T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİMDALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr.Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU

KÜRATİF RADYOTERAPİ VE/VEYA KEMOTERAPİ GÖREN MESANE KANSERİ TANILI HASTALARDA LOKAL KONTROL VE SAĞKALIMA ETKİLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kadriye Ayşenur ARLI

EDİRNE-2017

TEŞEKKÜR

Hekimlik vasfımın gelişmesinde, uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden, tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım; Prof. Dr. M. Cem Uzal'a, Prof. Dr. Zafer Koçak'a, Prof. Dr. Murat Çalaloğlu'na, Doç. Dr. Mert Saynak'a, Doç. Dr. Ruşen Coşar'a, tez çalışmamda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm; çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez yöneticim sayın Prof. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu'na; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor, fizikçi, radyoterapi teknikeri, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **2**
GENEL BİLGİLER **3**
MESANE ANATOMİSİ **3**
MESANE HİSTOLOJİSİ **4**
MESANE KANSERİ **4**
KAS İNVAZİV MESANE KANSERİNDE TEDAVİ **9**
RADİKAL SİSTEKTOMİ **9**
ORGAN KORUYUCU KOMBİNE TEDAVİLER **10**
RADYOTERAPİ **11**
KEMOTERAPİ **12**
TAKİP **12**
GEREÇ VE YÖNTEMLER **13**
BULGULAR **15**
TARTIŞMA **23**
SONUÇLAR **28**
ÖZET **30**
SUMMARY **32**
KAYNAKLAR **34**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CTV : Clinical Target Volume (Klinik Hedef Volüm)

Fr : Fraksiyon

GTV : Gross Tumor Volum (Gros Tümör Volümü)

Gy : Gray

Hb : Hemoglobin

İVP : İntravenöz Piyelografi

KT : Kemoterapi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografisi

PTV : Planning Target Volume (Planlanan Hedef Volüm)

RT : Radyoterapi

TUR : Trans Uretral Rezeksiyon

TUR-MT : Trans Uretral Rezeksiyon-Mesane Tümörü

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, en sık karşılaşılan malign üroepitelyal neoplazidir. Sigara içilmesi en önemli etyolojik faktördür. Hastaların tanı anında %60' ı non-invaziv olmakla birlikte %30' u kas invaziv ve %15'i metastatiktir. Kas invaziv hastalıkta ana tedavi hedefi lokal kontrolü sağlamak, potansiyel mikrometastaz oluşumunu önlemek ve sağkalımı uzatmaktır. Bunu yaparken hastanın yaşam kalitesini de olabildiğince korumak da önemlidir. Kas invaziv metastatik olmayan mesane kanserinde asıl tedavi sistektomidir. Ancak çeşitli komorbiditeler nedeniyle her hastada uygun olmamaktadır. Ayrıca yapay mesane orjinal mesanenin yerini tam olarak alamamaktadır. Radyoterapi (RT) veya Kemo-radyoterapi (KRT) kas invaziv hastalıkta alternatif bir seçenektir. Radikal RT uygulanan hastalarda lokal kontrol ve uzak metastaz hastaya, tümöre ve uygulanan tedaviye bağlı birçok faktörden etkilenir. Bu çalışmamızda merkezimizde RT veya KRT uygulanan hastalarda tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak inceleyerek, lokal kontrol ve genel sağkalımda etkili prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MESANE ANATOMİSİ

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, müsküler bir organdır. Boş mesane simfizis pubis arkasında yer alan, tepesi önde ve yukarıda, tabanı arkada ve aşağıda üçgen piramit şeklindedir. Boş mesanenin tepesi apex vesica, tabanı fundus vesica, gövdesi corpus vesica ve yan yüzeylerden oluşur. Mesane tepesi chorda urachi ile göbeğe bağlanır. Mesane tabanı erkeklerde rektumla komşudur, aralarında Denonviller fasyası, veziküla seminalisler ve vaz deferensin ampullası yer alır. Kadınlarda vajina ön duvarı ve uterus ile komşudur. Mesanenin üst yüzeyi erkeklerde tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince barsaklarla komşu iken, kadınlarda uterus ve ince barsaklarla komşudur. Mesanenin alt yan yüzeyi simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubis ile aralarında gevşek yağ dokusu ve Santorini ven pleksusunu içeren Retzius aralığı vardır. Mesane boynu mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturur ve prostat tabanına oturur (1).

Mesanenin iç yüzeyi, tranzisyonel hücreli (ürotelyal) epitel ile döşelidir. İnce bir bazal membrandan sonra fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propria vardır. Bu tabakanın da altında kas tabakası vardır. Düz kas tabakası içte longitüdinal, ortada sirküler ve dışta da longitüdinal kas liferinden oluşur. İki üreter orifisi ve üretral meatus arasında oluşan üçgen şeklindeki düzgün ürotelyum mesane trigonu olarak adlandırılır (2).

Arteryel kanlanmasını arteria iliaka interna'nın dalları olan arteria vezikalis superior, arteria vezikalis inferiordan alır ve ayrıca obturator ve gluteal arterlerden mesaneye gelen küçük dallarla beslenir. Mesane çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksus ağı vardır ve ön taraftan Santorini pleksusu olarak internal iliak vene açılır (1).

Mesanenin en çok lenfatik direnajı eksternal iliak lenf nodlarına olur. Bazı anterior ve lateral direnajlar obtrurator ve internal iliak lenf nodlarına giderken, mesane tabanı ve trigonun direnajı internal ve common iliak lenf nodlarına olabilir (2).

MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane epiteli endodermal olarak allantois ile devamlılık gösteren ürogenital sinüsün kraniyal bölümünden oluşur. Lamina propria, müskülaris propria ve adventisya ise komşu splenik parankimden gelişir (2).

MESANE KANSERİ

Epidemiyoloji

Mesane kanseri her iki cinsiyetteki kanserler içinde görülen en sık 9. kanser, erkeklerde ise en sık 4. kanser ve prostat kanserinden sonra görülen 2. en sık üriner görülen kanserdir. Dünya genelinde 2012 yılında 429.000 kişi yeni tanı almıştır ve kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde nispeten daha yaygındır. Erkeklerde sıklığı kadınlardan daha fazladır (3,5/1). Genelde 50-70 yaş aralığında tanı alır. Avrupa, batı Asya ve kuzey Afrikada insidans hızı şiştozomiazis enfeksiyonuna bağlı olarak daha yüksektir. Orta Afrika, orta doğu ve güney Asyada insidansı düşüktür. Gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde mortalite oranları benzerdir. Yüzeysel tümörlerin (Tis, Ta, T1) tedavisinde sağlanan başarı sayesinde mortalite hızı insidansa oranla düşüktür. Yaşa standardize mortalite hızının en yüksek olduğu ülkeler erkeklerde 8,4/100.00 ile batı Asya ve kadınlarda 1,6/100.000 kuzey Afrikadır. Türkiye' de mesane kanseri erkeklerde 4. sıklıkta, her iki cinsiyette toplam 5. sıklıkta görülmektedir (3).

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Hastaların tanı sırasında yaklaşık %60-75'i yüzeysel, %30'u kas invaziv ve 15'i metastatiktir. En önemli risk faktörü sigara içilmesidir. Özellikle tütünün yanması sonucu ortaya çıkan metabolitler; nitrozamin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arilaminler bilinen en önemli kanserojenlerdir. Sigaranın içilme süresi, günlük

içilme miktarı, başlangıç yaşı gibi faktörler de kanserin oluşmasında önemlidir. Mesane kanseri oluşmasında suçlanan diğer faktör endüstrileşmedir. Boya, petrol, deri, metal endüstrisinde maruz kalınan benzen türevleri ve aromatik aminler mesane kanseri oluşma riskini arttırır. Mesane kanserine genetik yatkınlık olabileceği belirtilmektedir. NAT-2 yavaş asetilasyon genotipinin varlığı, p21, ras, c-myc onkogenlerinin mesane kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Geçmişte sık kullanılan asetominofenin metaboliti olan fenasetin mesane kanseri için doza bağlı risk faktörüdür. Sebze ve meyvenin bol tüketildiği diyetlerin mesane kanseri riskini azalttığı ileri sürülmektedir. Ürolitiyazis gibi kronik irritasyon ve şistozomiazis gibi enfeksiyonların mesane kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, siklofosfamid gibi kemoterapötiklerin ve eksternal radyoterapinin de riski arttırdığı, bunun yanında östrojenin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (4-6).

Histopatolojisi

Mesane kanseri yaklaşık %90 oranında tranzisyonel (ürotelyal) hücreli karsinomadır. Çeşitli differensiasyonları vardır. Mesane kanserinin 3 derecesi (grad) vardır. Grad 1'de kanser hücreleri normal hücrelere daha çok benzer (düşük dereceli-iyi diferansiye). Grad 2'de ise, grad 1'e göre farklılaşma daha azdır (orta derece diferansiye). Grad 3 az diferansiye olup, kanser hücreleri hızlı büyüme paterni ve sıklıkla derin kas tabakası invazyonu gösterir. Tedavi sonrası rekürrens olasılığı daha yüksektir. Grad 4 ise indiferansiye hücrelerden oluşmuştur. Ancak 2004 yılında düşük malignite potansiyelli üriner tümörler, düşük gradlı ve yüksek gradlı olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (7).

Ürotelyal karsinomun mikst formları ile, primer skuamöz (yassı hücreli) karsinom ve adenokarsinomdan ayırt edilmesi önemlidir. Ürotelyal karsinomların %60'ı skuamöz diferansiasyon gösterir ve bunlar yüksek grad, ileri evre ve sık rekürrens ile karakterizedir. Pür ürotelyal karsinoma göre KT'ye daha az duyarlıdır (8). Skuamöz hücreli karsinom Mısır'da şistozomiazis enfeksiyonuna bağlı olarak %75 oranında görülürken, diğer ülkelerde nadir rastlanır. Mesane adenokarsinomunun rektum, prostat, endometrium gibi komşu organlardaki diğer primer tümörlerin invazyonundan veya meme, mide gibi uzak organlrdaki primer tümörlerin metastazlarından ayırt edilmesi gerekir. Primer mesane adenokarsinomu %2 gibi nadir oranda görülür. Ekstrofi vezikası olanlarda en sık görülen mesane kanseri tipidir. Genelde ileri evrede saptanır. Mesanenin küçük hücreli kanseri daha da nadir görülür, uzak metastaz tanı anında sıktır ve KT'ye duyarlıdır. Ancak yine de agresif seyirlidir ve rekürrens sıktır(9). Ürotelyal karsinom histolojik alt tipleri Tablo-1 de gösterilmiştir (10).

