

İNVAZİV MESANE KANSERİ TEDAVİSİNDE RADİKAL SİSTEKTOMİ VE KEMOTERAPİ İLE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON VE KEMOTERAPİ SONUÇLARI

TREATMENT RESULTS OF RADICAL CYSTECTOMY+CHEMOTHERAPY AND TRANSURETHRAL RESECTION+CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CARCINOMAS

Murat ÇAKAN*, Uğur ÖZER*, Mustafa ALDEMİR**, Fatih YALÇINKAYA*, Uğur ALTUĞ*

* S.B. Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

** S.B. Polatlı Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: In this study, we reviewed the results of combined therapy with radical cystectomy and adjuvant systemic chemotherapy with complete transurethral resection and adjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive bladder transitional cell carcinoma (TCC).

Materials and Methods: From October 1999 to August 2004 a total of 22 patients with muscle invasive bladder TCC underwent radical cystectomy+adjuvant chemotherapy (group 1) and 18 patients underwent complete transurethral resection+adjuvant chemotherapy (group 2). The mean ages were 63.4 (range: 37-72) years and 71.11 (range: 53-81) years in groups 1 and 2, respectively. The combination of gemcitabine+cisplatin was given every 3 weeks for a total of 4 cycles to the patients as adjuvant chemotherapy. After the treatment, absence of tumor was accepted as "complete response", while two steps decrease in tumor stage and /or 50 % decrease in tumor volume was accepted as "partial response" and the other findings was accepted as "no response".

Results: The median follow-up was 30.3 (range: 6-48) months and the median survival time was 16.7 (range: 4-48) months in group 1. Pathological findings showed pT2bN1 stage in 4, pT2bN2 in 1, pT3aN1 in 8, pT3aN2 in 2, pT3aN3 in 1, pT3bN1 in 2 and pT4aN1 in 4 cases. During the follow-up, pelvic recurrence was observed in one patient with a pT2bN2 stage and 4 cycles of gemcitabine+cisplatin combination therapy was administered to the patient. Distant metastasis developed in the 10 (%45.5) patients and complete response was achieved in the remaining 11 (50%) patients in group 1. Pathological findings showed stage pT2 G3 tumors in all the patients in group 2. The median follow-up was 20.7 (range: 6-42) months and the median survival time was 34.3 (range: 6-42) months in this group. Complete response was achieved in 10 (55.6 %) patients, localized recurrence was observed in 5 (27.8%) patients and transurethral resection was performed again to them. Of the 5 patients, 2 had pT1G2 tumoral stage and intravesical BCG was administered to them. Systemic metastasis was observed in the remaining 3 (16.6%) patients. Fifteen (83.3%) patients are disease free alive.

Conclusion: Although transurethral resection combined with systemic adjuvant chemotherapy is an alternative treatment in selected patients, radical cystectomy is still the gold standard for patients with invasive bladder TCC.

Key words: Invasive bladder cancer, Cystectomy, Chemotherapy, Bladder-preserved options

ÖZET

Transisyonel hücreli (TCC) invaziv mesane tümürlü hastalara uyguladığımız radikal sistektomi (RS) ve adjuvan sistemik kemoterapi (KT) tedavisi ile komplet transüretal rezeksiyon (TUR) ve adjuvan KT sonuçları gözden geçirildi.

Ekim 1999-Ağustos 2004 tarihleri arasında transisyonel hücreli invaziv mesane tümörü nedeniyle RS+adjuvan KT tedavisi yapılan 22 hasta (1. grup) ile komplet TUR+adjuvan KT tedavisi yapılan 18 hastaya (2. grup) ait veriler gözden geçirildi. Hastaların yaş ortalaması 1. grupta 63,4 (37-72), 2. grupta ise 71.11 (53-81) yıl idi. KT protokolünde hastalara 3 hafta arayla toplam 4 kür gemitabin+sisplatin verildi. Tedavi sonrası tümör saptanmaması tam yanıt; tümör evresinin 2 kademedan fazla düşmesi ve/veya tümör volümünün %50'den fazla azalması kısmi yanıt ve bunun dışındaki bulgulara yanıtızlık olarak değerlendirildi.

