi

#### Giriş

Radikal sistektomi ve çift taraflı pelvik lenfadenektomi, günümüzde kasa invaze mesane kanserlerinin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. RS geleneksel olarak lokalize (cT2N0M0) ve lokal ileri evre (cT3a–T4a, N0–NX, M0) mesane kanserinde önerilen tedavi seçeneğidir (2). Bunun dışında yüksek riskli ve tekrarlayan yüzeysel tümörlerde, BCG'ye dirençli karsinoma insituda (cis), yüksek dereceli T1 tümörlerde ve transüretral rezeksiyon ve intravezikal tedaviyle kontrol edilemeyecek yaygın papiller tümörlerde de RS endikasyonu bulunmaktadır (3). Uzun dönem hastalıksız sağ kalım oranı %70'in üzerinde bildirilmekte olan RS, en başarılı sağ kalım ve an az lokal rekürrens oranlarına da sahip olup tümörün tam olarak ortadan kaldırılmasını sağlar. Organ korucu yöntemlerin tümörü tamamen temizleyememeleri ve zaman kaybına neden olmaları dolayısıyla RS'nin başarısını düşürdüğü bilinmektedir. Tanı konulduktan sonra radikal operasyon için 90 günden fazla bekletilen hastalarda ekstravezikal hastalık riski %2'den %81'e çıkmaktadır (4).

<sup>1</sup>Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

#### Yazışma Adresi

##### Address for Correspondence:

Mustafa Kadihasanoğlu  
E-posta: kadihasanoğlu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:  
17.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted:  
01.11.2015

© Telif Hakkı 2016 Makale metnine  
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

© Copyright 2016 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

Cerrahi teknikteki gelişmeler, uygulanan anestezinin iyileşmesi, daha etkin antibiyotikler ve ameliyat sonrası hasta bakımının daha üst düzeyde olması sistektomiye bağlı operasyon sırasındaki ve sonrasındaki mortaliteyi %1–2 ve morbiditeyi %14–20 düzeylerine indirerek seksenli yaşlarda bile bu operasyonun uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir. Operasyonun uygulamasında meydana gelen ilerlemelerle daha düşük oranda komplikasyon ve hayat kalitesini yükselten sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu sayede hem cerrahi sınırlarda pozitiflik hem de lokal rekürrensler azaltılıp onkolojik sonuçlardaki başarı arttırılmakta; ayrıca gelişen diversiyon uygulamalarıyla hastaların sosyal yaşama daha kolay uyum göstermeleri sağlanabilmektedir. RS'nin daha az invazif biçimde uygulandığı laparoskopik yöntemlerin 1995 yılından itibaren yapılmaya başlanmasıyla da operasyon sırasında daha az pulmoner komplikasyonlar meydana gelmekte ve hastaların operasyon sonrasında daha az ağrı şikâyetleri olmakta ve hastanede kalış süreleri kısalarak iyileşme süreçleri hızlanmaktadır.

### Operasyon

Bindokuzyüzyetmişli yıllardan önce komplikasyon oranları yaklaşık %35 ve mortalite oranları da %20'lerde bildirilmekteydi (5). Günümüzde ise mortalitenin %3 gibi çok düşük bir oranda görülmesi seksenli yaşların üstündeki hastalarda bile RS'nin güvenle uygulanabileceğini göstermektedir. Komplikasyon oranlarının güncel serilerde %20–30 arasında görüldüğü; komplikasyonların %77'sinin minör, %23'ünün majör komplikasyon olduğu bildirilmiştir (6). Operasyondan sonra en erken görülen diversiyonla ilişkili olmayan komplikasyonlar dehidratasyon ve ileus olup hastaların %90'dan fazlasında herhangi bir ek cerrahi girişime gereksinim göstermeden konservatif yöntemlerle çözülebilmektedir. Diversiyonla ilgili olarak en sık görülen komplikasyonlar idrar kaçağı ve ekstrasvajasyondur.

Radikal sistektominin ne zaman yapılması gerektiğiyle ilgili yapılan çalışmalarda tanı konulmasından operasyona kadar geçen sürenin uzaması durumunda patolojik evrenin ilerlediği ve hastalığın organ sınırlı olması ihtimalinin azaldığı gösterilmiştir. Bu konuyla alakalı yapılan geniş çaplı çalışmalardan birinde Sanchez–Ortiz ve ark. (7), ortalama yaşları 66 olan 247 hastanın 3 yıllık genel yaşam beklentilerini değerlendirdiklerinde RS'nin 12 hafta ve üzerinde geciktirildiği hastaların geciktirilmeyenlere göre daha kötü sağ kalım oranlarına sahip olduğunu tespit etmişlerdir (7). Tedavinin geciktirildiği gruptaki hastalarda 3 yıllık genel yaşam beklentisi oranı %35, ekstrasvajikal hastalık veya nodal tutulum oranı %84 iken tedavinin geciktirilmediği grupta bu oranların sırasıyla %62,1 ve %42 olarak saptanmış olması RS'nin tanı konulduktan kısa süre sonra uygulanmasının önemine işaret etmektedir.

