



**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE MESANE KANSERLİ OLGULARDA RADYOTERAPİ İLE  
EŞ ZAMANLI GEMŞİTABİN TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİK VE TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Huriye ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2009**



**T. C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE MESANE KANSERLİ OLGULARDA RADYOTERAPİ İLE**  
**EŞ ZAMANLI GEMŞİTABİN TEDAVİSİNİN**  
**ETKİNLİK VE TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Huriye ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Yard. Doç. Dr. Meral KURT**

**BURSA-2009**

## İÇİNDEKİLER

|                   | Sayfa |
|-------------------|-------|
| Türkçe Özet       | ii    |
| İngilizce Özet    | iv    |
| Giriş             | 1     |
| Gereç ve Yöntem   | 12    |
| Bulgular          | 17    |
| Tartışma ve Sonuç | 20    |
| Kaynaklar         | 26    |
| Teşekkür          | 32    |
| Özgeçmiş          | 33    |

## ÖZET

Bu çalışmada lokal ileri evre mesane kanserli olgularda radyoterapi (RT) ile eş zamanlı gemitabin uygulanmasının etkinlik ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2005–Ocak 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Muammer Ağım Radyoterapi Merkezi'ne başvuran, evre II–IV mesane kanseri tanısıyla eş zamanlı gemitabin kemoradyoterapisi (KRT) uygulanan 20 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ikisi (%10) kadın, 18'i (%90) erkek olup, ortanca yaş 72 (sınırlar: 40–78) idi. RT dozu olarak primer tümör ve bölgesel lenfatiklere yönelik 45 Gray (Gy) uygulandıktan sonra, primer tümöre yönelik 21,6 Gy'lik boost dozu verilerek toplam 66,6 Gy'ye ulaşıldı. RT haftada beş gün 1,8 Gy/fraksiyonluk konvansiyonel şema ile uygulandı. Tüm olgulara RT süresince 350 mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz gemitabin (haftada bir gün) verildi.

Ortanca izlem süresi 27 ay (sınırlar: 3–49) olup, bu süre içinde üç olguda (%15) lokorejyonel yinleme, iki olguda (%10) uzak metastaz geliştiği saptandı. İzlem süresi içinde 10 olgu kansere bağlı metabolik yetmezlik, bir olgu intrakranial kanama (tedaviye bağlı kanama diatezi bulgusu olmaksızın), bir olgu ikinci primer pankreas kanseri nedeniyle tetkik edilirken, bir olgu renal yetmezlik nedeniyle kaybedildi. Yaşam Süresi Tabloları kullanılarak yapılan istatistiksel analizde 2 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları %71 olarak bulundu.

Tedavi sürecinde görülen akut yüksek gradlı (G3–4) hematolojik toksisite 10 (%50) ve non–hematolojik toksisite üç (%15) olguda kaydedildi.

Sonuçta, gelişen yüksek gradlı toksisitenin kabul edilebilir düzeyde, lokorejyonel ve uzak yinleme oranlarının az, sağkalım oranlarının da yüksek

olması nedeniyle, izlem süresi ve olgu sayısı sınırlı olmasına karşın, RT ile eş zamanlı uygulanan gemitabin, etkin ve tolere edilebilir bir tedavi olarak değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** Mesane kanseri, gemitabin, kemoradyoterapi.

## SUMMARY

### **The Efficacy and Tolerability of Concomitant Chemoradiotherapy with Gemcitabine in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer**

The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability of concomitant chemoradiotherapy (CRT) with gemcitabine in patients with locally advanced bladder cancer.

Twenty patients with stage II–IV bladder urothelial carcinoma who were treated with CRT consisting of gemcitabine at Uludag University Faculty of Medicine Muammer Agim Radiotherapy Center, between January 2005 and January 2009, were evaluated retrospectively. The median age of the patients was 72 years (range: 40–78). Two (10%) and 18 (90%) of the cases were female and male, respectively. Radiotherapy was delivered with 1,8 Gy daily fractions 5 days per week. The median irradiation dose given to the primary tumor and regional lymph nodes was 45 Gy, followed by a boost dose of 21,6 Gy to the primary tumor, bringing to a total dose of 66,6 Gy. All patients received intravenous gemcitabine 350mg/m<sup>2</sup>/week (the first day of every week) during radiotherapy.

During the median follow–up time of 27 months (range: 3–49), three of the patients (15%) showed locoregional failure. Distant metastases occurred in two cases (10%). Ten cases (50%) died due to cancer–related metabolic failure, one patient died because of intracranial heamorrhage, one patient died because of second primary pancreatic carcinoma and one because of renal failure. In statistical analyses by Life Tables method the 2–year overall survival (OS), and disease–free survival (DFS) rates were both 71%, respectively.

High grade (grade 3–4) haemathological toxicities were detected in 10 (50%), and non–haemathological toxicities were detected in three cases (15%), respectively.

Although the follow-up time and the number of cases were not sufficient, given the acceptable rates of high grade toxicity, the low rates of locoregional and distant failure, and the high survival rates the concomitant CRT with gemcitabine is considered as an effective and tolerable treatment modality in locally advanced bladder cancer.

**Keywords:** Bladder cancer, gemcitabine, chemoradiotherapy

## GİRİŞ

### Epidemiyolojik Özellikler

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserdir. Genel olarak, erkeklerde kadınlara göre 3–4 kat daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm kanserler içinde erkeklerde 4., kadınlarda 8. sıradadır ve erkeklerde tüm kanserlerin %6'sını, kadınlarda ise %2'sini oluşturur (1). Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı, ABD'li bir erkek için %3,4, kadın için %1,1 olarak hesaplanmıştır (2). İzmir ilinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezi'nin (KİDEM) verilerine göre Türkiye'de mesane kanseri insidans hızı erkeklerde yüz binde 13 ile batı ülkelerine yakındır ve kadınlarda erkeklerin yaklaşık onda biri kadardır (3).

Mesane kanseri genellikle yaşlı hastalıdır. ABD'de ortanca tanı konulma yaşı 72'dir ve yeni tanı konulan hastaların yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir (2).

### Anatomi

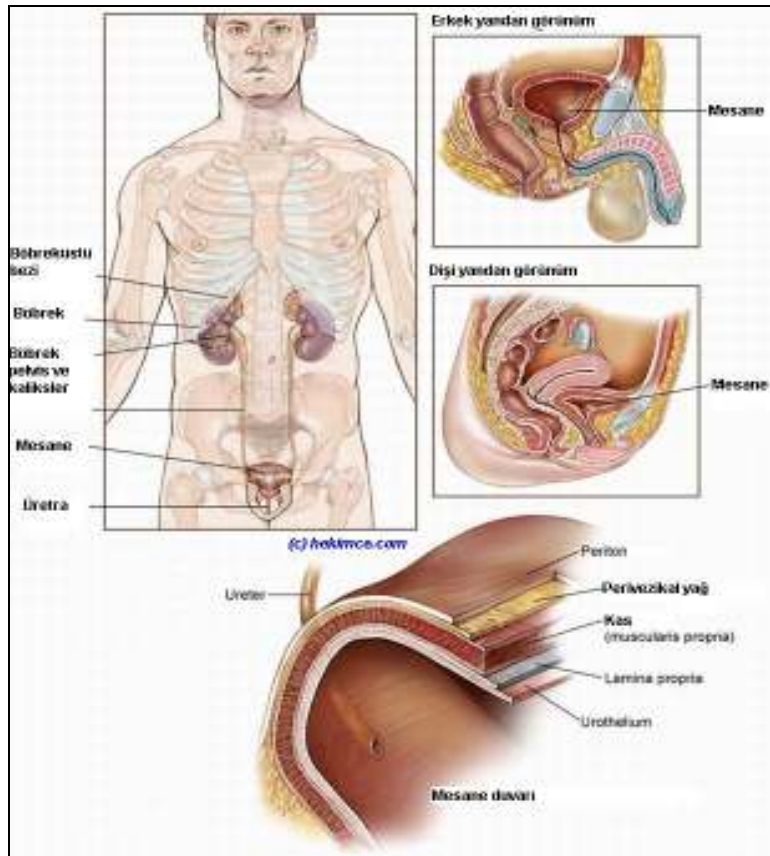
Mesane erişkinde 350–450 ml kapasiteli idrar depolayan içi boş bir organdır. Boş iken simfisis pubis arkasındadır. Endodermal kaynaklı detrüör kası ve bunun tabanında mezodermal kaynaklı trigon bölümünden oluşur. Erkeklerde arkada vezikülo seminalisler, vas deferenslerin ampulla bölümü, ureter alt uçları ve rektumla; kadınlarda ise uterus ve vajina ile komşuluğu vardır. Mesane kubbesi peritonla örtülü olup, periton aracılığıyla ince bağırsaklara komşudur. Periton mesane kubbesini örttükten sonra simfisis pubis hizasında karın ön duvarına atlayarak karın iç yüzünü sarar. Erkeklerde mesane tabanı prostat ile komşudur (4).



Mesane iç yüzeyini döşeyen mukoza çok katlı transizyonel hücreli epitelden oluşmuştur. Dışında elastik ve konnektif dokudan yapılmış submukoza (lamina propria) bulunur. Bunun dışında longitudinal, sirküler ve spiral liflerin karışımından ibaret düz kas tabakası en dışta da fibröz dokudan yapılmış olan seroza veya adventisya tabakası bulunur (4) (Şekil-1).