1. grupta ortalama takip süresi 30,3 (6-48) ay, ortalama sağ kalım süresi 16,7(4-48) ay idi. Bu gruptaki 22 hastadan 4'ü pT2bN1, biri pT2bN2, 8'i pT3aN1, 2'si pT3aN2, biri pT3aN3, 2'si pT3bN1, 4'ü pT4aN1 evresinde idi. KT sonrası takipte patolojisi T2bN2 olan 1(%4,5) hastada nüks pelvik kitle tespit edildi ve biyopsinin malin gelmesi

Dergiye Geliş Tarihi: 25.07.2006

Yayına Kabul Tarihi: 10.11.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

üzerine 4 kür daha gemesitabin+sisplatin verildi. 22 hastanın 10 (%45.5) tanesinde uzak organ metastazı gelişti. Geri kalan toplam 11 (%50) hastada ise tam yanıt elde edildi. 2. grupta yer alan hastaların ortalama takip süresi 20.7 (6-42) ay, ortalama sağ kalım süresi ise 34.3 (6-42) ay bulundu. Bu gruptaki hastaların tümünün TUR sonrası patolojisi T2G3 geldi. KT sonrası hastaların 10(%55.6)'unda tam yanıt elde edilirken, 5'inde (%27.8) lokal nüks izlendi ve bu hastalara tekrar TUR yapıldı. Bu 5 olgunun 2'sinde patoloji T1G2 olarak geldi ve bu 2 olgu intrakaviter BCG tedavisi sonrası nüks olmaksızın halen yaşamaktadır. Geri kalan 3 (%16.6) olguda ise sistemik metastaz gelişti. Halen toplam 15 (%83.3) olgu uzak organ metastazı olmadan yaşamaktadır.

TUR+adjuvan KT TCC'li invaziv mesane kanser hastalarının seçilmiş alt grupları için bir tedavi seçeneği oluşturmakla beraber radikal sistektomi halen standart tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: İnvaziv mesane kanseri, Sistektomi, Kemoterapi, Mesane koruyucu yaklaşımlar

GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemde ikinci en sık görülen kanserdir. Tüm dünyada her yıl 100,000'den fazla olguya kasa invaziv ya da ileri evre hastalık tanısı konmaktadır¹. Bu hastalığın tedavisinde amaç hastaya tümörsüz ve konforlu bir yaşam sağlamaktır. Bu amaçla yüzeysel kas tabakasına kadar olan tümör tutulumunda TUR ve adjuvan intravezikal tedavi, ileri evre tümörlerde parsiyel veya total sistektomi, bunun mümkün olmadığı olgularda ise sistemik KT ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır².

İnvaziv mesane tümörlerinin tedavisinde bugün için standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir. Sadece radikal sistektomi ile T2 evresinde %60-70, T3a'da %50-60, T3b'de %30, T4a'da %15-20 oranında 5 yıllık sağ kalım gerçekleşmektedir³. Sistektomiye alternatif olarak TUR ve/veya KT ve/veya radyoterapi kombinasyon tedavileri de bulunmaktadır. Ancak, sadece TUR yapılan hastalarda %28 oranında bir yıllık yaşam süresi sağlanırken ek olarak KT verilenlerde bu oran %75'e çıkmaktadır⁴. Gemesitabin sistosin-arabinosid (ara-C) analogu bir antimetabolit olup kemoterapide sıklıkla tercih edilen bir ilaçtır⁵. Metastatik mesane tümörlü hastalarda tek başına %25, sisplatin ile birlikte verildiğinde %40'dan fazla tam veya kısmi yanıt sağlanabilmektedir⁵.