Radikal sistektominin mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla uygulanan robotik operasyonlar sayesinde daha az kan kaybı, transfüzyon oranı, hastanede kalış süresinin kısalması, bağırsak fonksiyonlarının daha erken geri dönmesi ve onkolojik sonuçlara pozitif katkıda bulunacak daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (8). Prostat koruyucu RS, daha genç, seksüel aktif, mesane boyundan en az 1 cm uzaklıkta yerleşimli, prostat ve üretrada tümör olmadığı gösterilmiş düşük hacimli ve organ sınırlı hastalığı (pTa, pT1 ve pT2) ve üretral tekrarlama riski düşük olan hastalarda uygulanarak hastaların hem cinsel fonksiyonları korunabilmekte hem de idrar kaçırma şikâyetleri azaltılabilmektedir. Fakat prostat ve üretra karsinomu riski açısından hala tartışmalar bulunmaktadır.

Radikal sistektominin mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla uygulanmaya başlanan laparoskopik ve robotik sistektomiyle

ilgili veriler, günümüzde yeterli değildir. Uzun dönem patolojik sonuçlara ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (9). Deneyimli ellerde laparoskopik radikal sistektomi uygulanabilir, güvenli bir tedavi alternatifidir. Kanama miktarını, transfüzyon ihtiyacını, analjezik ihtiyacını, hastanede kalış süresini ve komplikasyon oranlarını kısaltabilir (10).

### Onkolojik Sonuçlar

Kasa invaze mesane kanserli hastalarda RS'nin uzun dönemdeki başarısını değerlendirmede lokal kontrol ve hastalığa özel sağ kalım en sık kullanılan ölçütlerdir. Bu ölçütleri değerlendiren çalışmalarda 5 ve 10 yıllık dönemlerde çok başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Tablo 1'de RS'nin 5 yıllık sağ kalım sonuçlarıyla ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Radikal sistektomi ve çift taraflı lenfadenektomi, lenf nodu negatif ve T2b ve daha düşük evreye sahip hastalarda 10 yılda %80'nin üstünde rekürrenssiz sağ kalım oranlarıyla neredeyse kür elde edilmesini sağlamaktadır. Mesane dışına yayılmış hastalığı olup tam rezeksiyon yapılanlarda 10 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranı %60–70, bölgesel lenf nodu metastazı olanlarda da %30–35 olarak bildirilmektedir. RS'den sonra nüksler genelde ilk 3 yılda meydana gelmekte ve karaciğer, kemik ve akciğerde metastazlarla kendini göstermektedir. Bölgesel nüksler ise daha çok yüksek evreli ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda görülmekte olup ilk yayınlanan serilerde %40 oranında görülmekteyken güncel serilerde gelişen operasyon teknikleri, daha geniş lenf nodu diseksiyonu ve daha düşük evrede hasta seçimine bağlı olarak %6–13'e kadar gerilediği görülmektedir.

Başarılı onkolojik sonuçlar elde edebilmek, lokal rekürrensleri azaltmak ve metastaz gelişimini engellemek için cerrahi sınır negatifliğiyle yeterli miktarda lenf nodu diseksiyonu yapmanın büyük önemi vardır. Lenf nodu pozitif hastaların sağ kalım rakamları daha düşük olup, 5 yıllık rekürrenssiz sağ kalım %34–43 arasındadır (11). Ayrıca cerrahi sınır negatifliğiyle yeterli lenf nodu diseksiyonu arasında da ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu uygulanan RS'lerde uygulanmayanlara göre daha çok cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır (12).

### Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi

Kasa invaze mesane tümörünün cerrahi tedavisinden önce veya sonra uygulanan kemoterapilerle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi alan hastaların yaklaşık %6,5 oranında bir sağ kalım avantajı elde ettikleri tespit edilmiştir (13). Bunu gösteren en önemli veri olan çok merkezli BA06 30894 çalışmasının sonuçlarında 976 hastanın 491'i sisplatin, metotreksat ve vinblastin uygulanan ve 485'i uygulanmayan olarak iki gruba randomize edilmiş; sonrasında RS ve/veya RT uygulanarak medyan 8 yıl takip edilmişlerdir. Kemoterapi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre %16 oranında ölüm riskinde anlamlı

**Tablo 1. Radikal sistektomiye ait 5 yıllık sağ kalım sonuçları**

|                      | Hasta sayısı | 5 yıllık sağ kalım oranı (%) |
|----------------------|--------------|------------------------------|
| Pagano (1991) (40)   | 261          | 54                           |
| Frazier (1993) (41)  | 531          | 48                           |
| Ghoneim (2000) (42)  | 1026         | 48                           |
| Hafron (2005) (43)   | 300          | 45                           |
| Quek (2005) (44)     | 702          | 51                           |
| Hautmann (2006) (45) | 788          | 57                           |

derecede avantaj elde edilmiştir (14). Ayrıca cerrahi öncesi kemoterapi alan olgularda daha çok pT0, daha az cerrahi sınır pozitifliği ve daha çok negatif lenf nodu elde edilmiştir. Bunun yanı sıra pT2 hastalarda neoadjuvan kemoterapinin %90 oranında gereksiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (15).