Arterleri hipogastrik arterin ön trunkusundan gelen superior, medial ve inferior vezikal arterdir. Ayrıca obturator arter ve inferior gluteal arterden ve bunlara ilaveten kadınlarda uterin arter ve vaginal arterden de dallar almaktadır. Venleri sentorini ven pleksusu ile birleşerek hipogastrik vene dökülür (4).

Mesane lenfatikleri vezikal, eksternal iliak, hipogastrik ve common iliak lenf bezlerine dökülür (4).



Şekil-1: Mesane anatomisi.

Mesane detrüsor kası parasempatik bir sinir olan n. pelvikus ile innerve olur. N. pelvikus detrüsorun motor siniri olduğu kadar acı, gerginlik, sıcak ve soğuk algılamayı ileten sinirdir. Trigonun motor ve duyuşal siniri ise sempatik bir sinir olan n.hipogastrikustur (4).

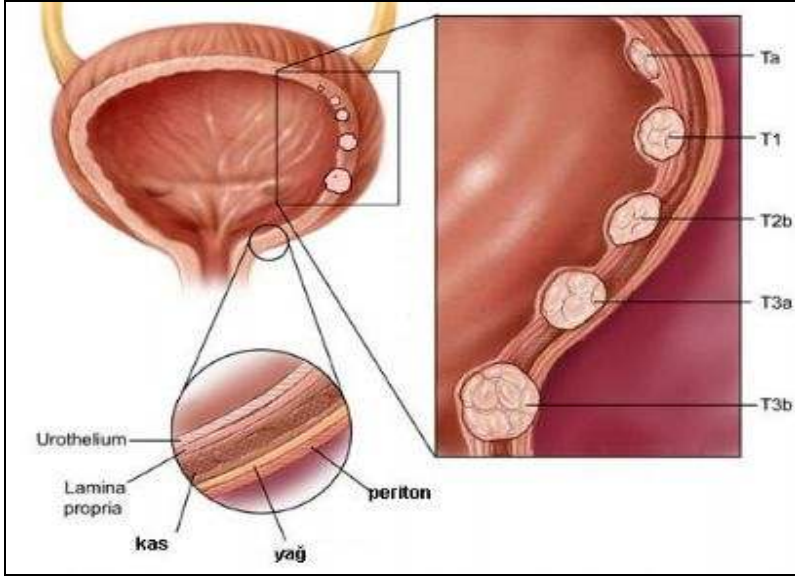
## **Patoloji**

Malign mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu epitel kaynaklıdır. Geriye kalan yaklaşık %10 oranındaki tümörler ise mezenkimal ve komşuluk yolu veya uzak metastaz ile gelen sekonder tümörlerdir. Epitelyal tümörler içinde en sık görülen ürotelyal karsinomdur. Diğer epitelyal tümörlerin başlıcaları, bazı endemik bölgelerde çok daha sık rastlanan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur (5).

## **Etyoloji ve Etyopatogenez**

Ailesel mesane kanseri rapor edilmiş olmakla birlikte mesane kanserlerinin büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur (6). Sigara tüm mesane kanserlerinin %30–50'sinden sorumlu olup mesane kanseri riskini ortalama 2–3 kat artırır (7). Mesleki karsinojenlere maruziyet bir başka etiyolojik faktördür ve mesane kanserlerinin yaklaşık %20'si alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil endüstrilerinde kullanılmakta olan 4–aminobifenil, 2–naftilamin, benzidin, 2–kloro–anilin ve ortotolidin gibi kimyasal karsinojenlere maruziyet sonucunda oluşmaktadır (8). Kronik enfeksiyonlar ve irritatif faktörler de kanser gelişimi için risk faktörüdür. Kronik şistozomiazis mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve kanser gelişimi ile ilişkilidir. Ancak şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserinde baskın histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (9). Tedavi amacıyla kullanılan ajanların da mesane kanseri gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Siklofosamid kullanımı belirgin bir doz–cevap eğrisi biçiminde mesane kanseri riskini artırır. Siklofosamidin yıkım ürünlerinden akroleinin

kanser gelişiminde asıl rolü oynadığı düşünülmektedir (10). Pelvik bölgeye radyoterapi (RT) uygulanmasının mesane kanseri riskini %50 artırdığı bildirilmektedir (11). Kronik üriner enfeksiyonlar da özellikle invazif skuamöz karsinom riskini arttırmaktadır (12).



**Şekil-2:** Mesane kanseri evrelemesi

### **Evreleme**

Mesane kanserinde standart evreleme, International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş ve daha sonra düzeltilmiş olan Tümör–Nod–Metastaz (TNM) sistemidir. Evrelemede en son düzenleme 2002 yılında yapılmıştır (13) ve tablo–1 ve şekil–1’de gösterilmiştir.

## **Kasa İnvaze Mesane Kanserinin Doğal Seyrini Etkileyen Klinik Faktörler**

Hastalığın doğal seyrini etkileyen pek çok klinik faktör bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, olgunun performans durumu, patolojik tip, tümörün invazyon derinliği, grad, lenf nodu tutulumu ve sayısı, tedaviye ait faktörler [sistektomi, kemoterapi (KT), RT gibi] ve yapılış zamanları, cerrahın deneyimi bunlar arasında sayılabilir.

Mesane kanserinde hastalığın seyrinde hastaya ait önemli bir prognostik faktör cinsiyettir. Yaş ve beklenen yaşam sürelerine göre analiz yapıldığında, kadınların erkeklerle oranla çok daha az yaşam sürelerine sahip oldukları görülmektedir: 5 yıllık göreceli yaşam oranı mesane kanserli kadınlarda %60 iken erkeklerde %65'dir (14).

Diğer bir faktör yaştır. Mesane kanserlerinde sağkalımda etkili faktörleri inceleyen değişik serilerde yaşın sağkalım ile ilişkili olduğu ve ileri yaşın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmektedir (15, 16).

Prognoz, yüzeysel penetrasyonu ( $\leq T2a$ ) olan tümörlerde derin invazyon ( $T2b$ ) olanlara göre daha iyidir (17). Karakteristik olarak, muskularis propriada yüzeysel tutulum yapan mesane tümörlerinin sadece üçte birinde, buna karşılık daha derin invazyon yapan tümürlü olguların üçte ikisinde mesane duvarı lenfatik ve damarları tutulmuştur (18). Stein ve ark. (19) tarafından bildirilen radikal sistektomi uygulanmış invazif mesane kanserli geniş bir serinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında hastalığın seyrini etkileyen en önemli parametrelerin, tümör evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu teyid edilmiştir.

**Tablo-1: TNM 2002 sınıflaması.**

|  |
|--|
| <p>T: Primer Tümör.<br/>Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.<br/>T0: Primer tümör varlığına dair belirti yok.<br/>Ta: Non–invazif papiller karsinom<br/>Tis: Karsinoma in situ: ‘yassı tümör’<br/>T1: Subepitelyal konnektif doku invazyonu var.<br/>T2: Kas invazyonu var.<br/>    T2a: Yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu var.<br/>    T2b: Derin kas (dış yarı) invazyonu var.<br/>T3: Tümör perivezikal doku invazyonu yapıyor.<br/>    T3a: Mikroskopik<br/>    T3b: Makroskopik (mesane dışı kitle)<br/>T4: Tümör şu yapılardan herhangi birinde invazyon yapıyor; prostat, uterus,<br/>    vajina, pelvis duvarı, karın duvarı<br/>    T4a: Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor.<br/>    T4b: Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.</p> |
| <p>N: Bölgesel Lenf Nodları<br/>Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.<br/>N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.<br/>N1: Tek 1 lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2cm veya daha az<br/>N2: Tek 1 lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2cm’den büyük, fakat 5 cm’den küçük veya en büyük çapı 5 cm’den büyük olmayan birden çok lenf nodunda metastaz var.<br/>N 3: En büyük çapı 5 cm’den büyük olan lenf nodu metastazı var.</p>   |
| <p>M: Uzak metastaz değerlendirilmesi</p>  |
| <p>M0: Bilinen uzak metastaz yok.<br/>M1: Uzak metastaz var.</p>   |
| <p>Evre 0a: Ta, N0, M0</p>   |
| <p>Evre 0is: Tis, N0, M0</p>   |
| <p>Evre I: T1, N0, M0</p>  |
| <p>Evre II: T2a, N0, M0– T2b, N0, M0</p>   |
| <p>Evre III: T3a, N0, M0 –T3b, N0, M0– T4a, N0, M0</p>   |
| <p>Evre IV: Herhangi bir T, N1, M0<br/>    Herhangi bir T, N2, M0<br/>    Herhangi bir T, N3, M0<br/>    Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1</p>  |

Tutulan lenf nodu sayısı da, hastalığın doğal seyrinde etkili bir faktördür. Lenf nodu tutulumu olan olguların yaşam sürelerini araştıran geniş bir seride, 10 yıllık uzun dönemli takipte, tutulan lenf nodu sayısının sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (20).