Tablo 1. İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik alt tipleri (10)

Skuamöz diferansiasyon
Glandüler diferansiasyon
Nested pattern (yuvalanan tip)
Mikrokistik
Mikropapiller
Lenfo-epitelyoma benzeri
Plazmasitoid ve lenfoma benzeri
Sarkomatoid / Karsinosarkom
Dev hücreli
Trofoblastik diferansiasyon
Berrak hücreli
Lipit hücreli
İndiferansiye

Tümör Yayılımı

Mesane tümörü en çok direk invazyon yoluyla yayılım gösterir. Lamina propria, submukoza ve müsküler tabakaya geçerek lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapar (11). Mukozal ve müsküler tabakalarda geniş lenfatik ağ yoluyla paravezikal lenf nodlarına ulaşır. Anteior duvar, posterior duvar ve trigon etrafında 3 toplayıcı lenfatik duktus yoluyla eksternal iliak, obturator, hipogastrik ve common iliak lenf nodlarına direne olur. Radikal sistektomi sonrasında obturator lenf nodu %74 oranında ve eksternal iliak nodu %65 oranda metastatik bulunmuştur. Pelvik nodal metastaz insidansı primer tümörün invazyon derinliği ile doğru orantılıdır (12). Lokalde prostat, seminal vezikül, rektum, uterus ve vajina yanında barsak ve pelvik duvara da invazyon gösterebilir. Lenf nodu metastazı pT1 tümörde %5, pT2-T3a tümörde %30, pT3b'de %50, pT4'de %64 oranında görülür. Tanı anında uzak metastaz oranı yaklaşık %8-10 civarındadır. Prostat stroması tutulumuyla uzak metastaz oranı da artmaktadır. Uzak metastazın en sık görüldüğü organlar akciğer, karaciğer, kemik ve sürrenal bezdir (13).

Evreleme

Mesane kanserinde en önemli prognostik faktör primer tümörün evresi ve hücre gradıdır. Hastalığın tedavisi evrelemeye göre yapılmaktadır. Mesane kanseri evrelemesinde tümör çapı / invazyonu (T) , lenf nodu (N) ve uzak organ metastazının (M)'ın belirlendiği American Joint Commitee on Cancer TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Hastalık evresi cerrahi öncesinde fizik muayene ve görüntüleme ile yapılan klinik evrelendirme (kT ve kN) veya cerrahi sonrasında patolojik evrelendirme (pT ve pN) ya da tedavi sonrası olarak farklı tedavi aşamalarında tanımlanabilir. Tablo. 2-5 de mesane kanseri evrelemelerinin tümü belirtilmiştir (14).

Tablo 2. Mesane kanseri tümör evrelemesi (14)

T-TÜMÖR EVRELEMESİ	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma insitu-yüzeysel tümör
T1	Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2	Kas dokusunu tutmuş tümör
T2a	Tümör yüzeysel kas tabakasını (iç yarı) tutmuş
T2b	Tümör derin kas dokusunu (dış yarı) tutmuş
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
T3a	Mikroskopik tutulum
T3b	Makroskopik yayılım (ekstra vezikal kitle)
T4	Tümör komşu organ veya pelvik duvarı tutmuş
T4a	Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş
T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş

Tablo 3. Mesane kanserinde lenf nodu evrelemesi (14)

N-LENF NODLARI	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir pelvik (eksternal iliak, obturator, sakral, internal iliak) lenf nodunda tutulum var
N2	Birden çok pelvik lenf nodu bölgesinde tutulum var
N3	Common iliak lenf nodunda tutulum

Tablo 4.Mesane kanserinde metastaz evrelemesi (14)

M-METASTAZ	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. Mesane kanserinin TNM evrelemesi (14)

EVRE	**T**	**N**	**M**
EVRE -0a	Ta	N0	M0
EVRE -0-insitu	Tis	N0	M0
EVRE-I	T1	N0	M0
EVRE-II	T2a-2b	N0	M0
EVRE -III	T3a-3b, T4	N0	M0
EVRE -IV	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1-3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Kas invaziv mesane kanserinde evreleme tetkikleri:

Klinik değerlendirme bimanuel palpasyon ve görüntüleme ile, cerrahi değerlendirme ise trans uretral rezeksiyon (TUR) ve gerekiyorsa lenf nodu örneklemesi ile yapılır. Bimanuel muayene ile ele gelen kitle ve tümörün pelvik duvara fikse olup olmadığı değerlendirilir. TUR sırasında, derin kas ve bazen perivezikal yağlı dokunun gözlenmesi ile tümör yayılımı sistoskopi yapan ürolog tarafından değerlendirilebilir. Ancak kesin tümör evresi histopatolojik inceleme ile belirlenir. Lenf nodu örneklemesi mesane koruyucu yaklaşım planlanan hastalarda, lenf nodu tutulumunun patolojik evrelendirilmesi açısından güvenilir bir yöntemdir.

Görüntüleme tümörün lokal, bölgesel ve sistemik yayılımının değerlendirilmesi için yapılır. Tedavi kararına yardımcı olacak anatomik ve fonksiyonel bilgiler farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak elde edilebilir. Akciğer grafisi, küratif amaçlı tedavilerden önce, uzak metastazın varlığını değerlendirmek için kullanılan ilk yöntemdir. Şüpheli durumlar toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi ileri tetkiklerle doğrulanmalıdır. İntravenöz piyelografi (IVP), tüm üriner sistemin değerlendirilmesi için en

sık kullanılan inceleme yöntemidir. Hidronefrozun değerlendirilmesinde önemlidir. Ultrasonografi (USG) ise üst üriner sistem obstrüksiyonu, lenf nodu ve karaciğer metastazı saptanmasında kullanılabilir. Evreleme için en önemli tetkiklerden biri olan ve tüm üriner sistemin görüntülendiği tüm batın kontrastlı BT her zaman ekstravezikal yayılımı kesin olarak belirleyememektedir. BT bulguları ve sistektomi materyalindeki tümör yayılımı arasındaki uyum %65-80'dir. Lenfatik evrelemede değerlidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) perivezikal yağlı dokudaki mikroskopik yayılımı saptamamakla birlikte, makroskopik yayılımı göstermesi açısından önemlidir. Ancak evreleme hatası yaklaşık %30 civarındadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) mesane kanserinde tanısal rolü yeterli olmamakla birlikte, lenf nodu metastazını ve uzak metastazı göstermesi açısından kulanılan bir görüntüleme yöntemidir. Kemik tutulumuna ait semptomları olan hastalarda kemik sintigrafisi endikasyonu vardır. Şüpheli bulgular varsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT ile doğrulanmalıdır (15,16).

KASA İNVAZİV MESANE KANSERİNDE TEDAVİ

Radikal Sistektomi

Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu kas invaziv mesane kanserinin tedavisinde altın standarttır (17). Bununla birlikte yaşam kalitesine olan ilginin artmasıyla mesane koruyucu yaklaşımlara da ilgi artmıştır (18). ABD ve Almanya gibi ülkelerde radikal sistektomi ilk tercih olmasına rağmen, İngiltere ve Fransa gibi ülkelerde ilk tercih RT ve/veya KT olmakta, sistektomi kurtarma tedavileri için saklanmaktadır. Bununla birlikte, performans durumu ve yaş, tedavi seçimini etkileyebilmekte; sistektomi, eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan genç hastalar için tercih edilmektedir. Geniş kapsamlı bir analizde, kas invaziv tümörlü hastaların yaklaşık % 60'ından fazlasının radikal sistektomi için uygun olmadığı bildirilmiştir (19).

Sistektominin primer endikasyonu, kas invaziv mesane kanserleridir (T2-T4a, N0-NX, M0). Ayrıca, RT ve/veya KT'ye az yanıt veren veya hiç vermeyen veya mesane koruyucu yaklaşımlardan sonra nüks eden hastalarda kurtarma sistektomisi endikedir (17).

Radikal sistektomi; erkekte prostat ve veziküla seminalis ile kadınlarda uterus ve adneksler gibi komşu organlarla birlikte mesanenin çıkarılmasıdır. Sınırlı lenf nodu diseksiyonu obturator fossadaki dokuların çıkarılmasını içerir. Genişletilmiş lenfadenektomi ise obturator, internal, eksternal ve common iliak lenf nodları ile presakral ve aort bifurkasyonundaki lenf nodlarının çıkarılmasını kapsamaktadır (20).

Son birkaç dekattan beri cerrahi mortalite düşmektedir. Bu oran European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Medical Research Council (MRC) çalışmalarında % 3.7 ve Nordic Cystectomy I ve II çalışmalarında sırasıyla % 2,3 ve % 1,2'dir. Erken morbidite %30 civarında ve genellikle geçicidir. Geç morbidite esas itibariyle üriner diversiyonlara bağlıdır. İmpotans riski yaşa bağlı ve yüksektir (17,21-23).

Radikal sistektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı genellikle %40-60 arasında bildirilmiştir. Cerrahi öncesi RT ve/veya KT kullanımı prognozu değiştirmemektedir. Son yayınlardan birinde, cerrahi öncesi tedavi olmaksızın 5 yıllık sağkalımın pT1 için %75, pT2 için % 63, pT3 için % 31 ve pT4 evresi için % 21 olduğu saptanmıştır (24).

Organ Koruyucu Kombine Tedaviler

TUR-MT (trans-uretral rezeksiyon-mesane tümörü), RT ve KT gibi koruyucu tedavilerin tek başına yeterli başarıyı göstermemeleri nedeni ile modern mesane koruyucu protokollerde bu üç tedavi modalitesinin kombine edilerek kullanılması gündeme gelmiştir. İlk ikisi ile lokal tümör kontrolü hedeflenirken tedaviye sisplatin KT'sinin eklenmesi ile hem radyoduyarlılığın arttırılması, hem de mikrometastazların yok edilmesi hedeflenir. Radyo duyarlılaştırıcı olduğu bilinen sisplatin dışında mitomisin-C, 5-florourasil ve son dönemlerde gemsitabin gibi birçok ilaç bu amaçla kullanılmıştır. Üçlü tedavi ile %60-80 tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Kombine tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda ise erken sistektomi önerilir. Bu yaklaşımla 5 yılda hastaların yaklaşık %50'den fazlası fonksiyonel bir mesane ile yaşamaya devam eder. Sistektomi serileri ile, mesane koruyucu üçlü tedavinin 5 yıllık sağkalım (%50-60) sonuçlarının da benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte her iki tedavi şeklini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur (25).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından planlanan ilk çalışma RTOG 85-12'dir. Bu çalışmaya 42 hasta alınmış ve genel sağkalım %52 olarak bildirilmiştir. T evresinin prognostik bir faktör olduğu gözlenmiştir. T2 evreli hastalarda 4 yıllık genel sağkalım %64 olurken, bu oran T3-4 hastalarda %24 olarak saptanmıştır (26).