Nordic Collaborative Group'un yapmış olduğu bir başka çalışmada neoadjuvan olarak verilen sisplatin/doksorubisin veya sisplatin/meoteksat kemoterapisi sonrasında ölüm riskinde %20 azalma ve 5 yılda %8 sağ kalım yararı olduğu bildirilmiştir (16).

Adjuvan kemoterapi, daha yüksek riskli hastalara rekürrensi geciktirmek ve sağ kalımı uzatmak amacıyla patolojik evresi T3–4 ve/veya lenf nodu tutulumu olup uzak metastazi olmayan, cerrahi öncesi kemoterapi alamayan ve operasyon sonrası nüksetme riski olan hastalara uygulanmaktadır. İlerlemiş Mesane Kanseri Konsorsiyumu tarafından yapılmış bir metaanalizde 6 çalışmanın 491 hastası değerlendirilmiştir (17). Hastaların %90'ı sisplatin bazlı kombinasyon çalışmalarına alınmış ve adjuvan kemoterapi alan hastalarda tüm nedenli kanser ölümlerinde %25 rölatif düşüş olduğu ve sağ kalıma mutlak yararın da %9 olduğu gösterilmiştir.

İleri evre mesane kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi pradiğması bir takım riskleri de beraberinde getirmektedir. Güncel çalışmalardan elde edilen verilerde operasyon sırasında morbiditenin oldukça yüksek olduğu ve hastaların %64'ünde komplikasyon geliştiği görülmektedir (18).

Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapiyle beraber uygulanan RS ve çift taraflı lenf nodu diseksiyonu hastaların yaşam beklentisine en çok katkısı sağlayan tedavi biçimi olarak görülmektedir.

### **Yaşam Kalitesi**

Radikal sistektomi, hastaların yaşamlarında büyük değişikliklere yol açan önemli bir cerrahi girişimdir. Hastaların hem üriner hem de seksüel fonksiyonlarını etkileyen RS, ayrıca sosyal hayatında, günlük aktivitelerinde ve kişinin vücut imajında da değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenlerle RS uygulanan hastaların operasyon sonrası yaşamlarında meydana gelen hayat kalitesi değişimlerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonucunda da RS uygulanan olguların toplumdaki benzer yaş grubundaki bireylere göre hayat kalitesi açısından belirgin bir fark göstermedikleri saptanmıştır (Tablo 2). Her ne kadar bazı zihinsel ve fiziksel problemler görülsün de hastaların cerrahiden sonraki iyileşme dönemini atlattıklarında kanserden de kurtulmanın verdiği rahatlıkla normal yaşamlarına geri döndükleri gözlenmiştir (19).

Mesane kanseri için yapılan operasyonlardan sonra hayat kalitesine en çok etki eden unsur idrarın doğal olmayan bir biçimde vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle üretral yoldan idrar çıkışının sağladığı kontinan diversiyon yöntemlerinin ileal konduite göre hayat kalitesini korumada daha başarılı olmaları beklenen bir sonuçtur. Operasyona karar verildiğinde hastaların %85'inin ortotopik mesane için uygun oldukları düşünülmeye (20) karşın yaklaşık 7.000 olgunun %53'üne diğer diversiyon tipleri uygulanmıştır (21). Fakat yapılan çalışmaların bir kısmında ileal konduitle rin hayat kalitesine etki açısından yapılan karşılaştırmalarda ortotopik mesane uygulamalarına göre belirgin bir fark göstermediği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmaların genel olarak değerlendirmesi yapıldığında yeterli kanıt düzeyinde olabilecek randomize, prospektif ve kontrol gruplu çalışma olmadığını görmekteyiz. Bunun sonucu olarak

da yöntemler arasında kesin bir yorumda bulunup hastalara da bu doğrultuda bir tavsiyede bulunmak oldukça zor olmaktadır. Tedavi kararı verilirken hastaların operasyonlar ve sonrasında meydana gelebilecek olaylar hakkında yeterince bilgilendirilerek duruma uyum sağlamaları, memnuniyeti ve adaptasyonu arttıran en önemli faktörlerdir. Hastaların kendi verecekleri kararlar doğrultusunda seçecekleri yönetime daha çabuk uyum sağladıkları görülmüştür.

Hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve seksüel fonksiyonlarını da korumak amacıyla genç ve organa sınırlı hastalığı olanlarda sinir ve seminal vezikül koruyuculu operasyonların uygulanması gündeme gelmiştir. Fakat sadece sınırlı sayıda deneyimli merkezlerde uygulanan bu girişimler hakkında yeterli yorumda bulunabilecek veriler günümüzde yeterli değildir. Benzer amaçlarla kadınlarda da genital organların korunduğu girişimlerle seksüel fonksiyonların korunmasına yardımcı olunabilir.