Diğer bir faktör histolojik tiptir. Intergroup çalışmasında histolojik tipin, mesane kanserinde hastalığın seyrine etki eden önemli bir prediktif faktör olduğu bildirilmektedir (21). Metastatik skuamoz hücreli kanser veya adenokarsinoma olgularının genellikle KT'ye yanıtız ve metastatik transizyonel hücreli karsinom olguları ile karşılaştırıldığında daha kötü yaşam sürelerine sahip oldukları belirtilmektedir (21).

Başka bir prognostik faktör histolojik graddir. Pos ve ark'nın (16) çalışmasında yüksek gradlı tümörlerde mesanenin herhangi bir yerinde yineleme riskinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir. Matos'un çalışmasında da, tümörün biyolojisini gösteren en güçlü prognostik faktörün histolojik grad olduğu vurgulanmakta ve histolojik gradın hastalığa özgü sağkalımı etkilediği, grad 3–4 tümörlerde ölüm riskinin arttığı bildirilmektedir (22).

Tedaviye ait faktörlere bakıldığında, kasa invaze mesane kanserinde radikal sistektomi sonrası 5 yıllık lokal kontrol oranları %84–92 olarak bildirilmektedir (15, 23, 24). Fakat mesane kanserli olgular genellikle 65 yaşın üzerinde olup eşlik eden yandaş hastalıklar nedeniyle readikal cerrahiye uygun değildir. Ayrıca lokal kontrol cerrahi ile iyi sağlanmış olsa bile olguların yaklaşık yarısında ilk 2 yıl içinde uzak metastaz geliştiği görülmektedir (25–27).

RT uygulanan olgularda ise elde edilen yanıt, hastalığın seyrini öngörmedeki en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (28). Tedavi sonucu elde edilen tam yanıt ile sağkalımın ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (22, 29–33).

Adjuvan kombinasyon KT'leri ile sistektomi sonrası sağkalım sonuçlarında artış ve metastaz gelişiminde gecikme rapor edilmiştir (34–36).

## Tedavi

Lokal ileri evre mesane kanserinin tedavisi halen tartışmalıdır. Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturan invazif mesane kanserlerinde tedavi radikal sistektomi veya mesane koruyucu tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Genelde standart tedavi olarak kabul edilen radikal sistektomi ile %90 lokal kontrol sağlanırken, daha sonra ortaya çıkan uzak metastazlar nedeniyle beş yıllık genel sağkalım değerleri %40–50'ye düşmektedir (19, 37, 38). Radikal sistektomi sonrası uygulanan üriner diversiyon yöntemleri nedeniyle hastaların yaşam kalitesi ciddi bir şekilde etkilenmekte ve %15–20'ye varan erken ve geç yan etkiler bildirilmektedir (39, 40).

Son yıllarda birçok kanser türünün tedavisinde organ koruyucu tedaviler standart tedavi haline gelmeye başlamıştır. İnvazif mesane kanserlerinin organ koruyucu tedavisinde de amaçlar primer tümörün kontrolünü sağlayarak, hastanın organını ve organının fonksiyonunu korurken, radikal sistektomi ile elde edilen sağkalım oranlarına ulaşmaktır (41).

En çok tercih edilen mesane koruyucu yöntem olan RT öncelikle yaşı ve tıbbi özellikleri nedeniyle radikal cerrahiye uygun olmayan hastalara uygulanmıştır. RT'nin bu olumsuz özelliklere sahip hastalarda uygulanması sonucu ancak %30–50 lokal kontrol ve %20–40 da 5 yıllık genel sağkalımlar elde edilebilmiştir (42, 43). Tek başına KT uygulaması ile sistektomi sonrası elde edilen genel sağkalım oranları eşittir, ancak bu hasta grubunda 5 yıllık mesane intakt sağkalım sadece %18–33'tür (44–46).

Organ koruyucu tedavi olarak tek başına RT'nin ve konservatif cerrahi yöntemlerinin tatmin edici sonuçlar vermemesi RT ve KT'nin birlikte kullanımını gündeme getirmiştir (41). Transüretral rezeksiyon (TUR) şeklinde konservatif cerrahi, RT ve eş zamanlı KT invazif mesane kanserinin tedavisinde organ koruyucu tedavi olarak sıklıkla kullanılmakta ve sistektomi cevapsız olgular için saklanabilmektedir (41). Konservatif cerrahi sonrası RT ve KT'nin birlikte kullanılmasının iki önemli nedeni, kullanılan kemoterapötik ajanların tümör

hücrelerini radyasyona karşı daha duyarlı hale getirmeleri ve invazif mesane kanserlerinde tanı anında olguların %50'sinde var olduğu kabul edilen gizli metastazların kontrol edilebilmesi isteğidir (40).

İnvazif mesane kanserlerinde RT ve RT ile eş zamanlı KT'yi karşılaştıran tek prospektif randomize çalışma olan Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün çalışmasında, RT ile birlikte kullanılan sisplatinin tek başına RT'ye göre lokal tümör kontrolünü arttırdığı (%67'ye karşı %47; p:0,38), fakat sağkalımda veya mesane korunmasında herhangi bir artış sağlamadığı ortaya konmuştur (47).

Rödel Erlangen Üniversitesi'nde yapılan çalışmada 289 hastaya maksimum agresif TUR sonrası RT (toplam doz 54 Gy; fraksiyon büyüklüğü 1,8–2 Gy ve günde bir fraksiyon) ve eş zamanlı KT (RT'nin 1. ve 5. haftalarında olmak üzere 145 hastada sisplatin; 95 hastada karboplatin ve 49 hastada da 5-Fluorourasil ve sisplatin) uygulanmış ve mesane koruyuculuğu hedeflenmiştir. Hastaların RT–KT bitiminden 6 hafta sonra yapılan sistoskopik değerlendirmelerinde patolojik tam cevap elde edilenler takipte bırakılmış, rezidüel tümör saptananlara ise radikal sistektomi uygulanmıştır (48). Eş zamanlı RT–KT sonrası yapılan sistoskopilerde %72 tam cevap elde edilen hastalar için 10 yıllık hastalığa özel sağkalım %42 ve invazif olmayan yinelemelerde 10 yıllık lokal kontrol %64 olarak bildirilirken, yaşayan hastaların %80'inde mesanelerinin korunduğu açıklanmıştır (48).

Mesane koruyucu yaklaşım olarak kullanılan bir başka uygulamada ise, sistoskopide görülebilen tüm tümör dokusunun TUR'la çıkarılmasını takiben dört haftalık bir sürede eş zamanlı RT (toplam doz 39–42 Gy; fraksiyon büyüklüğü 1,8–2 Gy) ve KT (RT'nin 1 ve 22. günlerinde sisplatin veya 5-Fluorourasil veya her ikisi birlikte) uygulanmakta; dört haftalık ara dönemi takiben yapılan sistoskopide patolojik tam cevap saptananlarda eş zamanlı RT (20–25 Gy) ve KT, sistoskopide tam cevap saptanmayanlarda ise organ koruyucu tedaviden vazgeçilip radikal sistektomi uygulanmaktadır. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve Massachusetts General Hospital (MGH)'da yapılan ve T2–4



hastaları içeren çalışmalarda bu yaklaşım kullanılmış, TUR sonrası sisplatin bazlı KRT ile %61–78 tam cevap oranları, %48–62 5 yıllık genel sağkalım oranları ve %40–44 mesane intakt sağkalım elde edilmiştir (49–55).

Her iki RT şeklinin de kendine göre kuramsal avantajları vardır. Orta doz sonrası yapılan erken değerlendirmede tam cevap oluşmayan olgular saptanarak radikal sistektomi uygulanmaktadır (49–55). Bu şekilde cevapsız olgularda radikal sistektomi gecikmemekte, hastalara tam doz RT uygulanmamış olacağından da sistektomi ve takiben yapılacak üriner diversiyonlar teknik olarak daha kolay yapılabilir. Tam doz sonrası değerlendirme ise orta dozda cevap oluşmayan yavaş cevap veren tümörlü hastalara da mesane korunması şansını verebilmeyi amaçlamaktadır (56–58).

Tüm bu çalışmalarda radyoduyarlılaştırıcı özelliği ve transizyonel hücreli karsinomaya karşı sitotoksik aktivitesi nedeniyle RT ile eş zamanlı KT'de sisplatin kullanılmıştır. Ancak bu kemoteratörik ajanın kullanımını sınırlayabilecek nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite gibi önemli komplikasyonları da mevcuttur. Komplikasyonlar nedeniyle RTOG 85–12 çalışmasında 42 hastanın sadece 30'u belirlenen protokolü tamamlayabilmiştir (51). Bu nedenle sisplatin dışındaki aktif ajanların da KRT'de kullanımı gündeme gelmiştir.