RTOG dışında Massachusetts General Hospital (MGH), Erlangen Üniversitesi ve Hospital Necker gibi kurumlar da mesane koruyucu tedaviler konusunda üçlü tedavi uygulayarak yüksek sayıda hasta içeren seriler oluşturmuşlardır (27-30).

Rödel ve ark. (29) mesane koruyucu tedavi uyguladıkları 415 mesane kanseri hastasının sonuçlarını yayınlamışlardır. 126 hastaya TUR-MT sonrası sadece RT vermişler; 289 hastaya TUR-MT sonrası RT ve KT uygulamışlardır. RT dozları 45 ile 69,4 Gy arasında

değişmektedir ve ortalama 54 Gy uygulanmıştır. Bu dozların RTOG/MGH çalışmalarında uygulanan dozlardan daha düşük olduğu görülmektedir. Medyan takip süresi 60 (9-199) aydır. Tedavinin bitiminde tam yanıt %72 hastada elde edilmiştir. En son takiplerde %65 hastada tümör saptanmamıştır. Lokal yineleme hastaların %35'inde gelişmiştir. Tüm grupta 5 ve 10 yıllık genel sağkalım sırasıyla %51 ve %31 olarak bulunmuştur. Çalışmada sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörlerin; T evresi ve ilk TUR-MT'nin komplet yapılıp yapılmaması olduğu bildirilmiştir (29).

Paris'teki Hospital Necker'in verileri Housset ve ark. (30) tarafından yayınlanmıştır. Önce hastalara maksimal TUR-MT yapılıp, sistektomi kararı öncesinde indüksiyon RT ve KT'si verilmiştir. 3-4. haftada sistoskopik olarak değerlendirilip, tam yanıt alındığı saptanan hastalara ilave RT ve KT dozları uygulanmıştır. Tam yanıt alınmayanlara ise erken sistektomi yapılmıştır. RT günde 2 kez 3 Gy, toplam 24 Gy şeklinde verilip altıncı haftada tedaviye yanıt değerlendirildikten sonra, tam yanıt verenlere günde 2 kez 2,5 Gy olacak şekilde toplam 20 Gy ek doz verilmiştir. Ortalama takip süresi 27 ay olan toplam 54 hasta bu şekilde tedavi edilmiş, %74 tam yanıt sağlanırken, 3 yıllık hastalıksız sağkalım %62 olmuştur. Tam yanıt alınanlar ile tam yanıt alınamayıp sistektomi yapılanlar arasında genel sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır (30).

Radyoterapi

Kas invaziv mesane kanserinde radikal sistektomi standart tedavi olmasına karşın, son zamanlarda uygun hastalarda mesane koruyucu yaklaşım hasta tercihine bağlı olarak güncellik kazanmıştır. Üriner diversiyon teknikleri gelişmiş olsa da, ortotopik mesane orjinal mesanenin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememektedir. Mesane koruyucu yaklaşım maksimal TUR-MT ve ardından RT veya KRT'yi kapsamaktadır. Ancak bu yaklaşım öncelikle TUR-MT tam olarak yapılabilecek hasta grubuna uygulanmalıdır. Komplet TUR'da geride makroskopik rezidü kalmamalıdır. TUR-MT'den 3-4 hafta sonra RT'ye başlanır. RT sonrasında yeniden değerlendirme için TUR yapılmalı ve eğer tümörde tam cevap yoksa, hastaya (medikal ve cerrahi kontrendikasyon yoksa) sistektomi uygulanmalıdır (31).

Radyoterapi öncesinde 3 boyutlu konformal radyoterapi veya Yoğunluk Ayarlı RT (YART) için mesane boş, supin pozisyonda pelvik simülasyon BT'si çekilmelidir. RTOG tanımlamalarına göre GTV (Gross Tumor Volum) olarak sistoskopi, BT veya MR da görülen tümör volümü alınır. CTV (Clinical Target Volume) olarak subklinik hastalığın da dahil edilmesi planlanır. GTV + tüm mesane + lenf nodları (obturator, eksternal iliak, internal iliak ve presakral), proximal üretra + erkeklerde prostat + prostatik üretra dahil edilir. PTV

(Planning Target Volume) = CTV (Clinical Target Volume) + 1,5-2 cm (mesane dışı yayılım olduğunda 2 cm, olmadığında 1,5 cm); superiora 2-3 cm marj verilir. Boost volümü için tüm veya parsiyel mesaneye CTV-2 = GTV + 0,5 cm, PTV-2 = CTV-2 + 1,5 cm marj ile alınır. Tedavinin planlamasında riskli organ dozlarına da dikkat edilmelidir. Mesane RT'sinde ince barsaklar, sigmoid kolon, rektum, femur başları, dozları riskli organ volümü olarak girilmeli ve tolerans dozları aşılmamalıdır. Mesane koruyucu yaklaşımda 40-45 Gy (1,8-2 Gy/fr, günlük 1 fr) pelvik RT sonrası 3 hafta sonra TUR -MT yapılır. Eğer rezidü tümör yoksa boost ile doz 60-64 Gy'e tamamlanır. Eğer radikal RT yapılacaksa, sistoskopi ile ara değerlendirme yapılmadan 60-66 Gy RT uygulandıktan 2-3 ay sonra TUR-MT yapılır. (13).

Sistektomi yapılmış olan hastalarda adjuvan RT endikasyuonu varsa CTV olarak pelvik lenf nodları ve tümör yatağı konturlanır. CTV sınırını superiorda simfizis pubisin 2 cm üstü, anteriorda simfizis pubisin posterior kenarı, posteriorda rektumun anterior duvarı, lateralde obturator internus kasının medial kenarı, obturator kas bittiğinde prostat veya vajinanın duvarı, inferiorda penil bulb'ın 2-3 mm altı, kadınlarda obturator foramenin 1 cm altı oluşturur. PTV için CTV'ye 0,5 cm marjin eklenir (32).

Kemoterapi

Eş zamanlı KRT'de çoğunlukla tercih edilen ajan 21 günde bir, 75-100 mg/m^2 konkomitan olarak uygulanan sisplatindir. Etkinliği daha az olmakla birlikte böbrek fonksiyonları uygun olmayan hastalarda karboplatin veya gemsitabin tek ajan olarak, mitomisin-C ve 5-florourasil ise kombine olarak kullanılabilir. Neoadjuvan KT lerde uygulanan MCV veya M-VAC (metotreksat, vinblastin, adriamisin, sisplatin) tercih edilse de hematotoksik ve nefrotoksiktir. Günümüzde daha az toksik olan gemsitabin-sisplatin kombinasyonu da diğer bir seçenektir (18).

Takip

Yanıt değerlendirmesi RT'den 4-8 hafta sonra kontrastlı BT veya MRG yanında sistoskopik biyopsi ile yapılır. Biyopsi pozitif ise radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Tam yanıtlı hastaların takipleri ise ilk 2 yıl 3 ayda bir; fizik muayene, rutin kan tahlili ve sistoskopi, ilk 2 yıl 6 ay aralarla; pelvik BT, yılda 1 kez akciğer grafisi ve şüpheli durumlarda kemik sintigrafisi ile yapılır. 2-5 yıl arası fizik muayene, rutin kan tahlili ve sistoskopi 6 ayda 1, pelvik BT yılda 1 kez, akciğer grafisi yılda 1 kez ve şüpheli durumlarda kemik sintigrafisi ile yapılır. Ardından tüm tetkikler yılda 1 kez tekrarlanır (29,30).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif RT veya KRT görmüş 60 Mesane Kanseri tanılı Evre II-IV hastaların prognostik faktörleri ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya Eylül 1999-Haziran 2015 yılları arasında tedavi görmüş 18-65 yaş arası hastalar alınmıştır. Tüm hastalara, hastanın radikal sistektomiyi reddetmesi, ileri evre hastalık veya komorbid hastalıklar nedeniyle küratif RT veya KRT uygulanmıştır. Tüm hastalar Ürolog, Radyasyon Onkoloğu ve Medikal Onkolog tarafından multidisipliner olarak değerlendirilmiştir. Hastalık American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 2010 (AJCC, 7. baskı) kullanılarak evrelendirilmiştir. Radyoterapi öncesi tüm hastalar maksimal TUR-MT açısından ayrıca değerlendirilmiştir.

Hastaların dosyaları geriye dönük incelendiğinde tedavi öncesinde tüm hastaların hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerinin, tüm batın ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinin yapıldığı tespit edilmiştir. Kemik metastazından şüphelenilen hastalara kemik sintigrafisi ayrıca çektirilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında hemoglobin (Hb) değeri 12 g/dl'den düşük olan hastalara eritrosit süspansiyonu verilmiştir.

RADYOTERAPİ

Hastalar, 3 Boyutlu Konformal RT ve YART kullanılarak, supin pozisyonda, mesane boş olarak, konvansiyonel fraksiyonasyon (haftada 5 gün, 1.8 Gy/gün) ile tedavi edildi.

Başlangıç alanı tüm mesane ve lenfatiklerini içerecek şekilde planlandı. GTV, primer tümörü kapsayacak şekilde belirlendi. CTV-1 (başlangıç alanı), tüm mesane, lenf nodları (paravezikal, obturator, eksternal ve internal iliak, L4/5 arasına kadar common iliak) ve üst üretrayı içeriyordu. Boost (CTV-2) alanı belirlenirken GTV'ye 1.5 cm marj verildi. PTV için CTV'ye 1-1.5 cm marj verildi.

Mesane kanseri tedavisinde risk altındaki organlar, ince barsaklar, rektum, sigmoid ve femur başlarıdır. Riskli organlar için önerildiği şekilde; ince barsakda V45 (45 Gy alan ince volüm) <250 cm^3, rektumda V50 <%60, V60<%50 ve femur başları V50<%50 kurallarına uyuldu.