### **Maliyet**

Mesane koruyucu tedavilerle RS'nin tedavideki sonuçlarının karşılaştırılması yapılırken maliyetler de düşünülen konulardan biridir. Bu konuda Almanya'da yapılan çalışmalardan birinde tanınal girişimlerden tedaviye kadar olan süreçte mesane koruyucu girişimlerle RS'nin maliyetlerinin karşılaştırılması yapılmıştır (22). RS'nin maliyeti değerlendirildiğinde transüretral mesane kanseri rezeksiyonu (TUR-BT) ile başlayıp ileal konduit veya ortotopik mesane oluşturulmasıyla sonuçlanan girişimin mesane koruyucu girişimlere göre daha düşük maliyetli olduğu gösterilmiştir (22).

### **Organ Koruyucu Tedaviler**

#### **Giriş**

Radikal sistektomi'nin komplikasyonları ve hayat kalitesi üzerine etkileri göz önünde tutularak tümör kontrolü ve sağ kalım değerlerini azaltmadan hastanın mesanesini ve fonksiyonunu korumayı amaçlayan organ koruyucu tedaviler, özellikle son 20 yılda gündeme gelmiştir. Multifokalite ve üst üriner sistemde de tümör olma olasılığına karşın genel sağ kalım RS ve mesane koruyucu tedaviler arasında pek fark göstermemektedir (23). Bu amaçla, komplet TUR-BT, parsiyel sistektomi (PS), RT, kemoterapi ve kombine tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

#### **Komplet TUR-BT**

Derin transüretral rezeksiyon, radikal TUR-BT gibi isimlerin de kullanıldığı bu tedavi biçiminde amaç, mesane duvarı tüm katlarından seroza ve yağ dokular ulaşacak şekilde mesane çevresi dokulara kadar görülen veya muayenede hissedilen kitlelerin tümünün çıkartılmasıdır. Tümör çevresindeki 1-2 cm'lik doku da mutlaka rezeke edilmeli ve şüpheli alanlardan cis varlığı açısından biyopsi alınmalıdır.

Herr ve ark. (24), 432 kasa invaze tümörü olan hastalardan re-TUR'u T0-T1 gelen 151 olgunun 52'sine hemen RS, 99'una da sadece komplet TUR-BT uygulamıştır. En az 10 yıl süreyle takip edilen bu hastalarda 10 yıllık sağ kalım süreleri erken sistektomi yapılan grupta %71, komplet TUR-BT grubunda ise %76 olarak bildirilmiştir. Komplet TUR-BT yapılan 99 hastanın 34'ünde yeniden invazif tümör gelişmiş, bunların 18'ine kurtarma sistektomisi uygulanmış, 16 hasta mesane tümöründen ölmüştür.

Solsona ve ark. (25) re-TUR'u T0 gelen 59 evre T2 TCC'li hastaya komplet TUR-BT uygulamış ve 10 yıllık hastaliksız yaşam oranını %74,5, 10 yıllık mesane korunma oranını da %79,6 olarak yayınlamıştır.

**Tablo 2. Mesane kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi girişimlerin hayat kalitesine etkisini değerlendiren çalışmalar**

|                          | Hasta sayısı | Diversiyon tipi                                                            | Kullanılan değerlendirme formu                                                                                     | Sonuç                                                                                        |
|--------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gerharz (1997) (46)      | 192          | 61 kontinan kütanöz rezervuar<br>13 ileal konduit                          | Kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                                                              | Kontinan kütanöz rezervuar stomayla ilgili bölümlerde daha iyi, genel olarak fark yok        |
| Bjerre (1994) (47)       | 76           | 50 ortotopik mesane<br>26 ileal konduit                                    | Kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                                                              | İdrar kaçağı ileal konduittillerde daha sık, genel olarak hayat kalitesi açısından fark yok  |
| McGuire (2000) (48)      | 92           | 38 ortotopik mesane<br>16 kontinan kütanöz rezervuar<br>38 ileal konduit   | SF-36                                                                                                              | Yöntemler arasında genel olarak fark yok                                                     |
| Okada (1997) (49)        | 137          | 74 kontinan kütanöz rezervuar<br>63 ileal konduit                          | Kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                                                              | Kontinan kütanöz rezervuarda daha iyi hayat kalitesi                                         |
| Hart (1999) (50)         | 224          | 103 ortotopik mesane<br>93 kontinan kütanöz rezervuar<br>25 ileal konduit  | Ruh durumu profili, seksüel hikâye formu, vücut imajı memnuniyetsizlik skalası, yaşam kalitesi değerlendirme formu | Genel yaşam kalitesinde üriner diversiyon tipleri arasında fark yok                          |
| Mansson (2002) (51)      | 64           | 29 ortotopik mesane<br>35 kontinan kütanöz rezervuar                       | FACT-BI ve HADS                                                                                                    | İleal konduitte daha çok stomayla ilgili problemler ve idrar kaçağı, diğer ölçütler aynı     |
| Hobisch (2000) (52)      | 102          | 69 ortotopik mesane<br>33 ileal konduit                                    | EORTC-QLQ-30C ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                                             | Ortotopik mesanede daha iyi hayat kalitesi                                                   |
| Hardt (2000) (53)        | 44           | 20 kütanöz kontinan diversiyon<br>24 ileal konduit                         | SF-36, yaşamsal memnuniyet sorgulama formu ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                | Seksüel fonksiyonlarda fark yok, bir yıl sonrasında tüm SF-36 parametrelerinde normale dönüş |
| Henningssohn (2003) (54) | 444          | 218 ileal konduit<br>88 rezervuar<br>89 ortotopik mesane<br>49 radyoterapi | Kendi geliştirdikleri sorgulama formu                                                                              | Ortotopik mesaneli hastalarda hayat kalitesinde düşüş                                        |
| Dutta (2002) (55)        | 72           | 49 (ortotopik mesane)<br>23 (ileal konduit)                                | SF-36 ve FACT-G                                                                                                    | Ortotopik mesanede ileal konduite göre marjinal avantajlar Joniau                            |
| (2005) (56)              | 58           | Ortotopik mesane                                                           | EORTC-QLQ-30C                                                                                                      | Fark yok                                                                                     |