### **Gemsitabin**

Gemsitabin (2',2'-difluorodeoksisitidin, dFdC) pankreas, akciğer, baş-boyun tümörleri, mesane, meme ve over kanserleri gibi çeşitli solid tümörlere karşı klinik aktivitesi olan bir deoksisitidin analogudur. Ön ilacı deoksisitidin kinaz enzimi tarafından monofosfatına (dFdCMP) fosforillenir. Takip eden fosforilasyonlarla aktif metabolitleri olan gemsitabin difosfat (dFdCDP) ve gemsitabin trifosfat (dFdCTP) oluşur. Aktif metabolitleri DNA ve RNA'yı hedef alarak sitotoksik etkilerini meydana getirirler. dFdCTP, DNA ile birleşmekte ve DNA polimeraz oluşumunu engellemektedir, dFdCDP ise ribonükleotid redüktaz enzimine engel olmakta ve böylelikle DNA sentezi için gerekli olan deoksinükleotid trifosfat azalmasına neden olarak DNA sentezini inhibe

etmektedir (59–62). Preklinik çalışmalarda radyoduyarlılaştırıcı bir ajan olduğu da gösterilmiştir (63–68). Bu etki subsitotoksik dozlarda oluşmakta ve mekanizmanın da deoksiribonükleozid trifosfat havuzunun azalması (zellikle deoksiadenozin trifosfat) olduğu düşünülmektedir (64, 69). Faz I–III çalışmalarda gemitabinin lokal ileri ve metastatik mesane transizyonel hücreli karsinom tedavisindeki rolü araştırılmış ve olumlu klinik aktivite ve toksisite profili olduğu bildirilmiştir (70,71). Gemitabinin hem in vitro çalışmalarda (63, 64) hem de pankreas (72), akciğer (73), baş–boyun (74) ve meme (75) kanserlerinde radyoduyarlılaştırıcı özelliğinin gösterilmesinden sonra mesane koruyucu yaklaşımda RT ile eş zamanlı kullanımı ile ilgili Faz I alışmalar gündeme gelmiştir (76–78). Caffo ve ark (76) ve Sangar ve ark (77) haftalık gemitabini RT ile kombine etmişler; 19–20 aylık izlemde %100 ve %88 tam cevap, %75 ve %88 mesane intakt sağkalım bildirmişlerdir. Kent ve ark (78) yaptığı ve 24 hastanın dahil edildiği çalışmada 23 hasta toksisite ve cevap açısından değerlendirilmiştir. Hastalara 6 haftada toplam 60 Gy RT, 2 Gy’lik fraksiyon dozu ile uygulanmış ve eş zamanlı haftada iki kez olacak şekilde gemitabin infüzyonu yapılmıştır. Çalışmada maksimum tolerans dozu 27 mg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Sadece bir hastada radyasyon sistiti görülmüş, daha önce yayınlanan çalışmalarda bildirilmeyen, beklenmeyen ve nedeni açıklanamayan doz sınırlayıcı toksisite olarak geçici karaciğer enzim ykseklėi olmuştur. Medyan 43 aylık izlemde hastalısız sağkalım %65 olarak bildirmiştir. Oh ve ark. (79) tarafından bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarını yayınlanmış ve 5.6 yıllık takipte 7 hastada (%30) lokal başarısızlık saptanmıştır. Beş yıllık genel sağkalım %76, hastalığa özgü sağkalım %82, mesane intakt sağkalım ise %62 olarak bildirilmiştir.

Bu alışmaları temel alarak mevcut çalışmamızda lokal ileri evre mesane kanseri tanısıyla gemitabin ile eş zamanlı RT uygulanan hastalarda toksisite ve etkinlik değerlendirmesinin yapılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2005–Ocak 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi Merkezi'ne başvurarak Evre II–IV invazif ürotelyal mesane kanseri tanısıyla komplet TUR sonrası gemsitabin ile eş zamanlı KRT uygulanan olgular dahil edildi.

Tedavi dosyalarına ulaşılarak yapılan çalışmaya dahil edilme kriterleri; Karnofsky Performans Skalası  $\geq 80$  ve yeterli kemik iliği rezervi olan (tedavi öncesi lökosit sayısı  $> 3000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $>11,0$  g/dL ve trombosit  $>100,000/\text{mm}^3$ ); alkalin fosfataz ve alanin aminotransferaz düzeyi normalin üst sınırından 3 kat az, total bilirubin  $\leq 3,0$  mg/dL ve serum kreatinin düzeyi  $<1,3$  mg/dL idi. Hamile, daha önce KT veya RT öyküsü olan, derinin bazal hücreli, skuamöz hücreli kanseri veya servikal karsinoma in situ dışında ikinci primer kanser tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen hastalar 18 yaşından büyük ve yaşam beklentisi 12 ayın üstünde idi. Retrospektif çalışma için Uludağ Üniversitesi etik kurulundan 2009–3/58 sayı ve 03.03.2009 tarihli toplantıda onay alındı.

Tüm olgulara sistemik fizik muayene, intravenöz pyelografi, sistoskopi ve makroskobik komplet transüretal rezeksiyon, iki yönlü akciğer grafisi, spiral abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan biyokimya çalışmaları yapılmış ve uygulanan tedavi hakkında bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastaların evrelendirmesinde AJCC–TNM sisteminin 2002 revizyonu kullanılmıştır (6) (Tablo–1).

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uyan ve gemsitabin + RT uygulanan ikisi kadın, 18'i erkek olmak üzere toplam 20 olgu dahil edildi. Tüm hastalar ürotelyal karsinom histolojisindeydi. Ortanca yaş 72 (sınırlar: 40–78) idi. Demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre olguların dağılımı Tablo–2'de verildi.

**Tablo-2:** Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri.

| Özellik  | Oran (%)                       | Özellik  | Oran (%)                      |
|--|--------------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Yaş</b><br>70 yaş ve altı<br>70 yaş üstü                      | 8 (%40)<br>12 (%60)            | <b>Nükste KRT uygulananda T evresi</b><br>T2<br>T3<br>T4 | 4 (%20)<br>3 (%15)<br>2 (%10) |
| <b>Cinsiyet</b><br>Kadın<br>Erkek                                | 2 (%10)<br>18 (%90)            | <b>Primer KRT uygulananda N evresi</b><br>N0<br>N2       | 10 (%50)<br>1 (%5)            |
| <b>Grade</b><br>2<br>3<br>4                                      | 2 (%10)<br>8 (%40)<br>10 (%50) | <b>Nükste KRT uygulananda N evresi</b><br>N0<br>N1       | 8 (%40)<br>1 (%5)             |
| <b>KRT şekli</b><br>Primer KRT uygulanan<br>Nükste KRT uygulanan | 11 (%55)<br>9 (%45)            | <b>Primer KRT uygulananda evre</b><br>II<br>III<br>IV    | 2 (%10)<br>6 (%30)<br>3 (%15) |
| <b>Primer KRT uygulananda T evresi</b><br>T2<br>T3<br>T4         | 3 (%15)<br>5 (%25)<br>3 (%15)  | <b>Nükste KRT uygulananda evre</b><br>II<br>III<br>IV    | 4 (%20)<br>4 (%20)<br>1 (%5)  |

KRT: Kemoradyoterapi, T: Tümör, N: Nod.

Olguların 11'ine (%55) primer, dokuzuna (%45) nükste KRT uygulandı. Primer RT uygulanan olguların klinik T evresine göre dağılımı incelendiğinde, üçünde T2 (%15), üçünde T3a (%15), ikisinde T3b (%10), birinde T4a (%5) ve ikisinde T4b (%10); klinik N evresine göre ise 10'unda N0 (%50), birinde N2 (%5) hastalık saptandı. Nüks sonrası birimize başvuran olguların nüks klinik evreleri ise; dört olgu T2N0 (%20), bir olgu T3aN0 (%5), iki olgu T3bN0 (%10), bir olgu T4aN0 (%5) ve bir olgu T4aN1 (%5) olarak değerlendirildi.

Histolojik incelemede iki olguda grad 2 (%10), sekiz olguda grad 3 (%40), on olguda grad 4 (%50) tümör saptandı.

T3bN0M0 olan bir olguya dış merkezde RT öncesi neoadjuvan 4 kür sisplatin–gemsitabin KT'si, T3bN0M0 olan bir başka olguya yine dış merkezde neoadjuvan 3 kür karboplatin–gemsitabin KT'si, T4aN1M0 olan bir olguya UÜTF Medikal Onkoloji Aaabilim Dalı'nda neoadjuvan 3 kür sisplatin–gemsitabin KT'si, ilk tanısı 2006 yılında konulan ve o dönemde 6 hafta Mitomisin C uygulanan, iki yıl sonra nüks eden ve nüksünde T3bN0M0 mesane kanseri tanısı olan bir olguya neoadjuvan 2 kür cisplatin–gemsitabin KT'si uygulandı.