KEMOTERAPİ

Çalışmamızda 43 hastaya (%73) RT ile eş zamanlı 75-100 mg/m^2 21 gün ara ile sisplatin KT'si verildi. Böbrek fonksiyonları sisplatin için uygun olmayan hastalara karboplatin uygulandı. KT toksisitesi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterlerine göre değerlendirildi.

TAKİP VE DEĞERLENDİRME

Radyoterapinin akut ve geç yan etkiler RTOG yan etki kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalar tedavi süresi boyunca haftada bir kez yan etki açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ile değerlendirildi. RT tamamlandıktan sonra 3. ayda tekrar TUR-MT yapıldı. Tedavi sonrası izlemler ilk 2 yıl 3 ay arayla, 2 yıldan sonra 6 ay ara ile yapıldı. İzlemlerde fizik muayene ve laboratuvar (tam kan sayımı ve biyokimya) tetkikleri yapıldı. İlk 5 yılda, yılda 2 kez pelvik BT ve yılda 1 akciğer grafisi çekildi. 5 yıldan sonra bu tetkikler yılda 1 kez yapıldı. Genel sağkalım, başvurudan sonraki ölüm tarihi veya son kontrol tarihine kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz ve bulgular için Windows SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi ve karşılaştırmalarında Log Rank testi kullanıldı. Çoklu değişkenler için Cox Regresyon Analizi kullanılmış olup %95 güven aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

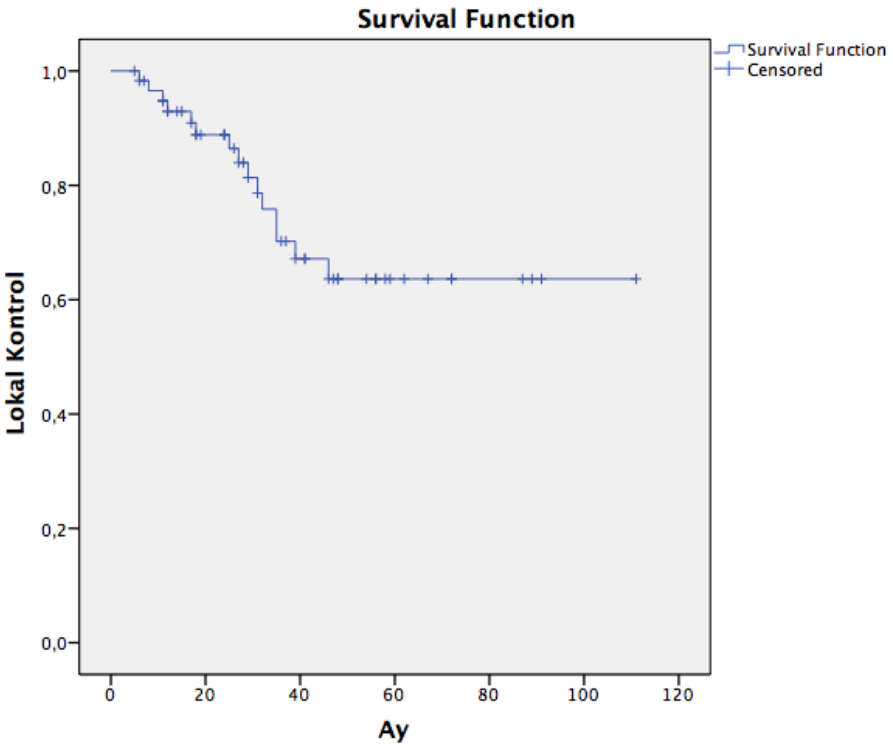
BULGULAR

Bu çalışmada Eylül 1999-Haziran 2015 yılları arasında TÜTF Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde RT veya KRT ile tedavi edilmiş 60 kas invaziv mesane kanseri tanılı hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki hasta özellikleri Tablo 6 da görülmektedir.

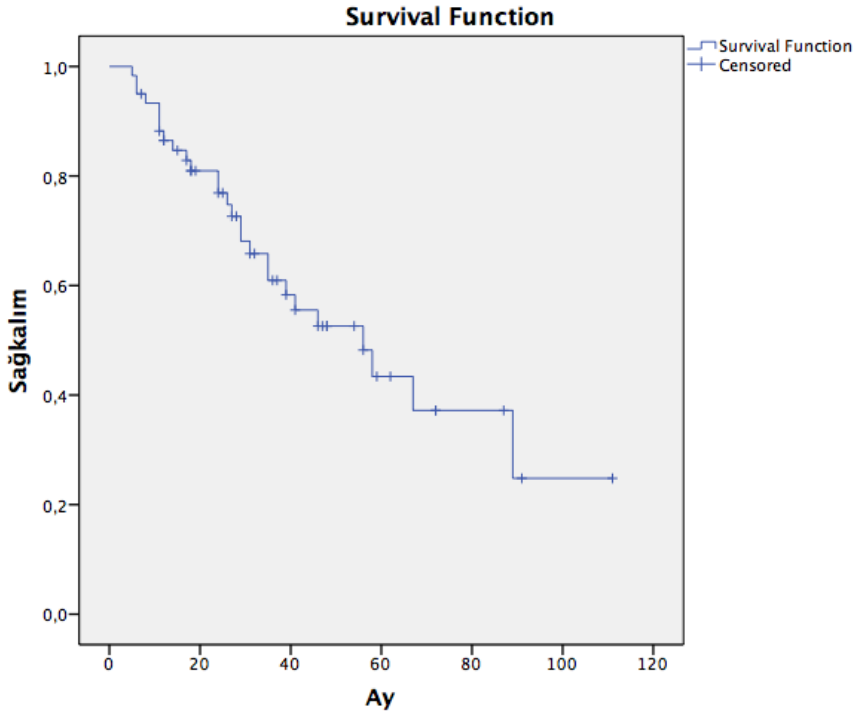
Medyan takip süresi 30 (5-111) aydır. Takip sonunda 33 hasta (%55) hayattadır. Takip sırasında 15 hastada (%25) lokal nüks, 14 hastada (%23) uzak metastaz görülmüştür. Serimizdeki 5 yıllık lokal kontrol oranı %63,6 ve genel sağkalım oranı %43'dür (Şekil 1 ve Şekil 2).

Tablo 6. Çalışmadaki hasta özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet	
Erkek	55 (92)
Kadın	5 (8)
Hücre Tipi	
Tranzisyonel Hücreli Karsinom	54 (90)
Diğer	6 (10)
WHO	
0-1	36 (60)
2	24 (40)
Maksimal TUR	
Var	37 (62)
Yok	23 (38)
Multifokalite	
Var	19 (32)
Yok	41 (68)
Hemoglobin değeri	
≤10 g/dl	28 (47)
>10 g/dl	32 (53)
T evresi	
T2	24 (40)
T3-4a	36 (60)
N evresi	
N0	48 (80)
N(+)	12 (20)
Evre	
Evre 2	25 (42)
Evre 3	16 (27)
Evre 4	19 (31)
Hidronefroz	
Var	17 (27)
Yok	43 (73)
Kemoterapi	
Var	43 (73)
Yok	17 (27)



Şekil 1: 5 yıllık Lokal Kontrol Oranı



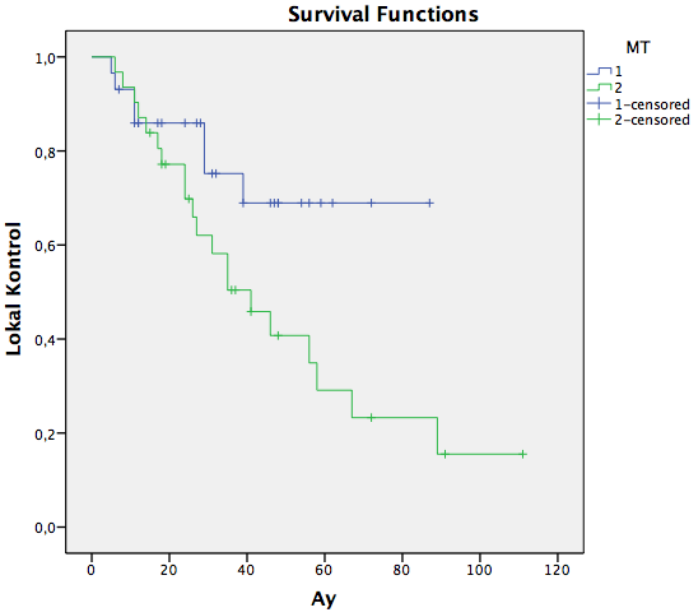
Şekil 2: 5 yıllık Genel Sağkalım

Hastaların tanı anındaki yaşları 43-78 yıl arasında değişmektedir. Medyan yaş 68 yıl olarak bulunmuştur. Yaş ≤65 yıl olmasının lokal kontrole etkisi gözlenmemiş ancak tek değişkenli analizde 5 yıllık genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda olumsuz etkilediği anlaşılmıştır (%24 vs %64,8; p=0,04).

Hastaların 55'i (%92) erkek, 5'i (%8) kadındır. Cinsiyetin gerek lokal kontrol gerekse sağkalıma etkisi saptanmamıştır.

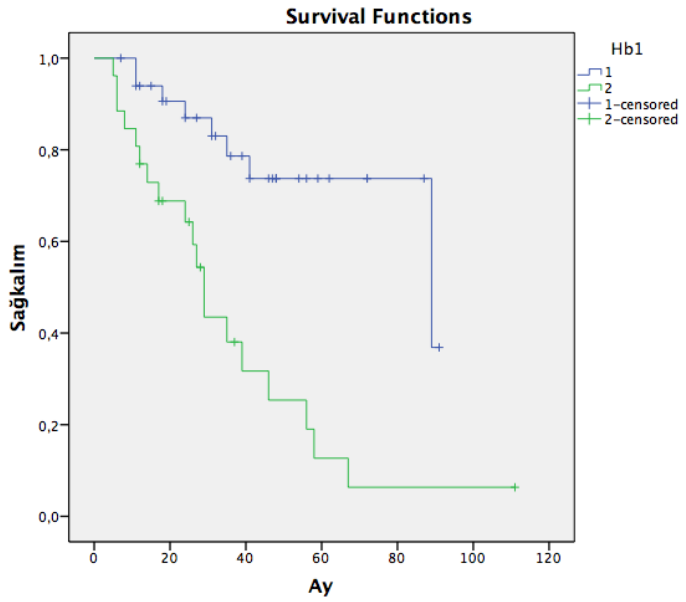
37 (%62) hastaya RT öncesi maksimal TUR yapılmıştı. RT öncesi maksimal TUR yapılan hastalarda 5 yıllık lokal kontrol istatistiksel anlamlı oranda artmıştı (%79,3 vs %51,6; p=0,032) (Şekil 3). RT öncesi maksimal TUR yapılan hastalarda genel sağkalım medyan değere ulaşmamakla birlikte yapılmayanlarda medyan 41 ay (24,6-57,4)'dı. 5 yıllık genel sağkalım oranları maksimal TUR yapılanlarda %68,9 yapılmayanlarda ise %29,1 idi. Çok değişkenli analizde de maksimal TUR'un lokal kontrole etkili prognostik faktör olduğu belirlendi (p=0,029).