EORTC-QLQ-30C: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ) Core questions 30 (C-30); SF-36: Short Form Health Survey 36; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

miştir. Bu hastalarda yüksek nüks (%26-30) ve progresyon (%27-34) oranları olduğu da bilinmelidir.

Bir başka çalışmada kasa invaze mesane tümörü olan 327 hasta-ya komplet TUR-BT yapıldıktan sonra yeniden rezeksiyon yapıp sonuçları değerlendirilmiştir (26). Tümörü olmayan, üst üriner sistemleri ve genel anestezi altında normal muayene bulguları olan 35 hastadan mesane koruyucu tedavisini sürdüren 27 hasta, ortalama 2,45 yıl takip edilmiş ve takip sonunda hastaların %70'inin mesanelerinin korunduğu belirtilerek %81 genel, %93 hastalığa özgü sağ kalım bildirilmiştir.

Güncel bir çalışmada Koge ve ark. (27) kasa invaze mesane kanseri olan 183 hastayı değerlendirmişler ve bunların 83 tanesi TUR sonrasında tümör hacimlerinin küçük olması, sınırlarının net olması ve mesane boynu ile trigona yayılmamış olması nedeniyle parsiyel sistektomiye uygun bulunmuştur (27). Bu hastalara sisplatinli kemoterapi ve 40 Gy radyoterapi uygulanmış; toplam 65 tanesine de parsiyel sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Böylece hastaların %71'nin mesanesi korunmuştur.

Sonuç olarak orta derecede farklılaşmış, yüzeysel kas dokusuna invaze, 3 cm'den küçük, tek, re-TUR-BT'si T0-T1 gelen iyi seçilmiş bir grup hastada komplet TUR-BT uygulanabilir. Fakat yüksek nüks ve progresyon olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

### Parsiyel Sistektomi

Parsiyel sistektomide amaç, tümörün lokal olarak çıkartılması ve organın fonksiyonunu korumaktır. Teknik olarak tüm tümör dokusu ile beraber 2-3 cm sağlam mesane dokusunun tam kat çıkarılması şeklinde uygulanır. Ayrıca lenf nodu değerlendirmesi de yapılabilir. Bu yöntemle tümör tam olarak çıkarılırken cinsel fonksiyonlar, idrar tutabilme ve mesane de korunmuş olur.

Sweeny ve ark. (28) derlemesinde kasa invaze mesane tümürlü hastaların %5,8 ile %18,9'nun PS'ye uygun olduğu belirtilmektedir. Kassauf ve ark. da (29) 1982-2003 yılları arasında tüm olgularının %2,8'ini oluşturan 37 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (29). 5 yıllık genel sağ kalım %67, hastalıksız sağ kalım %87, nüksüz sağ kalımsa %39 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %24'ünde yüzeysel, %24'ünde de invazif nüks bildirilmiştir.

Kasa invaze mesane tümörü için PS yapılan 11 hastanın değerlendirildiği Vukotic ve ark. (30) çalışmasında 11 hastadan 9'unda (%81) hastalıksız sağ kalım elde edildiği ve bu hastaların kendi fonksiyonel mesaneleriyle yaşadıkları bildirilmiştir (30).

Sonuçta PS, tek, küçük, mesane kubbesine yerleşik tümörü, iyi kapasiteli mesanesi ve divertikülü içi tümörü bulunup cis olmayan çok iyi seçilmiş, ömür boyu takip edilebilecek olgularda mesane koruyucu bir yöntem olarak uygulanabilir.

**Radyoterapi**

Özellikle cerrahi açıdan riskli ileri yaştaki hastalara uygulanabileceği belirtilen RT ile T3-T4 hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranları %18-41 arasında değişmektedir. Bu tedavi yöntemi ile hastaların %33-68'inde rekürrens görülür.

Sadece RT uygulanan T1-T4, N0-Nx ve M0 mesane kanserli 459 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık toplam sağ kalım %36, hastalığa özgü sağ kalım %56 olarak bildirilmiştir (31). Brakiterapinin etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmada T1 G3-T2 G1-2-3 soliter mesane tümörü olan 111 hastaya TUR-BT, eksternal beam RT ve takiben brakiterapi (Iridium-192) uygulanmış ve oldukça yüksek sağ kalım sonuçları elde edilmiştir (Tablo 3) (32).