Radyoterapiye komplet TUR sonrası başlanmıştır. Radyoterapi supin pozisyonda dört alan pelvik kutu tekniği (ön– arka ve iki lateral) ve kişisel bloklar kullanılarak uygulanmıştır. Olgular boş mesane ile simüle edilmiş ve tedaviye alınmıştır. Tedavi planlaması DSS (Multi–Data System International Group) ve XiO V4.40.00.23 (CMS) planlama sistemleri kullanılarak üç boyutlu yapılmıştır. RT alanları primer tümör ve pelvik lenfatikleri içerecek şekilde oluşturulmuştur. Tedavide 6– 15– 25 MV foton enerjisi üreten lineer akseleratör cihazları (Siemens KD2–MD2, Germany) kullanılmıştır. İlk planda ön–arka alanda üst sınır L5–S1 arasında alt sınır ise obturator foramenin altında (mesane boynu ve/veya prostatik üretra tutulumu varsa 1,5 cm daha aşağıda) yan sınırlar ise kemik pelvisin 1,5–2 cm dışında olacak şekilde oluşturulmuştur. Yan alanlarda ön sınır simfisiz pubisin 1 cm önünde arka sınır ise kitlenin en az 1–3 cm arkasında yerleşmiştir. Boost alanı oluşturulurken primer tümör ve tümör yatağı 1,5–2 cm'lik sınırla ön–arka olarak alınmıştır. RT 1,8 Gy'lik fraksiyonlar (fx) ile haftada beş gün ve 45Gy uygulandıktan sonra 21,6 Gy boost dozu verilerek 66,6 Gy'ye ulaşılmıştır. Toplam RT dozunun ortanca değeri 66,6 Gy (sınırlar: 30,6– 66,6 Gy) olarak saptanmıştır.

Eş zamanlı KT'de kullanılan gempitabin standart antiemetiklerle (ondansetron) her pazartesi 30 dakikalık intravenöz infüzyonla RT'den hemen önce uygulanmıştır. Olgulara RT ile eş zamanlı ortanca 6 kür (sınırlar: 3–8 kür) gempitabin verilmiştir.

Radyoterapi sırasında tüm olgular haftalık olarak görülmüş ve fizik muayene, tam kan sayımı ve serum üre–kreatinin ile değerlendirilmiştir. Toksikite değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO=World Health Organisation) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCICTC= National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event) veya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubunun (RTOG= Radiation Therapy Oncology Group) derecelendirmesi kullanılarak yapılmıştır (80).

Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi, RT'den 3 ay sonra sistoskopik olarak yapılmıştır. Toplam 12 olguda histopatolojik cevap değerlendirmesi yapılabilmıştir. Bu olgularda ve sistoskopik değerlendirmeye izin vermeyenlerde aynı zamanda primer tümör, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz açısından regresyon ve progresyon için abdominopelvik BT ile görüntüleme de yapılmıştır. Toplam 14 hastada radyolojik yanıt değerlendirmesi için abdominopelvik BT kullanılmıştır. Daha sonraki takiplerde ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir defa sistoskopik değerlendirme yapılmıştır. Abdominopelvik BT ile görüntüleme ilk 2 yıl boyunca 6 ayda bir, sonra yılda bir defa yapılmıştır. Her değerlendirmede tam kan sayımı, elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını gösteren rutin testlerin sonuçları görülmüştür. Uzak metastazı değerlendirmek için yılda bir kez akciğer X-ray yapılmış ve şüpheli görüntüsü olanlara toraks BT ile görüntüleme yapılmıştır. Semptomatik olanlara ve yüksek riskli olanlara kemik sintigrafisi ve gerektiğinde diğer radyolojik yöntemlerle değerlendirme yapılmıştır.

Histopatolojik değerlendirmede sistoskopide primer tümör bölgesi ve mesanenin diğer yerlerinden yapılan random biyopside tümör olmayanlar tam yanıt kabul edilmiş ve in situ ya da invazif tümör saptananlar persistan hastalık olarak kaydedilmiştir.

Radyolojik değerlendirmede ise Dünya Sağlık rgt'nün kriterlerine göre abdominopelvik BT'de primer tümör kitlesi grntlenmeyenler tam cevap, kitle boyutunda %50'den fazla gerileme olanlar parsiyel cevap, %25'e kadar progresyon veya %50'ye kadar regrese olanlar stabil hastalık ve %25'in üstünde büyüme veya yeni lezyon tayini progresyon olarak kabul edilmiştir (81).

İstatistiksel analizde Windows için SPSS–13,0 (Inc. Rainbow Technologie) paket programı kullanıldı. Sağkalıma etkili prognostik faktörleri değerlendirmede tek değişkenli analizde Kaplan–Meier eğrileri üzerinde log–rank testi uygulandı. Anlamlılık sınırı olarak  $p \leq 0,05$  kabul edildi. İki yıllık beklenen yaşam oranlarının hesaplanmasında da Yaşam Süresi Tabloları kullanıldı.

Prognostik özellikler kişiye, tümöre ve tedaviye ait faktörler olarak incelendi. Kişisel faktörlerden; cinsiyet, yaş ve RT öncesi hemoglobin düzeyinin, tümörle ilgili faktörlerden; primer tümörün T evresi ve gradı, tedaviyle ilgili faktörlerden ise RT öncesi KT uygulanması, RT ve TUR arasında geçen süre, RT sırasında gelişen anemi, eş zamanlı uygulanan toplam gemcitabin kür sayısı, RT sonrası rezidü varlığının genel ve hastalıksız sağkalıma etkileri değerlendirildi.

Genel sağkalım (GSK); histopatolojik tanının konduğu tarihten öldüğü veya son kontrol tarihine kadar olan süre, hastalıksız sağkalım (HSK); tedavi sonrası yapılan kontrol sistoskopi ve histopatolojik değerlendirmede tam cevap veya sistoskopiye kabul etmeyenlerde abdominopelvik BT'de tam cevap olarak değerlendirilip idrar sitolojisinin tümörsüz olduğu günden lokorejyonel veya uzak yineleme saptanana kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir. Nüks ile gelen ve tedavi edilenler için ise HSK için KRT sonrası 2. nükse kadar olan süre değerlendirildi. Hastalığa özgü sağkalım; tanının konduğu tarihten mesane kanseri ya da tedavi komplikasyonlarına bağlı ölüme kadar olan süre olarak tanımlanmıştır.

## BULGULAR

Ortanca izlem süresi 27 ay (sınırlar: 3–49) olup bu süre içinde üç olguda (%15) lokal ve bölgesel yineleme saptandı. Lokorejyonel yinelemeler iki olguda 14. ayda diğer olguda ise 37. ayda meydana gelmiştir ve hepsi yüksek gradlı invazif ürotelyal karsinom histolojisindedir. RT bitiminde tam cevap saptanmayan bir olguya ise RT bitiminden 5 ay sonra radikal sistektomi+ileal loop diversiyonu+lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Uzak metastaz değerlendirmesinde bir olguda akciğer, bir olguda sürrenal+kemik metastazı saptandı. İki olgunun birinde metastaz ve lokorejyonel yinelemenin birlikte olduğu görüldü. Metastazlar bir olguda 9. ayda, diğer olguda 14. ayda görüldü. İzlem süresi içinde on olgu kansere bağlı metabolik yetmezlik, bir olgu intrakranial kanama (tedaviye bağlı kanama diatezi bulgusu olmaksızın), bir olgu ikinci primer pankreas kanseri nedeniyle tetkik edilirken, bir olgu renal yetmezlik nedeniyle kaybedildi.

**Tablo–3:** Genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler.

| Değişken   | Sayı (%)                       | p     | Değişken  | Sayı (%)            | p            |
|--|--------------------------------|-------|---|---------------------|--------------|
| <b>Cins</b><br>Kadın<br>Erkek                          | 2 (%10)<br>18 (%90)            | 0,092 | <b>RT öncesi Hb düzeyi</b><br>12gr/dl altı<br>12gr/dl ve üstü | 8 (%40)<br>12 (%60) | 0,853        |
| <b>Evre</b><br>T2<br>T3–4                              | 7 (%35)<br>13 (%65)            | 0,059 | <b>RT sırasında anemi</b><br>Gelişen<br>Gelişmeyen            | 14 (%70)<br>6 (%30) | 0,217        |
| <b>Grad</b><br>2<br>3<br>4                             | 2 (%10)<br>8 (%40)<br>10 (%50) | 0,973 | <b>Eş zamanlı KT sayısı</b><br>6 kür altı<br>6 kür ve üstü    | 4 (%20)<br>16 (%80) | 0,931        |
| <b>RT öncesi KT</b><br>Alan<br>Almayan                 | 4 (%20)<br>16 (%80)            | 0,713 | <b>RT sonrası nüks</b><br>Var<br>Yok                          | 3 (%15)<br>17 (%85) | 0,825        |
| <b>TUR– RT arası süre</b><br>3 ay altı<br>3 ay ve üstü | 9 (%45)<br>11 (%55)            | 0,918 | <b>RT sonrası metastaz</b><br>Var<br>Yok                      | 2 (%10)<br>18 (%90) | <b>0,036</b> |

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, TUR: Transüretal rezeksiyon, Hb: Hemoglobin.



Çalışmamızda genel sağkalımın median değeri  $35 \pm 8,2$  ay (%95 CI: 18,75–51,24 ay), tedavi sonrası rezidü hastalığı olmayan 14 olgu üzerinden yapılan değerlendirmede hastalıksız sağkalımın ortalama değeri  $37,05 \pm 4,44$  ay (%95CI: 28,34–45,75 ay) olup, iki yıllık GSK ve HSK oranı % 71 olarak bulundu.

Kaplan–Meier yöntemi log–rank testi kullanılarak genel, hastalıksız ve hastalığa özgü sağkalım üzerine etkili olabilecek prognostik faktörler de incelendi. RT sonrası metastaz saptanmasının GSK'ı anlamlı olarak ( $p=0,036$ ) düşürdüğü saptandı. Diğer prognostik faktörler  $p \geq 0,05$  bulunarak istatistiksel anlamlı bir değere ulaşamadı (Tablo–3).