Olguların 54 (%90)'ü tranzisyonel hücreli karsinom histolojisindeydi. 7 (%12) hastada in situ komponent izlenmekle birlikte, hastaların 19 (%32)'unda tümör multifokaldi. Hücre tipi ve multifokalitenin prognostik bir etkisi saptanmadı.



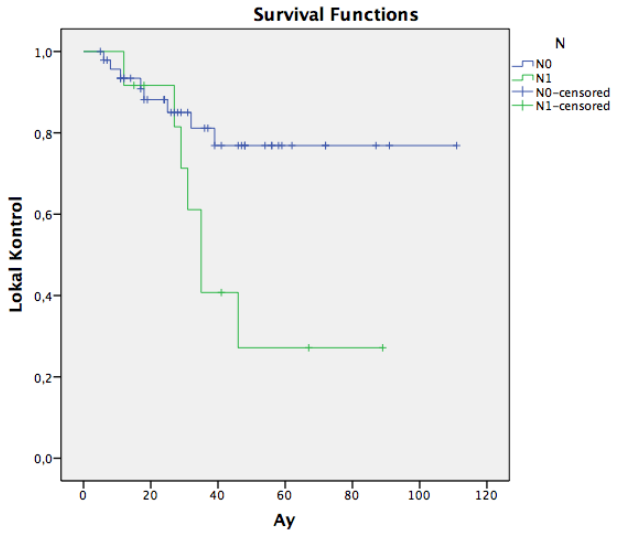
Şekil 3: Maksimal TUR'un lokal kontrole etkisi

Tedavi öncesi medyan Hb değeri 11 g/dl (4-16g/dl) olarak belirlendi. Tedavi öncesi 28 (%47) hasta anemik (Hb ≤10 g/dl) olduğu için eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Tek değişkenli analizde, tedavi öncesi Hb ≤10 g/dl olan hastalarda lokal kontrol (p=0,001) ve genel sağkalım (p<0,0001) istatistiksel anlamlı oranda azalmıştı. Aneminin çok değişkenli analizde de lokal kontrole etkisi devam ediyordu (p=0,01) (Şekil 4).

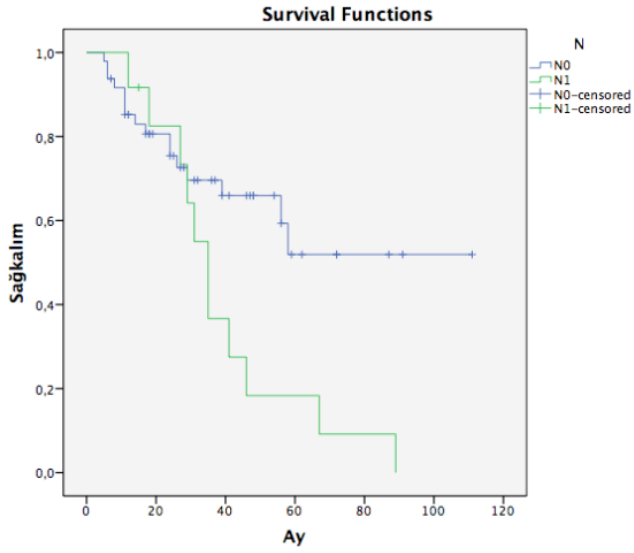


Şekil 4: Tedavi öncesi Hemoglobin değerinin genel sağkalıma etkisi

Tümör evresi yönünden incelendiğinde hastaların 24'ünde (%40) T2, 36'sında (%60) T3-4a tümör saptanmıştır. T evresinin yalnızca tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (p=0,023; %83 vs %29). 12 (%20) hastada radyolojik N+ hastalık mevcuttu. N evresi, yalnızca tek değişkenli analizde, hem lokal kontrol (%76,9 vs %27,2; p=0,017) hem de genel sağkalım üzerinde (%52,5 vs <%5; p=0,015) etkili bir prognostik faktördü (Şekil 5-Şekil 6). Evrelerine göre bakıldığında 25 hastada (%42) evre 2, 16 hastada (%27) evre 3, 19 hastada (%31) ise evre 4 hastalık bulunduğu görülmektedir. Evrenin lokal kontrole etkisi gözlenmezken genel sağkalımı (p=0,039) yalnızca tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı oranda etkilediği tespit edildi.

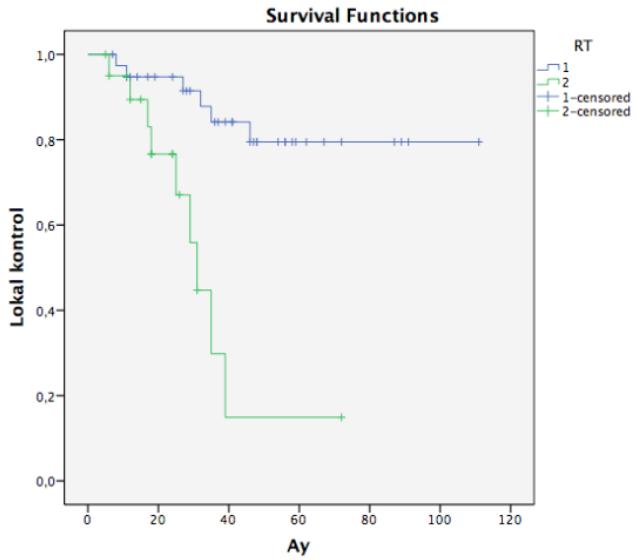


Şekil 5: Nodal evrenin lokal kontrole etkisi

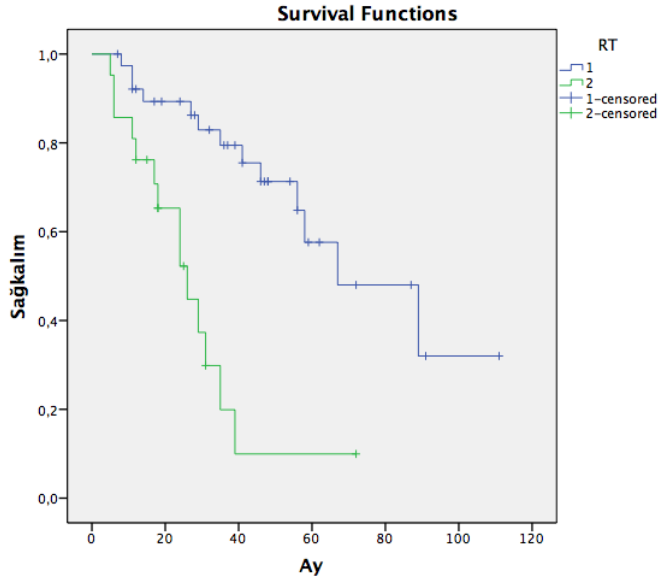


Şekil 6: Nodal evrenin genel sağkalıma etkisi

Ortalama RT dozu 61 (45-70) Gy'dir. 39 (%65) hastanın tedavisi ≤50 gün tamamlanmıştır. RT süresi ≤50 gün olan hastaların lokal kontrol ($p<0,0001$) ve genel sağkalımının ($p<0,0001$) daha iyi olduğu saptanmıştır. RT süresi ≤50 gün olan hastaların 5yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları %79,5 ve %57,6 olmasına rağmen RT süresi >50 gün olanların %14,9 ve %10'dur (Şekil 7-Şekil 8). Çok değişkenli analiz yapıldığında, RT süresinin, hem lokal kontrolü ($p<0,0001$) hem de genel sağkalımı ($p=0,038$) etkileyen bağımsız değişken olduğu görüldü.



Şekil 7: RT süresinin lokal kontrole etkisi



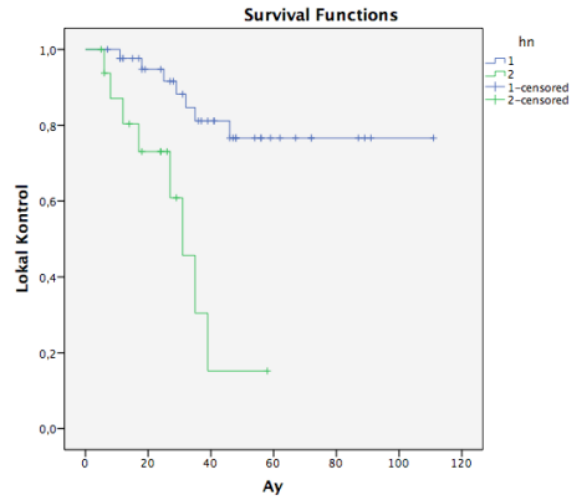
Şekil 8: RT süresinin sağkalıma etkisi

43 (%73) hasta KT almıştır. Bunların 20 tanesine sisplatin verilmiş, diğerleri böbrek fonksiyonları nedeniyle karboplatin almıştır. Hastaların KT alıp almadıkları, hangi ilacı almış oldukları ve aldıkları kür sayısı tedavi sonuçlarını etkilememiştir.

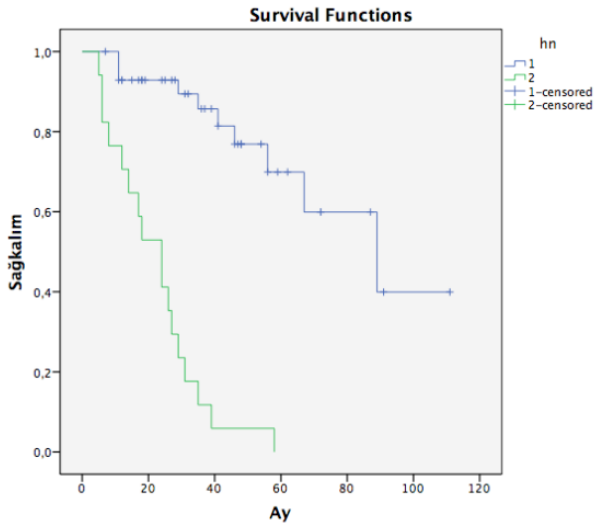
36 (%60) hastanın ECOG performans durumu 0-1'dir. Performans durumu lokal kontrolu ve genel sağkalımı etkilememiştir.