Radikal sistektomi ve RT ile tedavi edilen 169 kasa invaze mesane tümürlü hastanın karşılaştırıldığı İngiltere'den bir çalışmada da her 2 grup arasında genel, hastalıksız ve rekürrenssiz sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Kemoterapi**

En etkili tek ajan sisplatin olup tek başına kullanıldığında %30 oranında yanıt alındığı bildirilmektedir. Metotreksat, vinlastin, doksorubisin ve sisplatinden oluşan kombinasyon ilerlemiş mesane kanserinde en çok kullanılan rejim olup %13-35 oranında tam yanıt elde edilir.

Solsona ve ark. (33) 2008 yılında sonuçlarını yayınladığı faz 2 çalışmasında 146 kasa invaze mesane kanserli hastanın 75'ine üç sefer sisplatin bazlı kemoterapi, 71'ine de RS uygulanmıştır. Kemoterapi grubunda 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %64,5, 10 yıllık kansere özgü sağ kalım %59,8 bulunmuş ve RS'yle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %52,6, 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım ise %34,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da belirtildiği üzere iyi seçilmiş hasta grubunda sadece kemoterapi mesane koruyucu tedavi alternatifi olarak uygulanabilir.

**Kombine Tedaviler**

Son 20 yılda özellikle meme, özefagus, anal bölge ve prostat kanseri gibi bazı onkolojik hastalıklarda çoklu yaklaşımla organ koruyucu tedaviler gündeme gelmiştir. Mesane kanserinde ise organ koruyucu tedavi olarak kombine tedavilerin amacı birincil tümörün kontrolünü sağlayarak, hastanın organını ve organın fonksiyonunu korurken RS ile elde edilen sağ kalım oranlarına ulaşmaktır. Bu yöntem için seçilecek hastaların tümör histolojisi, evresi, hidronefroz varlığı, multifokalite, cis varlığı, tümörün yayılımı ve mesane dışında tümör olmaması önemlidir (34).

Kombine tedavi agrasif TUR-BT, pelvise 40-45 Gy eksternal beam RT ve eş zamanlı 5-florourasil, sisplatin, gemsitabin veya paklitaksel gibi ajanlarla radyosensitif kemoterapi şeklinde uygulanır. RT ve kemoterapinin eş zamanlı uygulanmasının sebebi tümör hücrelerini radyasyona duyarlı hale getirmeleri ve ayrıca mikrometas-

tazların sistemik tedavisidir (35). Bu tedavilerin ardından hastaya tekrar TUR yapılır ve hastalığı devam eden hastalar RS'ye yönlendirilir (23). Tedaviye yanıt veren hastalara ek olarak 20-25 Gy RT daha uygulanır ve 3-6 aylık aralarla sistoskopi kontrolü yapılır (23).

Kombine tedavi ile ilgili ilk çalışma Housset ve ark. (36) tarafından yapılmıştır. 18 kasa invaze mesane tümürlü hastaya RS öncesi RT ve eş zamanlı kemoterapi uygulanmış ve bu hastaların hiçbirinin sistektomi materyalinde tümör saptanmayıp %100 patolojik tam yanıt elde edilmiştir (36). Aynı araştırmacılar, RT'yle eş zamanlı kemoterapi uyguladıkları 120 hastanın tedavi sonrası sistoskopi takiplerinde tümör saptamamışlar ve bu hastaların 5 yıllık genel sağ kalımını %63 olarak bildirmişlerdir.

Erlangen Üniversitesi'nde 1982-2000 yılları arasında 289 hastaya komplet TUR-BT sonrası RT'yle eş zamanlı kemoterapi uygulanmış ve tedavi sonrası kontrol sistoskopilerinde %72 patolojik tam cevap edilerek 10 yıllık hastalığa özel sağ kalım %42, 10 yıllık lokal kontrol %64 olarak bildirilmiştir (34). Ayrıca yaşayan hastaların %80'inin mesanelerinin korunduğu bildirilmiştir.

Massachusetts General Hospital ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından organize edilen çok merkezli bir çalışmada komplet TUR-BT sonrası RT'yle eş zamanlı kemoterapi ardından konsolidasyon tedavisi adı verilen ikinci bir RT ve kemoterapi içeren bir protokol uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Bu çalışmalar dışında RTOG 97-06 numaralı protokolda hiperfraksiyone RT ve eş zamanlı sisplatin uygulanmış ve %74 tam cevap elde edilerek 3 yıllık sağ kalım %61 olarak bildirilmiştir. RTOG 99-06 numaralı protokoldeyse RT'yle eş zamanlı sisplatin ve paklitaksel kullanılmış ve tam cevap elde edilen hastalara adjuvan 4 kür sisplatinle gemitabin verilmiştir. 2008'de sonuçları yayınlanan bu çalışmada tam cevap oranı %81,5 yıllık genel sağ kalım %56, hastalığa özgü sağ kalım da %71 olarak bildirilmiştir (37). Gemitabin ve eş zamanlı RT uygulanan 24 hastanın değerlendirildiği Oh ve ark. (38) çalışmasında mesanesi korunan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %62, toplam sağ kalım %76, hastalığa özgü sağ kalım da %82 olarak belirtilmiştir. RT ve eş zamanlı kemoterapi uygulanmasında en ideal kemoterapi şeması merkezlere göre değişmekle beraber en başarılı sonuçlar 5-FU ve sisplatinle elde edilmiştir.