Bu çalışmada transisyonel hücreli invaziv mesane tümörü olan hastalara uyguladığımız radikal sistektomi (RS)+adjuvan kemoterapi (KT) ve tam transüretal rezeksiyon (TUR)+adjuvan KT tedavilerinin sonuçları gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde lokal invaziv transisyonel hücreli mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi+adjuvan KT verilen 22 hasta (1. grup) ile tam TUR+adjuvan KT yapılan 18 hasta (2. grup) çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 1. grupta

63,4 (37-72), 2. grupta ise 71.11 (53-81) yıl bulundu. Tüm hastalara rutin laboratuvar tetkikleri (kan biyokimyası ve hemogram), toraks ve tüm batin tomografileri yapıldı. Kemik metastazı açısından alkalin fosfataza bakıldı ve şüpheli hastalara kemik sintigrafisi yapıldı. Tüm olgulara genel anestezi altında TUR öncesi bimanuel muayene ve sistoskopi yapıldı. TUR esnasında kas dokusu içeren tümör taban biyopsileri de alındı.

Radikal sistektomi+KT çalışma grubuna alınma kriterleri tümörün transisyonel hücreli olması, lenf nodu metastazı olması veya takiplerinde uzak organ metastazı gelişmesi, böbrek fonksiyonlarının normal olması, takibin mümkün olması, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans skalasına göre derece 2 ve daha iyi performansta olması idi. Tam TUR+KT çalışma grubuna alınma kriterleri ise tümörün transisyonel hücreli olması, hiçbir odakta karsinoma insitu (CIS) olmaması, klinik ve radyolojik olarak N0 M0 olması, hastanın böbrek fonksiyonlarının normal olması, takibinin mümkün olması ve ECOG performans skalasına göre derece 2 ve daha iyi performansta olması idi. Radikal sistektomiyi kabul etmeyenler veya herhangi bir nedenle yapılamayan hastalar da bu gruba alındı.

Gemesitabin 1, 8 ve 21. günlerde 1250 mg/m² dozda infüzyonla; sisplatin ise 1. gün gemesitabini takiben 100 mg/m² 500 cc izotonik içinde 4 saatlik infüzyon şeklinde verildi^{6,7}. Hastaların ilk iki yıl üçer ay, sonraki yıllar altışar ay aralarla biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, tüm batin bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve idrar ve mesane yıkantı sitolojisi yapıldı. TUR+KT yapılan olgulara ilaveten kontrol sistoskopileri de yapıldı⁸.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 1. grupta ortalama takip süresi 30,3 (6-48) ay, ortalama sağ kalım süresi 16,7 (4-48) ay idi. Bu gruptaki 22 hastadan 4'ü

T2bN1, biri T2bN2, 8'i T3aN1, 2'si T3aN2, biri T3aN3, 2'si T3bN1, 4'ü T4aN1 evresinde bulundu (Tablo 1). KT sonrası takipte patolojisi T2bN2 olan 1 (%4,5) hastada nüks pelvik kitle tespit edildi. Kitleden alınan ince iğne biyopsisinin sonucunun malin gelmesi üzerine hastaya 4 kür daha Gemsitabin+Sisplatin tedavisi verildi. Takip sırasında 22 hastanın 10 (%45.5)'u uzak organ metastazı (5 akciğer, 2 karaciğer, 2 kemik, 1 yaygın metastaz), biri KT'ye bağlı nötropenik ateş nedeniyle olmak üzere toplam 11 tanesi kaybedildi. Geri kalan 11 (%50) hasta herhangi bir metastaz bulgusu olmadan izlem altındadır.

Tablo 1. 1. gruptaki hastaların patoloji sonuçları	
	1. Grup (n:22)
T2bN1	4
T2bN2	1
T3aN1	8
T3aN2	2
T3aN3	1
T3bN1	2
T4aN1	4

Tablo 2. 1. ve 2. gruptaki hastaların tedavi sonuçları		
	RS+KT (n:22)	TUR+KT (n:18)
Tam Yanıt	11 (%50)	10 (%55.6)
Kısmi Yanıt	1 (%4.5)	5 (%27.8)
Yanıtsız	10 (%45.5)	3 (%16.6)