17 (%27) hastada hidronefroz mevcuttu. Hidronefroz olmayan hastaların 5 yıllık lokal kontrol ($p<0,0001$) ve genel sağkalım ($p<0,0001$) oranları %76,6 ve %69,9 olmasına rağmen,

hidronefroz olanlarda %15 ve %5'dir (Şekil 9-Şekil 10). Çok değişkenli analizde hidronefroz varlığının genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda kötüleştirdiği görüldü (p<0,0001).



Şekil 9: Hidronefrozun lokal kontrole etkisi



Şekil 10: Hidronefrozun sağkalıma etkisi

Radyolojik olarak 34 (%57) hastada trigon invazyonu görüldü. Trigon invazyonunun prognostik önemi izlenmedi.

Tedavi iyi tolere edildi. 5 hastanın (%8) toksisite nedeniyle tedaviyi tamamlayamadığı görülmektedir. Derece IV toksisite hiçbir hastada görülmedi. En sık genitoüriner yan etki gözlendi. Derece I-II akut genitoüriner yan etki 46 hastada (%77), derede I-II gastrointestinal yan etki ise 6 hastada (%19) görüldü.

TARTIŞMA

Kas-invaziv mesane kanserinin tedavisinde radikal sistektomi altın standarttır. Radikal RT, geçmişte sadece operasyona uygun olmayan hastalara uygulanmakla birlikte günümüzde mesanesini kaybetmek istemeyen hastalar tarafından gittikçe artan oranda talep edilmektedir. Son 20 yılda özellikle meme, larenks, özofagus kanseri gibi lokalizasyonlarda gerek kansere ait tedavi sonuçları gerekse yaşam kalitesi sonuçlarının tatmin edici olması, mesane kanseri tedavisinde de hem hastaları hem de hekimleri mesane koruyucu protokoller için cesaretlendirmiştir (18).

Mesane kanserinin organ koruyucu yaklaşımı TUR ile tümörün tam olarak çıkarılmasının ardından RT veya KRT yapılmasıdır. Bazı merkezlerde RT dozunun tamamı kesintisiz olarak verilmekte bazı merkezlerde ise RT 45 Gy'e kadar uygulandıktan sonra 4-6 hafta beklenmekte, bu süre sonunda hastalara yeniden TUR yapılmakta, TUR sonrası tümör negatif olan hastalara RT devam edilmekte, pozitif olanlara ise radikal sistektomi yapılmaktadır (26). Bu çalışmada, homojen bir seri bildirebilmek için tedavinin tamamı aralıksız olarak uygulan hastaların tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, çok değişkenli analizde, RT süresinin, tedavi öncesi Hb değerinin ve maksimal TUR'un lokal kontrolü, toplam RT süresi ve hidronefrozun da genel sağkalımı etkilediği saptanmıştır.

Kas-invaziv mesane kanserinin tedavisinde radikal sistektomi ile organ koruyucu tedavileri karşılaştıran Faz III randomize çalışmalar olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda benzer özellikli hasta gruplarının karşılaştırıldığı görülmektedir (24). Haresh ve ark. (33) her iki tedavi grubu arasında benzer sağkalım sonuçlarına ulaşmakla birlikte yaşam kalitesinin kombine tedavi grubunda daha iyi olduğunu bildirmiştir (33). Benzer olarak Kachnic ve ark. (34) da 5 yıllık sağkalımın kombine tedavi grubunda %52 olduğu ve radikal sistektomiden farklı olmadığını belirtmiştir (34).

Kas-invaziv mesane kanseri nedeniyle RT uygulanan hasta grubu, radikal sistektomi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında beklendiği gibi daha ileri evrede, ciddi komorbid

hastalıkları olan ve performans durumu kötü hastalar olduğu görülmektedir. Küratif RT ile bu hasta grubunda elde edilen lokal kontrol oranları %30-50 arasında değişmektedir (26-30). Serimizdeki 5 yıllık lokal kontrol oranı %63,6'dır. Radikal sistektomi ile 5-yıllık sağkalım oranlarının %40-60 arasında değiştiği belirtilmektedir. Radikal RT uzun dönem sağkalım oranlarının %25-40 arasında değiştiği belirtilmektedir. Çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalım %43 bulunmuştur. Yukarıda belirttiğimiz hasta profilinin RT ile daha sık tedavi edildiği düşünüldüğünde gerek lokal kontrol gerekse sağkalım oranımızın tatminkar olduğunu düşünmekteyiz (26-30).

Literatürde tüm mesane kanserlerinin %90'dan fazlasının tranzisyonel hücreli karsinom tipinde olduğu görülmektedir. Diğer alt tipler sırası ile skuamöz hücreli kanser, adenokansinom, sarkomlar veya histopatolojik olarak ayrıştırılması mümkün olmayan mikst kanser tipleri olabilir (35). Her bir histopatolojik alt tipin lokal yineleme ve metastaz paterni farklı olmakla birlikte, kabul edilen görüş tüm diğer tiplerin tranzisyonel hücreli karsinomlardan daha kötü prognoza sahip olduğudur (36). Çalışmamızda literatüre uygun olarak hastaların %90'ı tranzisyonel hücreli karsinom histopatolojisinde tümöre sahiptir. Bununla birlikte hücre tipinin prognostik etkisi gösterilememiştir. Hasta sayısının az olmasının sonucu etkilemiş olabileceği sonucuna varılmıştır (35,36).

Mesane kanseri erkeklerde 4. sıklıkta görülür. Hastaların büyük bir çoğunluğu ileri yaşta tanı alır (3). Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki yaşları literatürle uygun olarak medyan 68 (43-78)'dir. Yaş ≤65 olmasının lokal kontrole etkisi gözlenmemiş ancak genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda etkilediği anlaşılmıştır (p=0,015; 15,6-62 vs 48-90,9). Yaş ≤65 negatif prognostik etkisini çok değişkenli analizde yitirmiştir. Literatür incelendiğinde Chung ve ark. (37) çalışmasında bizim çalışmamızın tersi olarak genç yaş olumlu prognostik faktör olarak gösterilmiştir (37).

Radyoterapi uygulanan hastalarda aneminin tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği birçok kanser türünde gösterilmiştir. Tümör hipoksisi meydana getiren Hb düzeyi kesin olarak bilinmemekle birlikte, yapılmış çalışmalarda RT sırasında en başarılı sonuçların alınabileceği 'optimal oksijen basıncı' için Hb düzeyinin 12–14 g/dl aralığında olması gerektiği gösterilmiştir (38) . DSÖ ve 'National Cancer Institute', Hb düzeyinin 12 g/dl'den düşük olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (39). Buradan yola çıkarak klinik uygulamamızda RT sırasında Hb değerini 12 g/dl'nin altına düşürmemeye çalışıyoruz. Gospodarowicz ve ark. (40) ve Yurut-Caloglu ve ark. (41) çalışmalarında da tedavi öncesi Hb düzeyi <12 g/dl olan hastalarda lokal kontrol ve genel sağkalımın azaldığını bildirmiştir. Bununla birlikte tedavi öncesinde Hb değerinin değil tedavi sırasında Hb değerinin prognostik öneminin daha yüksek

olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (41,42). Sunulan seride tedavi öncesi Hb değerinin 12 g/dl'den küçük olması tek değişkenli analizde hem lokal kontrol hem de genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda azaltmış, çok değişkenli analizde ise sadece lokal kontrole olumsuz etkisi devam etmiştir. Çalışmamızdaki tüm hastalarda tedavi sırasında Hb değeri 12 g/dl'nin üzerinde tutulmuş olmasının, elde etmiş olduğumuz sonucun sadece tümör hipoksisi ile açıklanamayacağı ve agresif tümör karekterinin de bir kanıtı olduğunu düşünülebilir (42). Bununla birlikte çok değişkenli analizde sadece lokal kontrole etkisinin kalması yine de hipoksi yönünde destekleyici olmakla birlikte, hasta sayısının az ve çalışmanın retrospektif olması kesin yorum yapmamızı engellemektedir.

Tek başına TUR, RT veya KT ile mesane koruyucu tedavi olarak etkin sonuçlar elde edilemeyeceği önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Maksimal TUR ile tümörün tamamına yakın kısmı çıkarıldıktan sonra uygulanan RT ve KT'nin sinerjistik etkisi ile en başarılı sonuçlara ulaşılmaktadır.

Literatürde tümör tamamen çıkarıldıktan sonra yapılan RT veya KRT'nin tedavi sonuçları üzerine olumlu etkisi olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır. Beklendiği gibi tam veya tama yakın TUR yapılan hastalarda tümör yükünün azaltılmış olmasının RT veya KRT'nin etkisini arttıracağı kesindir (43).

Almanya'dan Erlangen Üniversitesi mesane koruyucu protokolleri ilk uygulayan ve en geniş serilere sahip merkezlerden biridir. Bu merkezden Rödel ve ark. (29), 415 TUR-MT sonrası sadece RT veya KRT yapılan kasa invaziv mesane kanseri tanılı hastanın sonucunu yayınlamıştır. RT dozları 45 ile 69,4 arasında değişmekte ve ortalama 54 Gy uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 60 (9-199) aydır. Tedavinin bitiminde tam yanıt %72 hastada elde edilmiştir. En son takip anında %65 hastada hala tümör saptanmamıştır. Lokal yineleme hastaların %35'inde gelişmiştir. Tüm grupta 5 ve 10 yıllık genel sağkalım sırasıyla %51 ve %31 olarak bulunmuştur. Çalışmada sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörlerin T evresi ve ilk TUR-MT'nin tam yapılıp yapılmaması olduğu saptanmıştır (29). Çalışmamızda 37 (%62) hastaya RT öncesi maksimal TUR yapılmıştı. RT öncesi maksimal TUR yapılan hastalarda lokal kontrol istatistiksel anlamlı oranda artmıştır (p=0,032). RT öncesi maksimal TUR yapılan hastalarda genel sağkalım medyan değere ulaşmamakla birlikte yapılmayanlarda medyan 41 ay (p=0,044; 24,6-57,4)'dır. 5 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım maksimal TUR yapılmış olanlarda sırasıyla %79,3 ve %68,9 yapılmamış olanlarda %51,6 ve %29,1'dir. Çok değişkenli analizde de maksimal TUR'un lokal kontrole (p=0,029) etkili prognostik faktör olduğu ancak sağkalım üzerine etkisini yitirdiği belirlendi.