Yakın zamanda Wo ve ark. (39) yaptığı bir çalışmada T1 tümör için intrakaviter Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulanan ve T2 rekürrensi olan 18 hastaya sistektomi yerine eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmış ve 7 yıllık takip sonrasında sadece bir hastaya RS gerekirken hastaların %59'unda da rekürrens izlenmemiştir. Hastalığa özgü sağ kalım oranları %70, genel sağ kalım oranlarıysa %58 olarak bildirilmiştir. Hastaların %54'ünün kendi mesaneleriyle yaşadığı belirtilen bu çalışmada BCG sonrası invaziv rekürrensi olan hastalarda da sistektomi yerine kombine tedavinin uygulanabileceği üstünde durulmaktadır.

Tüm bu sonuçlar kombine tedavilerin özellikle erken evredeki, tümör çapının 5 cm'den küçük, tek odaklı ve birlikte hidronefrozun bulunmadığı olgularda üroloji, radyodiagnostik, radyasyon ve medikal onkoloji uzmanın gözetiminde multidisipliner yaklaşım şeklinde RS'ye benzer sağ kalım sonuçlarıyla önemli bir alternatiftir. Kombine tedavilerle %50-60 oranında 5 yıllık sağ kalım elde edilmekte ve hastaların %70'den fazlası kendi fonksiyonel mesaneleriyle yaşamaktadırlar (34).

**Tablo 3. Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu, eksternal beam radyoterapi ve brakiterapi uygulamasına ait sağ kalım oranları**

|                          | 5 yıllık (%) | 10 yıllık (%) | 15 yıllık (%) |
|--------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Toplam sağ kalım         | 70           | 55            | 51            |
| Hastalığa özgü sağ kalım | 82           | 73            | 73            |
| Hastalıksız sağ kalım    | 60           | 47            | 23            |



**Tablo 4. Komplet transüretral mesane tümörü rezeksiyonu sonrası radyoterapiyle eş zamanlı kemoterapi ardından konsolidasyon tedavisi adı verilen ikinci bir radyoterapi ve kemoterapi içeren bir protokol uygulamasına ait sonuçlar**

| Çalışma                                | Hasta sayısı | Klinik evre | Tam cevap (%) | 5 yıllık genel sağ kalım (%) | 5 yılda mesanesiyle yaşayanlar (%) |
|----------------------------------------|--------------|-------------|---------------|------------------------------|------------------------------------|
| RTOG 85-12                             | 42           | T2-T4a      | 66            | 52                           | 42                                 |
| RTOG 88-02                             | 91           | T2-T4a      | 75            | 62 (4 yıllık)                | 44 (4 yıl)                         |
| Kachnic (57)                           | 106          | T2-T4a      | 66            | 52                           | 43                                 |
| RTOG 89-03                             | 126          | T2-T4a      | 50            | 49                           | 36                                 |
| Zietman (58)                           | 18           | T2-T4a      | 78            | 83 (3 yıllık)                | 78 (3 yıl)                         |
| RTOG 95-06                             | 34           | T2-T4a      | 67            | 83 (3 yıllık)                | 66 (3 yıl)                         |
| Shipley (59)                           | 190          | T2-T4a      | 65            | 54                           | 46                                 |
| RTOG: Radiation Therapy Oncology Group |              |             |               |                              |                                    |

## Sonuç

Kasa invaze mesane tümörlerinde en etkin tedavi, günümüzde altın standart olarak kabul edilen RS ve çift taraflı lenf nodu diseksiyonudur. Seçilmiş bir hasta grubunda nerede ise RS ile aynı yaşam beklentisi başarısına sahip alternatif mesane koruyucu girişimler de düşünülebilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.K.; Tasarım - M.K., M.A.; Denetleme - M.G.T.; Literatür Taraması - E.K., U.Y.; Yazıyı Yazan - M.K., M.A.; Eleştirel İnceleme - M.G.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - M.K.; Design - M.K., M.A.; Supervision - M.G.T.; Literature Review - E.K., U.Y.; Writing - M.K., M.A.; Critical Review - M.G.T.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90. [CrossRef]
- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery-only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486-92. [CrossRef]
- Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778-92. [CrossRef]
- Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JAJ. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003; 170: 1085-7. [CrossRef]
- Huang GJ, Stein JP. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 369-75. [CrossRef]
- Kim SH, Yu A, Jung JH, Lee YJ, Lee ES. Incidence and risk factors of 30-day early and 90-day late morbidity and mortality of radical cystectomy during a 13-year follow-up: a comparative propensity-score matched analysis of complications between neobladder and ileal conduit. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 677-85. [CrossRef]

- Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003; 169: 110-5. [CrossRef]
- Tang K, Xia D, Li H, Guan W, Guo X, Hu Z, et al. Robotic vs. open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1399-411. [CrossRef]
- Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 45-57. [CrossRef]
- Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Drewa T, Chlosta PL, Kynaston H. Safety and feasibility of laparoscopic radical cystectomy for the treatment of bladder cancer. *J Endourol* 2013; 27: 1083-95. [CrossRef]
- Bruins HM, Huang GJ, Cai J, Skinner DG, Stein JP, Penson DF. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol* 2009; 182: 2182-7. [CrossRef]
- Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004; 171: 1823-8. [CrossRef]
- Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561-9. [CrossRef]
- Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2171-7. [CrossRef]
- Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61: 1039-47. [CrossRef]
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004; 45: 297-303. [CrossRef]
- Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 189-99. [CrossRef]
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009; 55: 177-85. [CrossRef]
- Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, Aglamis E, Unluer E. When should quality of life be measured after radical cystectomy? *Eur Urol* 2002; 42: 350-5. [CrossRef]
- Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996; 156: 1615-9. [CrossRef]
- Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007; 69: 17-49. [CrossRef]
- Merseburger AS, Matuschek I, Kuczyk MA. Bladder preserving strategies for muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 513-8. [CrossRef]

23. Keegan KA, Resnick MJ, Clark PE. Multimodal therapies for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 278-83. [\[CrossRef\]](#)
24. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 89-93.
25. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *J Urol* 1998; 159: 95-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, Pettaway CA, Wu X, Dinney CP, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology* 2007; 70: 473-6. [\[CrossRef\]](#)
27. Koga F, Kihara K, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Masuda H, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int* 2012; 109: 860-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 701-11.
29. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2006; 175: 2058-62. [\[CrossRef\]](#)
30. Vukotic V, Lazic M, Savic S, Cerovic S, Kojic D. The role of partial cystectomy in treatment of muscle invasive bladder cancer. *Acta Chir Iugosl* 2007; 54: 25-7. [\[CrossRef\]](#)
31. 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: 52-9. [\[CrossRef\]](#)
32. van Onna IE, Oddens JR, Kok ET, van Moorselaar RJ, Bosch JL, Battermann JJ. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *Eur Urol* 2009; 56: 113-21. [\[CrossRef\]](#)
33. Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricos JV, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2009; 55: 911-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Rodel C, Grabenbauer GG, Kühn 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: 3061-71. [\[CrossRef\]](#)
35. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 86-100. [\[CrossRef\]](#)
36. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-7.
37. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009; 73: 833-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Oh KS, Soto DE, Smith DC, Montie JE, Lee CT, Sandler HM. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 511-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Wo JY, Shipley WU, Dahl DM, Coen JJ, Heney NM, Kaufman DS, et al. The results of concurrent chemo-radiotherapy for recurrence after treatment with bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: is immediate cystectomy always necessary? *BJU Int* 2009; 104: 179-83. [\[CrossRef\]](#)
40. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145: 45-50.
41. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993; 71: 3993-4001. [\[CrossRef\]](#)
42. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, Mokhtar AA, Gomha MA, El-Baz MA, El-Attar IA. A predictive model of survival after radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2000; 85: 811-6. [\[CrossRef\]](#)
43. Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H, Donat SM. Does body mass index affect survival of patients undergoing radical or partial cystectomy for bladder cancer? *J Urol* 2005; 173: 1513-7. [\[CrossRef\]](#)
44. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005; 174: 103-6. [\[CrossRef\]](#)
45. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486-92. [\[CrossRef\]](#)
46. Gerharz EW, Weingärtner K, Dopatka T, Köhl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol* 1997; 158: 778-85. [\[CrossRef\]](#)
47. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after urinary diversion: continent diversion with the Kock pouch compared with ileal conduit. A questionnaire study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 113-8.
48. McGuire MS1, Grimaldi G, Grotas J, Russo P. The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 4-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, Kakehi Y, Hamaguchi A, Tomoyoshi T, et al. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol* 1997; 4: 26-31. [\[CrossRef\]](#)
50. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol* 1999; 162: 77-81. [\[CrossRef\]](#)
51. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, Månsson W. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002; 90: 386-90. [\[CrossRef\]](#)
52. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Höltl L, et al. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 2000; 18: 338-44. [\[CrossRef\]](#)
53. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000; 9: 1-12. [\[CrossRef\]](#)
54. Henningssohn L1, Wijkström H, Steven K, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, et al. Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors. *Eur Urol* 2003; 43: 651-62. [\[CrossRef\]](#)
55. Dutta SC1, Chang SC, Coffey CS, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002; 168: 164-7. [\[CrossRef\]](#)
56. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M, De Waele M, Ooms J, Van Cleynenbreugel B, et al. Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. *Eur Urol* 2005; 47: 666-72. [\[CrossRef\]](#)
57. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-9.
58. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, Zehr EM, Heney NM, Althausen AF, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998; 160: 1673-7. [\[CrossRef\]](#)
59. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-7. [\[CrossRef\]](#)