Tedavi boyunca gelişen akut toksisiteler incelendiğinde 10 (%50) olguda yüksek gradlı (G) hematolojik toksisite (iki olguda G3 lökopeni ve G3 trombositopeni, iki olguda G3 trombositopeni, iki olguda G4 trombositopeni, iki olguda G3 lökopeni, iki olguda G3 anemi) geliştiği görüldü. Gastrointestinal yan etkiler ayrıntılı incelendiğinde ise daha çok G1–2 olmak üzere diyare ve proktit geliştiği [üç olguda G3 (%15), on olguda G2 (%50), iki olguda G1 (%10) diyare, altı olguda G2 (%30), dört olguda G1 (%20) proktit] saptandı. Bunun dışında üç olguda (%15) antibiyoterapi ile tedavi edilen idrar yolu enfeksiyonu meydana geldi. Tedaviye bağlı gelişen akut toksisiteler Tablo–4'te verildi.

Grade 2 anemisi olan bir olguda RT'nin 3. haftasında, G3 trombositopenisi olan bir olguda da RT'nin 4. haftasında %25 doz modifikasyonu yapılmıştır. Bir olguda RT sırasında persistan G3 diare gelişmesi nedeniyle 50,4 Gy'de, bir olguda da meningoensefalit gelişmesi nedeniyle tedavi 55,8 Gy'de sonlandırıldı. Bir olgu da sebebi açıklanamayan şiddetli karın ağrısı nedeniyle RT'ye 30,6 Gy'den sonra devam etmek istemedi. Bu olgulara RT uygulandığı sürece eş zamanlı KT düzenli olarak verildi. Bir olguda G2 lökopeni nedeniyle 2. haftada ve G3 trombositopeni nedeniyle 4. haftada, bir olguda G2 lökopeni nedeniyle 4. haftada, bir olguda G4 trombositopeni nedeniyle 5. haftada, bir olguda G3 lökopeni nedeniyle 4. haftada, bir olguda G2 lökopeni nedeniyle 2. haftada, bir olguda ciddi idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle 4. haftada, bir olguda G2 trombositopeni nedeniyle 3.haftada, bir olguda idrar yolu enfeksiyonu

nedeniyle 2. haftada ve G3 lökopeni nedeniyle 5. haftada, bir olguda G2 lökopeni nedeniyle 2. haftada ve G3 trombositopeni nedeniyle 5. haftada eş zamanlı KT uygulanmadı. Bir olguda eritrosit süspansiyonu ile tedaviye rağmen düzelmeyen derin anemi nedeniyle 5. KT'den sonra, aynı nedenle bir olguda da 4. KT'den sonra, bir olguda da ilk hafta G4 trombositopeni nedeniyle sonrasında hastanın maddi problemleri nedeniyle 3. KT'den sonra eş zamanlı gemsitabin verilemedi.

**Tablo-4:** Kemoradyoterapiye bağlı akut toksisiteler:

| <b>Akut Toksikite Tipi</b>          | <b>N(%)</b>                    | <b>Akut Toksikite Tipi</b>    | <b>N(%)</b>                   |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| I-Hematolojik:                      |                                | b)Alt GIS:                    |                               |
| Anemi: Grad 1/2<br>Grad 3/4         | 2/10 (%10/%50)<br>2/0 (%10/0)  | Proktit: Grad 1/2<br>Grad 3/4 | 4/6 (%20/%30)<br>0            |
| Lökopeni: Grad 1/2<br>Grad 3/4      | 4/8 (%20/%40)<br>4/0 (%20/0)   | Diyare: Grad 1/2<br>Grad 3/4  | 2/10 (%10/%50)<br>3/0 (%15/0) |
| Trombositopeni:Grad 1/2<br>Grad 3/4 | 2/3 (%10/%15)<br>4/2 (%20/%10) | III-Genitoüriner              |                               |
| II-Gastrointestinal:                |                                | İdrar yolu enfeksiyonu        | 3 (%15)                       |
| a)Üst GIS:                          |                                | IV-Dermatolojik               |                               |
| Emezis: Grad 1/2<br>Grad 3/4        | 0/3 (0/%15)<br>0               | Eritem: Grad 1/2<br>Grad 3/4  | 0/3 (0/%15)<br>0              |

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada her yıl yaklaşık 260,000 kişi yeni mesane kanseri tanısı almaktadır. İnsidansı yaşla birlikte artmakta olup sıklıkla kasa invaze olmayan tümörle karşılaşılmaktadır. Olguların yaklaşık %20–40'ında ilk başvuruda ya da hastalığın seyri sırasında kasa invaze hastalık görülmektedir. Kasa invaze mesane tümörünün tedavisinde radikal sistektomi halen standart tedavi olarak önerilmektedir (19, 82). Ancak yaşı veya tıbbi özellikleri nedeniyle radikal cerrahiye uygun olmayan olgularda RT tercih edilmektedir (83). Son iki dekattır TUR sonrası RT ve eş zamanlı KT'den oluşan organ koruyucu kombine yaklaşım invazif mesane tümörlerinin tedavisinde daha fazla önerilmekte ve sistektomi seçeneği yanıtızsız olgulara saklanmaktadır (28).

Mesane koruyucu tedavilerin etkinliğini anlayabilmek için bu yaklaşımı radikal sistektomi ile karşılaştıran prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak randomizasyon sırasında mesane korunması yerine sistektomi kabul edilemeyeceği için böyle bir randomizasyon mümkün değildir. Stein ve ark. (19)'nın 1054 olguda radikal sistektomi ile elde ettikleri sonuçları yayınladıkları çalışmasında 5 yıllık HSK ve GSK oranları %68 ve %66 iken 10 yıllık oranlar sırasıyla %60 ve %43 olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmaya alınan olguların %20 (n=213)'sinin kasa invaze olmayan tümöre (T0, Ta, Tis) sahip olduğunu, 108 olguya (%10) radikal sistektomiye ek olarak RT, 272 olguya (%20) da KT uygulanmış olduğu görülmektedir. Alt grup analizleri yapıldığında ise kas invazif (T2 ve T3a), lenf nodu tutulumu olmayan olgularda 5 yıllık HSK oranları sırasıyla %89 ve %87; 10 yıllık HSK oranları ise %78 ve %76'dır. Mesane dışına uzanım varlığında (T3bN0, T4N0) ise 5 yıllık HSK sırasıyla %62 ve %50 iken 10 yıllık HSK oranları %61 ve %45'tir. Madersbacher ve ark (84)'nin çalışmasında 1985–2000 yılları arasında radikal sistektomi yapılan 507 olgu değerlendirilmiş; 5 yıllık HSK ve GSK oranları %62 ve %59, 10 yıllık HSK ve GSK oranları ise %50 ve %37 olarak bildirilmiştir. Organa sınırlı–lenf nodu

tutulumu olmayan olgularda (n=217;≤T2N0) 5 yıllık HSK ve GSK oranları %73 ve %62 iken mesane dışına uzanım varlığında (n=166;>T2N0) bu oranlar sırasıyla %56 ve %49'dur. 2002 yılında yayınlanan Cochrane analizinde preoperatif RT ve radikal sistektomi ile küratif RT'yi karşılaştıran 3 randomize çalışmanın sonuçları irdelenmiştir. Ortalama 3 ve 5 yıllık GSK oranları cerrahi kolunda %45 ve %36, RT kolunda ise sırasıyla %28 ve %20 olarak bulunmuştur. Bu analizde kas invazif mesane kanserinin tedavisinde radikal cerrahi ile sağkalım avantajı saptanmış olsa da sadece 3 çalışmanın analiz edildiği ve olguların çoğunun planlanan tedaviyi alamadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (85). Çalışmamızda izlem süresi kısa olduğu için 2 yıllık analizler yapılabilmemiş ve HSK ve GSK oranları %71 olarak bulunmuştur. Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle alt grup analizi yapılamamıştır. Radikal sistektomi serilerinde evrelemenin cerrahi sonrası patolojik evreleme olarak yapılmasına karşılık bizim çalışmamızda ve diğer organ koruyucu tedavi serilerinde klinik olarak evreleme yapıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik evrelemede kas tabakası içinde tümör yayılımı tam değerlendirilemediğinden gerçeğin altında evreleme yapılabilmektedir.

Radyoterapiyi KT ile kombine eden çalışmalarda eş zamanlı KT olarak tek başına veya 5-Fluorourasil ile kombine şekilde sisplatin kullanılmıştır. 1980'li yıllarda RTOG ve MGH'da yapılan ve T2-4 hastaları içeren çalışmalarda TUR sonrası sisplatin bazlı KRT ile %61-78 tam cevap oranları, %48-62 5 yıllık genel sağkalım oranları ve %40-44 mesane intakt sağkalım elde edilmiştir. (49-54). 2002 yılında Shipley ve ark (55)'nin yayınladığı çalışmada mesane koruyucu tedavi uygulanan 190 olgunun uzun dönem sonuçları bildirilmiştir. Klinik T2-4a olan olgulara TUR sonrası RT ile eş zamanlı sisplatin KT'si uygulanmıştır. Beş ve 10 yıllık GSK oranları %54 ve %36 olarak saptanmıştır. T evresine göre alt grup analizleri yapıldığında da evre arttıkça sağkalım oranlarının radikal sistektomi serilerinde olduğu gibi düştüğü görülmüştür (5 ve 10 yıllık GSK; T2'de %62 ve %41, T3-4a'da %47 ve %31).