Sisplatin, mesane kanserinde gerek oksik gerekse hipoksik koşullarda etkisi gösterilmiş en etkin ajandır (43-45). Munro ve ark. (46), kas-invaziv mesane kanseri tanılı hastalarda RT ile RT-KT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda sağkalımı iki grup arasında benzer bulmuştur. James ve ark. (47), RT-KT'nin sadece RT'ye göre toksisiteyi etkilemeksizin lokal kontrolün arttırıldığını göstermiştir. Çalışmada lokal kontrolün arttığı gözlenmekle birlikte sağkalımın anlamlı olarak etkilenmediği saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda RT'ye KT eklenmesinin veya KT tipinin tedavi sonuçlarına etkisi gösterilememiştir. Hastalarımızın büyük bir kısmının (%72) KT almış olması, karboplatin alan hastaların az sayıda olması ve toplam hasta sayısının az olmasının bu sonuca neden olduğunu düşünüyoruz.

İleri evrede gerek hastalık seyrinin gerekse tedavi sonuçlarının daha kötü olacağı açıktır. Birçok çalışmada evre ilerledikçe prognozun kötüleştiği bildirilmiştir (37,48). George ve ark.'nın (48) çalışmasında organ koruyucu tedavi yapılmış; 60 hastanın sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildiğinde, T evresi ilerledikçe prognozun kötüleştiği gösterilmiş, ancak nodal evre sonuçları etkilememiştir. Benzer olarak gerek hücre tipi gerekse maksimal TUR yapılıp yapılmamasının tedavi sonuçlarına yansımadığı anlaşılmıştır (48). Chung ve ark. nın (37) 340 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında da T evresinin çok değişkenli analizde, hem lokal kontrol hem de genel sağkalımı etkilediği bulunmuştur. Tümör evresi yönünden incelendiğinde çalışmamızda hastaların 24'ünde T_2 (%40), 36'sında $T_{3\text{-}4a}$ (%60) tümör saptanmıştır. T evresinin tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (p=0,023; %83 vs %29). 12 (%20) hastada N_+ hastalık mevcuttu. N evresi, hem lokal kontrol (p=0,017) hem de genel sağkalıma (p=0,015) etkili bir prognostik faktördü. Evrelerine göre bakıldığında 25 hastada Evre 2 (%42), 16 hastada Evre 3 (%27), 31 hastada ise Evre 4 (%31) hastalık bulunduğu görülmektedir. Evrenin lokal kontrole etkisi gözlenmezken tek değişkenli analizde genel sağkalımı (p=0,039) istatistiksel anlamlı oranda etkilediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte evrelerin sadece klinik ve radyolojik sonuçlar ile yapılmış olması, sonuçlara şüphe ile yaklaşılması gerektiğini düşündürmektedir.

Radyoterapinin sadece tamamlanmış olması değil ne kadar sürede tamamlandığı da önem taşımaktadır. Pek çok kanser türünde toplam tedavi süresinin kanserin kontrolünde önemli olduğu bildirilmiş ve uzayan tedaviler nedeniyle alınan olumsuz sonuçlar RT sırasında tümörün hızlı çoğalmasına bağlanmıştır. Literatüre bakıldığında, birçok kanser türü için, toplam RT süresinin 40-55 günden daha uzun olmasının lokal kontrolü %50'lerden %5'lere indirdiği görülebilir (49-51). Bu çalışmada 39 (%65) hastanın tedavisi ≤50 gün tamamlanmıştır. RT süresi ≤50 gün olan hastaların lokal kontrol (p<0,0001) ve genel

sağkalımının (p<0,0001) daha iyi olduğu saptanmıştır. RT süresi ≤50 gün olan hastaların 5 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları %79,5 ve %57,6 olmasına rağmen RT süresi >50 gün olanların %14,9 ve %10'dur. Çok değişkenli analiz yapıldığında, RT süresinin, hem lokal kontrolü (p<0,0001) hem de genel sağkalımı (p=0,038) etkileyen bağımsız değişken olduğu görülmüştür. Bununla birlikte Moonen ve ark. (52) çalışmasında tedavi süresi ve tedavi aralarının lokal kontrole etkisi saptanmamıştır.

Mesane Kanseri klasik olarak 32 fraksiyonda 64 Gy konvansiyonel RT şeması ile tedavi edilir. Çok kesin doz-yanıt çalışmaları olmasada da 57,5 Gy'in altındaki dozların yetersizliği gösterilmiştir (52,53). Çalışmamızda ortalama RT dozu 61 (40-71) Gy'dir. RT dozunun prognostik önemi saptanmamıştır (54).

Pollack ve ark. (55), hidronefrozu lokal kontrol için istatistiksel anlamlı bir parametre olduğunu belirtmiştir. Shipley ve ark. (56), sadece RT ile tedavi edilen hastaların sonuçların değerlendirdikleri çalışmalarında, üreteral obstrüksiyon olmayan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmiştir (28,29,55-57). Çalışmamızda ise 17 (%27) hastada hidronefroz mevcuttu. Hidronefroz olmayan hastaların 5 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları %76,6 ve %69,9 olmasına rağmen hidronefroz olanlarda %15 ve %5'dir. Çok değişkenli analizde hidronefroz varlığının genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda kötüleştirdiği saptanmıştır (p<0,0001).

Mesane Kanseri'nin RT veya KRT'sine bağlı en sık görülen yan etkiler genito-üriner ve gastro-intestinal yan etkileridir. Tedavi sırasında yaklaşık %50 oranında dizüri ve sık idrara çıkma, %15 oranında diyare gibi yan etkileri bildirilmiştir (58). Çalışmamızda tedavi genelde iyi tolere edilmiştir. Bunun nedeni olarak çalışmamızda KRT için seçilen hastaların ECOG performans skorlarının 0-1 olması, hemogram, biyokimya, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin tedavi öncesinde normal olmasının tedaviye alınma kriteri olarak aranmıştır. RT ye toleransın yüksek olması ise kliniğimizde tüm hastaların ya 3 boyutlu konformal RT ile ya da YART teknikleri ile ışınlanmış olmaları ve komşu kritik organların tolerans dozlarının aşılmamış olmasıdır. Tedaviyi tamamlayamayan hastalar dahi küratif dozlara yakın dozlar almışlardır. Bu da tedavi tedavi başarısını artıran diğer bir faktördür. 5 (%8) hastanın toksisite nedeniyle tedaviyi tamamlayamadığı görülmektedir. Derece IV toksisite hiçbir hastada görülmedi. En sık genito-üriner yan etki gözlendi. Derece I-II akut genitoüriner yan etki 46 (%77) hastada, derece I-II gastro-intestinal yan etki ise 6 (%19) hastada görüldü.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kas invaziv mesane kanseri nedeniyle RT veya KT uygulanmış 60 hastanın geriye dönük olarak dosya taramasıyla tedavi sonuçları ve etki eden prognostik faktörler incelendi.

1. Maksimal TUR yapılmış olması lokal kontrolde etkili olumlu bir faktördür.

2. Tedavi öncesi Hb ≤10 g/dl olması lokal kontrolde etkili olumsuz bir faktördür.

3. T ve N evresi tek değişkenli analizlerde anlamlılık gösterirken çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmiştir.

4. RT veya KRT tedavisinin ≤50 gün olması hem lokal kontrol oranını hem de genel sağkalımı etkileyen olumlu bir faktördür.

5. Tedavi öncesi hastalarda hidronefroz bulunması genel sağkalımı etkileyen olumsuz bir faktördür.

6. Multimodel kombine tedavi uyguladığımız hastalarda derece IV toksisite görülmemiş, en sık yan etki olarak (%77) genitoüriner grad I-II toksisite, daha az sıklıkta (%19) gastro-intestinal grad I-II toksisite izlenmiştir.

7. Kombine tedavi genelde iyi tolere edilmiş, RT dozunu ve/veya KT kürlerini tam olarak tamamlayamayan hasta oranı %8 ile sınırlı kalmıştır.

Çalışmamızın hasta sayısının az ve retrospektif olması sonuçlarımızı kısıtlatıcı olsa da günlük pratikte yol gösterici olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda çok değişkenli analizde anlamlılık bulduğumuz yukarıda bahsedilen prognostik faktörler literatür ile uyumludur (59).

ÖZET

Bu çalışmada kas invaziv mesane kanseri tanısı ile küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmış hastaların tedavi sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 60 hasta dahil edilmiştir. Medyan takip süresi 30 (5-111) aydır. 5 yıllık lokal kontrol oranı %63,6 ve genel sağkalım %43'dür.

Radyoterapi öncesi maksimal trans-üretral rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık lokal kontrol istatistiksel anlamlı oranda artmıştı (5 yıl: %79,3 vs %51,6; p=0,032). 5 yıllık genel sağkalım oranları maksimal trans-üretral rezeksiyon yapılanlarda %68,9 yapılmayanlarda ise %29,1'di. Çok değişkenli analizde de maksimal trans-üretral rezeksiyonun lokal kontrole etkili bir prognostik faktör olduğu belirlendi (p=0,029).

Tedavi öncesi Hb değeri ≤10 g/dl olan hastalar anemik kabul edildi. Tek değişkenli analizde, tedavi öncesi Hb ≤10 g/dl olan hastalarda hem lokal kontrol (p=0,001) hem de genel sağkalım (p<0,0001) istatistiksel anlamlı oranda azalmıştı. Çok değişkenli analizde anlamlılık sadece lokal kontrol oranı için elde edildi (p=0,01).