2. grupta bulunan hastaların ortalama takip süresi 20.7 (6-42) ay, ortalama sağ kalım süresi ise 34.3 (6-42) ay bulundu. Bu hastaların tümünün TUR sonrası patolojisi T2G3 idi. Uygulanan kemoterapi sonrası 10 (%55.6) hastada tam yanıt elde edilirken, 5'inde (%27.8) lokal nüks izlendi. Nüks saptanan bu hastalara tekrar TUR yapıldı ve ikisinin patolojisi T1G2, üçünün ise T1G3 geldi. Bu hastalara 6 hafta intrakaviter BCG verildi. Bu olgular halen tümörsüz olarak yaşamaktadırlar. Geri kalan 3 (%16.6) olguda ise sistemik metastaz (1 hastada akciğer, 1 hastada kemik, 1 hastada karaciğer) gelişti. Bu hastalara verilen 2 kür KT sonrası akciğer metastazı kaybolurken, diğer 2 hastanın metastazlarında gerileme olmadı ve bu hastalar takipte iken kaybedildi. Akciğer metastazı kaybo-

lan hastamız da daha sonra kalp yetersizliğinden kaybedildi. Geri kalan 15 (%83.3) olgu uzak organ metastazı olmadan yaşamaktadır (Tablo 2).

Gemsitabin+Sisplatin tedavisi verdiğimiz toplam 40 hastanın 10'unda (%25) bulantı-kusma, 6'sında (%15) nötropeni, 5'inde (%12,5) anemi, 3'ünde (%7,5) trombositopeni, 3'ünde (%7,5) mukozit, 2'sinde (%5) nötropenik ateş gelişti. Nötropenik ateş gelişen bir hastamızı kaybettik. Her iki gruba ait üç yıllık hastalık-spesifik hayatta kalma oranı Tablo 3'de sunulmaktadır.

Tablo 3. Hastalık spesifik hayatta kalma oranları	
Tedavi Seçeneği	3 yıllık hastalık-spesifik hayatta kalma oranı % (n)
TUR+KT	83.3 (15/18)
RS+KT	50 (11/22)

TARTIŞMA

Kasa invaziv mesane tümörlerinin tedavisinde halen standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir. RS sonrası pelvik nüks oranının düşüklüğü (%10-20), mortalite oranının %20'den %0,5-1'e kadar düşmüş olması bu tedavinin etkinlik ve güvenirliliğini arttırmaktadır⁹. Sistektomi örneklerinde lenf nodu tutulumu kötü hastalık seyrine işaret ederse de, bu durum kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Zira mikroskopik lenf nodu tutulumlu ve T kategorisi düşük olan olgularda radikal sistektomi ile uzun süreli sağ kalım sağlanabilmektedir¹⁰.

Kasa invaziv mesane kanseri heterojen bir hastalıktır ve bölgesel yayılımdan metastaza kadar değişen bir potansiyele sahiptir. Bu hastalıktan ölümlerin temel nedeni metastazdır. Radikal lokal tedavilere (radikal sistektomi, radyoterapi) karşın olguların %50'sinde 2 yıl içinde metastazlar gelişmektedir. Bunun nedeninin tanı anında saptanmayan mikrometastazlar olduğu düşünülmektedir. Nitekim, sadece RS ile sağlanan 5 yıllık sağ kalım T2 evresinde %60-70 iken bu oran T4a evresinde %15-20'a düşmektedir. Bu nedenle RS'ye ek olarak adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi verilmesi düşüncesi gelişmiştir⁹.

İnvaziv mesane kanseri kemoterapisinde en çok MVAC (Metotreksat, Vinblastin, Adriamisin, Sisplatin) ve Gemsitabin+Sisplatin kombinasyonları kullanılır. MVAC tam yanıt oranı %20 olan,

uygulanması zor ve toksisitesi fazla bir ilaç kombinasyonudur¹¹. Gemsitabin+Sisplatin kombinasyonu ise tam yanıt oranı MVAC ile eşdeğerde, uygulanması kolay ve toksisitesi daha düşük bir tedavidir¹². Kaufman 1998'de metastatik 47 hasta üzerinde Gemsitabin+Sisplatin ile yaptığı çalışmada %28 tam, %38 kısmi yanıt¹³, Moore 31 hastalık serisinde %21 tam, %36 kısmi yanıt¹¹, Mancarella 54 hastalık serisinde %15 tam, %48 kısmi yanıt aldığını belirtmiştir¹⁴.

Radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağ kalım Skinner'in serisinde Ciska alan grupta %52, almayan grupta %29¹⁵, Studer'in serisinde sisplatin alan grupta %57, almayan grupta %54¹⁶, Stockle'in serisinde MVAC alan grupta %40, almayan grupta %18¹⁷, Freiha'nın serisinde CMV alan grupta %63 almayan grupta %42 bulunmuştur¹⁸. Bizim çalışmamızda RS+adjuvan KT verilen 22 hastada %50 tam, %45.5 tam olmayan yanıt alınmıştır. Bu grupta ortalama sağ kalım süresi 16,7 ay olup 11 (%50) hasta halen metastazsız yaşamaktadır. Bu grupta kısmi yanıt oranının yüksekliği hastalardaki yüksek evreye, lenf nodu tutulumuna ve hastaların geçirmiş oldukları cerrahi ameliyatın büyüklüğüne bağlanabilir.

İnvaziv mesane tümörlerinde son 20 yıldır sistektomiye alternatif olarak mesane koruma amaçlı TUR ve/veya KT ve/veya radyoterapi seçenekleri gündeme gelmiştir. Ancak sadece TUR ile T2'de %57-70, T3a'da %14-57, T3b'de %2-7 oranında 5 yıllık sağ kalım bildirilmektedir⁹. Herr 45 olguluk çalışmasında hastaların %65'inde hastalığın sadece TUR ile kontrol altına alındığı, geri kalan olgularda ise tekrarlayan TUR ve bazen de intravezikal tedaviler gerektiğini belirtmiştir¹⁹. Özellikle T2 ve T3a evrelerinde TUR ile elde edilen başarı oranları radikal sistektomi ile kıyaslanabilir düzeyde olmasına karşın burada yanıt arayan iki önemli sorun vardır. Birincisi TUR ile yapılan evrelemeye olan güvensizliktir. Soloway TUR ve sistektomi ile saptanan evreler arasında %61,5 uyumsuzluk bildirmiştir²⁰. Bir diğer sorun TUR'dan sonra yüksek oranda artık tümör kalmasıdır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada T1'de %36, T2'de %56, T3'de %83 artık tümör kaldığı bildirilirken Herr'in çalışmasında bu oranlar T2'de %40, T3'de %70 olarak bildirilmiştir^{19,21}.

TUR sonrası sistektomi uygulandığında spesimende P0 ile karşılaşma insidansı da ancak %10-

25'dir. Bu nedenlerle tedavide başarı oranlarını arttırdığı için TUR'dan sonra adjuvan KT verilmektedir. Nitekim TUR'dan sonra adjuvan KT verilerinde %75 oranında bir yıllık sağ kalım sağlanırken bu oran sadece TUR yapılan olgularda %28 bulunmuştur²¹. Bu sonuçların olası nedenleri TUR ile KT öncesi tüm tümörün çıkarılmış olması, TUR sonrası tümör volümünün düşmesi nedeniyle KT'ye artan hassasiyet veya rezeke edilen tümörlerin KT'ye daha hassas olmalarıdır²¹. Bizim çalışmamızda TUR sonrası adjuvan KT verilen 18 hastanın 10'unda (%55.6) tam yanıt elde edilirken 5 (%27.8) olguda lokal nüks izlenmiş ve bu olgulardan 3'ü gelişen metastazlar sonucu kaybedilmiştir. Şu anda toplam 15 hasta (%83,3) tümörsüz olarak yaşamaktadır. 5 hastada gözlenen nüksün sebebi olguların evresinin ileri oluşu ve tümör yükünün fazla oluşu olabilir. Çalışmamızda Gemsitabin+Sisplatin kemoterapisi uygulanan hastalarda görülen istenmeyen etkiler, aynı konuda yapılmış başka çalışmalardakine benzer olup; yüksek etkinliği kolay uygulanabilirliği ve diğer kemoterapi rejimlerine göre daha düşük yan etkileri olması nedeniyle tercih edildi¹².