Benzer klinik ve patolojik evredeki olgularda mesane koruyucu yaklaşım ile 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının radikal sistektomi serileri ile karşılaştırılabilir olması nedeniyle de bu yaklaşım tercih edilen bir tedavi şekli olmuştur. Ancak sisplatinin nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite, emezis gibi yan etkilerinin olması yeni kemoterapötik ajanların RT ile eş zamanlı kullanımını gündeme getirmiştir.

Gemsitabin DNA sentezini inhibe eden bir nükleozid analogudur. Faz I–III çalışmalarda lokal ileri ve metastatik transizyonel hücreli karsinomlu mesane kanserli hastalarda rolü araştırılmış ve klinik aktivitesinin iyi, toksisite profilinin de düşük olduğu görülerek (70, 71) RT ile eş zamanlı kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Caffo ve ark. (76)'nın yaptığı Faz I çalışmada T2–4 16 olguya maksimum TUR sonrası 6 haftada 54 Gy (küçük pelvise 36 Gy sonrası tümör lojuna 18 Gy boostla toplam 54 Gy) RT uygulanmıştır. Eş zamanlı KT olarak RT'nin 1. ve 22. gününde 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ve RT'nin 1., 8., 15., 22., 29., 36. günlerinde gemsitabin verilmiştir. Gemsitabin için maksimum tolerans dozunun belirlenmesinin hedeflendiği çalışmada 200 mg/m<sup>2</sup>/hf'dan başlayarak 500 mg/m<sup>2</sup>/hf'ya kadar doz titrasyonu yapılmıştır. Gemsitabinin 200–400 mg/m<sup>2</sup>/hf uygulamasında doz sınırlayıcı toksisite saptanmamıştır. Ancak 500 mg/m<sup>2</sup>/hf uygulamasında bir olguda intestinal perforasyon, bir olguda da tedavi edilmeyen G3 diyare sonrası ani ölüm saptanmış ve maksimum tolerans dozu olarak haftalık 400 mg/m<sup>2</sup> belirlenmiştir. Cevap değerlendirmesinde 15 olgunun sistoskopik olarak hastaliksız oldukları görülmüştür.

Lokal ileri evre mesane kanserli hastalarda hipofraksiyone RT ile eş zamanlı haftalık gemsitabin uygulaması ile maksimum tolerans dozunun belirlenmesinin amaçlandığı Sangar ve ark (77)'nin Faz I çalışmasında toplam sekiz hasta değerlendirilmiştir. RT 4 haftada 52,5 Gy/20 fx olarak tüm mesaneyi (tümör içeren duvarı 2 cm sınırla) kapsayacak şekilde uygulanmıştır. Haftalık gemsitabin uygulamasına 100 mg/m<sup>2</sup> ile başlanmış ve 50 mg/m<sup>2</sup>'lik doz artışları hedeflenmiştir. Sekiz hasta RT'yi, 6 hasta KRT'yi tamamlayabilmiştir. 150 mg/m<sup>2</sup>

uygulamasında iki olguda G3 toksisite (birinde G3 diyare, diğesinde G3 üriner semptomlar) saptanmış ve bu doz maksimum tolerans dozu olarak belirlenmiştir. Yedi hastada (%87.5) tam cevap saptanmıştır ve ortalama 19,5 aylık takipte olguların tümü hastaliksız olarak izlenmiştir. Maksimum tolerans dozunun Santa Chiara deneyiminden daha düşük olmasının birkaç sebebi vardır. İlk olarak Caffo ve ark (76)'nın çalışmasında doz sınırlayıcı toksisite olarak G4 hematolojik ve nonhematolojik toksisite varlığı alınmıştır. Ancak Sangar ve ark (77)'nin çalışmasında G3 toksisite varlığı doz sınırlayıcı olarak belirlenmiştir. Ayrıca Caffo ve ark (76)'nin çalışmasında olguların %60'ında hematopoetik büyüme faktörleri (GM-CSF) kullanılmıştır. Sangar ve ark (77) ise çalışmalarında GM-CSF kullanmamışlardır. Sangar ve ark (77)'nin çalışmasında 32 kür uygulamasının sadece 3'ü yapılmamıştır ancak Caffo ve ark (76) sık sık bu uygulamaya başvurmuştur. En önemlisi Caffo ve ark (76)'nin çalışmasında RT 30 fx'da 1,8 Gy'lik fraksiyon dozu ile toplam 54 Gy küçük pelvise uygulanmıştır. Sangar ve ark (77) ise daha küçük volüme (tüm mesane) hipofraksiyone olarak 2 Gy'lik fraksiyon dozu ile toplam 52,5 Gy vermişlerdir.

Michigan Üniversitesi'nde Kent ve ark.'nın (78) yaptığı Faz I çalışmada RT ile eş zamanlı haftada iki kez uygulamada gemitabinin maksimum tolerans dozunun belirlenmesi hedeflenmiştir. Lokal ileri evre olan 24 mesane kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada maksimum TUR sonrası 2 Gy/fx dozu ile 6 haftada toplam 66 Gy RT (mesane ve varolan ekstraselüler tümör yayılımı 1 cm sınırla gros tümör volümü olarak belirlenmiştir) ile eş zamanlı gemitabin uygulanmıştır. Başlangıç dozu olarak 10 mg/m<sup>2</sup> (haftada iki kez) belirlenmiş ve 20, 27, 30, 33 mg/m<sup>2</sup> olarak doz artışına gidilmiştir. Yirmiüç olgu toksisite ve cevap açısından değerlendirilmiş ve 20 mg/m<sup>2</sup> uygulamasında bir olguda G3 karaciğer transaminazlarında artış, 30 mg/m<sup>2</sup> uygulamasında da iki olguda G3 transaminaz artışı ve bir olguda prerenal azotemi ve asteni ile sonuçlanan dehidratasyon saptanmıştır. Bu çalışmada maksimum tolerans dozu 27 mg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir. Kırk üç aylık izlemde 15 (%65) olgunun hastaliksız olarak hayatta olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda bu çalışmaların ışığında RT ile eş zamanlı gemsitabin dozu haftalık 350 mg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların çoğunun (13 olgu) klinik T3–4 olgular olması ve bu hasta popülasyonunda nod pozitifliği oranının %46'larda olması nedeniyle RT primer tümör ve pelvik lenfatikleri içerecek şekilde toplam 66.6 Gy uygulanmıştır. İki olguda G3 anemi, dört olguda G3 lökopeni, dört olguda G3 trombositopeni, iki olguda G4 trombositopeni, üç olguda G3 diyare saptanmıştır. RT sırasındaki yan etkilerin diğer çalışmalardan daha fazla olmasının nedeni bu çalışmaların daha çok maksimum tolerans dozunu belirlemeye yönelik çalışmalar olmasından dolayı yan etkilerin saptanmasından sonra bir önceki doz seviyesine inilmesidir. Ayrıca diğer çalışmalarda RT sadece küçük pelvise veya mesane lojuna uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise primer tümör ve pelvik lenf nodlarını kapsayacak şekilde uygulanmıştır. RT sahasının geniş olması da yan etkilerin artmasında bir faktör olarak düşünülmüştür.

Oh ve ark (79) 2009 yılında Kent ve ark (78)'nin yaptığı çalışmanın uzun dönem sonuçlarını yayınlamışlar ve ortanca 5,6 yıllık takipte tümü klinik evre T2 olan 23 değerlendirilebilir olgunun 7'sinde (%30) radikal sistektomi (n=5) veya intravesikal tedavi (n=2) ile tedavi edilen lokorejyonel başarısızlık saptamışlardır. Lokal başarısızlıkların 4'ü tedavinin tamamlanmasından 5 yıldan sonra meydana gelmiştir. Lokal başarısızlıkların çoğu (n=6) noninvasif olarak bildirilmiştir. On olguda (%43) nüksüz ve mesane intakt sonuç elde edilmiştir. Beş yıllık mesane intakt sağkalım %62, GSK %76 ve hastalığa özgü sağkalım %82 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda tedavi sonrası cevap değerlendirmesi yapılabilen 15 olgunun 14'ünde (% 93,3) tam cevap saptanmıştır. Ortanca 27 aylık izlemde 3 olguda (%20) lokal başarısızlık, iki olguda (%13,3) uzak yineleme görülmüştür. İki yıllık GSK %71 ve HSK oranları %71 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olguların çoğu [13 olgu (%65)] klinik T3–4 olgulardır ve KRT sonrası yapılan değerlendirmede yüksek tam cevap oranı (%93,3) saptanmış olmasına karşılık 2

yıllık HSK ve GSK oranlarının buna bağlı olarak Oh ve ark (79)'nin çalışmasına yakın olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak;

1) alışmamızda on olguda (%50) yüksek gradlı hematolojik toksisite ve olguda (%15) da G3 hematolojik olmayan toksisite gözlenmesi

2) Ciddi toksisite (persistan G3 diare) nedeniyle sadece bir olgunun tedaviyi tamamlamadan (KRT'nin altıncı haftasında) ve

3) Sadece üç (%15) olguda lokorejyonel başarısızlık ve iki (%10) olguda uzak yineleme saptanması nedeniyle lokal ileri evre mesane kanserinin eş zamanlı KRT'sinde gemitabin kullanımı etkin ve tolere edilebilir bir tedavi olarak değerlendirilebilir.