Tümör evresi (evre 2, 3, 4a) tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili bir prognostik faktör iken, çok değişkenli analizde anlamlılık yoktu (p=0,023; %83 vs %29). 12 (%20) hastada radyolojik lenf nodu pozitif hastalık mevcuttu. Lenf nodu evresi, tek değişkenli analizde, hem lokal kontrol (%76,9 vs %27,2; p=0,017) hem de genel sağkalıma (%52,5 vs <%5; p=0,015) etkili bir prognostik faktördü. Evrelerine göre bakıldığında 25 hastada evre 2 (%42), 16 hastada evre 3 (%27), 19 hastada ise evre 4 (%31) hastalık bulunduğu görülmektedir. Tek değişkenli analizde evrenin lokal kontrole etkisi gözlenmezken, genel sağkalımı (p=0,039) istatistiksel anlamlı oranda etkilediği tespit edildi.

39 (%65) hastanın tedavisi ≤50 gün tamamlanmıştır. Çok değişkenli analiz yapıldığında, RT süresinin, hem lokal kontrolü (p<0,0001) hem de genel sağkalımı (p=0,038) etkileyen bağımsız değişken olduğu görüldü.

Hidronefroz olmayan hastaların 5 yıllık lokal kontrol ($p<0,0001$) ve genel sağkalım oranları sırasıyla %76,6 ve %69,9 olmasına rağmen, hidronefroz olanlarda sırasıyla %15 ve %5'dir. Çok değişkenli analizde hidronefroz varlığının genel sağkalımı istatistiksel anlamlı oranda kötüleştirdiği görüldü ($p<0,0001$).

Her iki tedavi modalitesinde de tedavi iyi tolere edildi. 5 (%8) hastanın toksisite nedeniyle tedaviyi tamamlayamadığı görülmektedir. Derece IV toksisite hiçbir hastada görülmedi. Beklendiği gibi en sık genito-üriner yan etki gözlendi. Derece I-II genito-üriner ve derece I-II gastrointestinal yan etki sırasıyla 46 (%77) hastada ve 6 (%19) hastada görüldü.

Anahtar Kelimeler : Mesane Kanseri, Radyoterapi, Tedavi, Prognostik Faktörler

ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING LOCAL CONTROL AND SURVIVAL IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BLADDER CANCER TREATED BY CURATIVE RADIOTHERAPY AND/OR CHEMOTHERAPY

SUMMARY

This studies aimed to evaluate retrospectievly outcomes of muscle-invazive bladder cancer patients treated with curative radiotherapy or chemoradiotherapy. 60 patients are included in this study. Median follow-up duration is 30 (5-111) month. 5 year overall local control rate was 63,6% and overall survival was 43%.

5 year local control rate of patients who underwent maximal trans urethal resection of bladder tumor prior to radiotherapy was increased significantly compared to those who had non-maximal trans urethal resection of bladder tumor (%79,3 vs %51,6; p=0,032). The 5-year overall survival of patients with maximal- trans urethal resection of bladder tumor was 69,8% and 29,1% for non-maximal trans urethal resection of bladder tumor patients. The completeness of trans urethal resection of bladder tumor was found as an effective prognostic factor for local control rate in multivariate analysis (p=0,029).

Patients with pre-treatment hemoglobin levels ≤ 10 g/dl were accepted as anemic. In univariate analysis, both local control rate (p=0,001) and overall survival (p<0,0001) were significantly reduced in anemic patients. In multivariate analysis the significance was obtained only for local control rate (p=0,01).

Tumor stage (stage 2, 3, 4a) was found as an important prognostic factor in univariate analysis (p=0,023; 83% vs 29%) but not in multivariate analysis. 12 patients (20%) had radiological pelvic lymph node positive disease. Clinical node stage was another important prognostic factor in univariate analysis, both for local control rate (76,9% vs 27,2%; p=0,017) and also for overall survival (52,5% vs 5%; p=0,015). In regard to clinical staging, 25 patients (42%) had stage 2 disease, 16 patients (27%) had stage 3 disease and 19 patients (31%) had stage 4 disease. Overall survival was significantly affected by stage (p=0,039) while local control rate was not affected.

The total treatment time of 39 patients was completed ≤50 days. In multivariate analysis, duration of radiotherapy was an independent variable that affected both local control rate (p<0,0001) and overall survival (p=0,038).

5-year overall survival and local control rate were 5% and 15% respectively for patients with hydronephrosis, while they were 69,9% (p<0,0001) and 76,6% (p<0,0001) respectively for those without hydronephrosis. In multivariate analysis, the presence of hydronephrosis significantly decreased overall survival (p<0,0001).

Both of the treatment modality were generally well tolerated by the patients. Only 5 patients (%8) were unable to complete the treatment due to toxicity. Grade IV toxicity was not observed in any patient. Most frequent side effects were on the genito-urinary system, as expected. Grade I-II acute genito-urinary and gastro-intestinal toxicity were noticed on 46 (77%) and 6 (19%) of the patients, respectively.

Key Words: Bladder cancer, Radiotherapy, Treatment, Prognostic Factors

KAYNAKLAR

1. Anafarta K, Baykara M. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji'de. 4.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011;7-10.

2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 10th Elsevier Health Sciences. 2011;33-73.

3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015;136(5): 359-86.

4. Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R, Andreassen M, Wahlqvist R. Incidence and survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. BMC Cancer. 2016;16(1):799.

5. Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown T, Cherrie J, Holmes P et al. The British occupational cancer burden study. Occup Environ Med 2011; 68(Suppl 1), A58-A58.

6. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, Hartge P. Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. J Natl Cancer Inst 1989;4;81(19):1472-80.

7. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2009;3(6 Suppl 4):S193-8.

8. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol 2009;1:3-7.

9. Culp DA. The histology of the extrophied bladder. J Urol 1964;91:538-48.

10. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.Tumors of the urinary system. In: Pathology and genetics tumors of the urinary system and genıtal organs. 1nd Edition,2004;90-135.

11. Şahbazlar M. Adjuvan Kemoterapi Uygulanan İnvaziv Mesane Kanseri Hastalarında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi (tez) Bursa; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.

12. Vozelgang N. Bladder cancer. In: Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 3th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:356-403.

13. Foster W, Lee B,Speight JL. Bladder cancer. In: Hansen EK, Roach M. (Eds.). Handbook of evidence-based radiation oncology. 2nd Edition, 2007;427-28.

14. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP Winchester DP. Mesane kanseri. (çeviri: S.Ergüney). AJCC Kanser Evreleme Atlası'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2012:577.

15. Lawler LP, Fishman EK. Bladder imaging using multidetector row computed tomography, volume rendering, and magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2003;27(4):553-63.

16. Brown FM. Urine cytology: is it still the gold standard for screening? Urol Clin North Am. 2000;27(1):25-37.

17. 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

18. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16:1298-1301.

19. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. J Urol 1997;158:389-92.

20. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817-23.

21. EORTC-GU Group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:533-40.

22. Hellsten S, Rintala E, Wahlqvist R, Malmstrom PU. Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. European urology 1998;33(Suppl. 4):35-38.

23. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Sexological problems after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire study of male patients. Scand J Urol Nephrol 1998;32:187-93.

24. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145 (1):45-50.

25. Kassouf W, Aprikian A, Black P, Kulkarni G, Izawa J, Eapen L et al. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: a consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015. Can Urol Assoc J 2016;10(1-2):E46-80.

26. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:783-90.

27. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. N Engl J Med 1993;329:1377-82.

28. 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(1):62-7.

29. Rödel 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(14):3061-71.

30. 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: 2150-57.

31. Joung JY, Han KS, Kim TS, Seo HK, Chung J, Lee KH et al. Single institutional experience of bladder-preserving trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer. J Korean Med Sci 2008;23:598-603.

32. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, Birtle AJ, Breau RH, Challapalli A et al. International consensus contouring guidelines for adjuvant radiation after Radical Cystectomy for Bladder Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96(1):78-86.

33. Haresh KP, Julka PK, Sharma DN, Rath GK, Prabhakar R, Seth A et al. A prospective study evaluating surgery and chemo radiation in muscle invasive bladder cancer. J Cancer Res Ther 2007;3(2):81-5.

34. 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(3):1022-9.

35. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Progress in pathology of tumors of the urinary tract. Prog Clin Biol Res 1988;277:1-20.

36. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol 2009;27:3-7.

37. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR et al. Longterm outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. Urol Oncol 2007;25:303-9.

38. Vaupel P, Schlenger K, Knoop C, Hockel M. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O2 tension measurements. Cancer Res 1991;51:3316-22.

39. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. Semin Oncol 2001;28(2 Suppl 8):1-6.

40. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, Connolly JG, Jewett MA, Cummings BJ et al. Bladder cancer: long-term follow-up results of patients treated with radical radiation. Clin Oncol 1991;3(3):155-61.

41. Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kaplan M, Inci O. Pre-treatment hemoglobin levels are important for bladder carcinoma patients with extravesical extension undergoing definitive radiotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10(6):1151-7.

42. Joynson CP, Sundar S, Symonds P. Anaemia is associated with poor overall survival but not with inferior local control in patients with muscle invasive bladder carcinoma treated by radical external beam radiotherapy. A retrospective study. Clin Oncol 2006;18(10):728-34.

43. 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(11):2901-7.

44. Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, Venner PM, Hanson J, Houle G et al. Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(1):23-30.

45. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007;69(1 Suppl):80-92.

46. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, Fairley L, Harrison SC, Forman D et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. Int J Radiat Oncol Biol Phy 2010;1;77(1):119-24.

47. James ND, Hussain SA. A multidisciplinary approach in muscle-invasive disease: novel chemotherapy combinations and targets in chemoradiation. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013:200-6.

48. 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.

49. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski M. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 1988;27(2):131-46.

50. Saunders MI, Dische S, Barrett A, Parmar MK, Harvey A, Gibson D et al. Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: an interim report. CHART Steering Committee. Br J Cancer 1996;73(12):1455-62.

51. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. Radiother Oncol 1991;21(3):163-70.

52. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H 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(3):525–30.

53. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366(16):1477–88.

54. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. Cancer 1990;15;65(4):908-12.

55. 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.

56. Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, Mannix CM, Heney NM, Prout Jr GR et al. Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: clinical and histological factors prognostic of improved survival. J Urol 1985;134(4):679–83.

57. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(2):247-54.

58. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. Radiother Oncol 2002;62(2):215-25.

59. Çaloğlu M, Yürüt-Çaloğlu V, Saynak M, Coşar-Alas R, Karagöl H, Kaplan M ve ark. Küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri mesane kanseri tanılı hastalarda lokal kontrol, uzak yineleme ve sağkalımı etkileyen faktörler. Türk Onkoloji Dergisi 2006;21(4):161-67.