Tam TUR+KT tedavisi önemli bir grup hastaya kendi mesaneleriyle yaşama olanağını sağlamaktadır. Ancak yayınlardaki serilerde hastaların çok iyi seçilmiş hasta grupları olduğu unutulmamalıdır. Radikal sistektomi lokal invaziv mesane kanserinde halen standart tedavi olarak yerini korumakla beraber, adjuvan kemoterapi ile tedaviye verilen cevabın arttığı unutulmamalıdır. Bu çalışmada TUR+KT grubunda sonuçların daha iyi çıkması gruplar arası evre farklılığı ve seçilmiş hastalarla yapılmış olduğundandır. Buradaki amacımız iki farklı grup invaziv mesane kanserli hastalardaki sonuçların dokümantasyonu yapılarak bu tür tedavi protokollerinin daha sonraki tedavi planlarımıza katkısı araştırılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **Parkin DM, Pisanni P, Ferlay J:** Global cancer statistics. CA-Clin. 49: 33-64, 1999.
- 2- **George L, Bladou F, Bardou VJ, et al:** Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. Urology. 64: 488-493, 2004.
- 3- **Lerner SP, Skinner DG:** Radical cystectomy for bladder cancer; in Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology (Eds). Volgezang NJ, Scardino PT, Shiply WU, Coffey DS.: Second edition. pp 425-447, Lippincott Williams&Wilkins, 2000.

- 4- **James N, Hussain SA:** Management of muscle invasive bladder cancer-British approaches to organ conservation. *Semin Radiat Oncol.* 15: 19-27, 2005.
- 5- **Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al:** Gemcitabine; A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 15: 3441-3445, 1997.
- 6- **Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al:** Phase 2 study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 15: 3394-3398, 1997.
- 7- **Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F:** Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer. A preliminary report from a phase 1 study. *Annals Oncol.* 5: 182-184, 1994.
- 8- **Bellmunt J, Wit de R, Albanell J, Baselga J:** A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer.* 37: 2212-2215, 2001.
- 9- **Stein JJ, Lieskovsky G, Cote R, et al:** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol.* 19: 666-675, 2001.
- 10- **Skinner DG, Lieskovsky G:** Management of invasive high-grade bladder cancer; in *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer* (Eds). Skinner DG, Lieskovsky G.: Vol 1, pp 295-312, Saunders Comp., 1988.
- 11- **Moore JM, Winquist EW, Murray N, et al:** Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase 2 trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 17: 2876-2881, 1999.
- 12- **Skinner DG, Russel CA, Lieskovsky G, et al:** The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer. A prospective comparative trial. *J Urol.* 145: 459-464, 1991.
- 13- **Mancarella S, Lorusso V, Manzione L, et al:** Gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: A phase 2 multicenter trial. *Eur J Cancer.*
- 14- **Herr HW:** Transurethral resection in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 19: 695-700, 1992.
- 15- **Studer UE, Bierdermann C, Jaeger P, et al:** Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 152: 81-84, 1994.
- 16- **Stockle M, Wellek S, Voges G, et al:** Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2). Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Result of a controlled prospective study. *J Urol.* 148: 302-306, 1992.
- 17- **Freiha F, Resse J, Torti FM:** A randomized trial of medical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastin and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 155: 495-499, 1996.
- 18- **Kaufman D, Stadler W, Carducci M, et al:** Gemcitabine plus cisplatin in metastatic transitional cell carcinoma (TCC): Final results of a phase 2 study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 17: 320, abstract 1235, 1998.
- 19- **Soloway MS, Morrison DA, Shelton TB:** Modalities used in diagnosis, staging and evaluation of bladder cancer. *AUA update series.* 4: 1, 1985.
- 20- **Sumiyoshi Y:** Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 9: 484-490, 2004.
- 21- **Stoter G, Splinter TAW, Child JA, et al:** Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced TCC of the bladder. *J Urol.* 137: 663-667, 1987.