Halen etkinliği araştırılmaya devam edilen bu üçlü tedavi yöntemi, radikal sistektomi ve üriner diversiyona alternatif bir tedavi arayanlara veya radika sistektomiye tıbben uygun olmayanlara olduğu kadar iyi seçilmiş olgularda organ koruyucu bir yöntem olarak dşnlmelidir. Ancak etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için hasta profilinin daha homojen olduğu fazla hasta sayılı ve yeterli izlem süresi içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106–30.
2. Gloecker LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2003; 8:541–52.
3. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995–96). *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2–9.
4. Bozkırlı İ. Yeni üroloji. Ankara: Gazi Üniversitesi Yayını; 1987. 11.
5. Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs, Lyon, France. *IARC Pres* 2004; 90–157.
6. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Familial and enviromental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985;35:703–6.
7. Zeeger MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630–9.
8. Cole P, Hoover R, Friedel GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972;29:1250–60.
9. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998;77:1186–9.
10. O’Keane JC. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclofosfamide. *N Engl J Med* 1988;319:871.
11. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398–406.
12. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119:510–5.
13. Sobin DH, Witteking CH. TNM classification of malignant tumours. 6th edition New York: Wiley–Liss; 2002.
14. Micheli A, Mariotto A, Rossi AG, Gatta G, Muti P. The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2271–8.
15. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle–invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: Pognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 267–77.
16. Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 678–86.

17. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1129–38.
18. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979; 43: 2532–9.
19. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.
20. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en block pelvic lymphadenectomy: Concept of lymph node density. *J Urol* 2003; 170: 35–41.
21. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2564–9.
22. Matos T, Cufer T, Cervek J, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 403–9.
23. Cole JP, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 331–40.
24. Chan RC, Johnson DE. Integrated therapy for invasive bladder carcinoma: Experience with 108 patients. *Urology* 1978; 12: 549–52.
25. Herr HW, Shipley WU, Bajorin DF. Cancer of the bladder. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenbery SA (Eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1396.
26. Hussain SA, James ND. The systematic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 489–97.
27. Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1983;1: 4–10.
28. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994; 74: 2819–27.
29. Qureshi KN, Griffiths TRL, Robinson MC, et al. Combined p21WAF1/CIP1 and p53 overexpression predict improved survival in muscle-invasive bladder cancer treated by radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1234–40.
30. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: A conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 173–8.
31. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing

- treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 121–7.
32. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 373–8.
  33. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1303–9.
  34. Skinner D, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 279–84.
  35. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of non organ-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153: 47–52.
  36. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, et al. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 41–9.
  37. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 1991;145:45–50.
  38. Waehre H, Ous S, Klewmark B, et al. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Cancer* 1993;72:3044–51.
  39. Caffo O, Fellin F, Graffer U, Luciani L. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma: A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer* 1998;78: 1089–97.
  40. Shipley WU, Kaufman DS, McDougal WS, et al. Cancer of the bladder, ureter and renal pelvis. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005:1168–92.
  41. Darendeliler ME. İnvaziv mesane kanserlerinde organ koruyucu tedavi-radyokemoterapi. Özen H, Türkeri L (Editör) *Üroonkoloji Kitabı*. 1. Basım. Ankara: HÜ Hastaneleri Basımevi; 2007;336–45.
  42. Salminen E. External beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. An analysis of results in 203 patients. *Acta Oncol* 1990; 29: 909–14.
  43. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, et al. Bladder cancer: Long term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol* 1991;3:155–161.
  44. Srougi M, Simon SD. Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer: A 5-year follow-up. *J Urol* 1994;151:593–7.

45. Stenberg CN, Raghaven D, Ohi Y, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in advanced disease—what are the effects on survival and prognosis? *Int J Urol* 1995; 2(Suppl 2): 76–88.
46. Angulo JC, Sanchez–Chapado M, Lopez JI, Flores N. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: Multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol* 1996;155:1897–1902.
47. Coppin C, Gospodarowicz M, Tannock I, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and pre–operative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996;14:2901–7.
48. Rödel C, Grabenbayer GG, Kühn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061–71.
49. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022–9.
50. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, 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.
51. Tester W, Porter A, Asbell S, 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.
52. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of RTOG phase II trial 88–02. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119–25.
53. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89–03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576–83.
54. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle–invading bladder cancer of RTOG 95–06:phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5–FU followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5:471–6.
55. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long–term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62–8.
56. Dunst J, Sauer R, Scrott K, et al. Organ sparing treatment of advanced bladder cancer: 10 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 261–6.

57. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivates compared to radiotherapy alone in organ sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121–7.
58. Rödel C, Grabenbayer GG, Kühn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061–71.
59. Storniolo AM, Allerheiligen SRB, Pearce H. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997;24:2–7.
60. Peters GJ, Ruiz van Haperen VWT, Bergman AM, et al. Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanism of resistance. *Semin Oncol* 1996; 23: 16–24.
61. Latz D, Fleckenstein K, Eble M, et al. Radiosensitizing potential of gemcitabine(2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine) within the cell cycle in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 875–82.
62. Doyle TH, Mornex F, McKenna G. The clinical implications of gemcitabine radiosensitization. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 226–8.
63. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Hertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2,2-difluoro-2-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:867–72.
64. Shewach DS, Hahn TM, Chang E, Hertel LW, Lawrence TS. Metabolism of 2,2-difluoro-2-deoxycytidine and radiation sensitisation of human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1994; 54: 3218–23.
65. Mason KA, Milas L, Hunter NR, et al. Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1125–35.
66. Pacini S, Milano F, Pinzani P, et al. Effects of gemcitabine in normal and transformed human lung cultures: Cytotoxicity and increase in radiation sensitivity. *Tumori* 1999;85:503–7.
67. Fields MT, Eisbruch A, Normolle D, et al. Radiosensitization produced in vivo by once vs twice weekly 2,2-difluoro-2deoxycytidine (gemcitabine). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 785–91.
68. Robinson BW, Shewach DS. Radiosensitization by gemcitabine in p53 wild-type and mutant MCF-7 breast carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2581–9.
69. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, et al. Inhibition of Ribonucleotide Reduction in Ccrf-Cem Cells By 2',2'-Difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990; 38: 567–72.
70. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, Phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068–77.
71. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3394–8.

72. Poggi MM, Kroog GS, Russo A, et al. Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 670–6.
73. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized Phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non–small–cell lung cancer: Cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191–8.
74. Eisbruch A, Shewach DS, Bradford CR, et al. Radiation concurrent with gemcitabine for locally advanced head and neck cancer: a phase I trial and intracellular drug incorporation study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 792–9.
75. Suh WW, Schott AF, Hayman JA, et al. A phase I dose escalation trial of gemcitabine with radiotherapy for breast cancer in the treatment of unresectable chest wall recurrences. *Beast J* 2004; 10: 204–10.
76. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al. Phase I study of gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1310–6.
77. Sangar VK, McBain CA, Lyons J, et al. Phase study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 420–5.
78. Kent E, Sandler H, Montie J, et al. Combined–modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: Results of a Phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2540–5.
79. Oh K, Soto D, Smith D, et al. Combined–modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long– term results of a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 511–7.
80. National Cancer Intitute Common Terminology Criteria v3.0 (CTCAE), 2006. (<http://ctep.cancer.gov>).
81. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No:48; 1979.
82. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy–Technical considerations male and female patients. *EAU Update Series* 2005; 3: 138–46.
83. Salminen E. External beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. An analysis of results in 203 patients. *Acta Oncol* 1990; 29: 909–14.
84. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today–a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690–6.
85. Shelley M, Barber J, Wilt T, Mason M. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalıőmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baőta sayın hocam Doç. Dr. Lũtfi Őzkan'a, tez danıőmanım Yard. Doç. Dr. Meral Kurt'a, çalıőmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaő'a, Yard. Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, Uzm. Dr. Candan DemirŐz'e, değerli asistan arkadaőlarıma, bŐlũmũmũz çalıőanlarına, beni her zaman destekleyen aileme teőekkũr ediyorum.

## ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bulgaristan'ın Rusçuk şehrinde doğdum. 1989 yılında Türkiye'ye göç ettikten sonra Bursa'ya yerleştim. İlkokul 3. sınıfı Bulgaristan'da tamamladıktan sonra eğitimime Türkiye'de devam ettim. İlkokulu Sakarya İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Bursa Hürriyet Lisesi'nde, lise öğrenimimi ise Bursa Erkek Lisesi–Yabancı Dil Ağırlıklı Bölümü'nde tamamladım. 1998 yılında İzmir'deki Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi almaya hak kazandıktan sonra 2004 yılında mezun oldum. 2004 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda başarılı olarak 08.11.2004'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime başladım. Halen buradaki işime devam etmekteyim.